

DI RENZO
GERLI

OSTETRICIA E GINECOLOGIA
"ON THE ROAD"

Verduci
Editore

GIAN CARLO DI RENZO - SANDRO GERLI

OSTETRICIA E GINECOLOGIA "ON THE ROAD"

PRONTO SOCCORSO - AMBULATORIO - CORSIA



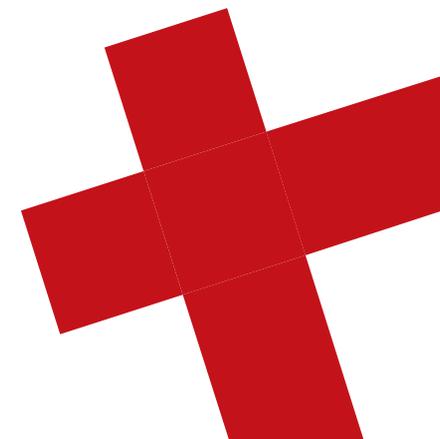
www.msd-italia.it
www.contattamsd.it
info@contattamsd.it
www.univadis.it

codice: WOMN-1046764-0000-MLT-OB-07/2017



www.verduci.it

Verduci Editore

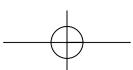


OSTETRICIA E GINECOLOGIA
"ON THE ROAD"

Servizio scientifico offerto da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze dell'autore e non necessariamente quelli della MSD Italia S.r.l.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.



GIAN CARLO DI RENZO
SANDRO GERLI

OSTETRICIA E GINECOLOGIA
"ON THE ROAD"

PRONTO SOCCORSO - AMBULATORIO - CORSIA

Verduci Editore

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o trasmessa in alcuna forma o con alcun mezzo, compresa la registrazione o le fotocopie, senza il permesso scritto dell'Editore.

Copyright © 2012 Verduci Editore - Roma
Via Gregorio VII, 186 - Tel. 06.393.752.24 (r.a.) - Fax 06.63.85.672
E-mail: info@verduci.it - <http://www.verduci.it>

Stampato da digitale digitale, Roma

ISBN 88-7620-858-5

ISBN 978-88-7620-858-4

Nota: la medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente gli orizzonti della nostra conoscenza. Questo libro fa riferimento in modo necessariamente succinto a dosi e modalità di somministrazione di farmaci, in stretto accordo con le conoscenze correnti al momento della produzione del libro. Nonostante ciò, a chi ne faccia uso è richiesto di controllare attentamente le schede tecniche che accompagnano i singoli farmaci per stabilire, sotto la propria responsabilità, gli schemi posologici e valutarne le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

Pur garantendo la massima cura nell'aggiornamento e nella correzione delle bozze, l'autore e l'editore declinano ogni responsabilità per errori od omissioni nonché per l'esito di trattamenti.

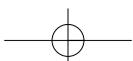
Direttore di redazione:

Gianni Lombardi

Grafica:

Raffaella Brandia, Fabio Zangrando

Alle Nostre Famiglie



Autori

GIAN CARLO DI RENZO
SANDRO GERLI

Coautori

GABRIELA BAIOCCHI
LILIANA BURNELLI
GRAZIANO CLERICI

Collaboratori

ELEONORA BRILLO
ALESSANDRO FAVILLI
GIUSY PORCARO
ELISABETTA TORLONE

S.C. di Clinica Ostetrica e Ginecologica
Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione
Università degli Studi, Perugia

Prefazione

Questo volumetto è essenzialmente dedicato ai dirigenti medici, ai medici in formazione, alle ostetriche e allieve ostetriche e a tutti coloro che, in campo ostetrico-ginecologico, affrontano quotidianamente la corsa o la pratica ambulatoriale, sia essa di routine o di pronto soccorso.

Gli argomenti trattati, infatti, sono legati alle tematiche più essenziali e ai problemi che più frequentemente si presentano a chi opera nell'ambito dell'ostetricia e della ginecologia.

Possiamo affermare che questo manuale è il frutto dell'attività assistenziale e di ricerca di quanti da anni svolgono la loro preziosa e continua attività presso il Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione e la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università degli Studi di Perugia.

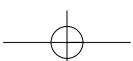
Nelle diverse sezioni sono compresi tutti i principali aspetti della specificità ostetrico-ginecologica e cioè, la medicina materno-fetale, la medicina della riproduzione, l'oncologia ginecologica, l'uroginecologia, la contraccezione, le patologie infettive ginecologiche e la ginecologia medica.

In ciascun capitolo, inoltre, si focalizza un problema specifico, illustrando in maniera sintetica algoritmi diagnostici, diagnosi differenziale e suggerimenti terapeutici e di management.

Riteniamo che, nella quotidiana pratica clinica e ambulatoriale, possa essere utile disporre di un testo come questo, opportunamente studiato in formato tascabile, per essere praticamente consultabile in qualsiasi momento, non solo da chi svolge in prima persona la pratica ostetrico-ginecologica ma, per alcuni aspetti multidisciplinari e di frequente riscontro, anche dal medico di famiglia, dall'internista, dal pediatra-neonatologo e dall'anestesista-rianimatore.

Speriamo, semplicemente, che sia di utilità per la cura delle nostre e vostre pazienti!

*Gian Carlo Di Renzo
Sandro Gerli*



Indice

1. Indice delle principali abbreviazioni	1
--	---

SEZ I - OSTETRICIA

ASSISTENZA ANTEPARTUM

2. Modificazioni fisiologiche in gravidanza	5
3. Esami prenatali	7
4. Parto pretermine	11
5. Rottura prematura delle membrane (PROM)	16
6. Preeclampsia ed eclampsia	18
7. Ipertensione cronica	22
8. Isoimmunizzazione	24
9. Idrope fetale non immune	27
10. Gravidanza multipla	29
11. Difetto di crescita intrauterina	32
12. Infezioni congenite	34
13. Emorragie del terzo trimestre	40
14. Aborto	43
15. Gravidanza ectopica	45
16. Morte fetale	48
17. Teratogeni	50
18. Iperemesi in gravidanza	53
19. Trauma in gravidanza	55

COMPLICAZIONI MEDICHE IN GRAVIDANZA

20. Asma	57
21. Diabete mellito	64
22. Malattie della tiroide	71
23. Malattia da virus umano	75
dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)	
24. Infezioni del tratto urinario	80

ASSISTENZA INTRAPARTUM

25. Il travaglio e il parto fisiologici	83
26. Il monitoraggio fetale intrapartum	89
27. Induzione e stimolazione del travaglio di parto	93

X	Indice	
28.	Distocia	96
29.	Presentazioni anomale	98
30.	Complicazioni intrapartum	103
31.	Parti operativi vaginali	106
32.	Anestesia ostetrica	108
	POST-PARTUM	
33.	Infezione postpartum	111
34.	Disordini psichiatrici postpartum	114
35.	Emorragia postpartum	116
	ULTRASUONI E GENETICA	
36.	Ecografia	119
37.	Genetica	123
38.	Diagnosi prenatale	126
39.	Anomalie fetali	130

SEZ II - GINECOLOGIA

	MEDICA E CHIRURGICA	
40.	Soluzioni di emergenza	133
41.	Valutazione preoperatoria	136
42.	Principi di chirurgia ginecologica	141
43.	Complicanze postoperatorie	143
44.	Sanguinamenti uterini anomali	146
45.	Dolore pelvico acuto	151
46.	Dismenorrea	154
47.	Dolore pelvico cronico	156
48.	Leiomioma	159
49.	Endometriosi	161
50.	Difetti mulleriani	165
51.	Patologie della vulva	166
52.	Abusi sessuali	168
	MALATTIE GINECOLOGICHE INFETTIVE	
53.	Vulvovaginiti	171
54.	Cervicite	174
55.	Malattia infiammatoria pelvica (PID)	176
56.	Malattie sessualmente trasmesse	179
	CONTRACCEZIONE	
57.	Contracezione orale	185
58.	Contracezione d'emergenza	190
59.	Contracezione con metodi di barriera	191

Indice

XI

60. Metodi contraccettivi di lunga durata (rilascio prolungato).....	192
61. Dispositivi intrauterini	194
62. Sterilizzazione	196
ENDOCRINOLOGICA RIPRODUTTIVA	
63. Ciclo mestruale.....	197
64. Pubertà	198
65. Amenorrea	202
66. Irsutismo	206
67. Sindrome dell'ovaio policistico	210
68. Iperprolattinemia.....	213
69. Infertilità.....	217
70. Menopausa.....	223
UROGINECOLOGIA	
71. Incontinenza urinaria	227
72. Prolasso degli organi pelvici.....	231
ONCOLOGIA GINECOLOGICA	
73. Sopravvivenza in ginecologia oncologica	235
74. Chemioterapia.....	237
75. Complicanze della chemioterapia	242
76. Tossicità da radiazioni	247
77. Cancro ovarico epiteliale.....	249
78. Cancro ovarico non epiteliale	255
79. Neoplasia intraepiteliale cervicale.....	258
80. Cancro cervicale	263
81. Iperplasia endometriale	268
82. Cancro uterino	270
83. Sarcoma uterino.....	274
84. Cancro vulvare	276
85. Tumore trofoblastico gestazionale	281
APPENDICI	
A. Cure intensive	287
B. Terapia con emoderivati.....	288
C. Disordini dell'equilibrio acido-base	289
D. Elettroliti.....	293
E. Valori di laboratorio di riferimento	295
F. Tavole di ecografia	297
G. Anticoagulazione.....	302
H. Gravidanza extra uterina: criteri di scelta	305
tra trattamento medico e trattamento chirurgico (Appendice al Capitolo 47)	

1. Indice delle principali abbreviazioni

ABS anticorpi
ACE enzima convertitore dell'angiotensina
ACTH ormone adrenocorticotropo
AFI indice del liquido amniotico
AFP alfa fetoproteina
ANA anticorpi antinucleo
aPTT tempo di tromboplastina parziale attivato
ARDS sindrome da distress respiratorio dell'adulto
AUB sanguinamenti uterini anomali
BMI indice di massa corporea
CAH iperplasia surrenalica congenita
CD4 sottotipo linfocitario anche detto "helper"
CIN neoplasia intraepiteliale cervicale
CMV cytomegalovirus
CO contraccettivi orali
COPD malattia polmonare cronica ostruttiva
CTG cardiotocografia
DHEA deidroepiandrosterone
DHEAS deidroepiandrosterone solfato
DM diabete mellito
DPI diagnosi pre-impianto
DTC diatermocoagulazione
DVT trombosi venosa profonda
ECG elettrocardiogramma
EG età gestazionale
ELISA *Enzyme-linked* immunosorbent assay
ESF elettrodo sullo scalpo fetale
ETV ecografia transvaginale

EV endovena
FANS farmaci antinfiammatori non steroidei
FDA Food and Drug Administration
FDP prodotti di degradazione del fibrinogeno
FEV volume di espirazione forzata
fFN fibronectina fetale
FSH ormone follicolo-stimolante
FTA fluorescent treponema absorption (test per la lue)
GBS streptococco di gruppo B
GDM diabete mellito gestazionale
GE gravidanza ectopica
GFR filtrato glomerulare renale
GnRH ormone che rilascia le gonadotropine
GOT transaminasi glutammico-ossalacetico
GPT transaminasi gluammico-piruvico
Hb emoglobina
HBsAg antigene di superficie del virus dell'epatite B
HBV virus dell'epatite B
hCG gonadotropina corionica umana
HCV-Ab anticorpi anti epatite C
HIV virus dell'immunodeficienza umana
HRT terapia sostitutiva ormonale
HSV virus dell'herpes simplex
Htc ematocrito
IBS sindrome del colon irritabile
ICSI iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo
IgG immunoglobuline G
IgM immunoglobuline M
IM intramuscolo
INR international normalized ratio
IR isterectomia radicale
IUD dispositivo intrauterino
IUGR restrizione di crescita intrauterina
IUP gravidanza intrauterina
LA linfadenectomia
LDH lattico deidrogenasi

1. Indice delle principali abbreviazioni

3

LH ormone luteinizzante
LMWH eparina a basso peso molecolare
LND linfonodi
L-SIL lesione intraepiteliale squamosa di basso grado
MDI iniezioni multiple di insulina/aerosol predosato pressurizzato
MEF morte fetale intrauterina
MFE monitoraggio fetale esterno
MgSO₄ solfato di magnesio
MPF maturità polmonare fetale
MSD diametro medio del sacco gestazionale
MST malattie sessualmente trasmesse
NST non stress test
OCP pillola orale contraccettiva
OD densità ottica
OGTT test da carico orale con glucosio
OHP idrossiprogesterone
OUE orifizio uterino esterno
P-PROM rottura prematura pretermine delle membrane
PA pressione arteriosa
PAMG microglobulina placentare alfa
PAPP-A proteina A plasmatica associata alla gravidanza
PCOS sindrome dell'ovaio policistico
PCR reazione a catena della polimerasi
PID malattia infiammatoria pelvica
PIGF fattore di inibizione della crescita placentare
PRL prolattina
PROM rottura prematura delle membrane
PT tempo di protrombina
PTL travaglio pretermine
PTT tempo di tromboplastina parziale
PTU propiltiouracile
RDS sindrome da distress respiratorio
Rh fattore Rhesus
RNA acido ribonucleico
RPR reazione rapida alla reagina plasmatica (test per la lue)
Rx radiografia

SHBG globulina legante l'ormone sessuale
SNC sistema nervoso centrale
SOB salpingo-ovariectomia bilaterale
SOU salpingo-ovariectomia unilaterale
ST tratto ST dell'elettrocardiogramma
STA sonda transaddominale
STAN analisi del tratto ST
STV sonda transvaginale
T3 ormone tiroideo triiodotironina
T4 ormone tiroideo tiroxina
TAC tomografia assiale computerizzata
TC taglio cesareo
TPHA Treponema pallidum haemoagglutination assay
TRH ormone che rilascia il tireotropo
TSH ormone che stimola la tiroide
TV transvaginale (ecografia)
TVP tasca verticale più profonda
UTI infezione vie urinarie
VDRL Venereal Disease Research Laboratory test
VIN neoplasia intraepiteliale vulvare
VZV virus varicella zoster
ZDV zidovudina

2. Modificazioni fisiologiche in gravidanza

MODIFICAZIONI FIOLOGICHE

La Tabella 2-1 descrive le modificazioni fisiologiche che avvengono in gravidanza.

Tab. 2-1. Modificazioni fisiologiche in gravidanza (tra parentesi le medie percentuali o dei valori di riferimento).

Apparati

Cardiovascolare

Gittata cardiaca	Aumentata (45%)
Frequenza cardiaca	Aumentata (20%)
Resistenze vascolari sistemiche	Diminuite (20%)
Resistenza vascolare polmonare	Diminuita (35%)
Volume di eiezione	Aumentato (30%)
PA	Diminuita (nadir secondo trimestre)

Ematologico

Volume plasmatico	Aumentato (40-45%)
Emoglobina	Diminuita (media 12,5 g/dl a termine)
Fibrinogeno	Aumentato (300-600 mg/dl)
Fattori VII, VIII, IX, X	Aumentati
Fattori XI, XIII	Diminuiti
PTT, PT	Lieve diminuzione
Antitrombina III, proteina C	Invariati
Proteina S	Diminuita
Plasminogeno	Aumentato

Continua

Tab. 2-1 (Continuazione). Modificazioni fisiologiche in gravidanza (tra parentesi le medie percentuali o dei valori di riferimento).

Polmonare

Frequenza respiratoria	Invariata
Volume corrente	Aumentato (40%)
Ventilazione minima	Aumentata (40%)
Capacità residua funzionale	Diminuita (20%)
Volume residuo	Diminuito (20%)
Alcalosi respiratoria	Invariata

Renale

Filtrazione glomerulare	Aumentata (50%)
Flusso plasmatico renale	Aumentato (50-75%)
Creatinina	Diminuita

Gastrointestinale

Motilità gastrica	Diminuita
Fosfatasi alcalina	Aumentata
Transaminasi	Invariate
LDH, amilasi	Invariate
Contrattilità colecisti	Diminuita
Colelitiasi biliare	Aumentata

Endocrino

Tireoglobulina	Aumentata
T4 totale	Aumentato
T4 libero	Invariato
T3	Aumentato
TSH	Invariato
TRH	Invariato
Prolattina	Aumentata
Cortisolo	Aumentato
Aldosterone	Aumentato

3. Esami prenatali

Visita prenatale iniziale (entro la 13^a settimana)

- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
- Gruppo sanguigno ABO e fattore Rh (D)
- Test di Coombs (in caso di donna Rh(-) a rischio di immunizzazione deve essere ripetuto ogni mese; in caso di incompatibilità ABO deve essere ripetuto a 34-36 settimane)
- GOT, GPT, γ -GT, fosfatasi alcalina, bilirubina
- Glicemia, uricemia, creatinemia, azotemia
- Sideremia, ferritina
- Rubeo-test (se IgG negative, ripetere ogni 30-40 giorni fino al parto)
- Toxo-test (se IgG negative, ripetere ogni 30-40 giorni fino al parto)
- CMV-test (se IgG negative, ripetere possibilmente ogni 2 mesi sino al parto)
- HSV 1-2-test
- VDRL, TPHA (sifilide)
- HBsAg, HCV-Ab
- HIV 1-2
- Gonorrea e Chlamydia
- Pap-test
- Urine: esame chimico, fisico, microscopico
- Se indicati: elettroforesi, diagnosi prenatale precoce, consulto genetico
- Ecografia del I trimestre

11-13 ^(+ 6 giorni) settimane

- Translucenza nucale
- Bitest (β -hCG, PAPP-A)
- Prelievo dei villi coriali (cariotipo fetale, patologie geniche specifiche)

15-18 settimane

- Esame urine, urinocoltura
- Tamponi microbiologici completi vaginali, cervicali, uretrali
- Amniocentesi (cariotipo fetale)

20-22 settimane

- Esame emocromocitometrico
- Esame urine, urinocoltura
- Ecografia morfologica
- Cervicometria ecografica

24-28 settimane

- Esame emocromocitometrico
- Test da carico orale di glucosio (75 g)
- Protidogramma
- Test di Coombs
- Urine: esame chimico, fisico, microscopico
- Ev. urinocultura

28-32 settimane

- Esame emocromocitometrico
- Ferritina in caso di riduzione del volume globulare medio
- Urine: esame chimico, fisico, microscopico
- Ecografia ostetrica con velocimetria-Doppler

33-37 settimane

- Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria
- Quadro emostatico
- Visita cardiologica con elettrocardiogramma
- Sideremia, ferritina
- Urine: esame chimico, fisico, microscopico
- HBsAg, HCV-Ab
- TPHA, VDRL
- HIV 1-2 in caso di rischio anamnestico
- Tamponi microbiologici per ricerca di: Streptococco di gruppo B, Candida, *Trichomonas*, *Herpes*, *Chlamydia*, Gonorrea

38-41 settimane

- Azotemia, glicemia, elettroliti
- Urine: esame chimico, fisico, microscopico
- Cardiotocografia (su indicazione)

41 settimane

- Cardiotocografia
- Ecografia ostetrica (valutazione liquido amniotico o profilo biofisico fetale)

Intervallo delle visite prenatali

- < 28 settimane: ogni 4 settimane
- 28-36 settimane: ogni 2 settimane
- > 36 settimane: una volta a settimana

Incremento raccomandato del peso materno in funzione del BMI

- BMI basso (< 19,8) → 12,5 – 18 kg
- BMI normale (19,8-26) → 11,5 – 16 kg
- BMI alto (> 26) → 7 – 11,5 kg
- BMI patologico (> 35) → nessun aumento

Supplementazione di acido folico

- Popolazione generale: 0,4 mg/die
- Precedente figlio con difetti del tubo neurale: 4 mg/die

Post partum

- Immunizzazione: se madre Rh(-) e feto Rh(+)
- Vaccino contro la rosolia se madre non è rubeo-immune

IMMUNIZZAZIONI DURANTE LA GRAVIDANZA

Vaccino	Indicazioni
Vaccino con virus vivo	
Rosolia	Controindicato
Varicella zoster	Controindicato
Febbre gialla	Generalmente controindicato tranne in casi di alto rischio di esposizione
Poliomielite	Non più raccomandato anche in caso di rischio di esposizione
Vaccino con virus inattivato	
Epatite A	Largamente usato data l'assenza di effetti avversi sul feto
Epatite B	Non controindicato
Influenza	Consigliato, durante il periodo di epidemia, a pazienti con patologie croniche, nel secondo e terzo trimestre di gravidanza
Encefalite giapponese	Valutare il rapporto rischio/beneficio
Poliomielite avanzata	Se c'è rischio di esposizione
Rabbia	Se c'è alto rischio di esposizione
Vaccino vivo	
Tifo	Se c'è alto rischio di esposizione
Vaccino inattivato	
Colera	Se c'è alto rischio di esposizione
Tifo	Se c'è alto rischio di esposizione
Peste	Vaccinazione mirata alle persone esposte
Meningococco	Solo in caso di epidemia
Pneumococco	Categorie ad alto rischio
Haemophilus influenzae	Categorie ad alto rischio
Vaccino con tossoide	
Tetano-difterite	Se mai effettuata o se non c'è stato un richiamo negli ultimi dieci anni
Immunoglobuline	
	Se c'è esposizione a morbillo, epatite A, epatite B, rabbia e tetano

4. Parto pretermine

Il parto pretermine (PTL) rappresenta la maggior causa di mortalità e morbosità neonatale.

Definizione

- Parto pretermine: il parto che si manifesta tra la 22^a e la 37^a settimana di gestazione con contrazioni uterine regolari (ogni 5-8 minuti) e accompagnato da modificazioni cervicali
- Incontinenza cervicale: modificazioni cervicali in assenza di attività uterina

Fattori di rischio per il parto pretermine

- Precedenti parti pretermine (recidive nel 17-37% dei casi)
- Gravidanze multiple (10% di tutti i parti pretermine)
- Età < 18 o > 40 anni
- Infezioni cervico-vaginali (Streptococco β -emolitico di gruppo B, gonorrea, *Chlamydia*, *Trichomonas vaginalis*, Ureaplasma urealiticum, sifilide, vaginosi batteriche)
- Corionamnionite
- Batteriuria asintomatica
- Razza non bianca
- Basso stato socio-economico
- Precedente morte fetale nel secondo trimestre
- Polioidramnios
- Malformazioni uterine
- Abuso di droghe, tabacco
- P-PROM
- Incontinenza cervico-istmica
- Lavoro fisicamente pesante
- Gravidanza con feto maschio

Storia

- Contrazioni (durata e intensità)
- Fattori di rischio per PTL
- Fonti di infezione
- Recenti rapporti sessuali
- Rottura prematura delle membrane

Esame obiettivo

- Segni vitali (febbre e tachicardia)
- Valutazione fondo uterino e consistenza
- Esame speculare
- Esame cervicale (dilatazione, raccorciamento)

Valutazioni diagnostiche

- Il *raccorciamento cervicale* valutato ecograficamente predice il rischio di PTL. Una lunghezza cervicale < 15 mm prima della 32^a settimana è associata ad un alto rischio di parto pretermine
- *Fibronectina fetale* (fFN): glicoproteina coinvolta nell'adesione della matrice cellulare. La fFN si ottiene dal secreto vaginale attraverso l'esame speculare (prima dell'esplorazione). Una fFN negativa predice, con probabilità > 99%, che il parto pretermine non avverrà nelle 2 settimane successive. Risultati positivi di fFN sono utili ma il valore predittivo positivo varia dal 20 al 69% a seconda che la gestante sia sintomatica o asintomatica e a seconda che si consideri il parto entro 48 ore o entro le 34 settimane
- Il monitoraggio domiciliare o ospedaliero delle contrazioni uterine è inefficace nella prevenzione del parto pretermine
- Laboratorio: emocromo completo, urinocoltura, ricerca di farmaci nelle urine, tamponi vaginali e cervicali completi, PCR
- Valutazione fetale: cardiocografia e/o profilo biofisico, stima del peso fetale, indice del liquido amniotico (AFI)

Prevenzione

- Progesterone micronizzato (ovuli 100 mg due volte al giorno oppure gel 80 mg una volta alla sera) o 17-idrossiprogesterone caproato (1 fl i.m. due volte alla settimana) nei casi in cui ci sia anamnesi positiva per precedente parto pre-termine o qualora ci sia una cervicometria < 2,0 cm, somministrati fino alla 34^a settimana consentono di ridurre del 50% il parto pretermine. Esistono incertezze sulla sicurezza dell'uso dell'idrossiprogesterone caproato, il cui uso prolungato è stato associato ad un aumento nell'incidenza di diabete gestazionale e di morte improvvisa fetale

Trattamento

- Il trattamento mira a procrastinare il parto almeno fino alla 34^a settimana di età gestazionale
- Idratazione della paziente con fisiologica
- Monitorare i fluidi nelle pazienti in terapia tocolitica (prevenire l'edema polmonare)

Tocolitici

I **tocolitici** sono spesso usati prima della 34^a settimana, sebbene questi non garantiscano un miglioramento dello stato fetale.

Il tocolitico di prima scelta è l'**atosiban** (Tractocile), un analogo di sintesi dell'ossitocina endogena in grado di bloccare i recettori per l'ossitocina sia miometriali che deciduali, competendo con l'ossitocina stessa. L'atosiban è caratterizzato da un'azione rapida, utero-specifica, dose-dipendente ed è indicato per ritardare il parto pretermine. Tale farmaco dovrebbe essere somministrato immediatamente dopo la diagnosi (Tab. 4-1).

Tab. 4-1. Schema terapeutico di somministrazione dell'atosiban.

Stadio	Regime	Dose	Modalità	Durata
1	0,9 ml ev	6,75 mg	bolo	1 min
2	ev	18 mg/ora	24 ml/ora	3 ore
3	ev	6 mg/ora	8 ml/ora	fino a 45 ore

Le indicazioni terapeutiche sono:

- Epoca gestazionale compresa tra 24 e 34 settimane
- Presenza di almeno 4 contrazioni regolari in 30 minuti, della durata di almeno 30 secondi
- Dilatazione cervicale fino a 3 cm e raccorciamento cervicale del 50%
- Normale attività cardiaca fetale

Gli effetti collaterali materni dell'atosiban possono essere: nausea, mal di testa, vertigini, tachicardia, ipertensione, iperglicemia, reazioni allergiche. Gli effetti a carico del feto non sono significativi.

Gli **agonisti β_2 -adrenergici**, utilizzati come tocolitici da trent'anni, comprendono: isoxuprina, esoprenalina, fenoterolo, orciprenalina, ritodrina, salbutamolo, terbutalina. La loro azione è mediata dall'adenosina monofosfato ciclico che inibisce la kinasi delle catene leggere della miosina impedendo, quindi, la contrazione della miocellula uterina.

Per la corretta utilizzazione di tali farmaci, si riportano parti del testo della Gazzetta Ufficiale G.U.R.I. n. 166, 19 Luglio 2003:

“Specialità medicinali β_2 stimolanti ad azione tocolitica a base di ritodrina e isoxuprina nelle forme farmaceutiche iniettabili”

Una volta ottenuto l'arresto delle contrazioni uterine è possibile proseguire il trattamento d'attacco per 12-48 ore in modo da consentire l'attuazione di altre misure che potrebbero migliorare lo stato di salute del nascituro.

L'impiego di ritodrina o isoxuprina è **controindicato prima della 20^a settimana di gravidanza** e nei casi in cui il prolungamento della gravidanza può essere pericoloso per la madre o per il feto. Inoltre, è controindicato nei seguenti casi: emorragie vaginali, eclampsia conclamata e grave preeclampsia, malattie cardiovascolari, ipertensione polmonare, ipertiroidismo, diabete mellito, distacco placentare, preesistenti condizioni cliniche nelle quali influirebbe negativamente un β -mimetico, morte intrauterina del feto, corionamnionite.

Il trattamento con ritodrina o isoxuprina **dovrebbe essere effettuato esclusivamente in strutture attrezzate per il monitoraggio continuo delle condizioni di salute sia della madre sia del feto** e dovrebbe essere sempre preceduto da un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici. Prima di decidere se intraprendere la terapia bisognerà attentamente vagliare la presenza di potenziali problemi cardiovascolari. Si richiede, infatti, un più attento monitoraggio per quelle pazienti in cui si sospetti una cardiopatia. Il farmaco non dovrebbe essere somministrato a pazienti con preeclampsia, ipertensione o ipertiroidismo, a meno che il medico non ritenga che i benefici siano tali da giustificare i rischi. Durante il trattamento con ritodrina o isoxuprina è necessario controllare la pressione sanguigna ed il battito cardiaco materno e fetale, inizialmente ogni 5-15 min ed in seguito, quando le condizioni della paziente si siano stabilizzate, ad intervalli sempre più distanziati (15-60 min); inoltre dovrebbe essere eseguito l'esame del torace e dovrebbero essere monitorati glicemia, urea ed elettroliti. Le donne con diabete necessitano di aggiustamenti dei livelli ematici di glucosio e devono quindi essere monitorate con particolare attenzione. La somministrazione di β -adrenergici può aumentare la frequenza del battito cardiaco materno in maniera progressiva, a volte fino a determinare l'insorgenza di palpitazioni. L'insorgenza di una tachicardia materna di grado elevato può essere controllata mediante la riduzione della dose o tramite la cessazione della somministrazione del farmaco; bisogna valutare caso per caso se l'entità della tachicardia possa essere considerata accettabile, ma di regola si raccomanda di non lasciare che nei soggetti sani la frequenza cardiaca superi i 140 b/min. Per ridurre al minimo il rischio di ipotensione associato alla terapia con ritodrina o isoxuprina durante l'infusione, la paziente dovrebbe rimanere coricata in decubito laterale sinistro, in modo da evitare la compressione della vena cava. Sono stati segnalati casi di edema polmonare in pazienti trattate con β -stimolanti, particolarmente se sottoposte nel contempo a terapia cortisonica. Un attento monitoraggio dello stato di idratazione della paziente è essenziale; inoltre, il volume dei liquidi somministrati dovrebbe essere mantenuto entro i livelli minimi. In caso di edema polmonare, interrompere il trattamento ed istituire idonee misure terapeutiche.

- *Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati o riportati nella letteratura internazionale sono: tachicardia, ipotensione arteriosa, tremore, nausea, vomito, senso di calore, cefalea ed eritema.*
- *Occasionalmente sono stati segnalati: palpitazioni, nervosismo, agitazione, irrequietezza, labilità emotiva, ansietà, vertigine, sudorazione, arrossamento cutaneo, febbre, rush o malessere generale.*
- *Altri effetti collaterali, meno frequenti, ma a volte gravi, sono: effetti cardiovascolari quali angina pectoris, ischemia miocardica o senso di oppressione toracica (con o senza alterazioni ECGgrafiche o aritmie).*

Un'altra classe di tocolitici è rappresentata dai **calcio-antagonisti**. I più recenti calcio-antagonisti sono stati presi in considerazione per un uso tocolitico, per l'importante ruolo che il calcio libero citoplasmatico riveste nella contrattilità della muscolatura liscia. Farmaci come la nifedipina si pensa agiscano inibendo il flusso di ioni calcio attraverso la membrana cellulare, soprattutto interferendo con i canali voltaggio-dipendenti per il calcio.

Come agenti tocolitici sono state studiate sia la nifedipina che la nicardipina. La nifedipina raggiunge il picco plasmatico dopo 30-60 minuti dalla somministrazione orale e, in meno tempo, dopo somministrazione sublinguale. L'emivita è di 1-2 ore e viene eliminata attraverso il rene e l'intestino. Il blocco dei canali del calcio è reversibile con l'interruzione della terapia. Si è visto che la nifedipina attraversa la placenta ma la cinetica del trasporto e il metabolismo nel feto non sono noti.

Si somministra una prima dose di 10 o 20 mg di nifedipina per via orale, da ripetersi dopo 20 minuti se le contrazioni persistono. La somministrazione sublinguale non deve essere utilizzata per il potenziale effetto ipotensivo. La terapia orale viene eseguita per 10-20 minuti ogni 4-6 ore. La durata del trattamento non è prestabilita. Sono stati riportati tuttavia diversi effetti avversi dei calcio-antagonisti sia sulla gestante (cefalea, ipotensione, edema polmonare), che sul feto (morte improvvisa, bradicardia, alterazioni emodinamiche cerebrali, acidosi).

Controindicazioni dei tocolitici: persistente distress fetale, corioamnionite, distacco di placenta, preeclampsia severa, maturità polmonare fetale accertata, morte fetale intrauterina

Corticosteroidi

- **I corticosteroidi** tra la 24^a e la 34^a settimana diminuiscono la mortalità neonatale, la sindrome da distress respiratorio e l'emorragia intraventricolare

4. Parto pretermine

15

- Betametasone 12 mg im × 2 (a distanza di 24 ore) da preferirsi a desametasone (6 mg im × 4 volte a distanza di 12 ore) (*da evitare somministrazioni ripetute*)

Antibiotici

- Gli **antibiotici** non sono indicati a meno che la minaccia di PTL sia accompagnata da PROM
- Se il parto appare imminente effettuare profilassi contro lo streptococco β-emolitico di gruppo B

Terapie non validate

- Riposo a letto
- Evitare rapporti sessuali
- Cerchiaggio cervicale profilattico (solo con anamnesi positiva per incontinenza cervicale)
- Trattamento delle vaginosi batteriche

Box 4-1. Prevenzione dei danni neurologici nel neonato pretermine (< 30 settimane).

Si è dimostrata efficace la seguente terapia che associata **per almeno 48** ore ai corticosteroidi riduce drasticamente l'incidenza dell'emorragia intraventricolare di alta gravità:

Aminofillina 240 mg in 500 cc di soluzione fisiologica ogni 12 ore
+
Solfato di magnesio 4 g

5. Rottura prematura delle membrane (PROM)

La PROM precede spesso il parto pretermine.

Introduzione

- PROM: rottura delle membrane prima dell'inizio del travaglio
- PROM pretermine P-PROM: rottura delle membrane prima della 37^a settimana di gestazione
- PROM prolungata: rottura delle membrane da più di 18 ore
- La PROM a termine è seguita generalmente dal travaglio di parto entro 24 ore
- Le complicanze materne comprendono l'infezione intra-amniotica, il parto pretermine, il prolasso del funicolo ed il distacco di placenta

Fattori di rischio

- Infezioni cervico-vaginali intrauterine
- Basso livello socio-economico
- Malattie a trasmissione sessuale
- Precedenti interventi sul collo dell'utero (conizzazione cervicale)
- Polidramnios
- Gravidanza multipla
- Travaglio pretermine
- Precedente parto pretermine
- Fumo
- Emorragia vaginale
- Cerchiaggio
- Trauma

Anamnesi

- Perdita di liquido amniotico
- Possono essere presenti perdite ematiche e contrazioni

Esame obiettivo

- Esame con lo speculum: testare il pH (alcalino), ferning-test (crystallization a foglia di felce), colture cervicali-vaginali
- Esplorazione vaginale: controindicata in caso di PROM (incrementa il rischio di infezione)
- Ottenere un campione di liquido amniotico dal fornice vaginale per la valutazione della maturità polmonare fetale (rapporto L/S, presenza di fosfatidilglicerolo)
- Nei casi dubbi applicare test biochimici più specifici quali Amnisure

Valutazione diagnostica

- Ecografia per determinare l'AFI
- Valutazione fetale: ecografia per determinare il peso, la presentazione e la localizzazione della placenta
- Amnisure test – si è dimostrato più specifico e sensibile del PROM test. L'Amnisure test identifica la proteina PAMG-1 umana presente nel liquido amniotico. Il test si esegue mediante prelievo, tramite tamponcino inserito in vagina, delle secrezioni presenti. Il tampone va estratto dalla vagina dopo 1 minuto, va quindi inserito nel flaconcino, con apposito solvente, ruotandolo per 1 minuto. Viene inserita nel flaconcino una striscia reattiva che deve essere letta dopo 10 minuti esatti

Management

- Nelle pazienti con PROM pretermine può essere indotto il parto oppure si può scegliere un regime di attesa. Entrambe le possibilità sono accettabili per pazienti tra 32 e 34 settimane. In epoca anteriore è preferibile attendere almeno 48 ore per effettuare la profilassi con corticosteroidi

Parto:

- Corioamnionite, stato fetale non rassicurante, distacco di placenta o confermata maturità polmonare fetale costituiscono indicazioni all'induzione del travaglio di parto
- Nelle pazienti ad età gestazionale ≥ 34 settimane il parto può essere indotto

Attesa: riposo a letto, monitoraggio fetale, colture cervico-vaginali e antibiotici secondo antibiogramma, emocromo ogni 48-72 ore.

Pazienti ad epoca gestazionale ≤ 32 settimane

- Parto se insorgono corioamnionite, distacco di placenta, distress fetale.
- Somministrare corticosteroidi per P-PROM a 24-32 settimane, per ridurre il rischio di insorgenza della sindrome da distress respiratorio del neonato.
- Somministrare tocolitici prima dei corticosteroidi
- Gli antibiotici prolungano il periodo di latenza e riducono il rischio di corioamnionite e di sepsi neonatale. (Evitare quelli contenenti acido clavulanico, preferire antibiotici ad ampio spettro, controllare eventuali allergie della paziente!)

Terapie antibiotiche

1. Ampicillina, 2 gr ev ogni 6 ore \times 48 ore
Eritromicina, 500 mg ev ogni 8 ore \times 48 ore
Amoxicillina, 1 g per os 2 volte al giorno \times 5 giorni
Eritromicina, 600 mg per os 3 volte al giorno \times 7 giorni
2. Ceftriazone 1 g im ogni 24 ore \times 5 giorni
Clindamicina 500 mg im o per os 2 volte al giorno \times 5 giorni

6. Preeclampsia ed eclampsia

La preeclampsia è la principale causa di morbosità materna.

Introduzione

- La patologia ipertensiva complica il 6-8% delle gravidanze
- L'ipertensione arteriosa si definisce come la presenza di valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg o di diastolica ≥ 90 mmHg (Tab. 6-1)

Epidemiologia

- Fattori di rischio per preeclampsia: nulliparità, età avanzata, razza nera, familiarità per preeclampsia, ipertensione cronica, patologia renale cronica, diabete mellito, gravidanza multipla, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

Screening

- I metodi tradizionali di screening si basano sulla storia materna. Ma questi si sono rivelati inadatti ad una previsione di rischio, soprattutto nelle primigravide. I nuovi metodi di screening prevedono:
 - Valutazione Doppler delle arterie uterine eseguita non più a 20-24 settimane di gestazione bensì a 11-13⁺⁶ settimane. Si studia a quest'epoca l'indice di pulsatilità delle arterie uterine (UAPI)
 - Valori medi di pressione arteriosa materna
 - Livelli ematici materni di PAPP-A
 - Livelli ematici materni di PIGF

Da uno studio condotto dalla Fetal Medicine Foundation è emerso che utilizzando questo screening nel primo trimestre di gravidanza è possibile prevedere la preeclampsia grave nel 93% dei casi e l'ipertensione gestazionale nel 18% dei casi con un 5% di falsi positivi.

Fisiopatologia

- Etiologia incerta
- Disfunzioni endoteliali e vasospasmo arterioso contribuiscono alla disfunzione multi-organo (Tab. 6-2)

Anamnesi

- Sintomi neurologici (*cefalea*, scotomi, visione offuscata, crisi epilettiformi)
- Edemi
- Dolore all'ipocondrio destro (rigonfiamento della capsula epatica)

Tab. 6-1. Classificazione dell'ipertensione in gravidanza.

- *Iipertensione cronica*: ipertensione rilevata prima della 20^a settimana di gestazione o prima della gravidanza
- *Iipertensione gestazionale*: elevati livelli pressori riscontrati dopo metà gravidanza, senza proteinuria
- *Preeclampsia*: sindrome specifica associata alla gravidanza, osservata dopo la 20^a settimana, con pressione sanguigna sistolica ≥ 140 mmHg o pressione sanguigna diastolica ≥ 90 mmHg, accompagnata da proteinuria significativa (0,3 g in 24h)
- *Eclampsia*: preeclampsia accompagnata da crisi convulsive non attribuibili ad altra causa
- *HELLP syndrome* (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count): sottoclasse della preeclampsia caratterizzata da ipertensione arteriosa associata a emolisi, piastrinopenia, elevazione degli enzimi epatici

Tab. 6-2. Effetti multisistemici della preeclampsia.**Sistema:**

- Cardiovascolare → incremento della gittata cardiaca, vasocostrizione sistemica
- Ematologico → emoconcentrazione (riduzione volume intravascolare), trombocitopenia (emolisi microangiopatica), CID (coagulazione intravascolare disseminata)
- Renale → proteinuria, incremento acido urico e creatinina (riduzione GFR), espansione volume extracellulare.
- Nervoso → cefalea, alterazioni della visione, iperreflessia, crisi convulsive, cecità (edema lobo occipitale)
- Respiratorio → edema polmonare, ARDS
- Epatico → incremento aminotrasferasi, ematoma sottocapsulare, rottura del fegato (emorragia periportale)
- Fetale → ritardo di crescita intrauterina, ipossia fetale, oligoidramnios (riduzione perfusione uteroplacentare → deficit di ossigeno fetale → redistribuzione emodinamica, centralizzazione del circolo, vasocostrizione splancnica e ipoperfusione renale)

Esame obiettivo

- Segni vitali
- Edemi
- Esame neurologico (iper-reflessia)
- Esame polmonare (edema polmonare)
- Esame cervicale

Valutazione diagnostica

- Esame emocromocitometrico (emoconcentrazione, trombocitopenia)
- Ac. urico, creatinina (aumenta in seguito alla riduzione del GFR)
- Aminotransferasi (aumentate)
- Urine delle 24 ore per clearance delle proteine e della creatinina
- Valutazione fetale: Doppler fetale, nonstress test, stima del peso fetale, AFI

Management

L'espletamento del parto rappresenta l'unica cura per la preeclampsia.

• Preeclampsia

- Epoca gestazionale > 36 settimane: induzione e/o espletamento del parto
- Epoca gestazionale < 36 settimane o pazienti con cervice non favorevole possono essere gestite con management di attesa con il riposo a letto, anti-ipertensivi, solfato di magnesio
- L'aggravamento della patologia rende necessario l'espletamento del parto
- Somministrare $MgSO_4$ durante il travaglio (1 g/ora)
- Monitoraggio materno-fetale: sintomi, proteinuria, ematocrito, aminotransferasi, Doppler fetale, nonstress test

• Eclampsia

- Stabilizzazione della madre (O_2 , accesso venoso, protezione vie aeree)
- $MgSO_4$ (vedi pag. 21)
- Valium, 10 mg ev, se insorgono crisi convulsive nonostante la somministrazione di magnesio (o non si ha disposizione, solfato di magnesio)
- Monitoraggio fetale continuo
- Espletamento del parto: è preferibile attendere il parto per via vaginale, ma se le condizioni fetali si aggravano si interviene con taglio cesareo

• HELLP syndrome

- Espletamento del parto
- $MgSO_4$
- Corticosteroidi ad alte dosi (non validata)

Solfato di magnesio

- Somministrare $MgSO_4$ (4 g ev in bolo, poi 2 g/h) per prevenire le crisi convulsive quando è indicato il parto
- $MgSO_4$ è più efficace degli altri anticonvulsivanti nella profilassi delle crisi convulsive

Anti-ipertensivi

- Somministrati se la pressione sistolica > 160 mmHg o la diastolica > 105 mmHg
- Labetalolo 20 mg ev seguiti da 40 mg in 10 min, poi 80 mg ogni 10 min fino ad un massimo di 220 mg

Mantenimento: dose terapeutica da 0,5 a 2 mg/kg/h

Anestesia

- Condurre l'anestesia con cautela per prevenire l'ipotensione
- Attento e costante monitoraggio

Prevenzione

- Aspirina (60-100 mg) può essere efficace in pazienti selezionate, ad alto rischio di sviluppare preeclampsia
- Calcio (2 g/die) può ridurre il rischio di insorgenza di preeclampsia in una popolazione selezionata
- Vitamina E (400 UI/die) ed acido ascorbico (1 g/die) si sono dimostrati efficaci nella profilassi della preeclampsia in piccoli trials

7. Ipertensione cronica

Un attento monitoraggio della pressione arteriosa è imperativo nel corso della gravidanza.

INTRODUZIONE

- Ipertensione cronica: ipertensione che precede la gravidanza o si sviluppa entro le prime settimane di gestazione
- < 1% delle gravidanze
- Classificazione: grave → pressione sistolica ≥ 180 mmHg o diastolica ≥ 110 mmHg

Fisiopatologia

- Effetti sul feto: prematurità, restrizione di crescita intrauterina, patologia ipossica, distress fetale, oligoidramnios, morte fetale
- Effetti sulla madre: sovrapposta preeclampsia (50%), distacco di placenta, aggravamento ipertensione, emorragia cerebrale, scompenso cardiaco, danno renale, aumento del tasso di TC

Esame obiettivo

- Segni vitali (PA)
- Esame cervicale
- Valutazione della crescita fetale (biometria, fondo uterino)

Valutazione diagnostica

- Ricerca di eventuale danno d'organo
- Cuore: ECG, ecocardiografia
- Rene: ecografia, sedimento urinario, clearance della creatinina, proteine totali
- Occhio: esame oftalmologico (fundus oculi)
- Laboratorio: azotemia, creatinina, urine delle 24 ore per clearance della creatinina e delle proteine
- Datare la gravidanza: ecografia per valutare la crescita intrauterina
- Monitoraggio prenatale: Doppler fetale, nonstress test (una o due volte alla settimana a partire dalla 28^a alla 36^a settimana)

Management

- Agenti anti-ipertensivi (evitare diuretici) sono stati associati con riduzione della perfusione uteroplacentare e basso peso alla nascita
- Espletare il parto a termine, a meno che non insorgano ulteriori complicanze ostetriche o segni di distress fetale

Ipertensione cronica lieve

- Terapia anti-ipertensiva non consigliata
- Ridurre il dosaggio nelle pazienti già in trattamento

Ipertensione cronica grave

- Iniziare terapia anti-ipertensiva
- L'obiettivo è di riportare la pressione arteriosa nei limiti della norma
- Farmaci anti-ipertensivi di prima scelta:
 - α -Metildopa 250 mg per os 2-4 volte/die (max 2 g/die)
 - Labetalolo 100 mg per os 2 volte/die (max 200 mg/die)
 - Nifedipina 20 mg per os 2 volte/die (max 120 mg/die)
- Gli ACE inibitori sono controindicati
- I diuretici sono controindicati

8. Isoimmunizzazione

Determinare il gruppo sanguigno di ogni gestante.

Definizione

- Isoimmunizzazione: produzione di anticorpi materni contro antigeni fetali espressi sui globuli rossi del feto presenti nel circolo materno.

Fisiopatologia

- Anticorpi IgG materni oltrepassano la placenta, legano i globuli rossi fetali e causano emolisi
- Una emolisi grave determina anemia fetale con insufficienza cardiaca congestizia, ematopoiesi extramidollare, iperbilirubinemia, ittero
- Insorge idrope fetale a seguito dello sviluppo di ascite, versamento pleurico e pericardico, edema cerebrale

Immunologia

- Antigene più comune: antigene D (Rh)
- Se la madre è D(-) ed il feto D(+), possono svilupparsi anticorpi materni che attraversano la placenta ed interagiscono con i globuli rossi fetali
- La risposta anticorpale materna tende ad aumentare ad ogni successiva gravidanza
- Altri antigeni implicati nell'isoimmunizzazione sono: Kell, E, C, c
- Gli anticorpi IgM anti-Lewis non causano isoimmunizzazione

Anamnesi

- Gruppo sanguigno materno a rischio (D, Kell, E, C, c)
- Gruppo sanguigno paterno
- Anamnesi ostetrica (precedenti gravidanze con isoimmunizzazione)

Valutazione diagnostica (vedi Tab. 8-1)

- Tipizzazione Rh e ricerca anticorpi mediante test di Coombs indiretto su sangue materno
- Gruppo sanguigno paterno: se il padre è D(-) generalmente non sono necessarie ulteriori indagini.
- Titoli anticorpali > 1:16, amniocentesi o cordocentesi

Amniocentesi

- Determinazione densità ottica a 450 nm (ΔOD_{450}) mediante spettrofotometria
- ΔOD_{450} è un indice indiretto della bilirubina nel liquido amniotico
- Il valore ΔOD_{450} viene inserito nel grafico di Liley per tentare di prevedere l'outcome fetale

Cordocentesi

- Permette di determinare se il feto esprime l'antigene contro il quale la madre sta producendo anticorpi
- Può essere utilizzata per determinare l'ematocrito del feto

Ecografia

- I feti con idrope presentano ingrandimento placentare, ascite, versamento pleurico e pericardico, polidramnios
- Ecografie seriate possono permettere di valutare l'aggravamento dell'idrope

Velocità di flusso in arteria cerebrale media

- Misurata mediante ecografia Doppler
- Un incremento della velocità del flusso in arteria cerebrale media si associa ad anemia fetale moderata o grave

Management

- Amniocentesi ripetute, cordocentesi e l'ecografia rivelano i segni di aggravamento dell'idrope fetale
- Liley: zona 1 o zona 2 bassa: parto a termine
 - Sopra la zona 2: parto a 36-38 settimane
 - Zona 3: trasfusione o parto
- Se Hb fetale alla cordocentesi < 9 g/dl \rightarrow trasfusione

Trasfusione intrauterina

- Indicata se l'ematocrito fetale è $< 25\%$ alla cordocentesi oppure se il ΔOD_{450} cade nella zona 3 e l'epoca gestazionale è precoce per il parto
- Comunemente effettuata mediante puntura del cordone ombelicale
- Il sangue trasfuso deve essere 0 Rh(-), CMV negativo, lavato ed irradiato
- Vengono trasfusi 30-100 ml di sangue (dipende da età gestazionale ed entità anemia)
- La trasfusione viene ripetuta dopo 7-14 giorni
- La mortalità fetale-perinatale connessa alla trasfusione intrauterina è del 4-9%
- La presenza del neonatologo è indispensabile al momento del parto

Tab. 8-1. Diagnosi di isoimmunizzazione.**Titolo anticorpale**

< 1:16 → eseguire titoli anticorpali ogni mese

> 1:16 → amniocentesi o cordocentesi

Amniocentesi (OD450)

Zona 1 → ripetere amniocentesi dopo 3-4 settimane

Zona 2 → ripetere amniocentesi dopo 1-4 settimane
seguire l'andamento dell'OD450 nella zona 2

Zona 3 → espletamento del parto o trasfusione intrauterina

Cordocentesi

Htc > 25% → monitoraggio

Htc < 25% → trasfusione intrauterina

9. Idrope fetale non immune

Varie patologie possono essere causa di idrope fetale non immune.

INTRODUZIONE

- Idrope fetale: eccessivo accumulo di liquido in almeno due cavità del corpo fetale
- Incidenza: 1/1500-4000 gravidanze
- Mortalità: 50%
- Idrope non immune: conseguenza di un processo non anticorpo-mediato che evolve ad idrope
- Idrope immune: emolisi degli eritrociti fetali mediata da anticorpi materni diretti contro antigeni fetali

Valutazione diagnostica

- **Ecografia**
 - Ascite
 - Versamento pleurico e pericardico
 - Ingrandimento della placenta
 - Valutazione ecografica per la diagnosi di anomalie strutturali del feto (in particolare cardiopatie, teratomi, angiomi)
 - Polidramnios
 - Gravidanza multipla
- **Indagini di laboratorio**
 - Elettroforesi dell'emoglobina
 - Test di Coombs indiretto su sangue materno
 - TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes simplex)
 - Ricerca del parvovirus B19
 - Sifilide (VDRL o RPR)
 - Test di Kleiheuer-Betke
- **Cordocentesi**
 - Determinazione del cariotipo fetale, Hb, elettroforesi Hb, IgM contro possibili agenti infettivi
- **Amniocentesi**
 - Determinazione cariotipo fetale, $\Delta OD450$

Diagnosi differenziale

- Cardiovascolare (20-45%): tachiaritmia, difetti strutturali
- Anomalie cromosomiche (35%): trisomia 21, sindrome di Turner, altre trisomie, triploidie
- Patologie ematologiche (10-27%): talassemia
- Gravidanza multipla (10%): trasfusione fetto-fetale, patologie respiratorie, gastrointestinali, genitourinarie, anomalie placentari, farmaci
- Malattie infettive (10%): Toxoplasmosi, CMV, Sifilide, Rosolia, Parvovirus B19
- Forme idiopatiche (22%)

Terapia

- Varia in base all'eziologia
- Se il feto è in epoca vitale il parto è spesso indicato
- Se il parto non è indicato si effettua monitoraggio prenatale
- La trasfusione intrauterina è indicata in caso di anemia
- L'interruzione di gravidanza può essere proposta in epoca precoce
- La valutazione prenatale del benessere fetale (Doppler, NST) richiede frequenti controlli
- Complicanze: preeclampsia, parto pretermine, emorragie postpartum
- La prognosi fetale è riservata, l'assistenza neonatale dovrebbe essere affidata ad un centro di terzo livello.

10. Gravidanza multipla

Molte delle complicanze della gravidanza singola sono almeno tre volte più frequenti nelle gravidanze multiple.

INTRODUZIONE

- **Gemelli dizigoti:** 2 spermatozoi e 2 ovociti, l'incidenza varia in base ad età, razza, familiarità, ed aumenta con le terapie per la fertilità (generalmente 1/50 nascite)
- **Gemelli monozigoti:** divisione di un singolo ovocita fecondato da uno spermatozoo
- Incidenza: 1/250-500 nascite
- Il momento della divisione determina l'amnionicità e la corionicità dei gemelli monozigoti (Tab. 10-1)

Tab. 10-1. Gemelli monozigoti.

Giorno di divisione	Corionicità	Amnionicità	Incidenza
< 3 giorni	Dicorionici	Diamniotici	68%
4-8 giorni	Monocorionici	Diamniotici	30%
8-14 giorni	Monocorionici	Monoamniotici	2%
> 14 giorni	Gemelli congiunti	Gemelli congiunti	Rara

COMPLICANZE PERINATALI

- **Prematurità:** il termine ottimale per le gravidanze bigemine è stimato ad un'epoca gestazionale di 36-37 settimane, per quelle trigemine a 32-34 settimane, per quelle quadrigemine a 31-32 settimane
- **Peso alla nascita:** inferiore rispetto alle gravidanze singole, dopo la 32^a settimana, monitorare la crescita fetale con ecografie seriate

- **Twin-twin transfusion syndrome:** sindrome da trasfusione gemello-gemello, insorge per la presenza di comunicazioni vascolari anomale nella placenta
 - Incidenza: 5-15% dei gemelli monocoriali
 - Un gemello (donatore) caratterizzato da anemia, oligoidramnios, difetto di crescita intrauterino
 - L'altro gemello (ricevente) caratterizzato da policitemia, crescita maggiore del gemello donatore di almeno il 20%, insufficienza cardiaca, idrope non immune
 - Si manifesta tra la 20^a e la 30^a settimana di gestazione e può essere cause di parto pretermine, complicanze neurologiche fetali e morte fetale
 - Terapie: amniocentesi terapeutiche per il polidramnios, coagulazione laser dei vasi, settostomia tra i due sacchi amniotici.
- **Gemelli monoamniotici**
 - Tasso di sopravvivenza del 40% secondario a nodi di cordone e morte fetale
 - Parto pretermine, preeclampsia, diabete gestazionale, difetto di crescita intrauterino, iperemesi gravidica, emorragie postpartum sono più frequenti

Management

- **Antepartum:**
 - **Ecografia:**
 - Sesso, spessore delle membrane, segno “lambda”, sono indicatori della corionicità
 - Anomalie evidenziate a 18-20 settimane
 - Ecografie seriate per controllare la crescita, il volume del LA complessivo e la disparità nel volume, la presentazione
 - Una discordanza di peso > 20% induce ad incrementare la sorveglianza
 - **Dieta:** apporto calorico incrementato di 300 kcal/die
 - 60 mg di ferro elementare/die
 - Controllo dei segni di parto pretermine e preeclampsia
 - Sorveglianza prenatale tramite biometria, Doppler e nonstress test
- **Intrapartum:**
 - Le gravidanze gemellari vanno assistite da doppio personale ostetrico-neonatalogico
 - Mancata presentazione di vertice del primo gemello: taglio cesareo
 - Presentazione di vertice-vertice (40-45%): parto vaginale
 - Presentazione di vertice-non vertice (35-40%): parto vaginale, per il

gemello podalico si procede a versione esterna, versione podalica interna o estrazione podalica

- L'intervallo tra i parti non è critico se il benessere fetale è rassicurante (ma è bene non superi i 60 minuti).

Box 10-1. Procrastinazione del parto del secondo gemello.

In taluni casi, soprattutto se il parto di un gemello avviene in epoca gestazionale precoce (< 22 settimane), si può tentare di procrastinare il parto del 2° gemello (o degli altri) tenendo la seguente condotta:

Fase 1 – fase di preparazione

- Spiegare alla paziente la procedura e i potenziali rischi ed ottenere il consenso informato
- Controindicazioni: distress fetale o gravi anomalie congenite, corionamnionite, abbondanti perdite ematiche vaginali
- Le membrane del/dei feto/i potrebbero essere intatte
- Somministrare atosiban ev e, se necessario, supposte di indometacina (100 mg)
- Induzione della maturità polmonare fetale con 12 mg di betametasona im (da 23 sett)
- Ottenere una coltura cervicale
- Copertura antibiotica ev per 1 settimana

Fase 2 – parto del 1° gemello

- Somministrazione di tocolitici e antibiotici subito dopo il parto del 1° gemello
- Evitare l'episiotomia (fonte di infezione)
- Non forzare la fuoriuscita della placenta
- Prelevare dalla cervice una coltura e disinfettare la vagina
- Legare il cordone ombelicale vicino alla cervice
- Non è mandatorio effettuare cerchiaggio cervicale
- Somministrare immunoglobuline anti-D im alle pazienti Rh (-)

Fase 3 – intervallo tra la nascita del 1° gemello e il/i feto/i rimanenti

- Evitare esplorazioni manuali
- Monitorare la lunghezza cervicale, la dilatazione e il funneling mediante ecografia transaddominale o transperineale
- Monitorare le condizioni materne ponendo attenzione a corionamnionite, parto pretermine, abruptio placentae e alterazioni della coagulazione
- Misurare frequentemente la temperatura corporea (4 volte al giorno)
- Colture cervicali settimanali, somministrare antibiotici in base ai risultati
- Test di laboratorio periodici
- Monitoraggio fetale settimanale: profilo biofisico, CTG, velocimetria-Doppler ed ecografia real-time

Fase 4 – parto del secondo (o degli altri) gemello, valutazione della placenta

- Esame istologico di ogni placenta
- Raramente si inizia l'allattamento prima della nascita di tutti i feti
- Porre attenzione allo stato emozionale della coppia soprattutto in caso di morte di un gemello

NB: Bisogna conoscere bene la corionicità perché questa tipologia di management ha più probabilità di successo in caso di bicorionicità.

11. Difetto di crescita intrauterina

Il difetto di crescita intrauterino (IUGR) richiede un'accurata valutazione e follow-up.

Definizioni

- **IUGR:** la crescita fetale è inferiore a quanto ci si aspetti (feto che non esprime il suo potenziale di crescita – generalmente viene considerata significativa una circonferenza addominale inferiore al 10° centile in presenza di datazione certa della gravidanza)
- **Piccolo per epoca gestazionale (SGA):** neonato con un peso alla nascita < 10° centile (la maggior parte è normale ed esprime un suo particolare potenziale di crescita)

Fisiopatologia

- La classificazione si basa sul rapporto tra circonferenza cranica e addominale (HC/AC)
- *IUGR simmetrico:* HC/AC vicino a 1; spesso insorge in fase precoce di gravidanza
- *IUGR asimmetrico:* HC/AC >1; spesso si sviluppa in fase tardiva di gravidanza

Anamnesi

- Fattori di rischio per IUGR
- Anamnesi patologica della paziente

Esame obiettivo

- Valutazione del fondo uterino

Valutazione diagnostica

- Basata sulla diagnosi differenziale
- Valutazione clinica materna (PA, edemi, proteinuria, ac. urico)
- Ecografie seriate (biometria fetale, AFI, Doppler materno-fetale) ad intervalli variabili in relazione all'evoluzione del "quadro" clinico
- Sierologia: eventuali infezioni congenite
- Cariotipo (aneuploidie)

Diagnosi differenziale (vedi Tab. 11-1)**Management**

- Riferimento a centro di III livello
- Doppler materno (arterie uterine) – fetale (emodinamica ombelicale, arteriosa, venosa centrale e periferica)
- Nonstress test o profilo biofisico fetale
- Trattamento della patologia materna eventualmente associata (ad es., ipertensione)
- Espletamento del parto se lo stato fetale non è rassicurante, se insorge oligoidramnios grave, se l'accrescimento fetale si interrompe, se le condizioni materne si aggravano
- Necessità di trattamento individualizzato e multidisciplinare in relazione all'epoca gestazionale, alle condizioni materne e fetali
- Parto vaginale non controindicato anche se esiste un aumento del rischio di distress fetale in travaglio
- I feti IUGR alla nascita sono maggiormente suscettibili di sviluppare ipotermia e ipoglicemia gravi

Tab. 11-1. Diagnosi differenziale di IUGR.

Cause materne	Cause fetali	Cause placentari
Patologie cardiopolmonari Ipertensione	Infezioni virali CMV	Corionangioma Insufficienza vascolare
Diabete mellito Patologie renali Anemia Patologie vascolari	Varicella Toxoplasmosi Sifilide Anomalie cromosomiche	
Agenti teratogeni	Malformazioni congenite	
Alcool Tabacco Cocaina Gravidanza multipla Malnutrizione		

12. Infezioni congenite

INTRODUZIONE

In questo capitolo verranno descritte le più comuni infezioni congenite. In generale, più precoce è l'epoca gestazionale alla quale il feto è esposto ad agenti infettivi, più gravi saranno le conseguenze.

Toxoplasmosi

Microbiologia	Parassitosi: <i>Toxoplasma gondii</i>
Trasmissione	Carne cruda, terra e alimenti contaminati dalle feci dei gatti e/o da parte di insetti
Sintomi materni	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomatica: la maggior parte dei casi • Sintomatica (10-20%): adenopatia cervicale, febbre, mialgie, epatosplenomegalia
Diagnosi materna	Sierologia (dosaggi ripetuti IgM ed IgG a distanza di 2-3 settimane per evidenziare sieroconversione. Nei casi dubbi eseguire test di IgG avidità)
Trasmissione verticale	<ul style="list-style-type: none"> • Primo trimestre: 10-15% • Secondo trimestre: 25% • Terzo trimestre: 60%
Diagnosi fetale	Ecografia (calcificazioni cerebrali, IUGR, ventricolomegalia, microcefalia, ascite, epatosplenomegalia). Isolamento e/o ricerca di DNA specifico da liquido amniotico
Sintomi perinatali	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomatici alla nascita: la maggior parte dei casi • Sequele tardive: corioretinite, sordità, ritardo mentale, rash, febbre, epatosplenomegalia, calcificazioni periventricolari, crisi convulsive
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione acuta materna: spiramicina • Infezione fetale: spiramicina, pirimetamina, sulfamidici, acido folico
Screening	Dosaggio IgG ed IgM prima del concepimento

Varicella zoster

Microbiologia	Famiglia Herpesviridae, virus a DNA Incubazione 10-20 giorni
---------------	---

12. Infezioni congenite

35

Trasmissione Sintomi materni	Contagiosità: 48 ore prima del rash fino alla formazione delle croste, latente nei gangli sensitivi Via aerea <ul style="list-style-type: none"> • Infezione primitiva: varicella maculopapulare, rash vescicolare • Complicanze: polmonite, encefalite • Riattivazione: zoster con rash vescicolare nei dermatomeri corrispondenti
Diagnosi materna	Esame obiettivo Antigeni presenti nelle lesioni Sierologia: IgG e IgM a distanza di 2-3 settimane per evidenziare sieroconversione
Trasmissione verticale Diagnosi fetale	Solo nelle prime 20 settimane (1-2% dei casi) Ecografia (idrope, deformità degli arti, IUGR, microcefalia, iperecogenicità intestinale)
Sintomi perinatali	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione congenita: ipoplasia degli arti, coriorretinite, microcefalia • Infezione neonatale: elevata mortalità in caso di infezione materna insorta a partire da 5 giorni prima fino a 48 ore dopo la nascita
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione acuta materna: Acyclovir (entro 24 ore dall'insorgenza del rash) • Infezione materna tra 5 gg prima e 48h dopo il parto: Ig anti-varicella zoster per prevenire la varicella neonatale
Prevenzione	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi negativa per varicella: vaccino (evitare la gravidanza nel mese successivo) • Esposizione al virus: ricerca Ab materni anti-VZV; se negativi somministrare Ig entro 72 ore dall'esposizione • Vaccino: controindicato durante la gravidanza

Citomegalovirus

Microbiologia	Famiglia Herpesviridae, virus a DNA Viremia 2-3 settimane dopo l'infezione, latente nell'ospite
Trasmissione Sintomi materni	Sangue, urine, saliva, contatto sessuale <ul style="list-style-type: none"> • Asintomatica: la maggior parte dei casi • Sintomi infezione primaria: febbre, malessere, linfocitosi • Incremento enzimi epatici • Infezione ricorrente: in genere asintomatica

Diagnosi materna	Sierologia (dosaggi seriatI IgG ed IgM a distanza di 3 settimane; test di IgG avidità nei casi dubbi) PCR liquido amniotico dopo 21 settimane
Trasmissione verticale	Effetti più gravi per trasmissione precoce <ul style="list-style-type: none"> • Infezione primitiva: rischio di trasmissione 30-40% • Infezione ricorrente: rischi di trasmissione 0,15-2% 10% dei neonati sviluppano sequele dopo infezione primitiva
Diagnosi fetale	Ecografia (idrope, iperecogenicità intestinale, calcificazioni intestinali, ventricolomegalia) Sierologia (su sangue prelevato tramite cordocentesi) Cultura o PCR (liquido amniotico)
Sintomi perinatali Terapia	Morte, sequele neurologiche, sordità Possibile diminuzione trasmissione fetale con infusione mensile immunoglobulica specifiche anti CMV. In valutazione anche terapie prenatali con ganciclovir
Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio preconcezionale IgG ed IgM in donne a rischio (sieronegative) • Screening durante la gravidanza

Parvovirus B19

Microbiologia	Famiglia Parvoviridae, virus a DNA Contagiosità: 5-10 giorni dopo l'esposizione, cessa dopo lo sviluppo del rash
Trasmissione Sintomi materni	Via aerea, contatto bocca-mano <ul style="list-style-type: none"> • Età adulta: rash ed artropatia o asintomatica • Crisi aplastica: pazienti con emoglobinopatie • Età infantile: eritema infettivo (quinta malattia)
Diagnosi materna Trasmissione verticale	Sierologia (positività per IgM e sieroconversione) Effetti più gravi per trasmissione precoce (< 20 sett)
Diagnosi fetale	Ecografia (idrope) PCR (placenta, amniocentesi)
Sintomi perinatali	Aborto spontaneo, anemia emolitica, idrope (crisi aplastiche, miocardite), morte fetale in utero
Terapia	Monitoraggio sierologico (IgG e IgM) per 3-4 settimane per individuare la sieroconversione

12. Infezioni congenite

37

	<ul style="list-style-type: none"> • No sieroconversione: il feto non è a rischio • Sieroconversione: monitorare ecograficamente il feto per 10 settimane (l'idrope si sviluppa raramente dopo 10 sett) • Comparsa di idrope: cordocentesi per eventuale trasfusione intrauterina
Screening	Non consigliato

Herpes simplex

Microbiologia	Herpesviridae, virus a DNA
Trasmissione	2 tipi: HSV-1 e HSV-2
Sintomi materni	Contatto sessuale e diretto <ul style="list-style-type: none"> • Infezione primaria: vescicole ed ulcere genitali, spesso accompagnate da sintomi sistemici (febbre, mialgie)
Diagnosi materna	Culture cellulari, ricerca di antigeni e ricerca DNA
Trasmissione verticale	<ul style="list-style-type: none"> • Per lo più attraverso le secrezioni del basso tratto genitale durante il parto • Raramente per via transplacentare • Rischio di trasmissione: 50% per infezione primaria, 4-5% per infezione ricorrente
Sintomi perinatali	Malattia localizzata: cute, occhi, bocca Malattia SNC Malattia disseminata
Terapia pre-parto	<ul style="list-style-type: none"> • Episodio primario: terapia anti-virale • Episodio ricorrente: terapia anti-virale dopo la 36^a settimana
Terapia intrapartum	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni attive: taglio cesareo • Lesioni non attive: accurato esame pelvico e parto vaginale
Screening	Non consigliato

Rosolia

Microbiologia	Famiglia Togaviridae, virus a RNA
Trasmissione	via aerea (respiratoria)
Sintomi materni	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomatica (25%) • Rash
Diagnosi materna	Sierologia (positività per IgM e sieroconversione)
Trasmissione verticale	Rischio di difetti:

	<ul style="list-style-type: none"> • 11-12 settimane: 33% • 13-14 settimane: 11% • 15-16 settimane: 24% • > 16 settimane: praticamente nullo
Diagnosi fetale	Ecografia e ricerca di RNA virale nel liquido amniotico
Sintomi perinatali	Sindrome da rosolia congenita: sordità neurosensoriale, cataratta, IUGR, Difetti cardiaci (pervietà dotto arterioso, difetti dei setti), meningoencefalite, epatite, polmonite, trombocitopenia
Terapia	Nessuna
Prevenzione	Vaccinare tutte le bambine (12-15 anni) Vaccinare tutte le donne Rubeo-recettive al di fuori della gravidanza e postpartum
Screening	Ricerca anticorpi prima del concepimento o alla prima visita prenatale

Sifilide

Microbiologia	Agente eziologico: <i>Treponema pallidum</i> Incubazione: 10-90 giorni
Trasmissione	Contatto sessuale
Sintomi materni	<ul style="list-style-type: none"> • Sifilide primaria: ulcera non dolente (sifiloma), persiste per 2-6 settimane • Sifilide secondaria (6-8 settimane dopo il sifiloma): condiloma piano (ulcere genitali), rash, adenopatia • Sifilide terziaria: interessamento cardiovascolare, neurologico, gomme luetiche • Sifilide latente: sierologia positiva in assenza di manifestazioni cliniche • Sifilide latente precoce (< 1 anno); sifilide latente tardiva (> 1 anno)
Diagnosi materna	Screening: sierologia test non-treponemici (VDRL o RPR) Conferma: sierologia test treponemici (MHA-TP, FTA-ABS, TP-PA) Puntura lombare in presenza di sintomi neurologici
Trasmissione verticale	Solo dopo la 18 ^a settimana
Diagnosi fetale	Ecografia

12. Infezioni congenite

39

Sintomi perinatali	<p>PCR (liquido amniotico)</p> <p>Parto pretermine, aborto spontaneo, placentomegalia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sifilide congenita: <ul style="list-style-type: none"> Manifestazioni precoci (< 2 anni): riniti, lesioni mucocutanee, osteocondriti, Epatosplenomegalia, adenopatia, ittero Manifestazioni tardive (> 2 anni): cheratite interstiziale, articolazioni di Clutton, neurosifilide Stimmate residue: denti di Hutchinson, naso a sella, fronte protuberante, ragadi
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Sifilide primaria/secondaria/latente precoce: penicillina-G-benzatina, 2,4 milioni U im • Sifilide terziaria/latente tardiva: penicillina-G-benzatina, 2,4 milioni U im/sett × 3 in pazienti allergiche alla penicillina: desensibilizzazione
Screening	<p>VDRL (o RPR) e TPPA prima del concepimento o alla prima visita prenatale</p>

Listeriosi

Microbiologia	<p>Agente etiologico: <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p>Incubazione: 2-3 giorni</p>
Trasmissione	<p>Carne non ben cotta, formaggi molli, paté, latte crudo</p>
Sintomi materni	<p>Sindrome simil influenzale (febbre, dolori muscolari, diarrea, epigastralgia); interessamento del sistema nervoso centrale (mal di testa, torcicollo, confusione, convulsioni)</p>
Diagnosi materna	<p>Esami su sangue materno o liquido spinale</p>
Trasmissione verticale	<p>Può passare la barriera placentare anche se la madre è asintomatica</p>
Diagnosi fetale	<p>Isolamento dell'agente etiologico nel liquido amniotico</p>
Sintomi perinatali	<p>Aborto, parto pretermine, morte fetale endouterina. mortalità neonatale, meningite del neonato, polmonite, danni neurologici permanenti</p>
Terapia	<p>Terapia antibiotica con ampicillina + aminoglicoside o trimethoprin sulfametoxazolo</p>

13. Emorragie del terzo trimestre

Il sanguinamento durante la gravidanza richiede un'immediata valutazione.

Anamnesi

- Emorragia (quantità, durata): tentare di definire la quantità dei coaguli, e del sangue nei tamponi-pannolini
- Contrazioni
- Dolore addominale
- Disordini della coagulazione in anamnesi

Esame obiettivo

- Segni vitali (ipotensione, tachicardia, ipotensione ortostatica)
- Esame con speculum sterile (quantificare le perdite ematiche, escludere PROM, patologie genitali)
- Esame digitale (escludere PROM, vasi previ e placenta previa *prima* dell'esame)

Diagnosi differenziale (vedi Tab. 13-1)

- Distacco di placenta
- Vasi previ
- Lacerazione del tratto genitale
- Placenta previa
- Travaglio con modifiche cervicali

Valutazione diagnostica

- Ecografia (escludere placenta previa, valutare AFI, evidenziare eventuali distacchi coriali-ematomi)
- Laboratorio: ematocrito, PTT, PT, fibrinogeno
- Test di Kleihauer-Betke
- Colture cervicali per gruppo sanguigno e prove di compatibilità per Gonorrhea e Chlamydia
- Valutazione fetale: Doppler, nonstress test, profilo biofisico, stima del peso fetale, AFI

Tab. 13-1. Diagnosi differenziale tra distacco di placenta e placenta previa.

Caratteristiche	Distacco di placenta	Placenta previa
Contrazioni	Presenti	Assenti
Dolore addominale	Presente	Assente
Frequenza cardiaca fetale	Non rassicurante (decelerazioni e tachicardia)	Rassicurante
Sanguinamento	Continuo	Generalmente si risolve
Coagulopatia	Frequente	Infrequente

Distacco di placenta

- Distacco della placenta dal sito di impianto prima del parto
- 1/75-200 gravidanze

Patologia

- Il sangue può fuoriuscire attraverso la cervice, oppure accumularsi dietro la placenta, oppure riversarsi nella cavità amniotica
- Distacco completo (interessa tutta la placenta) o parziale (solo una parte della placenta)
- Fattori di rischio: traumi, droghe (cocaina, tabacco), PROM, ipertensione, leiomiomi, polidramnios

Management

- *Emodinamica*: correggere l'ipovolemia con infusione di cristalloidi, eritrociti concentrati
- Plasma fresco congelato o piastrine in presenza di coagulopatie
- *Parto*: pazienti a termine, con perdite ematiche importanti, distress fetale, instabilità emodinamica. TC in emergenza
- *Sorveglianza*: gestanti pretermine con piccolo distacco e lievi perdite ematiche
- *Complicanze*: coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale acuta, utero di Couvelaire (sangue penetra nel miometrio, apoplezia utero-placentare)

Placenta previa

- Placenta situata vicino o sopra l'orificio uterino interno
- 1/200-250 gravidanze
- Rischio aumentato di placenta accreta

Patologia

- *Previa totale*: la placenta copre totalmente l'orificio uterino interno

- *Previa parziale*: la placenta copre parzialmente l'orificio uterino interno
- *Previa marginale*: il bordo della placenta è a meno di 2 cm dall'orificio uterino interno
- *Impianto basso*: placenta nel segmento uterino inferiore, ma a più di 2 cm dall'orificio uterino interno
- *I casi ad impianto più basso vengono diagnosticati solo mediante ecografia*

Fattori di rischio

- Età avanzata, precedente taglio cesareo, pluriparità, precedente placenta previa, precedente interruzione di gravidanza

Diagnosi

- Sanguinamento vaginale indolore
- Le prime perdite ematiche si presentano di solito nel 2° e 3° trimestre, e vanno incontro a risoluzione

Management

- Parto: a termine, sanguinamento incontrollabile
- Generalmente taglio cesareo
- Riposo a letto e stretto controllo: se le perdite diminuiscono
- Somministrare corticosteroidi in caso di prematurità (< 34 sett.)
- Valutare l'opportunità di tocolisi per raggiungere la maturità polmonare fetale
- Parto mediante taglio cesareo dopo aver accertato la maturità polmonare fetale
- Nei casi stazionari valutare la possibilità di riposo a letto a domicilio, valutare la compliance della paziente

14. Aborto

Aborto spontaneo ed elettivo.

ABORTO SPONTANEO

Minaccia d'aborto

- Perdite ematiche vaginali prima della 22^a settimana di gestazione
- 30-50% andranno incontro ad aborto
- *Valutazione:*
 - Escludere altre cause di sanguinamento (clinica, laboratorio, esame vaginale, ecografia)
 - Ecografia per confermare la gravidanza intrauterina ed escludere gravidanze ectopiche
- *Management:*
 - Immunoprofilassi anti-D se la paziente è Rh(-)
 - Riposo a letto

Aborto incompleto

- Ritenzione della placenta dopo l'espulsione del feto
- Management: revisione della cavità uterina per sanguinamenti importanti, altrimenti attendere l'espulsione spontanea

Aborto completo

- Espulsione sia del feto, sia della placenta

Aborto inevitabile

- Dilatazione cervicale con rottura delle membrane

Aborto interno

- Mancata espulsione del prodotto del concepimento dopo la morte fetale
- Management: attesa o aborto terapeutico

ABORTO ELETTIVO

- *Mediamente in Italia si effettuano circa 150.000 aborti terapeutici all'anno in base alla legge 194/78*

Revisione della cavità uterina: dilatazione, aspirazione e curettage

- Prima della 14^a settimana
- Procedura più comune per aborti nel primo trimestre
- Richiede dilatazione cervicale
- Complicanze: perforazione dell'utero, lacerazioni, evacuazione fetale incompleta

Dilatazione ed evacuazione (curettage)

- Aborto oltre la 13^a-16^a settimana
- Prostaglandina: gemeprost endovaginale 1 mg ogni 4 ore fino a un massimo di 5 somministrazioni
- Dilatazione meccanica della cervice seguita dall'aspirazione dei tessuti fetali
- Laminaria o dilatatori sintetici osmotici aiutano la dilatazione
- Complicanze: perforazione dell'utero, lacerazioni, evacuazione fetale incompleta
- Uterotonici per atonia uterina

Misoprostolo

- Analogo della Prostaglandina E12
- Usato da solo o in associazione al Mifepristone in caso di aborto nel primo trimestre
- Uso elettivo per interruzioni di gravidanza nel secondo-terzo trimestre o per induzione del travaglio dopo MEF nel secondo-terzo trimestre
- Effetti collaterali: vomito, diarrea
- Posologia: 800 mcg endovaginali ogni 12 ore per un massimo di 3 somministrazioni (aborto 1° trimestre); 800 mcg endovaginali ogni 3 ore per un massimo di 2 somministrazioni o 600 mcg endorettali ogni 3 ore per un massimo di 2 somministrazioni (aborto ritenuto); 600 mcg per os in singola dose (aborto incompleto)

Altre tecniche

- *Infusione intraamniotica di soluzione salina o azotata: usata raramente*
- *Isterotomia: elevata incidenza di complicanze; non utilizzata di routine*

15. Gravidanza ectopica

La gravidanza ectopica (GE) può essere una condizione di emergenza e di pericolo di vita.

INTRODUZIONE

- Impianto dell'uovo fecondato al di fuori dell'utero
- Incidenza: 1,5%
- Tasso di mortalità: 3,8/10.000 gravidanze ectopiche
- 95-97% si verifica nella tuba di Falloppio (più comuni ampolla e istmo)
- Gravidanza combinata, intrauterina ed extrauterina: 1 su 30.000 gravidanze

Fattori di rischio

- Danno tubarico: PID (malattia infiammatorie pelvica), salpingite istmica nodosa, pregressa chirurgia tubarica, esposizione al dietilstilbestrolo, pregressa gravidanza ectopica
- Fallimento contraccettivo: fallimento della legatura di una tuba, gravidanza in portatrice di IUD
- Infertilità: clomifene, gonadotropine, fecondazione *in vitro*

Anamnesi

- Dolore addominale (90/100%)
- Dolore riferito alla spalla (irritazione del diaframma con emoperitoneo)
- Amenorrea (75-95%)
- Sanguinamento vaginale (50-80%)
- Sincope (20-35%)

Esame clinico

- Segni vitali (tachicardia, ipotensione ortostatica, febbre) (5-10%)
- Dolorabilità addominale (70-95%, difesa, rimbalzo)
- Esame pelvico: massa annessiale (palpabile nel 50%)

Valutazione diagnostica

hCG quantitativo

- La maggior parte delle gravidanze ectopiche ha valori di β -hCG più bassi rispetto alle gravidanze intrauterine
- Le gravidanze normali hanno un aumento del 66% di β -hCG ogni 48 ore
- Gravidanze anomali (gravidanza intrauterina non vitale, ectopiche) non hanno un simile incremento di β -hCG
- Dosaggi seriati di β -hCG (ogni 48 ore) con successiva diagnosi di gravidanza ectopica

Progesterone (P)

- Nelle gravidanze evolutive presenta valori generalmente > 10 mg/ml

Ecografia

- L'identificazione di gravidanza intrauterina con l'ecografia esclude una gravidanza ectopica
- La gravidanza intrauterina deve essere visualizzata quando i livelli di β -hCG sono:
 - 1000-1500 mIU/mL con ecografia TV
 - 1500-2000 mIU/mL con ecografia TA
- L'evidenza più precoce di una gravidanza intrauterina si ha con la visualizzazione di un sacco gestazionale intrauterino
- Il segno di doppia decidua è specifico di gravidanza nell'utero
- Reperti ecografici di GE sono: liquido libero, massa annessiale, camera gestazionale fuori dall'utero, anello annessiale

Revisione di cavità uterina

- Eseguita quando c'è il plateau o una discesa dei livelli di β -hCG
- La presenza dei villi coriali conferma un aborto intrauterino ed esclude una gravidanza ectopica

Progesterone

- Livelli < 5 ng/mL identificano un aborto con il 100% di specificità

Culdocentesi

- Aspirazione di liquido dal "cul de sac" posteriore attraverso il fornice posteriore
- Sangue non coagulato porta alla diagnosi (70-90% delle GE hanno una culdocentesi positiva)
- Ora non più frequentemente utilizzata perchè sostituita dall'ecografia

Laparoscopia

- È il metodo definitivo di diagnosi

Trattamento (vedi anche Appendice H a pag. 305)

Chirurgico

- Salpingotomia lineare o salpingectomia
- Pazienti stabili emodinamicamente sono candidate alla laparoscopia

Medico

- La singola dose di metotrexate è efficace nell'80-90% delle pazienti (vedi protocollo in appendice)
- Un declino del 20% dei livelli di β -hCG si dovrebbe notare dai 4 ai 7 gg dopo la somministrazione
- Pazienti Rh negative richiedono Ig anti Rh

Prognosi

- Dosare settimanalmente il β -hCG per escludere la persistenza di una gravidanza ectopica
- 5% dopo laparotomia, 15% dopo laparoscopia
- L'85% delle pazienti avrà in futuro una gravidanza normale
- Una gravidanza ectopica recidiva nel 10-20% delle pazienti

16. Morte fetale

In ogni caso di morte fetale in utero dovrebbe essere fatta una valutazione accurata clinica e patologica.

INTRODUZIONE

- *Tasso di morte fetale: < 3,5/1000 in Italia*
- La morte fetale in utero richiede un'accurata valutazione

Diagnosi differenziale

- Patologie materne: diabete non compensato, ipertensione, collagenopatie, LES con anticorpi antifosfolipidi, emoglobinopatie
- Infezioni virali e batteriche: listeria monocytogenes, sifilide, CMV, rosolia, toxoplasmosi, parvovirus B19
- Distacco di placenta
- Patologia del cordone ombelicale
- Emorragia feto-materna
- Anomalie congenite, difetti cromosomici
- Droghe

Valutazione diagnostica (Tab. 16-1)

- Analisi cromosomica: campioni di cute fetale, fascia lata, tendine patellare o sangue, posti in soluzione fisiologica o mezzo di coltura, non in formalina
- Patologia: placenta, cordone ombelicale, esame neonatale per eventuali anomalie, autopsia fetale

Management

- Parto: induzione del travaglio con prostaglandine
- Offrire supporto psicologico
- Complicanze: coagulazione intravascolare disseminata in caso di permanenza prolungata del feto in utero
- Follow up: rivalutare dati di laboratorio ed indici di patologia dopo 4-8 settimane

Tab. 16-1. Valutazione diagnostica nella morte fetale.**Laboratorio**

VDRL
HbA1C
PT, PTT
FDP
ANA
Ematocrito
Anticorpi anticardiolipina
Lupus anticoagulant
Kleihauer-Betke
Screening tossicologico
Elettroforesi Hb
Tamponi cervico-vaginali microbiologici
pH vaginale

Patologia

Autopsia fetale
Istologia della placenta e del cordone ombelicale

Cariotipo

Su materiale fetale

Sierologia

CMV
Toxoplasmosi
Rosolia
Parvovirus B19
Herpes simplex
Listeriosi

17. Teratogeni

FARMACI (Tabb. 17-1 e 17-2)

Radiazioni

- Dosi elevate (> 25 rads): microcefalia, ritardo mentale, IUGR
- Rischio più elevato: tra 8 e 15 settimane
- Dose teratogena più elevata tra 16 e 25 settimane
- Rischi non confermati per feti < 8 settimane e > 25 settimane
- Dose < 5 rads non determina anomalie nel feto
- Rischio fetale minimizzato dalla schermatura dell'addome materno
- Counseling: rassicurare la madre esposta a radiazioni che il rischio per il feto è minimo, in particolare per dosi < 5 rads e ad epoche gestazionali > 25 settimane (Tab. 17-3)
- Risonanza magnetica ed ecografia: sicuri
- *V/Q scans*: esposizione fetale minima (50 mrad)
- Iodio radioattivo: captato dalla tiroide fetale dopo la 10^a-12^a settimana; assolutamente controindicato

Sostanze di abuso

- *Alcool*: la sindrome alcolica fetale causa IUGR, microcefalia, deficit di crescita postnatale, ritardo mentale, disturbi comportamentali, anomalie facciali, anomalie cardiache e cerebrali

Tab. 17-1. Classificazione FDA dei farmaci.

Categoria A:	Assenza rischi per il feto in studi sull'uomo
Categoria B:	Assenza rischi per il feto in studi su animali
Categoria C:	Effetti avversi in studi su animali, assenza di dati relativi all'uomo
Categoria D:	Presenza di rischi per il feto, ma i benefici della terapia superano i rischi stessi
Categoria X:	Rischi per il feto superano i benefici

Tab. 17-2. Comuni agenti teratogeni.

Antimicrobici	
Tetraciclina/doxiciclina Cloramfenicolo	Colorazione giallo-marrone dei denti Sindrome del bambino grigio: cianosi neonatale, collasso vascolare
Sulfonamidi Fluorochinoloni Ribavirina	Iperbilirubinemia Artropatia (studi su cani) Idrocefalo, deformità degli arti
<i>Generalmente considerati sicuri:</i> Penicillina, Cefalosporine, Aminoglicosidi, Clindamicina, Nitrofurantoina, Acyclovir	
Agenti cardiovascolari	
Beta-bloccanti ACE-inibitori	IUGR (per lo più atenololo) Anomalie renali, nefrotossicità, oligoidramnios, ipoplasia polmonare, IUGR
Diuretici tiazidici Anticoagulanti Warfarin	Trombocitopenia neonatale Sindrome fetale da warfarin (15-25% degli esposti): ipoplasia nasale, microcefalia, epifisi vertebrali e femorali ombreggiate, aborto spontaneo, morte neonatale Sostituire con eparina o eparina a basso peso molecolare prima e durante la gravidanza (non oltrepassano la placenta, rappresentano anticoagulanti di prima scelta durante la gravidanza)
Antiepilettici	
Fenitoina	Sindrome fetale da idantoina: deformità degli arti, difetti craniofacciali, IUGR, ritardo mentale
Valproato Carbamazepina	Difetti craniofacciali Effetti simili a quelli della fenitoina Pazienti già in trattamento con antiepilettici prima della gravidanza continuano la terapia anche durante la gestazione; pazienti libere da crisi da alcuni anni possono tentare di sospendere la terapia, sotto attento controllo neurologico, prima della gravidanza

Continua

Tab. 17-2 (Continuazione). Comuni agenti teratogeni.

Analgesici	
Narcotici	Depressione neonatale (se somministrati prima del parto)
FANS	Chiusura prematura del dotto arterioso dopo 32 settimane
Miscellanea	
Isomeri vitamina A	Difetti craniofacciali, difetti cardiaci, anomalie cerebrali
Talidomide	Esposizione 27-30 g: focomelia estremità superiori Esposizione 30-33 g: focomelia estremità inferiori
Contraccettivi orali	Non associati a malformazioni fetali

Tab. 17-3. Stima dell'esposizione del feto per comuni indagini radiologiche.

Procedura	Esposizione fetale
Rx torace (2 proiezioni)	0,02-0,07 mrad
Rx addome (1 proiezione)	100 mrad
Pielografia ev	> 1 rad
Rx anca (1 proiezione)	200 mrad
Mammografia	7-20 mrad
Rx addome con pasto baritato	2-4 rad
TC (cranio o torace)	< 1 rad
TC (addome o colonna)	3,5 rad
TC (pelvi)	250 mrad

(Da American College of Obstetricians and Gynecologists. Washington, DC: ACOG, 1995).

- *Cocaina*: complicanze materne (insufficienza mitralica, infarcimento intestinale, ipertensione, preeclampsia), infarto del feto, distacco di placenta, anomalie congenite
- *Tabacco*: neonati di basso peso alla nascita, distacco di placenta, aborto spontaneo
- *Marijuana*: non associata ad anomalie fetali

18. Iperemesi in gravidanza

Nausea e vomito si presentano nella maggior parte delle gravidanze

INTRODUZIONE

- Colpisce il 70-85% delle donne gravide
- Iperemesi gravidica: forma grave di emesi associata ad intolleranza ai cibi; perdita di peso > 5%, chetonuria
- Ptalismo: incremento della salivazione (che può contribuire a disidratazione)

Fisiopatologia

- Eziologia e fisiopatologia incerta
- Elevati livelli di hCG possono stimolare il centro del vomito nel tronco encefalico
- Insorge a 5-6 settimane, con un picco a 9 settimane
- La maggior parte dei sintomi si risolve entro le 16 settimane, raramente persiste oltre la 20^a settimana
- In genere è peggiore al mattino, ma perdura tutto il giorno, può essere scatenata dagli odori

Anamnesi

- Dolore addominale, febbre, cefalea suggeriscono un'eziologia organica

Valutazione diagnostica

- Ematocrito, elettroliti
- Esame urine (chetonuria)
- Funzionalità epatica (le transaminasi possono essere aumentate, raramente > 300 U/l)
- Bilirubina (in genere < 4 mg/dl)
- Amilasi (possono essere 5 volte la norma)
- TSH, FT₃, FT₄ (spesso ridotto)
- Ecografia (valutare epoca gestazionale, escludere gravidanza molare)

Management

- Ricovero in caso di alterazioni elettrolitiche o di vomito incontrollabile
- Reidratazione con fluidi endovena (bolo di soluzione fisiologica, o meglio, di bioarginina alla velocità di 125-150 cc/h)
- Riequilibrare elettroliti con potassio ev (40 mEq ev in 4 ore) e magnesio ($MgSO_4$, 2 g ev)
- Metoclopramide e Ranitidina 250 mg in 500 cc di Bioarginina
- Clorpromazina 50 mg \times 2/die (in base alla gravità del quadro clinico)
- Metilprednisolone 20 mg im/die (in base alla gravità del quadro clinico)
- Dieta: pasti piccoli e frequenti, dieta ricca di carboidrati e povera di grassi, cibi leggeri, piccole quantità di bevande gassate
- Evitare gli odori che disturbano e i cibi non graditi
- Antiemetici: vitamina B6 o doxilamina sono terapie di prima scelta
- Terapie alternative: zenzero, menta, arancia, agopuntura, psicoterapia
nutrizione parenterale nei casi refrattari

19. Trauma in gravidanza

Stabilizzare la madre rappresenta la priorità.

INTRODUZIONE

- I traumi sono responsabili di oltre 1000 aborti o perdite fetali all'anno
- Traumi maggiori: tasso di perdite fetali 40-50%
- Traumi minori: incidenza di perdite fetali 1-5%

Traumi maggiori

Trauma addominale violento

- In genere dovuto ad incidenti automobilistici
- Perdita del feto secondaria a distacco traumatico di placenta
- Interessamento diretto del feto e rottura d'utero sono meno comuni

Fratture pelviche

- Associate ad imponente emorragia retroperitoneale

Trauma penetrante

- Ferita d'arma da fuoco o da coltello
- Morte fetale per lesione diretta del feto o della placenta

Management

- Stabilizzare la madre è la prima priorità (Tab. 19-1)
- Valutazione fetale dopo aver stabilizzato la madre (Tab. 19-1)
- Somministrare gammaglobuline Rh se la madre è Rh(-)

Traumi minori

- Cadute e incidenti stradali lievi
- Stabilizzazione materna e valutazione fetale come sopra
- Possono causare distacco traumatico di placenta

Tab. 19-1. Management del trauma in gravidanza.**Stabilizzazione materna**

- Rianimazione ABC (Airway-Breathing-Circulation)
- Posizionare 2 accessi venosi di grosso diametro
- Decubito laterale (in assenza di lesioni spinali)
- O₂ (cannula nasale o maschera facciale)
- Idratazione ev (soluzione salina o Ringer lattato)
- Vasopressori (in presenza di ipotensione refrattaria)
- Imaging (TAC, Rx)
- Laboratorio (ematocrito, PT, PTT, elettroliti)

Valutazione fetale

- Monitoraggio fetale elettronico, cardiocografia
- Ecografia (epoca gestazionale, vitalità)
- Esame cervicale, cervicometria ecografica
- Esame con lo speculum (PROM)
- Laboratorio (test di Kleihauer-Betke)

- Monitorare frequenza cardiaca fetale e contrazioni per 2-6 ore
- Contrazioni o decelerazioni fetali preoccupanti indicano distacco di placenta
- Somministrare gammaglobuline Rh se la madre è Rh(-)
- Counseling: rassicurare la madre che ulteriori complicazioni sono rare se non si manifestano distacco di placenta o travaglio pretermine entro 4-6 ore

Taglio cesareo perimortem

- Effettuato in caso di arresto cardiopolmonare che perdura da 3-5 min nonostante le manovre rianimatorie
- Migliora il ritorno ematico della madre e rende più efficaci le manovre rianimatorie in caso di gravi situazioni di shock ipovolemico

20. Asma

Durante la gravidanza, l'asma va trattata in maniera aggressiva.

INTRODUZIONE

- In gravidanza, l'asma è associata a parto pretermine, basso peso alla nascita, mortalità perinatale, preeclampsia

Fisiopatologia

- Ostruzione reversibile delle vie aeree secondaria ad ipersensibilità
- Intrappolamento di aria dovuto all'edema della parete bronchiale e alla presenza di secrezioni mucose
- Eventi scatenanti: infezioni, aria fredda, allergeni, polvere o agenti atmosferici, agenti farmacologici (FANS in particolare)
- In gravidanza, l'asma migliora in 1/3 dei casi, peggiora in 1/3 e in 1/3 rimane stabile

Classificazione (Tab. 20-1)

Management antepartum (Tab. 20-2)

- Educazione della gestante, idratazione, eliminare fattori scatenanti
- Il picco di flusso espiratorio (PEF) non cambia durante la gravidanza (misurare PEF ad ogni visita)
- Immunizzazione: vaccino antinfluenzale dopo il primo trimestre
- Terapia farmacologica (Tabb. 20-1 e 20-2)
- Continuare la terapia durante il travaglio
- Steroidi (idrocortisone, 100 mg ev ogni 8 ore) durante il travaglio e per 24 ore dopo il parto, in caso di assunzione orale o endovenosa di steroidi, in vicinanza del parto
- Monitoraggio antepartum: valutazione quotidiana dell'attività fetale dopo le 28 settimane e non stress test (NST) 1-2 volte a settimana tra 32-34 settimane
- Le pazienti con asma grave persistente devono essere gestite insieme ad uno specialista pneumologo

Tab. 20-1. Approccio per step per la gestione dell'asma durante la gravidanza e l'allattamento: trattamento.

Classificare per gravità: individuare le caratteristiche cliniche prima del trattamento o di un adeguato controllo		Farmaci necessari per mantenere un controllo a lungo termine	
	Sintomi/giorno Sintomi/notte	PEF o FEV ₁ variabilità PEF	
STEP 4 Severa Persistente	Continuo	≤ 60%	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento preferibile: <ul style="list-style-type: none"> – Alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria e β₂-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria. E se necessario corticosteroidi in compresse o sciroppo (2 mg/kg al giorno, non superare i 60 mg al giorno). (Fare tentativi ripetuti per ridurre il corticosteroide sistemico e mantenere il controllo con il corticosteroide per via inalatoria ad alte dosi*) • Trattamento alternativo: <ul style="list-style-type: none"> – Alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria* e teofillina a rilascio prolungato a concentrazione sierica di 5-12 mcg/mL
	Frequente	> 30%	
STEP 3 Moderata Persistente	Tutti i giorni > 1 notte a sett.	≤ 60%–80% > 30%	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento preferibile: <ul style="list-style-type: none"> – Basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria* e β₂-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria; Dosaggio intermedio di corticosteroidi per via inalatoria*. Se neces-

			<p>sario (soprattutto nei pazienti con esacerbazioni severe ricorrenti): corticosteroidi a medio dosaggio per via inalatoria* e β_2-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento alternativo: <ul style="list-style-type: none"> – Basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria* e antagonisti del recettore dei leucotrieni e della teofillina†. Se necessario: a medio dosaggio di corticosteroidi per via inalatoria* e antagonisti del recettore dei leucotrieni e della teofillina†.
STEP 2	2 giorni a sett. ma < tutti i giorni	$\geq 80\%$	Trattamento preferibile: <ul style="list-style-type: none"> – Basse dosi di corticosteroidi per via inalatoria* • Trattamento alternativo (elencati in ordine alfabetico): cromagligato, antagonista del recettore dei leucotrieni† o teofillina lento rilascio a concentrazione sierica di 5-12 mcg/mL
Moderata	> 2 notti al mese	20%-30%	
Persistente			
STEP 1	≤ 2 giorni a sett.	$\geq 80\%$	<ul style="list-style-type: none"> • Non è necessario un trattamento quotidiano: • Gravi esacerbazioni possono verificarsi, separate da lunghi periodi di funzionalità polmonare normale ed assenza di sintomi. Un ciclo di corticosteroidi sistemici è raccomandato
Moderata	≤ 2 notti al mese	< 20%	
Persistente			

La Tabella continua a pag. seguente

60 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

Tab. 20-1. (Continua) Approccio per step per la gestione dell'asma durante la gravidanza e l'allattamento: trattamento.

Step successivo:

Revisione del trattamento ogni 1-6, una graduale riduzione del trattamento può essere possibile

Step precedente:

Se non si mantiene il controllo, tenere in considerazione lo step precedente. In primo luogo rivedere la via di somministrazione, la compliance del paziente e il controllo ambientale

Obiettivo della terapia: controllo dell'asma

- Sintomatologia minima o assente sia di giorno che di notte
- Esacerbazioni minime o assenti
- No limitazioni nelle attività: no assenza a scuola/lavoro
- Mantenere una normale (o quasi) funzione polmonare
- Minimizzare l'utilizzo di β_2 -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria
- Minimi o assenti effetti collaterali

*Ci sono più dati sull'utilizzo di budesonide durante la gravidanza rispetto all'utilizzo di altri corticosteroidi per via inalatoria.

†Ci sono pochissimi dati sull'utilizzo di antagonisti del recettore dei leucotrieni nell'uomo durante la gravidanza, anche se ci sono dati rassicuranti sugli animali presentati alla FDA.

‡Ci sono più dati sull'utilizzo di salbutamolo durante la gravidanza che su l'utilizzo di altri β_2 -agonisti a breve durata d'azione per via inalatoria.

Esacerbazioni acute

Storia

- Lunghezza del respiro
- Compressione del torace
- Respiro ansimante
- Febbre
- Tosse

Esame obiettivo

- Habitus, uso dei muscoli accessori
- Segni vitali: tachicardia, tachipnea, polso paradossoso

Tab. 20-2. Disagi abituali per i farmaci con controllo a lungo termine durante gravidanza e allattmaneto*.

Farmaco	Forma farmaceutica	Dose per adulti
Corticosteroidi sistemici (si applica a tutti e tre i corticosteroidi)		
Metilprednisolone	Compresse da 2, 4, 8, 16, 32 mg	7,5-60 mg/die in un'unica dose/die o a giorni alterni come necessario per il controllo
Prednisolone	Compresse da 5 mg 5 mg/5 cc, 15 mg/cc	Di breve durata
Prednisone	Compresse da 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg 5 mg/cc, 5 mg/5 cc	Come dose singola o 2 dosi frazionate per 3-10 giorni
β_2-agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria (non dovrebbe essere usato per alleviare i sintomi per la riacutizzazione, usare con corticosteroidi per via inalatoria)		
Salmeterolo	MDI 21 mcg/puff DPI 50 mcg/blister	2 spruzzi ogni 12 ore 1 blister ogni 12 ore
Formoterolo	DPI 12 mcg/capsula monouso	1 capsula ogni 12 ore
Trattamento combinato		
Fluticasone/ Salmeterolo	MDI 100, 250, o 500 mcg/50 mg	1 inal.; la dose dipende dalla gravità dell'asma
Sodio cromoglicato		
Sodiocromoglicato	MDI 1 mg/puff Nebulizzaore 20 mg/fiala	2-4 spruzzi 3 volte/die-4 volte/die 1 fiala 3 volte/die-4 volte/die
Antagonisti dei recettori dei leucotrieni		
Montelukast	Compresse da 10 mg	10 mg la sera
Zafirlukast	Compresse da 10 o 20 mg	40 mg/die (compresse) 20 mg due volte/die
Metilxantine (è importante il monitoraggio sierico [concentrazione sierica di 5-12 mcg/mL allo steady-state])		
Teofillin	Liquidi, a rilascio prolungato compresse e capsule	Dose iniziale di 10 mg/kg/die fino a 300 mg max: dose max abituale 800 mg/die

DPI: inalatore a polvere; MDI: spray predosato.

*Tratto da EPR-Update 2002.

Note: Il determinante più importante del dosaggio appropriato è il giudizio del medico riguardo la risposta del paziente alla terapia

- Ossimetria pulsata: controllo dell'ipossia
- Ascultazione del torace: fischi e sibili, prolungamento della fase espiratoria

Diagnosi

- Emogasanalisi: ipossia
- Rx torace (per escludere la polmonite)
- NST o profilo biofisico
- Ecografia: valutazione crescita fetale

Diagnosi differenziale

- Polmonite
- Bronchite
- Embolia polmonare
- Edema polmonare
- Cardiomiopatia del peripartum

Management

- Ossigeno: cannula nasale o maschera facciale (saturazione > 95%)
- β_2 -agonisti: aerosol, nebulizzatore
- Ricovero se i sintomi non migliorano dopo trattamento con β_2 -agonisti
- Corticosteroidi per le pazienti da ricoverare (Fig. 20-1)

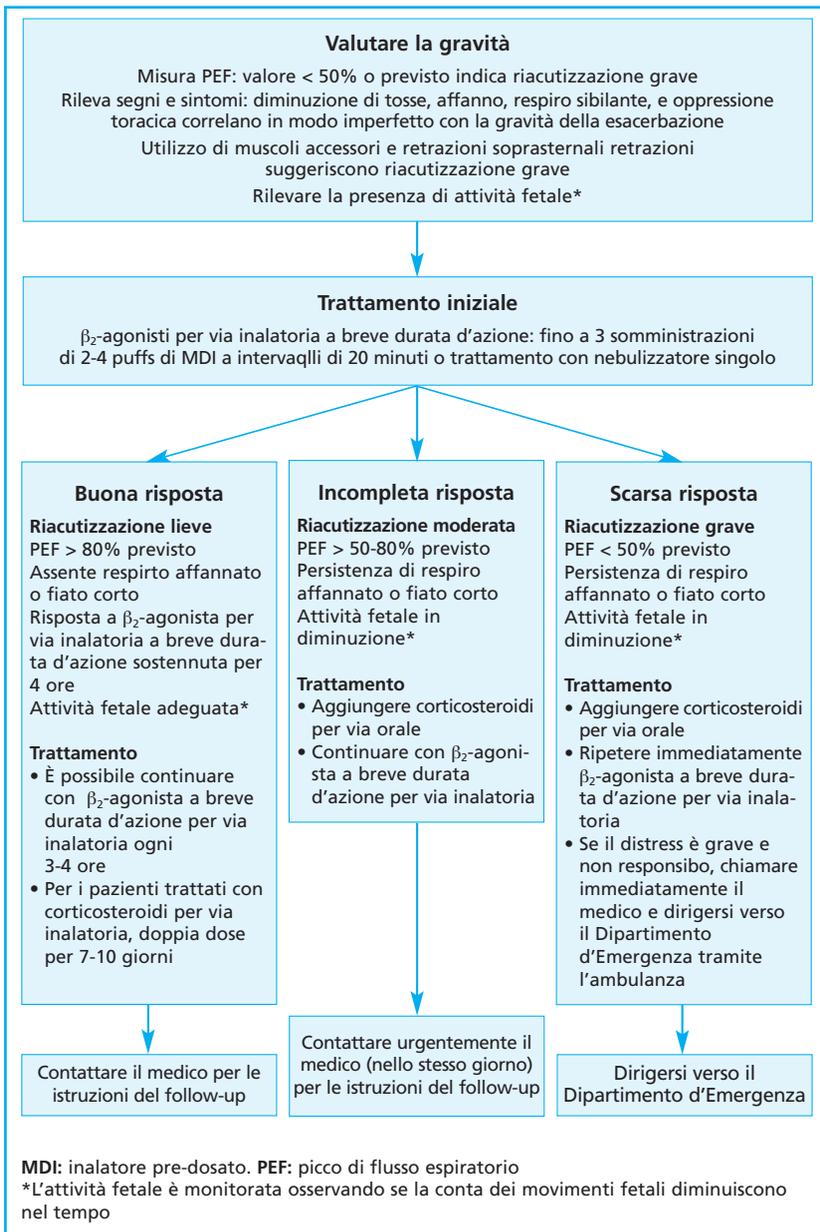


Fig. 20-1. Gestione della riacutizzazione dell'asma durante la gravidanza e l'allattamento: trattamento domiciliare.

21. Diabete mellito

Il diabete è causa di grave morbosità feto-neonatale

INTRODUZIONE

- Si presenta nel 3-5% delle gravidanze (nell'8-10% se si considera anche l'alterata glicemia a digiuno e l'alterata tolleranza)
- Nel 90% dei casi si tratta di diabete gestazionale

Classificazione (Tabb. 21-1 e 21-2)

- Diabete pregestazionale: preesistente alla gravidanza
- Diabete gestazionale: diabete che si sviluppa durante la gravidanza

Counseling preconcezionale

- Emoglobina glicosilata (H_{A1c}): utile per il controllo glicemico e da mantenere < 6%
- In caso di scarso controllo glicemico prima della gravidanza, il diabete si associa ad un maggior rischio di anomalie fetali (Tab. 21-3)
- In caso di buon controllo glicemico durante il periodo embriogenetico, il rischio di anomalie fetali si riduce (ma rimane sempre più alto rispetto gravidanza usuale)

Diagnosi

Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la presenza di un diabete manifesto mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno.

Tab. 21-1. Classificazione di White del diabete gestazionale (parte 1).

Classe	Insorgenza	Glicemia basale	Glicemia post-prandiale (dopo 2 ore)	Terapia
A1	Gestazionale	< 105 mg/dl	< 120 mg/dl	Dieta
A2	Gestazionale	> 105 mg/dl	> 120 mg/dl	Insulina

Tab. 21-2. Classificazione di White del diabete gestazionale (parte 2).

Classe	Età di insorgenza (anni)	Durata (anni)	Patologie vascolari	Terapia
B	> 20	< 10	Nessuna	Insulina
C	10-19	10-19	Nessuna	Insulina
D	< 10	> 20	Retinopatia benigna	Insulina
F	-	-	Nefropatia	Insulina
R	-	-	Retinopatia proliferativa	Insulina
H	-	-	Cardiopatia	Insulina

- Riscontro in due occasioni di un valore glicemico ≥ 126 mg/dl permette di porre diagnosi di diabete manifesto
- Glicemia Random con valore glicemico ≥ 200 mg/dl, dopo conferma con glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 g/dl consente di porre diagnosi di diabete manifesto

Se il valore della glicemia alla prima visita in gravidanza risulta ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) si pone diagnosi di diabete gestazionale.

Le gestanti con glicemia a digiuno alla prima visita inferiore a 92 mg/dl, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per diabete gestazionale devono eseguire un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione. L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 grammi di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60', 120'. I valori per la diagnosi di GDM sono riportati nella seguente Tabella 21-4.

Le donne affette da GDM dovranno eseguire rivalutazione della tolleranza glucidica mediante OGTT (75 g) a distanza di 8-12 settimane dal parto.

Tab. 21-3. Anomalie congenite associate a diabete mellito pregestazionale.

Sindrome da regressione caudale
 Anomalie renali
 Uretere doppio
 Agenesia
 Rene policistico
 Situs inversus
 Anomalie cardiache
 Atresia anorettale
 Anencefalia

Tab. 21-4. Diagnosi di diabete gestazionale mediante OGTT da eseguire alla 24^a-28^a settimana*.

Glicemia	Valori soglia di concentrazioni di glucosio*	
	mg/dl	mmol/l
Basale	92	5,1
Dopo 60'	180	10,0
Dopo 120'	150	8,5

*Carico glucidico: si raccomanda di somministrare 75 grammi di glucosio anidro sciolti in 300 ml di acqua.

MANAGEMENT ANTEPARTUM

Complicanze materne e fetali (Tab. 21-5)

Valutazione fetale

- Ecografia a 18-20 settimane (rilevazione anomalie, ecocardiografia fetale), ecografia a 30-32 settimane (circonferenza addominale e stima del peso fetale)
- Monitoraggio antepartum (valutazione dell'attività fetale, nonstress test da 32-34 settimane)

Diagnosi

- Esame oftalmologico (retinopatia)
- Clearance creatinina nelle 24 ore e proteinuria (nefropatia)
- TSH, FT3, FT4
- ECG (se sintomatico o diabete presente da lungo tempo)
- Pressione arteriosa
- Peso (BMI)
- Controllo dieta (2200-2400 Kcal/die per donne normopeso)

MANAGEMENT

Monitoraggio della glicemia

Il monitoraggio glicemico domiciliare dovrebbe essere effettuato 7 volte al dì per le pazienti in trattamento insulinico, a digiuno e dopo il pasto per le pazienti in trattamento con sola dieta (Tab. 21-6).

Tab. 21-5. Complicanze del diabete in gravidanza.

Materne	
Nefropatia	Possibile nel diabete pregestazionale Aumentato rischio di preeclampsia
Retinopatia	Si presenta dopo vari anni di diabete pregestazionale Spesso peggiora nel corso della gravidanza Valutazione oftalmologia ogni trimestre La retinopatia proliferativa può essere trattata con laser-terapia
Chetoacidosi diabetica	Può presentarsi a basse concentrazioni di glucosio Trattamento con fluidi, elettroliti, insulina a piccole dosi refratte endovena e sorveglianza fetale
Fetali	
Macrosomia (> 4200 g a termine)	Aumentate dimensioni del tronco e delle spalle e aumentato rischio di distocia di spalle
Morte fetale	Aumentato rischio di aborto spontaneo e di morte fetale
Poliidramnios	Un buon controllo glicemico riduce il rischio Per poliuria fetale ed iperplacentosi
Perinatali	
	Ipoglicemia neonatale, sindrome da distress respiratorio, iperbilirubinemia, policitemia, ipocalcemia

Tab. 21-6. Controllo glicemico ottimale.

Tempo	Glicemia ottimale (mg/dl)
Digiuno	60-90
Subito prima dei pasti	60-105
Postprandiale	
1 ora	130-140
2 ore	120
2 a.m.-6 a.m.	60-90

Auto-monitoraggio domiciliare della glicemia.

68 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

Dieta: trattamento iniziale

- 30 Kcal/kg/die
- Iniziare trattamento farmacologico in caso di
 - Ripetuti livelli di glicemia basale > 105 mg/dl
 - Valori di glicemia postprandiale, dopo 2 ore, persistentemente > 120 mg/dl

Ipoglicemizzanti orali

- Glibenclamide è utilizzato nel diabete gestazionale: 2,5 mg/die (aumentando di 2,5 mg e poi 5 mg ogni settimana fino ad una dose massima di 20 mg/die)
- Stretto monitoraggio domiciliare della glicemia
- Iniziare trattamento insulinico in caso di scarso controllo glicemico

Insulina

- Ricovero in caso di scarso controllo del diabete gestazionale e pregestazionale per aggiustamento del dosaggio insulinico
- Somministrata come protamina regolare (a breve azione) e neutra Hagedorn (azione intermedia) (NPH)
- La Tabella 21-7 mostra il dosaggio insulinico

La distribuzione percentuale delle dosi di insulina è del tutto aleatoria e deve essere aggiustata in relazione ai risultati dell'automonitoraggio glicemico. Le percentuali che si indicano devono, perciò, essere puramente indicative e possono servire per avere solo un punto di riferimento iniziale.

Un riferimento relativo alle dosi percentuali può essere del 60% come insulina pronta da dividersi fra colazione, pranzo e cena, in percentuali uguali e del 40% come NPH.

Management intrapartum

Parto

- Le pazienti con macrosomia o pazienti ad alto rischio dovrebbero essere candidate ad un parto prima del termine delle 40 settimane
- Se il parto elettivo avviene prima delle 39 settimane occorre valutare la maturità polmonare fetale (amniocentesi)
- Aumentato rischio di distocia di spalla: considerare taglio cesareo elettivo per la macrosomia

Controllo metabolico intrapartum

- Mantenere l'euglicemia durante il travaglio
- Stick glicemico ogni ora durante il travaglio

Tab. 21-7. Dosi, somministrazione e farmacologia dell'insulina.

Trimestre	Dosaggio insulinico	Picco (ore)			Durata (ore)		
		Regolare	NPH/lenta	Ultralenta	Regolare	NPH/lenta	Ultralenta
I	0,7 U/kg IBW	2-4	4-10	8-16	6-8	18-22	24-36
II	0,8 U/kg IBW	2-4	4-10	8-16	6-8	18-22	24-36
III	0,9 U/kg IBW	2-4	4-10	8-16	6-8	18-22	24-36
Somministrazione insulinica							
Mattina (2/3 della dose giornaliera)		66% NPH, 33% regolare					
Pomeriggio (1/3 della dose giornaliera)		50% regolare a cena, 50% NPH prima di coricarsi					

IBW (ideal body weight), peso corporeo ideale, NPH, protamina neutra Hagedorn.

Nota: l'insulina dovrebbe essere somministrata 30 minuti prima dei pasti.

70 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

- Mantenere la terapia insulinica prestabilita nelle pazienti che si sottopongono a taglio cesareo
- Dosaggio dell'insulina

Controllo puerperale

- Le pazienti con diabete gestazionale hanno il 50% di probabilità di sviluppare diabete mellito di tipo II
- Se la glicemia a digiuno si mantiene normale (< 110 mg/dl) o è presente alterata glicemia a digiuno (110/125 mg/dl) dopo 6 settimane dal parto la paziente deve sottoporsi a carico orale di 75 g di glucosio con valutazione della glicemia dopo 2 ore.

22. Malattie della tiroide

IPERTIROIDISMO

L'ipertiroidismo interessa lo 0,05-0,2% delle gravidanze

Eziologia dell'ipertiroidismo in gravidanza

- Malattia di Graves (90%-95% dei casi)
- Adenoma tossico
- Gozzo multinodulare tossico
- Iperemesi gravidica
- Malattie del trofoblasto
- Tumori ipofisari che producono TSH
- Neoplasie tiroidee
- Apporto esogeno di T3 e T4
- Tiroidite di De Quervain
- Struma ovarii
- Farmaci (iodio, amiodarone)

Segni e sintomi

- Intolleranza al caldo
- Tremori
- Tachicardia
- Aumento dell'appetito associato a calo ponderale
- Nervosismo, ansia e labilità emotiva

Diagnosi

- FT4 aumentato
- FT3 aumentato
- TSH diminuito
- Anticorpi antitiroide (Ab anti TG; Ab anti TPO; Ab anti recettore del TSH)
- Anemia normocromica normocitica, lieve neutropenia, aumento dei valori di GOT, GPT e fosfatasi alcalina e lieve ipercalcemia.

Complicanze

- Crisi tireotossica
- Pre eclampsia

72 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

- Aborto
- Parto pretermine
- IUGR
- Tireotossicosi fetale e neonatale per il passaggio transplacentare di Ab stimolanti la tiroide
- Ipotiroidismo fetale e neonatale transitorio da tionamidi

Trattamento

Terapia medica

- **Tionamidi** (propiltiouracile e tiamazolo) trattamento di prima scelta
 - Agiscono inibendo la sintesi degli ormoni tiroidei mediante l'inibizione della iodinazione della tireoglobulina e mediante l'inibizione della tireoperossidasi. Il propiltiouracile (PTU) inibisce inoltre la conversione periferica del T4 in T3
- **PTU**
 - 50-150 mg ogni 8 ore
 - Fino a 600 mg/die nei casi più gravi
 - Occorrono 6-8 settimane perché si abbiano effetti clinici
 - La complicanza più grave è l'agranulocitosi (0,1% dei casi). Interessa la madre e necessita di una sospensione immediata della terapia
- **Tiamazolo**
 - 5-20 mg ogni 8 ore
 - La complicanza più grave è l'aplasia congenita cutanea.
- **Beta-bloccanti**
 - Controllo dei segni e sintomi associati alla stimolazione adrenergica e all'aumentata conversione periferica di T4 in T3
 - Propranololo 20-40 mg 2-3 volte/die
 - Atenololo 50-100 mg/die
 - Complicanze: IUGR, bradicardia fetale, ipoglicemia.

Terapia radiometabolica: assolutamente controindicata in gravidanza

Terapia chirurgica: nelle pazienti che non rispondono alla terapia medica

CRISI TIREOTOSSICA

Segni e sintomi

- Febbre elevata > 40°
- Tachicardia

- Debolezza e ipotonia muscolare
- Irrequietezza, instabilità emotiva
- Collasso cardiocircolatorio e shock

Trattamento

- PTU 600-800 mg in un'unica somministrazione e proseguire con 150-200 mg ogni 4-6 ore
- Due ore dopo la somministrazione di PTU, potassio iodato soprassaturo 2-5 gtt ogni 8 ore
- Betametasone 2 mg ev ogni 6 ore (max 4 somministrazioni)
- Fenobarbitale 30-60 mg ogni 6-8 ore
- Ossigenoterapia
- Monitoraggio di PA, FC, FR e T°
- Posizionamento della paziente sul fianco sinistro per migliorare la perfusione uterina
- Monitoraggio del BCF

IPOTIROIDISMO CLINICO E SUBCLINICO

L'ipotiroidismo interessa 1 su 100-150 gravidanze

Eziologia dell'ipotiroidismo in gravidanza

- Tiroidite di Hashimoto
- Tiroidectomia
- Tiroiditi virali o batteriche
- Farmaci (Tionamidi, iodio e litio)

Diagnosi: clinico

- FT4 diminuito
- FT3 diminuito
- TSH aumentato ($> 2,5$ mIU/ml)
- Anticorpi antitiroide (Ab anti TPO, Ab anti Tg)

Diagnosi: subclinico

- FT4 normale
- FT3 normale
- TSH $> 2,5$ mIU/ml nel primo trimestre

Complicanze

- Coma mixedematoso
- Ipertensione gestazionale

74 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

- Aborto
- MEF
- Morte neonatale
- Anomalie congenite

Trattamento

- L-tiroxina 50-150 $\mu\text{g}/\text{die}$ per os
- Le pazienti in trattamento con L-tiroxina possono richiedere un aumento della dose fin dalle prime settimane di gravidanza
- Aggiustare la dose ogni 4 settimane fino all'ottenimento di valori di TSH compresi tra 1-2 UI/ml
- Monitoraggio della funzionalità tiroidea ogni 6-8 settimane

TIROIDITE POST-PARTUM

La tiroidite post-partum ha un'incidenza del 6-9%

- È una malattia di tipo autoimmune, caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria della tiroide
- La diagnosi è caratterizzata dal riscontro di anormali valori di TSH (aumentato o soppresso) durante il primo anno dopo il parto in assenza di Ab stimolanti la tiroide o nodulo tossico
- Si distinguono due fasi:
 1. *Fase ipertiroidica*: si verifica dalle 6 settimane ai 6 mesi dopo il parto
 - I sintomi includono astenia, palpitazioni, intolleranza al caldo e nervosismo
 - Tionamidi inefficaci
 - Beta-bloccanti per il trattamento dei sintomi
 2. *Fase ipotiroidica*: si manifesta un anno dopo il parto
 - I sintomi includono astenia, depressione, intolleranza al freddo, perdita di concentrazione
 - Trattamento con L-tiroxina da proseguire per 12-18 settimane
 - Ipotiroidismo permanente nel 10-30% dei casi

23. Malattia da virus umano dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)

Tutte le gestanti dovrebbero essere screenate per l'HIV.

INTRODUZIONE

In Europa, 7000 gravidanze/anno sono complicate dalla presenza di HIV (su oltre 4 milioni di parti).

Fisiopatologia

- HIV è un virus a RNA a catena singola
- Trasmissione: transplacentare, in seguito al passaggio attraverso il canale del parto o nel latte materno
- Il 40-80% dei casi di trasmissione verticale avviene durante il parto

Diagnosi

- Tutte le donne in gravidanza vanno sottoposte al test per l'HIV
- L'ELISA è il test di screening iniziale
- L'ELISA positivo deve essere confermato dal Western Blot
- Le pazienti infette vanno assistite insieme allo specialista infettivologo

Management antepartum

Diagnosi

- Visita oftalmologica, pneumologica, neurologica ed esame pelvico
- Conta piastrinica, creatinina
- Conta della carica virale (ogni 3 mesi) e CD4 (ogni 1-4 mesi)
- Il test di resistenza è di incerto significato

76 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

Tab. 23-1. Terapia antiretrovirale prima del parto.

Quadro clinico/domande	Raccomandazioni
Quadro clinico	
Conta dei linfociti T CD4 < 350/mm ³	Terapia antiretrovirale combinata
Carica virale > 1000/ml	
Sindrome HIV acuta	
Sintomi attribuibili all'infezione virale	
Carica virale < 1000/ml	Terapia profilattica con zidovudina o terapia combinata antiretrovirale
Domande comuni	
Inizio della terapia combinata	Donne in terapia antiretrovirale semplice: 10-12 sett. Le donne già in trattamento prima della gravidanza: continuano per tutta la gravidanza o interrompono nel primo trimestre e ricominciano nel secondo trimestre
Scelta di un regime combinato	È simile al regime delle non gestanti (vedi dopo) Dovrebbe includere zidovudina, come nel protocollo per l'AIDS del Clinical Trial Group 076
Regimi combinati comunemente utilizzati	Un farmaco della colonna A combinato con un farmaco della colonna B: Colonna A: Colonna B: Nelfinavir Didanosina e zidovudina Indinavir Lamivudina e zidovudina Ritonavir Stavudina e lamivudina Saquinavir Stavudina e didanosina
Terapia profilattica con ZDV (AIDS Clinical Trial Group protocollo 076)	
Antepartum	ZDV, 100 mg 5 volte al giorno
Intrapartum	ZDV, 2 mg/kg ev nella prima ora, poi 1 mg/kg/ora fino al parto
	ZDV al neonato, 2 mg/kg ogni 6 ore per 6 sett., iniziando 8-12 ore dopo la nascita
Postpartum	Ricominciare il regime antiretrovirale seguito prima del parto

23. Malattia da virus umano dell'immunodeficienza acquisita (AIDS) **77****Immunizzazioni**

- Vaccino per l'epatite B (pre-gravidanza) se sieronegative
- Vaccinazione pneumococcica se non è stata eseguita negli ultimi 5 anni
- Vaccino anti-influenzale nel secondo o terzo trimestre durante l'influenza stagionale

Terapia antiretrovirale (Tab. 23-1)**Teratologia**

La tossicità è elencata nella Tabella 23-2.

Monitoraggio stretto:

- Analoghi nucleosidi (zidovudina, ddI, d4T): steatosi epatica, acidosi lattica, miopatie (monitoraggio periodico di elettroliti, linfociti)
- Inibitori delle proteasi: intolleranza al glucosio

Tab. 23-2. Categoria FDA e tossicità degli antiretrovirali.

Farmaco	Categoria FDA	Tossicità
<i>Nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa</i>		
Zidovudina (AZT)	C	Soppressione midollare
Zalcitabina (ddC)	C	Neuropatia, stomatite
Didanosina (ddl)	B	Pancreatite, neuropatia
Stavudina (d4T)	C	Neuropatia
Lamivudina (3TC)	C	Pancreatite
Abacavir (ABC)	C	Ipersensibilità
<i>Non nucleosidi inibitori delle trascrittasi inversa</i>		
Nevirapina	C	Rash
Delavirdina	C	Rash
Efavirenz	C	Anencefalia
Indinavir	C	Nefrolitiasi
<i>Inibitori delle proteasi</i>		
Ritonavir	B	Nausea e vomito
Saquinavir	B	Nausea, diarrea
Nelfinavir	B	Diarrea
Amprenavir	C	Aumento del propilene glicolico

78 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

Tab. 23-3. Terapia antiretrovirale intrapartum.

Regime	Terapia materna	Terapia fetale
ZDV	2 mg/kg ev in bolo, poi 1 mg/kg/ora fino al parto	2 mg/kg per os ogni 6 ore per 6 settimane
Nevirapina	200 mg per os x 1 all'inizio del travaglio	2 mg/kg per os nelle prime 48-72 ore di vita (da somministrare prima possibile se la madre ha assunto nevirapina a meno di 1 ora dal parto)
ZDV/ nevirapina	ZDV, 2 mg/kg ev in bolo poi 1 mg/kg/ora fino al parto; nevirapina, 200 mg per os x 1 all'inizio del travaglio	ZDV, 2 mg/kg per os 6 volte al giorno per 6 settimane; nevirapina, 2 mg/kg per os fino a 48-72 ore di vita
ZDV/ lamivudina	ZDV, 600 mg per os all'inizio del travaglio, poi 300 mg per os ogni 12 ore fino al parto, 150 mg per os all'inizio del travaglio, poi 150 mg per os ogni 12 ore fino al parto	ZDV 4 mg/kg per os ogni 12 ore Lamivudina, 2 mg/kg per os ogni 12 ore per 7 giorni

Evitare

- Efavirenz: anencefalia, anoftalmia, palatoschisi
- Amprenavir: incremento del propilene glicolico

Infezioni opportunistiche: profilassi

- *Pneumocystis carinii* (CD4 < 200/mm³): Sulfametoxazolo + trimetoprim
- *Mycobacterium avium complex*: azitromicina ogni settimana

Management intrapartum

- Immediato HIV test se non è noto lo stato sierico
- Evitare l'amnioressi e applicazione elettrodi sullo scalpo fetale se possibile

23. Malattia da virus umano dell'immunodeficienza acquisita (AIDS) **79**

Terapia antiretrovirale

- Le pazienti durante il travaglio dovrebbero effettuare terapia antiretrovirale (Tab. 23-3)

Parto

- Carica virale > 1000 copie/ml: taglio cesareo elettivo a 38 settimane senza amniocentesi proposta per ridurre il rischio di trasmissione verticale
- Il ruolo del taglio cesareo programmato in caso di bassa carica virale è incerta

Management postpartum

- L'allattamento è controindicato

24. Infezioni del tratto urinario

Le infezioni del tratto urinario (UTI) vanno trattate in maniera aggressiva.

BATTERIURIA ASINTOMATICA

- Complica il 2-9% delle gravidanze
- Alla prima visita tutte le gestanti devono essere screenate con urinocoltura
- Si associa a basso peso alla nascita, parto pretermine, UTI sintomatiche

Trattamento

Gli antibiotici sono descritti in Tabella 24-1; follow-up con urinocoltura per verificare la guarigione.

Cistiti

Storia clinica

- Disuria
- Frequenza
- Urgenza

Diagnosi

Esame urine standard (leucociti, nitriti, batteri, emazie) e successiva urinocoltura

Trattamento

- Gli antibiotici sono descritti in Tabella 24-1; follow-up con urinocoltura per verificare la guarigione
- Trattare prontamente per prevenire pielonefriti

Pielonefriti

- Complicano l'1-2% delle gravidanze
- La pielonefrite del rene destro è più frequente; nel 25% dei casi è bilaterale

Tab. 24-1. Regime terapeutico per batteriuria asintomatica e cistite.

Farmaco	Dosaggio
Sulfametoxazolo + trimetoprim	160+800 mg per os ogni 12 ore per 3 giorni
Cefalexina	250-500 mg per os ogni 6 ore per 3 giorni
Fosfomicina	3 gr una sola volta alla sera. Nei casi più gravi una seconda dose dopo 4 ore.
Prulifloxacin	600 mg in unica dose 600 mg/die per 10 giorni nei casi di infezione complicata
In caso di sensibilità aggiungere:	
Ampicillina	250-500 mg per os ogni 6 ore per 3 giorni
Amoxicillina	250-500 mg per os ogni 8 ore per 3 giorni
Sulfametoxazolo + trimetoprim	160+800 mg per os ogni 12 ore per 3 giorni

Storia clinica

- Disuria
- Nausea e vomito
- Frequenza
- Febbre con brividi
- Ematuria
- Dolore addominale e alla schiena

Esame obiettivo

- Segni vitali (febbre, ipotensione, tachicardia)
- Sensibilità all'angolo costo-vertebrale
- Dolore lombare, al fianco

Diagnosi

- Esame urine (leucociti, nitriti, batteri, globuli rossi)
- Esame colturale con antibiogramma (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* e *Proteus* sono i più comuni)
- Emocoltura (facoltativa, batteriemia nel 15% dei casi)
- Esami di laboratorio: globuli bianchi, elettroliti, creatinina sierica
- Radiografia del torace (se ci sono sintomi polmonari)

82 I. Ostetricia – Complicazioni mediche in gravidanza

Complicanze

- Insufficienza renale (elevati livelli di creatinina, ridotta clearance della creatinina)
- Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
- Emolisi (secondaria al rilascio di endotossine)
- Parto pretermine

Management iniziale

- Idratare con fluidi ed elettroliti
- Regime empirico:
- Ampicillina, 2 g ev ogni 6 ore e Gentamicina, 2 mg/kg ev all'inizio, poi 1,5 mg/kg ev ogni 8 ore
- Ceftriaxone, 1-2 g ev al giorno
- Levofloxacinina, 500 mg ev × 2 al dì
- Modificare la terapia in base all'antibiogramma
- Nella maggior parte dei casi migliora in 2 giorni
- La terapia deve essere continuata per 10-14 giorni con antibiotici per via orale
- Management extraospedaliero deve essere valutato in casi selezionati
- Urinocoltura dopo trattamento antibiotico per verificare la guarigione
- Terapia soppressiva (nitrofurantoina, 50-100 mg per os 3-4 volte al dì) per il resto della gravidanza

Management in caso di non responsività

- Se non c'è risposta entro 48-72 ore, escludere l'ostruzione urinaria
- Escludere nefrolitiasi o ascesso perinefrico con ecografia renale o pielografia transuretrale retrograda
- Ecografia renale o pielografia anterograda

25. Il travaglio e il parto fisiologici

Linee Guida per il management del travaglio fisiologico.

Valutazione (Tab. 25-1)

- Valutazione ecografica se esistono dubbi circa la presentazione
- Esame con speculum e test Amnisure (evitare test alla nitrazina e test di cristallizzazione) se sospetto di rottura delle membrane

Fenomeni meccanici del parto

- Meccanismi attraverso i quali la testa fetale attraversa la pelvi materna
- Impegno, discesa, flessione, rotazione interna, estensione, rotazione esterna, espulsione (Fig. 25-1)

Decorso clinico del parto

- I stadio: dall'inizio dell'attività contrattile uterina fino alla dilatazione cervicale completa
 - Fase latente: dall'inizio del travaglio fino a 4 cm di dilatazione
 - Fase attiva: da 4 cm fino alla dilatazione completa
- II stadio: dalla dilatazione completa fino al parto
- III stadio: dal parto fino al secondamento

Primo stadio del travaglio

- Valutazione del battito cardiaco fetale e delle contrazioni uterine
- Esame vaginale ogni 2-4h
- Accesso venoso nella fase attiva
- La partoanalgesia e l'utilizzo dell'ossitocina sono descritti in altro capitolo

Secondo stadio del travaglio

Parto spontaneo

- La testa fetale distende il perineo
- Disimpegno della testa fetale
- Elevazione del mento contemporaneamente ad una pressione esercitata sull'occipite

- Trazione verso il basso per il disimpegno della spalla anteriore
- Trazione verso l'alto per il disimpegno della spalla posteriore
- Cordone ombelicale doppiamente clampato e tagliato
- Il feto viene consegnato alla madre o al neonatologo
- Se giro di cordone intorno al collo, il cordone può essere clampato e tagliato *prima* del disimpegno del corpo

Tab. 25-1. Valutazione della madre e del feto.

Esame vaginale

1. Dilatazione: cm
2. Appianamento del collo: lunghezza cervicale in cm o in percentuale (lunghezza normale del collo 4 cm)
3. Livello della parte presentata: al di sopra o al di sotto del livello delle spine ischiatiche. Livello 0: piano delle spine ischiatiche. Tre livelli al di sopra delle spine ischiatiche in cm: -3, -2, -1 e al di sotto +1, +2, +3 cm
4. Posizione del collo: anteriore, intermedia, posteriore
5. Consistenza cervicale

Presentazione

La prima grossa parte fetale che si mette in rapporto con lo stretto superiore del bacino

1. Cefalica (vertice): testa flessa con il mento contro il torace
2. Podalica: la metà inferiore del corpo fetale si presenta per prima

Le manovre di Leopold

1. Prima manovra: Dov'è il fondo uterino?
2. Seconda manovra: Dove sono il dorso e le piccole parti?
3. Terza manovra: Qual è la parte presentata?
4. Quarta manovra: Dov'è la testa?

Situazione

Esprime i rapporti fra il maggior asse del corpo fetale ed il maggior asse della cavità uterina

1. Longitudinale
2. Trasversale

Posizione

Il rapporto che l'indice della parte presentata assume con determinati punti di riferimento sul perimetro dell'ingresso pelvico. L'occipite fetale è l'indice della presentazione cefalica: può essere a destra o a sinistra e anteriore, posteriore o trasverso.

Stima del peso fetale

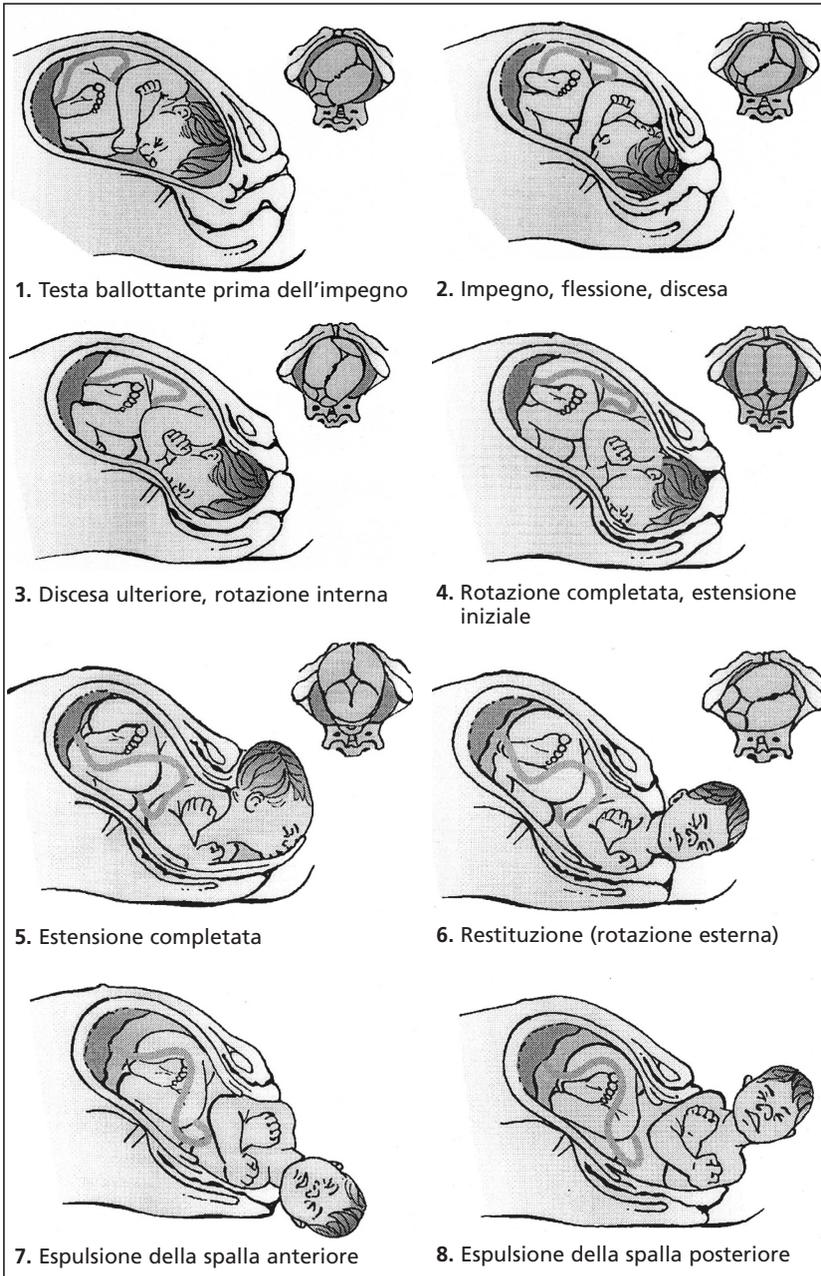


Fig. 25-1. I fenomeni meccanici del parto.

Episiotomia

- Incisione del perineo per prevenire lacerazioni traumatiche
- L'episiotomia non viene più praticata routinariamente
- Indicazioni: distocia di spalla, parto podalico, parto vaginale operativo, posizione occipite posteriore
- Mediana: facile da riparare, cicatrizza bene
- Mediolaterale: più difficile da riparare, ma rara estensione al terzo e al quarto grado di lacerazione

Terzo stadio del parto***Secondamento***

- Segno di spontanea separazione: piccola perdita ematica, il fondo uterino risale, allungamento del cordone ombelicale
- Permettere il secondamento senza un'eccessiva trazione sul cordone
- Un'eccessiva trazione sul cordone potrebbe causare una rottura del cordone e l'inversione uterina
- Il secondamento deve avvenire entro 30 minuti dall'espulsione del feto
- Se mancato secondamento: estrazione manuale o curettage

Lacerazioni: classificazione

- Primo grado: coinvolge solo la mucosa vaginale
- Secondo grado: coinvolge la fascia sottostante o i muscoli ma non lo sfintere anale
- Terzo grado: coinvolge lo sfintere anale
- Quarto grado: interessa la mucosa rettale
- Sutura (Fig. 25-2)
- Filo a rapido assorbimento 2-0 o 3-0
- Sutura continua della mucosa vaginale fino all'imene
- Sutura del muscolo (e della cute) in continua o a punti staccati
- La cute si può non suturare ma ci si deve accertare che sia ben accostata mediante sutura dello strato più profondo (muscolare)

Valutazione fetale**Punteggio di Apgar (Tab. 25-2)**

- Determina la necessità della rianimazione neonatale
- Non è utile per accertare uno stato di ipossia o un danno neurologico

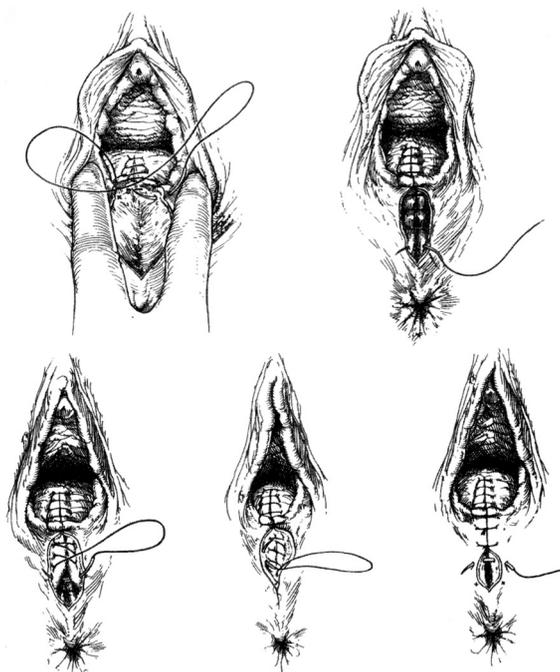


Fig. 25-2. Episiorrafia. Sutura di lacerazione.

Tab. 25-2. Il punteggio di Apgar.

	0	1	2
Frequenza cardiaca	Assente	< 100 bpm	> 100 bpm
Attività respiratoria spontanea	Assente	Debole	Buona, vagito
Tono muscolare	Flaccido	Debole	Forte flessione delle estremità
Eccitabilità riflessa	Nessuna risposta	Risposta debole	Pianto vigoroso
Colorito	Pallido o cianotico	Corpo roseo estremità cianotiche	Uniformemente roseo

Tab. 25-3. Equilibrio acido-base sull'arteria ombelicale.

	Ph	PCO ₂	Bicarbonato
Acidosi respiratoria	< 7,20	Elevato	Normale
Acidosi metabolica	< 7,20	Normale	Alto
Entrambe	< 7,20	Elevato	Basso

Equilibrio acido-base sull'arteria ombelicale (Tab. 25-3)

- Valuta la presenza di ipossia fetale
- Il funicolo deve essere doppiamente clampato alla nascita
- Devono essere aspirati 1-2 ml di sangue dall'arteria ombelicale in una siringa eparinata
- Acidosi: pH < 7,20 (grave < 7,00)

Accertare poi la PCO₂ (si aggira intorno 49-50) e i bicarbonati (si aggirano intorno ai 22-23 mlq/l)

26. Il monitoraggio fetale intrapartum

CARDIOTOCOGRAFIA (CTG)

Il monitoraggio fetale intrapartum è una parte fondamentale della moderna ostetricia.

Frequenza cardiaca fetale

- Monitoraggio fetale esterno (MFE) o elettrodo interno posizionato sullo scalpo fetale (ESF)
- ESF determina una valutazione più accurata ma necessita della rottura delle membrane

Indicazioni

- Non dimostrata differenza nell'incidenza di mortalità intrapartum fra monitoraggio continuo e ascoltazione intermittente del battito cardiaco fetale

Linee guida internazionali

- Travaglio in fase attiva: ascoltazione ogni 15 min
- Secondo stadio: ascoltazione ogni 5 min

Linea di base

- Normale: 110-160 bpm
- Bradicardia: linea di base < 110 bpm per almeno 15 min:
 - Eziologia: decelerazioni prolungate, acidemia fetale, blocco di branca congenito, ipotermia materna
- Tachicardia: linea di base > 160 bpm:
 - Eziologia: corionamnionite, febbre materna, aritmie cardiache, farmaci

Variabilità

- La frequenza cardiaca fetale mostra una variabilità battito a battito regolata dal sistema nervoso

Variabilità a breve termine

- Cambiamenti della frequenza cardiaca fetale da un battito all'altro
- Può essere valutata solo con ESF

Variabilità a lungo termine

- Modificazioni della frequenza in 1 minuto
- La diminuzione o l'assenza di variabilità a lungo termine è un importante segno di compromissione fetale e di acidemia fetale
- Altre cause di diminuzione della variabilità a lungo termine: analgesia, MgSO₄ tocolitici, corticosteroidi

Accelerazioni

- Incremento della frequenza cardiaca fetale rispetto alla linea di base
- Tracciato reattivo: due accelerazioni di 15 sec di almeno 15 battiti in 20 minuti
- Segno di benessere fetale

Decelerazioni

- Diminuzione della frequenza cardiaca fetale rispetto alla linea di base, per un periodo di tempo limitato (1 minuto)

Decelerazioni variabili

- Risultano dalla compressione del cordone ombelicale
- Si manifestano in relazione alle contrazioni
- Rapido inizio e ritorno alla linea di base
- Prolungate, gravi decelerazioni variabili con la perdita di variabilità sono segno di imminente acidosi metabolica
- Management: applicare ESF, (eventuale STAN) somministrare O₂, cambiare la posizione materna, interrompere l'ossitocina, iniziare eventuale amnioinfusione
- Decelerazioni prolungate: somministrare tocolitici (atosiban in bolo)

Decelerazioni precoci

- Risultano dalla compressione della testa fetale
- Andamento simmetrico alla contrazione
- Frequenti nel secondo stadio del travaglio
- Management: non è generalmente necessaria alcuna procedura

Decelerazioni tardive

- Risultano da un'insufficienza utero-placentare
- Iniziano dopo il picco della contrazione
- Ritornano al livello base molto dopo la contrazione

- Uniformi, raramente diminuiscono oltre i 40 battiti al di sotto della linea base
- Management: ESF (eventuale STAN), somministrare O₂, cambiare la posizione materna
- Le decelerazioni tardive ripetute sono preoccupanti: valutare il pH con prelievo dallo scalpo fetale o provvedere all'espletamento del parto

Frequenza cardiaca sinusoidale

- Oscillazioni regolari della linea di base
- Eziologia: anemia fetale, analgesia, acidosi severa
- Criteri di diagnosi:
 - Linea di base: 110-160 bpm
 - Perdita di variabilità a breve termine
 - Oscillazioni di 5-15 battiti al di sopra e al di sotto della linea di base
 - 3-5 cicli/min

Contrazioni uterine

- Misurate attraverso un tocodinometro esterno o un dispositivo intrauterino
- L'intensità può essere quantificata solo tramite un dispositivo intrauterino

Amnioinfusione

- Infusione di soluzione salina nella cavità uterina attraverso un catetere
- Indicazioni: decelerazioni variabili, meconio
- Protocollo: 600 cc in bolo, poi 180 cc/ora di soluzione fisiologica

Valutazione del pH con prelievo dallo scalpo fetale

- Determina il pH fetale
- Se è accertata l'acidemia, è indicato il parto
- Se il pH è normale il travaglio può continuare
- Management (vedi Tab. 26-1)

Tab. 26-1.

pH	Management
> 7,25	Osservazione
7,20-7,25	Ripetere prelievo a 30 minuti
< 7,20	Favorire l'espletamento parto

Procedura

- Amnioscopio posizionato in vagina, testa visualizzata
- Asciugare e cospargere di gel l'area dello scalpo fetale
- Fare una piccola incisione sullo scalpo fetale
- Il sangue viene raccolto in un tubo capillare e viene immediatamente misurato il pH

Elettrocardiografia fetale intrapartum (STAN)

- Valuta il rapporto fra l'onda T e il complesso QRS
- Valuta l'attivazione del metabolismo anaerobico miocardico
- Permette di ridurre il numero dei tagli cesarei e di migliorare l'outcome neonatale attraverso una precisa identificazione dei feti a rischio di ipossia
- Valutato attraverso elettrodo sullo scalpo fetale (ESF)

Ossimetria fetale pulsata

- Monitoraggio continuo della saturazione di ossigeno del feto attraverso l'inserimento di un catetere transcervicale addossato alla guancia fetale
- Il rischio di acidosi fetale sembra basso se la saturazione di ossigeno è superiore al 30%
- Se la saturazione dell'ossigeno fetale è < del 30% per un periodo > 10 min, l'incidenza dell'acidosi fetale aumenta

OBS 500

Ossimetrio pulsato fetale consente un accurato ed efficiente monitoraggio del feto durante il parto. Consente di misurare la frequenza delle pulsazioni fetali come pure la saturazioni di ossigeno. Può essere posizionato anche a membrane integre purché ci siano almeno 2 cm di dilatazione. La paziente può muoversi e camminare poiché il sensore viene mantenuto in posizione dalla pressione uterina.

Consente la registrazione durante l'estrazione con ventosa e permette il monitoraggio del feto durante il parto in acqua e durante il cesareo

Altre tecniche

- Stimolazione vibroacustica o stimolazione dello scalpo fetale in caso di tracciato con variabilità ridotta

27. Induzione e stimolazione del travaglio di parto

L'induzione del travaglio di parto è indicato quando i benefici che derivano dal parto (sia per la madre che per il feto) superano quelli che si osserverebbero se la gestazione andasse avanti. Esistono diversi metodi di induzione del travaglio.

Maturità polmonare fetale (MPF)

- Documentare la maturità polmonare fetale in caso di parto elettivo prima della 38^a settimana
- Liquido amniotico ottenuto tramite amniocentesi

Punteggio di Bishop (Bishop score – BS)

Fornisce un'indicazione delle possibilità di successo dell'induzione (Tab. 27-1).

Maturazione cervicale

Farmaci utilizzati per la maturazione cervicale se contrazioni irregolari o assenti.

Prostaglandine

Prostaglandine E2 (dinoprostone) (Tab. 27-2)

- Gel o dispositivo vaginale
- Effetti collaterali: iperstimolazione uterina, vomito, diarrea
- La broncocostrizione non è un effetto collaterale

Metodi meccanici

Laminaria Japonicum

- Dispositivo collocato nella cervice con effetto di dilatazione meccanica per effetto osmotico
- Può essere associato ad un aumento del rischio di infezioni postpartum

Palloncino di Foley

- Palloncino di Foley (24-30 French) collocato nella cervice per una dilatazione meccanica

Tab 27-1. Il punteggio di Bishop.

Punteggio	Dilatazione (cm)	Appiannamento del collo	Livello pp	Consistenza del collo	Posizione del collo
0	Chiuso	0-30	-3	Normale	Posteriore
1	1-2	40-50	-2	Intermedia	Intermedia
2	3-4	60-70	-1, 0	Soffice	Anteriore
3	5-6	80	+1, +2	-	-
Punteggio	Possibilità di successo (%)				
0-4	< 60				
5-9	80-90				

pp: Parte presentate.

Tab. 27-2. Protocollo Propess.

Preparazione farmacologica (dinoprostone)	Dose unitaria	Protocollo di somministrazione	N° max di somministrazioni
Gel intracervicale	0,5 mg	Ripetere l'applicazione ogni 6 ore se l'aumento del BS è < 3 vs score del momento dell'induzione	3 (per un totale di 1,5 mg)
Gel vaginale	1 mg 2 mg	Ripetere l'applicazione ogni 6 ore se l'aumento del BS è < 3 vs score del momento dell'induzione	3 (per un totale di 3 mg)
Pessario vaginale	10 mg	Somministrazione unica; rimozione dopo 24 ore	1 (per un totale di 10 mg)

BS: Punteggio di Bishop.

Amnioressi

- Diminuisce la durata del travaglio
- Rischio di prolasso del funicolo se la testa fetale è alta

Scollamento delle membrane

- Facendo scorrere un dito tra la parete uterina e le membrane amniotiche
- Possibile incremento dei casi di corionamnionite

Ossitocina

- L'ossitocina è usata per l'induzione del travaglio se la cervice è favorevole o per la stimolazione del travaglio in pazienti in cui è già avviato
- Diversi protocolli
- Complicanze: iperstimolazione uterina, intossicazione da liquidi

28. Distocia

Una delle principali cause di morbosità neonatale

INTRODUZIONE

- Distocia: travaglio difficoltoso
- Eziologia: anomalie della contrattilità uterina, cause fetali o della pelvi materna

Classificazione

- Travaglio fisiologico
- Primo stadio suddiviso in fase latente e fase attiva
- Fase latente: fino alla dilatazione cervicale di 3-4 cm; contrazioni irregolari
- Fase attiva: da 4 cm di dilatazione al parto; contrazioni più frequenti

Travaglio distocico

- Disordini della durata: travaglio più lento rispetto alla normale progressione (Tab. 28-1)
- Arresto del travaglio: cessazione della progressione (Tab. 28-1)
- L'arresto non è diagnosticabile nel primo stadio fintanto che il travaglio non entra nella fase attiva e le contrazioni non sono regolari da almeno 2 ore
- Utilizzare curve cervimetriche

Contrazioni

- Durante la fase attiva sono generalmente presenti 3-5 contrazioni ogni 10 minuti
- Management: amniotomia o infusione ossitocica

Feto

- Cause fetali di distocia: macrosomia, presentazione anomala, malformazione fetale
- Stimare il peso fetale attraverso le manovre di Leopold o ecograficamente
- La macrosomia può richiedere il taglio cesareo

Tab. 28-1. Criteri per diagnosticare un ritardo o un arresto della progressione.

Fase latente prolungata	Nullipare	Multipare
Rallentamento della progressione	> 20 ore	> 14 ore
Alterazioni della dilatazione	> 1,2 cm/ora	> 1,5 cm/ora
Alterazioni della discesa della pp	> 1,0 cm/ora	> 2,0 cm/ora
Arresto della progressione		
Arresto della dilatazione	> 2 ore	> 2 ore
Arresto della discesa della pp	> 1 ora	> 1 ora
Periodo espulsivo	> 2 ore (3 ore se epidurale)	> 1 ora (2 ore se epidurale)

- Asinclitismo: la sutura sagittale è deviata anteriormente o posteriormente
- Anomalie di posizione: rotazione manuale o forcipe

Pelvi materna

- Valutazione pelvimetrica clinica in tutte le pazienti
- Un bacino inadeguato spesso necessita di taglio cesareo

Pelvimetria clinica

Lo stretto superiore

- L'ingresso pelvico (coniugata ostetrica) non può essere misurato manualmente
- Può essere stimata la misura della coniugata diagonale dal promontorio del sacro al punto più basso della sinfisi pubica
- Normalmente la coniugata diagonale > 11,5 cm

Lo stretto medio

- È stimato dal diametro bischiatico compreso tra le spine ischiatiche
- Normalmente > 10,5 cm

Lo stretto inferiore

- È stimato dalla misura della distanza tra le tuberosità ischiatiche
- Rappresenta la dimensione di un pugno tra le tuberosità ischiatiche nel perineo
- Normalmente la distanza tubero ischiatica è > 8 cm

29. Presentazioni anomale

La distocia di spalla è un'emergenza ostetrica.

Valutazione

- Presentazione
- Parte del feto che si presenta all'ingresso pelvico
- Presentazione cefalica: parte presentata testa
 - **Vertice (occipite):** testa flessa
 - **Faccia:** collo fetale esteso
 - **Fronte:** collo fetale parzialmente esteso
 - **Presentazione podalica:** si presentano le natiche fetali o gli arti inferiori

Posizione

- Orientamento della parte presentata alla destra o alla sinistra del bacino materno
- Presentazione di vertice: l'occipite definisce la posizione fetale
- La fontanella posteriore del feto identifica la posizione fetale in relazione alla pelvi materna
- L'occipite può essere destro o sinistro e anteriore, posteriore o trasverso
- Presentazione di faccia: il mento definisce la posizione fetale
- La presentazione di mento può essere anteriore, posteriore o trasversa

Fattori di rischio per presentazioni anomale

- Anomalie fetali
- Placenta previa
- Polioidramnios
- Macrosomia
- Malformazioni uterine
- Multiparità
- Neoplasie pelviche
- Prematurità
- Gravidanze multiple

Ecografia intrapartum

Trova la sua applicazione sia nel travaglio di parto fisiologico che in quello distocico, allo scopo di prevedere in modo più accurato ed in tempi opportuni eventuali complicazioni.

Le sonde utilizzate sono quelle convexe da 3,5 Mhz per le ecografie 2D e per quelle tridimensionali, e quelle transvaginali da 5,2 Mhz

Le tecniche di ecografia intrapartum sono:

- Ecografia transaddominale (sovrapubica)
- Ecografia translabiale o transperineale (sottopubica)

Si può quindi eseguire una pelvimetria ecografica attraverso la determinazione di punti di repere materni e fetali al fine di diagnosticare non solo la presentazione del feto ma eventuali asinclitismi e distocie in travaglio di parto.

Presentazione podalica

- 3% delle gravidanze (varia in base all'età gestazionale)
- Aumento della morbosità materna e fetale

Classificazione

- Completa: gambe del feto flesse sulle cosce, cosce flesse sull'addome
- Incompleta: una o entrambe le cosce estese

Management

- Taglio cesareo, parto podalico spontaneo o versione esterna fuori travaglio

Versione cefalica esterna

- Da eseguire dopo la 36^a settimana, fuori travaglio
- Il feto viene ruotato manualmente in presentazione cefalica
- Indice di successo 50-70%
- I tocolitici e l'anestesia epidurale possono incrementare il successo
- Devono essere disponibili il monitoraggio fetale esterno e l'accesso per un taglio cesareo d'urgenza
- Complicanze: morte fetale, possibilità di versione spontanea a presentazione podalica

Parto vaginale podalico

- Da effettuare in pazienti selezionate (Tab. 29-1)
- Le pazienti devono essere informate dei rischi e delle complicanze

Procedura

- Progressione spontanea fino all'ombelico
- Entrambe le gambe progrediscono
- Esercitando una trazione verso il basso si può visualizzare la scapola
- Il neonato ruota e entrambe le braccia si disimpegnano
- Espulsione della testa
- Forcipe può essere utilizzato per il disimpegno della testa
- Manovra di Mauriceau-Smellie-Veit: il corpo fetale poggia sul palmo della mano dell'assistente al parto mentre le dita sono inserite nella bocca del feto per favorire la flessione della testa

Presentazione di faccia

- 1 caso su 600
- Taglio cesareo se presentazione di mento posteriore
- La presentazione di mento anteriore può affrontare il parto vaginale
- Evitare la rotazione manuale o il forcipe

Presentazione di fronte

- 1 caso su 1500
- Spesso si modifica in vertice o faccia
- La presentazione di fronte può affrontare il parto spontaneo
- Se la progressione si interrompe si procede al taglio cesareo

Situazione trasversa

- 1 caso su 360
- Spesso presentazione di spalla
- Taglio cesareo o versione cefalica esterna

Presentazioni associate

- Un'estremità è prolassata davanti alla parte presentata
- Non manipolare le estremità prolassate
- Taglio cesareo se arresto del travaglio o in caso di prolasso del funicolo

Tab. 29-1. Criteri permissivi il parto vaginale podalico.

- Presentazione podalica completa
- Peso stimato < 4000 g
- Possibilità di analgesia
- Feto non IUGR
- Età gestazionale > 36-37 settimane
- Pelvi di dimensioni adeguate
- Testa flessa
- Possibilità di esecuzione immediata di taglio cesareo
- Esperienza dell'operatore

Posizione occipite posteriore

- Solitamente si modifica in occipite anteriore
- Se distocia: rotazione con forcipe, parto vaginale strumentale, o rotazione manuale

Posizione occipite trasversa

- Solitamente si modifica in occipite anteriore o posteriore
- Usualmente indicato il taglio cesareo

Distocia di spalla

- Mancato disimpegno delle spalle dopo il disimpegno della testa
- 1-4% delle gravidanze
- Morbosità neonatale: stiramento del plesso brachiale (paralisi di Erb) e frattura della clavicola
- Il 50% delle pazienti con distocia di spalla non presenta fattori di rischio e il peso fetale è < 4000 g

Fattori di rischio**Macrosomia**

- Diabete mellito
- Obesità
- Multiparità
- Secondo stadio del travaglio prolungato

Tab. 29-2. Management della distocia di spalla.

- Chiamare aiuto
- Manovra di Mc Roberts
- Pressione sovrapubica
- Episiotomia
- Disimpegno arto posteriore
- Frattura della clavicola

Management (Tab. 29-2)

- Pressione sovrapubica: facilita il disimpegno della spalla anteriore
- Manovra di Mc Roberts: flettere le cosce materne sull'addome
- Disimpegno del braccio posteriore: usualmente permette di risolvere la distocia
- Frattura della clavicola
- Manovra di Zavanelli: respingere la testa nella pelvi ed eseguire taglio cesareo

30. Complicazioni intrapartum

STREPTOCOCCO DI GRUPPO B O AGALACTIAE (GBS)

Microbiologia

- Colonizza le vie genitourinarie e il tratto gastro-intestinale
- 10-20% delle gravidanze
- Trasmissione verticale al momento della nascita provoca grave morbosità neonatale
- Infezioni materne: corionamnionite, parto pretermine, infezioni del tratto urinario, endometrite postpartum
- Infezioni neonatali:
 - Insorgenza precoce: inizio < 7 giorni dal parto
Sepsi con insufficienza respiratoria
25% di mortalità
Trattamento antibiotico nel neonato spesso inefficace
 - Insorgenza tardiva: inizio > 7 giorni dal parto
Meningite
Trasmissione verticale 30% o contagio nosocomiale 70%

Profilassi

- È raccomandato lo screening a tutte le pazienti
- Le pazienti con esame colturale positivo vengono trattate durante il travaglio con antibiotici endovena o con clorexidina topica
- Tutte le pazienti dovrebbero eseguire screening con tampone vaginale e rettale a 35-37 settimane
- Linee guida per pazienti con parto pretermine (vedi Cap. 4 pag. 11)
- Antibiotici per profilassi: Penicillina G o Ampicillina; in caso di allergie: Eritromicina, Clindamicina o Vancomicina. In alternativa: Clorexidina 0,2 o 0,5%, gel vaginale, uso topico, 1 applicazione ogni 12 ore.

CORIONAMNIONITE

- Infezione delle membrane fetali
- Complicanze: parto pretermine, PROM, travaglio distocico, sepsi neonatale

Microbiologia

- Infezione ascendente
- Usualmente polimicrobiale: GBS, batteri gram negativi e anaerobi

Fattori di rischio

- Rottura prolungata delle membrane
- Numero di visite ostetriche
- Travaglio prolungato
- Colonizzazione da GBS

Clinica

- Febbre, tachicardia materna e fetale
- Dolenzia uterina
- Perdite amniotiche maleodoranti
- Tracciato fetale non rassicurante
- Travaglio distocico
- Leucocitosi

Diagnosi

- Basata sui reperti clinici
- Amniocentesi se travaglio pretermine e PROM
- Liquido amniotico: coltura, titolo leucocitario

Management

- Trattamento antibiotico e parto
- Stimolazione del parto sia a termine che pretermine
- Taglio cesareo in caso di distocia
- Trattamento antibiotico: ampicillina 1-2 grammi ev o im ogni 6 ore associata a clindamicina 900 mg ev ogni 6 ore o a metronidazolo 500 mg ev ogni 8 ore
- Aumento del rischio di endometrite nel postpartum

MECONIO

- Nel 10-15% delle gravidanze
- È un normale processo dopo la maturazione del tratto gastroenterico fetale
- In alcuni feti l'emissione di meconio può essere un segnale di ipossia

Riscontri anatomo-patologici

- Morbosità fetale da aspirazione di meconio
- Ostruzione meccanica dei bronchi e polmonite chimica

Diagnosi

- Identificazione di liquido amniotico tinto dopo la rottura delle membrane

Trattamento

- Amnioinfusione profilattica (spesso usata)
- Alla nascita, aspirare le vie aeree del neonato
- Intubazione neonatale con aspirazione fino al livello delle corde vocali

PROLASSO DEL FUNICOLO

- Emergenza ostetrica
- Il cordone ombelicale protrude attraverso la cervice davanti alla parte presentata
- Ne consegue occlusione arteriosa e ipossia fetale
- Management: sollevare la parte presentata attraverso posizionamento delle dita in vagina che sospingono in alto la parte presentata, somministrare atosiban in bolo. Una volta che l'attività contrattile uterina è cessata (in genere 2-3 minuti), si può togliere la mano dalla vagina e predisporre per il taglio cesareo (lasciare la mano può favorire l'endometrite)
- Taglio cesareo d'emergenza

31. Parti operativi vaginali

FORCIPE OSTETRICO

- Possibili rischi
- Aumenta l'incidenza di traumi perineali ed ematomi materni

Classificazione

Condizioni permettenti (Tab. 31-1)

Indicazioni

- Indicazioni materne: patologie cardiopolmonari, patologie neurologiche, infezioni, prolungata fase espulsiva
- Indicazioni fetali: Distress fetale, stato fetale non rassicurante

Prerequisiti (Tab. 31-2)

- Mano destra inserita tra la testa fetale e la parte sinistra della pelvi materna
- Branca sinistra introdotta con la mano sinistra nella parte sinistra della pelvi materna
- Branca sinistra guidata con cautela in posizione
- Mano sinistra quindi inserita fra la parete pelvica materna destra e la testa fetale
- Introduzione della branca destra guidandola delicatamente sulla mano sinistra

Trazione

- Verificare la collocazione delle branche
- Apportare una trazione orizzontale fino a che la testa non appare al perineo

Tab. 31-1. Applicazione di forcipe: condizioni permettenti.

- Testa fetale al piano perineale
- Sutura sagittale antero-posteriore

Tab. 31-2. Prerequisiti per applicazione di forcipe.

- Testa impegnata
- Presentazione di vertice
- Posizione identificata
- Dilatazione completa
- Membrane rotte
- Diametri pelvici adeguati
- Adeguata analgesia
- Vescica vuota

- Sollevare i manici del forcipe ed eseguire trazione verso l'alto fino al disimpegno della testa

VENTOSA OSTETRICA

- Indicazioni e preparazione simile al forcipe

Complicanze

- Cefaloematoma, emorragia intracranica, iperbilirubinemia neonatale, emorragia della retina

Applicazione

- La coppetta viene posizionata sulla sutura sagittale al davanti della fontanella posteriore
- Verificare l'applicazione
- Aumentare la pressione negativa gradualmente e applicare una trazione in sincronia con gli sforzi espulsivi materni
- Il rischio di distacco della coppetta può essere ridotto attraverso una leggera pressione sulla coppetta stessa con una mano durante le trazioni

32. Anestesia ostetrica

Fisiologia

- Primo stadio: dolore causato dalle contrazioni uterine e dalla dilatazione cervicale
- Fibre viscerali afferenti da T10 a L1
- Secondo stadio: dolore causato dalla distensione del tratto genitale
- Nervo pudendo S2, S4

Analgesia sistemica

- Analgesici ev comunemente usati durante il travaglio
- Complicanze: ipotensione, nausea, vomito
- Possibile depressione respiratoria neonatale se utilizzo di oppioidi a breve distanza dal parto

Anestesia epidurale

- Catetere nello spazio epidurale a livello di L2-L3, L3-L4 o L4-L5
- Anestesia locale somministrata in continuo
- Possibile somministrazione di oppioidi
- Adeguata per parto vaginale o taglio cesareo

Controindicazioni

- Coagulopatia
- Trombocitopenia
- Infezioni placentari
- Ipovolemia

Complicanze

Ipotensione

- Infusione in bolo di 500-1000 cc di soluzione fisiologica prima dell'epidurale
- Management: bolo di soluzione salina, efedrina 5-10 mg ev
- Rischio di decelerazioni fetali durante la somministrazione

Tab. 32-2. Anestesia peridurale: counselling alle pazienti.

- L'anestesia peridurale è generalmente sicura
- Il rischio di paralisi è estremamente basso
- Gli effetti sulla durata del travaglio sono incerti
- Gli effetti collaterali includono: ipotensione, cefalea, ritenzione urinaria

Tossicità sistemica

- Sistema nervoso centrale: vertigini, ronzio auricolare, convulsioni
- Sintomi cardiovascolari: ipotensione, aritmie

Blocco spinale totale

- Secondario ad iniezione nello spazio subaracnoideo
- Può causare arresto respiratorio e paralisi

Cefalea post-anestesia

- Secondaria perdita di liquido cerebro spinale dalla sede della puntura
- Si sviluppa nel postpartum, aggravata dal cambiamento della posizione
- Procedura: riposo, fluidi, patch spinale con sangue della paziente

Altro: accesso epidurale, ematoma, meningite

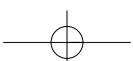
- Frequente la ritenzione urinaria
- L'effetto dell'epidurale sul travaglio è incerto

Analgesia spinale

- Iniezione di oppioidi nello spazio intratecale spinale
- Frequentemente utilizzata per il taglio cesareo, può essere usata anche per il parto spontaneo
- Controindicazioni e complicanze simili a quelle dell'epidurale

Blocco del pudendo

- Può fornire un'adeguata analgesia per il parto spontaneo
- 7-10 ml di lidocaina all'1% iniettati in ciascun nervo pudendo
- La punta dell'ago è posta a livello delle spine ischiatiche (circa 1 cm a lato)
- Aspirare prima di iniettare per verificare di non essere nell'arteria



33. Infezione postpartum

Le infezioni postpartum sono una causa importante di morbosità materna.

INTRODUZIONE

Febbre postpartum: rialzo della temperatura a $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ in due dei primi dieci giorni post partum ad eccezione delle prime 24 ore.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE (Tab. 33-1)

Endometrite

Infezione puerperale della cavità uterina

Fattori di rischio

- Taglio cesareo
- Rottura prolungata delle membrane
- Ripetuti esami vaginali
- Travaglio prolungato
- Infezioni preesistenti
- Basso livello socio-economico
- Anemia
- Diabete

Microbiologia

- Infezione polimicrobica (anaerobi, gram-negativi, cocchi gram-positivi, Chlamydia) della flora vaginale
- Batteriemia nel 10-20% dei casi

Diagnosi (Tab. 33-2)

- Basata sull'esame clinico
- Febbre, algie addominali, fondo uterino soffice, lochi maleodoranti

Management

- Ampicillina, 2 g ev ogni 6 ore; clindamicina 900 mg ev ogni 6 ore; gentamicina, 2 mg/kg dose di attacco, poi 1,5 mg/kg ogni 8 ore; in *alternativa*

Tab. 33-1. Diagnosi differenziale della febbre postpartum.

Complicazioni	Sistema	Commenti
Utero	Utero: endometrite; tromboflebite pelvica settica	Vedi sotto
Ferita	Ferita: infezione; deiscenza	Fattori di rischio: diabete, obesità, uso di steroidi, infezione, immunodeficienza, tecnica chirurgica inadeguata Diagnosi: eritema della ferita, sofficità, indurimento, pus Trattamento: apertura e pulizia ferita, verifica integrità fasciale, pulizia e toilette 2-3 volte al giorno Antibiotici se infezione
Respirazione	Atelettasia, aspirazione, polmonite	Atelettasia: effettuare spirometria Polmonite: antibiotici Polmonite può verificarsi successivamente (> 24 ore) dopo il risolversi dell'atelettasia
Seno	Ingorgo mammario mastite	Ingorgo: impacchi di ghiaccio, tiralatte, febbre usualmente di basso grado non necessità di antipiretici Evitare la suzione migliorerà l'involutione mammaria Mastite: <i>S. aureus</i> ; continuare allattamento al seno somministrare dicloxacillina 500 mg/die
Diuresi	Cistiti; pielonefriti	Diagnosi: urinocoltura Trattamento: antibiotici
Stupefacenti Mobilizzazione	Meperidina Trombosi venosa profonda	Interrompere la somministrazione Diagnosi: Doppler estremità inferiori Trattamento: eparina o eparina a basso peso molecolare seguita da warfarin

Tab. 33-2. Valutazione diagnostica della febbre postpartum.

Esame obiettivo
Esame mammario
Emocromo
Esame urine ed urinocoltura
Emocoltura (opzionale)
Rx torace (sintomi polmonari)
Doppler arti inferiori (sintomi trombosi venosa profonda)
Coltura secreto mammario (sintomi mammari)
TC (febbre persistente per escludere ascessi, tromboflebite pelvica settica)

- Ampicillina, 2 g ev ogni 6 ore, metronidazolo 500 mg ev ogni 6 ore; gentamicina, 2 mg/kg dose di attacco, poi 1,5 mg/kg ogni 8 ore
Piperacillina-tazobactam, 2,250 g ev ogni 4 ore
- Antibiotici continuati per 48 ore dopo apiressia
- Non necessaria dieta orale dopo terapia parenterale a meno che compaiano ascessi, batteriemia o infezioni atipiche
- Valutare somministrazione eparina per evitare tromboflebite settica

Prevenzione

- Profilassi antibiotica (cefazolina, cefotetan) per taglio cesareo, PROM

Tromboflebite pelvica settica

- Diffusione batterica dell'endotelio venoso stimolante la trombosi
- Segni e sintomi simili all'endometrite
- Trombosi acuta con sintomi localizzati e massa annessiale
- Sintomi: migliorano con antibiotici, ma le pazienti continuano ad avere elevate puntate febbrili (febbre enigmatica)
- Diagnosi: continuare antibiotici, eparina

34. Disordini psichiatrici postpartum

Tutte le puerpere dovrebbero essere monitorate per depressione postpartum e psicosi.

INTRODUZIONE

Fattori di rischio per i disordini psichiatrici postpartum

- Complicanze della gravidanza
- Perdita fetale o neonatale
- Scarso supporto sociale
- Bassa auto-stima
- Problemi coniugali
- Gravidanza non desiderata
- Storia di depressione postpartum
- Giovane età
- Storia personale o familiare di depressione

Postpartum “Blues”

- Colpisce fino al 50% delle gravidanze
- Si sviluppa 3-6 giorni dopo il parto
- Insonnia, scarsa concentrazione, irritabilità, labilità affettiva, crisi di pianto
- Le idee di suicidio o le delusioni dovrebbero far attivare le valutazioni per psicosi

Trattamento

- Supporto personale, adeguato riposo, rassicurazione
- Sintomi modesti e si risolvono in due settimane dopo il parto

Depressione postpartum (Tab. 34-1)

- Colpisce dal 5 al 15% delle gravidanze
- Si sviluppa entro 2-3 mesi dal parto
- I criteri diagnostici sono come per l'episodio depressivo maggiore

Tab. 34-1. Criteri diagnostici per episodio depressivo maggiore.

Cinque dei seguenti sintomi per un periodo di due settimane. Un sintomo dovrebbe essere umore depresso o perdita dell'interesse o del quotidiano

1. Umore depresso la maggior parte del giorno
 2. Diminuito interesse per tutte o la maggior parte delle attività
 3. Significativa perdita o incremento di peso
 4. Insonnia o ipersonnia
 5. Agitazione psicomotoria o rallentamento
 6. Fatica o perdita di energia
 7. Senso di colpa o sentimenti di inadeguatezza
 8. Diminuita concentrazione
 9. Ricorrenti ideazioni suicide
- I sintomi danneggiano le funzioni sociali e occupazionali
 - I sintomi non sono dovuti a condizioni mediche o abuso di sostanze

Trattamento

- Antidepressivi.
 - Fluoxetina, 20-40 mg al mattino per os
 - Paroxetina, 20-40 mg al mattino per os
 - Sertralina, 50-200 mg die per os
 - Fluvoxamina, 50 mg per os (usualmente 100-300 mg divise in due somministrazioni)
- La maggior parte delle pazienti migliora dopo 6 mesi (anche se il rischio di recidiva è alto)
- Monitorare per infanticidio-suicidio
- Consulenza psichiatrica: sintomi atipici o gravi

Psicosi postpartum

- Colpisce 1-4 puerpere ogni 1000 nati
- Si sviluppa dopo 10-14 giorni dal parto
- Incapacità di discernere la realtà, disorientamento, psicosi
- Donne con sottostanti disordini psichiatrici tendono a ricadervi nel puerperio

Trattamento

- Consulenza psichiatrica, antipsicotici
- Allontanare i neonati per prevenire l'infanticidio
- Molte sviluppano episodi psicotici recidivanti

35. Emorragia postpartum

L'emorragia postpartum dovrebbe essere prontamente riconosciuta e trattata.

INTRODUZIONE

- Perdita ematica > 500 cc nelle prime 24 ore dopo il parto o modificazioni > 10% dell'ematocrito tra il ricovero e il parto
- Emorragia puerperale precoce: si verifica nelle prime 24 ore dopo il parto
- Emorragia puerperale tardiva: si verifica tra 24 ore e 6 giorni dopo il parto

Cause di emorragia puerperale (Tab. 35-1)

Atonia uterina

- Mancata contrazione dell'utero dopo il parto
- *Fattori di rischio*
 - Sovradistensione uterina (poliidramnios, gravidanza multipla, macrosomia)
 - Travaglio rapido o prolungato
 - Agenti tocolitici o anestetici
 - Elevata parità
 - Ossitocina
 - Corionamnionite
- *Iniziale trattamento*: massaggio bimanuale, ossitocina, carbetocina, altri uterotonici (vedi Management, pag 118)

Ritenzione placentare

- Può avvenire in maniera isolata o in caso di placenta accreta
- *Fattori di rischio* per placenta accreta: precedente TC, curettage, placenta previa, elevata parità
- *Management*: estrazione manuale o curettage uterino
- La placenta accreta può richiedere l'isterectomia

Tab. 35-1. Cause di emorragia puerperale.

Emorragia puerperale precoce	Emorragia puerperale tardiva
Atonia uterina	Infezioni
Placenta ritenuta	Coagulopatie
Lacerazioni tratto genitale	Prodotti placentari o membrane ritenute
Rottura uterina	
Inversione uterina	
Placenta accreta	
Coagulopatie	

Lacerazioni del tratto genitale

- Fattori di rischio: ventosa ostetrica, macrosomia, parto precipitoso

Trattamento

- Sutura

Inversione uterina

- Spesso secondaria a eccessiva trazione sul cordone ombelicale
- Fattori di rischio: macrosomia, placentazione fundica, ossitocina, primiparità

Trattamento

- Riposizionamento manuale dell'utero; se non ha successo si somministrano anestetici alogenati seguiti dal riposizionamento uterino

Rottura uterina

- Fattori di rischio: precedente taglio cesareo, trauma, chirurgia uterina

Trattamento

- Riparazione chirurgica o isterectomia

Coagulopatie ereditarie o acquisite

- Conta piastrinica e fibrinogeno sono i migliori indicatori

Esame obiettivo

- Palpazione uterina
- Ispezione delle lacerazioni del tratto genitale
- Ispezione della placenta
- Esplorazione manuale della cavità uterina

Valutazione diagnostica

- Segni vitali
- Monitoraggio dello stato del volume plasmatico
- Emocromo
- PT, PTT, Fibrinogeno se si sospetta una CID
- Prove crociate con 2-4 sacche di eritrociti

Management

- Misure generali
 - Accesso venoso (1 o 2 da 16-18 gauge)
 - Cateterizzazione vescicale
 - Infusione di liquidi con cristalloidi
 - Trasfusione (emazie concentrate se necessarie)
 - Ossigenoterapia
- Identificazione della fonte di sanguinamento e valutazione della sua entità:
 - Valutazione del tono uterino
 - Sutura di eventuali lacerazioni del tratto genitale inferiore
 - Massaggio e compressione bimanuale dell'utero
- Mantenimento della contrattilità uterina tramite somministrazione di uterotonici
 - Ossitocina 20 UI ev in 500 ml di soluzione cristalloide
 - Carbetocina 100 μ g im o ev in bolo
 - Sintometrina im o ev (500 μ g di ergometrina e 5 UI di ossitocina)
 - Misoprostolo: 400-800 mcg per via rettale nei casi non responsivi
 - Agenti emostatici
 - Prostaglandine
- Tamponamento uterino o posizionato di Bakri balloon. Quest'ultimo, più efficace rispetto al tamponamento nel controllare il sanguinamento, prevede l'inserimento endouterino di tale dispositivo, per via vaginale. Viene gonfiato con 300-500 ml di soluzione fisiologica e lasciato in sede per 12-24 ore. Qualora non si riuscisse ad ottenere il controllo dell'emorragia si può ricorrere alle seguenti procedure chirurgiche
 - Sutura di B-Lynch
 - Sutura multipla a quadrati
 - Sutura a croce del letto placentare
 - Legatura bilaterale delle arterie iliache interne
 - Isterectomia nel caso in cui tutti i presidi medici e chirurgici siano stati insufficienti a risolvere la complicità emorragica

Un'alternativa all'intervento chirurgico è l'embolizzazione radiologica selettiva delle arterie uterine o delle arterie iliache interne.

36. Ecografia

Ecografia del I trimestre (Tab. 36-1)

Sacco gestazionale intrauterino

- Identificabile da 5 settimane di gestazione con la sonda transvaginale, da 6 settimane con la sonda transaddominale
- Diametro medio del sacco gestazionale: (lunghezza + ampiezza + altezza)/3
- Epoca mestruale: (diametro medio del sacco gestazionale + 30)/7
- Il diametro medio del sacco gestazionale aumenta di 1 mm al giorno

Tab. 36-1. Elementi di riferimento nell'ecografia del I trimestre.

Elementi di riferimento	Settimane mestruali	β -hCG
Sacco gestazionale	5 settimane (STV)/ 6 settimane (STA)	385-700 (STV) 1500-1800 (STA)
Sacco vitellino	5,5 settimane (STV)/ 7 settimane (STA) MSD 8 mm (STV) MSD 20 mm (STA)	≥ 700
Embrione	6 settimane (STV)/ 7 settimane (STA) MSD 5-12 mm	
Attività cardiaca fetale	6 settimane (STV)/ 7 settimane (STA) MSD 12-18 mm (STV) MSD 25 mm (STA)	≥ 1500

MSD: diametro medio del sacco gestazionale; STA: sonda transaddominale; STV: sonda transvaginale.

Lunghezza vertice-sacro

- Accuratezza di ± 5 giorni tra 8 e 13 settimane
- Va misurata dal romboencefalo al sacro
- Il sacco vitellino non deve essere incluso nella misurazione.

Gravidanza intrauterina non vitale

- Criteri:
 - Diametro medio del sacco gestazionale > 25 mm (con sonda trans-addominale) senza embrione visibile
 - Diametro medio del sacco gestazionale > 18 mm (con sonda trans-vaginale) senza embrione visibile (uovo chiaro)
 - Embrione > 5 mm senza attività cardiaca visibile (embrione non vitale).

Ecografia del secondo trimestre

Anche se non scientificamente dimostrata l'utilità dell'ecografia di routine nelle gravidanze non a rischio, vi è unanime accordo nel raccomandarla.

Utilità dell'ecografia nella datazione della gravidanza

- Ecografia del I trimestre: accuratezza ± 1 settimana
- Ecografia del II trimestre: accuratezza ± 2 settimane
- Ecografia del III trimestre: accuratezza ± 3 settimane

Biometria

- Parametri per il calcolo della stima del peso e della crescita fetale (Fig. 36-1)
- Diametro biparietale: misurato a livello dei talami, falce, cavo del setto pellucido e plessi corioidei negli atri dei ventricoli laterali
 - I calipers devono essere posizionati sul bordo esterno del lato del cranio prossimale alla sonda e sull'interno del lato opposto
 - Circonferenza cranica: misurata a livello del diametro biparietale
 - Lunghezza del femore: misurata lungo la diafisi escludendo l'epifisi
 - Circonferenza addominale: misurata a livello di stomaco, colonna e vena ombelicale (nel tratto in cui continua come seno portale)

LIQUIDO AMNIOTICO**Amniotic fluid index (AFI)**

Dividere l'addome in 4 quadranti, passando per l'ombelico. Per ognuno, misurare la tasca di liquido amniotico più grande, escludendo il cordone ombelicale e parti fetali.

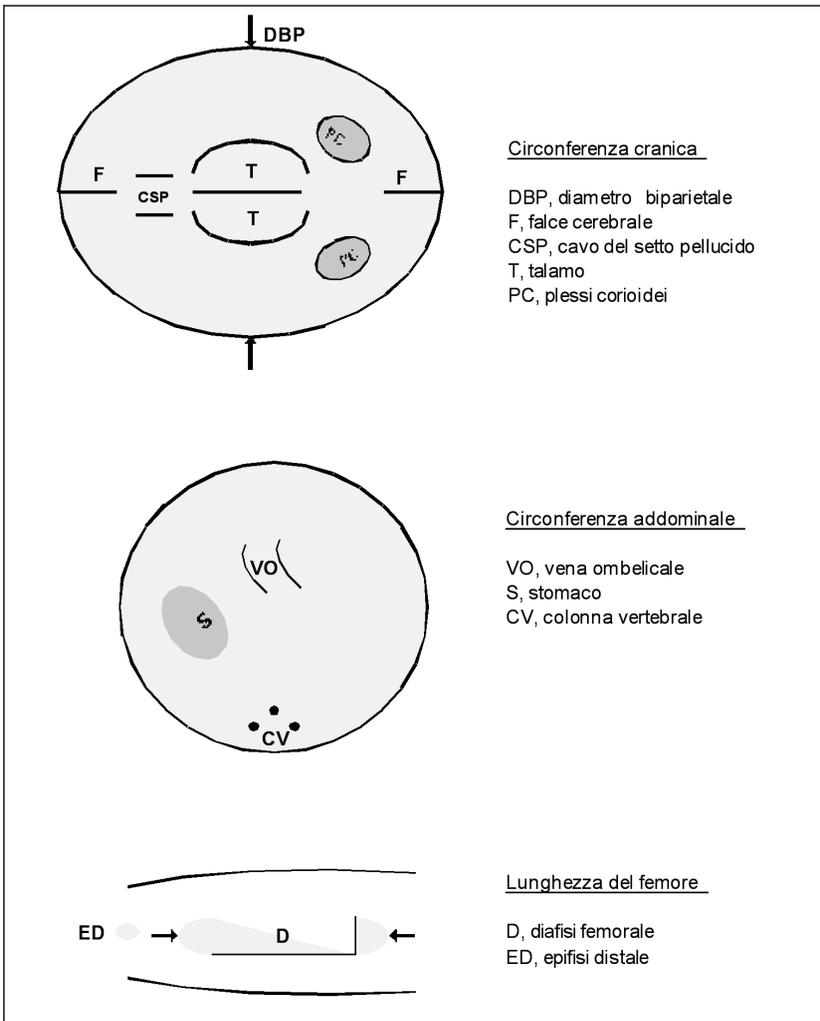


Fig. 36-1. Scansioni ecografiche per la stima del peso e della crescita fetale.

Tab. 36-2. Componenti del profilo biofisico fetale (valutati in 30 minuti di osservazione).

Elemento	Score 2	Score 0
Movimenti fetali	≥ 3 movimenti	< 3 movimenti
Tono fetale	1 movimento di flessione/estensione	Non movimenti di estensione/flessione
Respiro fetale	Atto respiratorio di 30 secondi	Atto respiratorio < 30 secondi
Liquido amniotico	Tasche > 1 cm	Assenza di tasche
Nonstress test	Reattivo	Non reattivo

Tasca verticale più profonda (TVP)

- Massima profondità della tasca di liquido amniotico.
- Classificazione:
 - Oligoidramnios: AFI < 5 cm; TVP < 1-2 cm
 - Polioidramnios: AFI > 20 cm; TVP > 8 cm

Profilo biofisico fetale

- Valutazione del benessere fetale (Tab. 36-2)
- Osservazione dei parametri in 30 minuti

37. Genetica

ANOMALIE CROMOSOMICHE

Introduzione

- 1 su 150 nati vivi
- Il 50% dei nati morti presenta anomalie cromosomiche
- La sindrome di Turner (45, XO) è la più comune
- Per alcune anomalie cromosomiche, la frequenza aumenta con l'età materna
- *Aneuploidia*: numero di cromosomi $< 0 > 46$

Trisomia 21 (sindrome di Down)

- Etiologia: non-disgiunzione materna (95%), traslocazione o mosaicismi (5%)
- Diagnosi: cariotipo fetale
- Management: counseling, interruzione di gravidanza
- Tasso di recidiva in gravidanze successive: 1-2%
- Caratteristiche cliniche: ritardo mentale di vario grado, ritardo di accrescimento, ispessimento cutaneo del collo, epicanto, alterazioni cranio-facciali, profilo facciale piatto, piega del palmo della mano, difetti cardiaci, ernia ombelicale, stenosi intestinale, ipotonia, distanza abnorme tra il primo e secondo dito del piede, predisposizione per leucemia, alterazioni tiroidee, infezioni, invecchiamento precoce

Trisomia 18 (sindrome di Edward) e Trisomia 13 (sindrome di Patau)

- Frequenti anomalie strutturali
- Frequenti morti neonatali e nati morti
- Diagnosi: cariotipo
- Caratteristiche cliniche della trisomia 18: grave ritardo mentale, occipite prominente, micrognazia, basso impianto delle orecchie, collo corto, atteggiamento in flessione e sovrapposizione delle dita delle mani, sindattilia, difetti congeniti cardiaci, malformazioni renali, malformazioni scheletriche, limitata abduzione dell'anca, piede torto

- Caratteristiche cliniche della trisomia 13: difetti oculari, polidattilia, oloprosencefalia, microcefalia con grave ritardo mentale, sordità, labioschisi, palatoschisi, difetti cardiaci, difetti renali, ernia ombelicale, piede torto

45, XO (sindrome di Turner)

- Non associata all'età materna
- Solitamente secondaria alla mancanza del cromosoma sessuale paterno
- Frequenti mosaicismi
- Frequenti aborti spontanei
- Intelligenza solitamente normale, capacità riproduttiva presente in alcuni casi.
- Caratteristiche cliniche: disgenesia gonadica, infertilità, amenorrea, bassa statura, collo palmato, linfedema delle estremità alla nascita, coartazione dell'aorta, torace ampio e capezzoli molto distanziati, nevi pigmentati.

Difetti di singoli geni

Sindrome dell'X fragile

- Una delle cause più frequenti di ritardo mentale
- 1 su 1200 maschi e 1 su 2500 femmine
- Genetica: dovuta all'espansione di una sequenza trinucleotidica
- Nel cromosoma X si riscontra un numero variabile di sequenze nucleotidiche CGG
- 50-200 copie della sequenza ripetuta: asintomatica
- > 200 copie: effetti clinici
- Caratteristiche cliniche: ritardo mentale (di grado più grave nei maschi), macroorchidismo, facies caratteristica
- Diagnosi: PCR, Southern blot
- Counseling genetico rivolto a genitori di bambini con ritardo mentale o con storia familiare di X fragile
- Test genetici sui genitori dopo counseling genetico

Fibrosi cistica

- 1 su 3300 bambini (razza bianca)
- Autosomica recessiva
- Possibili diverse mutazioni
- Il 75% degli individui affetti presentano una mutazione in posizione 508
- Caratteristiche cliniche: ileo da meconio, displasia polmonare cronico ostruttiva, insufficienza del pancreas esocrino, cirrosi

Tab. 37-1. Disordini mendeliani frequenti.

Autosomici dominanti	Autosomici recessivi
Malattia di Von Willebrand	Anemia a cellule falciformi
Neurofibromatosi	Emocromatosi
Sindrome di Marfan	Fibrosi cistica
Rene policistico dell'adulto	Malattia di Wilson
Malattia di Huntington	β -talassemia
Sclerosi tuberosa	Fenilchetonuria
Osteogenesi imperfetta tardiva	Omocistinuria
Ipercolesterolemia familiare	Deficit di α 1-antitripsina
Malattie legate al cromosoma X	
Emofilia A e B	
Sindrome dell'X fragile	
Femminilizzazione testicolare	
Acromatopsia	
Malattia di Fabry	

- Aspettativa di vita: variabile (dall'infanzia ai 50-60 anni)
- Screening per portatori
- Familiarità per fibrosi cistica
- Offrire la diagnosi prenatale in caso di partner portatori

Difetti multifattoriali

- Non seguono il modello mendeliano di eredità
- Frequenti disordini multifattoriali: difetti del tubo neurale, malattie cardiache congenite, labioschisi, palatoschisi
- Rischio di ricorrenza: 1-5%

38. Diagnosi prenatale

INTRODUZIONE

- Anomalie cromosomiche si riscontrano nel 50% degli aborti spontanei precoci
- 0,65% dei bambini presenta un'anomalia cromosomica alla nascita.

Screening del secondo trimestre

Screening sierico materno per sindrome di Down e difetti di chiusura del tubo neurale (Tab. 38-1)

- Dosaggio di α -FP, hCG, estriolo non coniugato
- Eseguito tra 15 e 17 settimane di gestazione
- Essenziale la corretta datazione della gravidanza.

Difetti del tubo neurale

- 85% è rilevato mediante lo screening sierico

Valutazione:

- Se α -FP sierica materna $> 2,0-2,5$ multipli della mediana, si raccomanda accurato controllo ecografico della colonna vertebrale e del cervello fetale
- Se all'ecografia non si riscontrano cause di alti valori di α -FP eseguire amniocentesi
- Se si hanno alti livelli di α -FP e acetilcolinesterasi nel liquido amniotico:

Tab. 38-1. Screening sierico materno.

	α -FP	Estriolo	β -hCG
Trisomia 21	Diminuito	Diminuito	Aumentato
Trisomia 18	Diminuito	Diminuito	Diminuito
Difetti del tubo neurale	Aumentato	Normale	Normale

Tab. 38-2. Condizioni associate ad alti livelli di α -FP.

Gravidanza multipla	Difetti della parete ventrale
Morte endouterina	Onfalocele
Emorragia materno-fetale	Gastroschisi
Anomalie placentari	Agenesia renale bilaterale
Anomalie uterine	Malattie cutanee congenite
Cisti dermoide materna	Epidermolisi bollosa
Epatoma materno	Aplasia della cute
Difetti del tubo neurale	Teratoma sacrococcigeo
Nefrosi congenita	Triploidia

- Eseguire cariotipo
- Possibili altre cause di elevati livelli di α -FP nel siero materno (Tab. 38-2).

Trisomia 21

- Il calcolo del rischio si basa sul dosaggio di α -FP, hCG, estriolo non coniugato e sull'età materna
- Se il rischio legato all'età è superiore rispetto a quello di donne di 35 anni, lo screening si considera positivo
- Per test positivi si consigliano amniocentesi ed ecografia (Tab. 38-3)
- Lo screening sierico del II trimestre rileva il 60% dei feti con sindrome di Down in donne con età < 35 anni e il 75% dei feti affetti in donne > 35 anni

Screening del primo trimestre

Screening sierico materno

- Analisi comunemente utilizzate: β -hCG, PAPP-A (proteina A plasmatica associata alla gravidanza) (bitest)
- Trisomia 21 associata ad elevati livelli di β -hCG e ridotti livelli di PAPP-A.

Misurazione della translucenza nucale

- Eseguita da personale accreditato, secondo i criteri della Fetal Medicine Foundation (Londra, UK) (www.fmf.org, www.sieog.it)
- L'aumento della translucenza nucale si associa ad aumento della sindrome di Down (sensibilità 80%)

Tab. 38-3. Rischio di sindrome di Down e di altre aneuploidie correlato all'età.

Età materna	Il trimestre		Nati vivi a termine	
	<i>Trisomia 21</i>	<i>Tutte le aneuploidie</i>	<i>Trisomia 21</i>	<i>Tutte le aneuploidie</i>
33	1/417	1/208	1/625	1/345
34	1/333	1/152	1/500	1/278
35	1/250	1/132	1/384	1/204
36	1/192	1/105	1/303	1/167
37	1/142	1/83	1/227	1/130
38	1/115	1/65	1/175	1/103
39	1/89	1/53	1/137	1/81
40	1/69	1/40	1/106	1/63
41	1/53	1/31	1/81	1/50
42	1/41	1/25	1/64	1/39
43	1/31	1/19	1/50	1/30
44	1/25	1/15	1/38	1/24
45	1/19	1/12	1/30	1/19

- Se si associa il dosaggio di β -hCG e PAPP-A con la misurazione della translucenza nucale ed età materna, la sensibilità può raggiungere l'85-90%.

Diagnosi prenatale

- Per determinare il cariotipo fetale
- Indicazioni riportate nella Tabella 38-4.

Tab. 38-4. Indicazioni alla diagnosi prenatale.

Età materna > 35 anni al momento del presunto concepimento
 Screening per anomalie cromosomiche deponente per un rischio pari a quello di una donna di 35 anni
 Gravidanza precedente affetta da anomalia cromosomica
 Difetti strutturali maggiori rilevati ecograficamente
 Genitore/i portatore di anomalia cromosomica (numerica e/o strutturale)

- Lo studio del cariotipo fetale può essere eseguito mediante indagine citogenetica tradizionale e mediante studio molecolare del cariotipo fetale (QF-PCR: Quantitative Florescent-Polymerase Chain Reaction). Mediante tecnica QF-PCR è possibile analizzare direttamente il DNA fetale delle cellule presenti nel liquido amniotico. In questo modo è possibile ottenere una risposta nell'arco di 24-48 h
- Per determinare malattie geniche mediante indagini di genetica molecolare che permettano di individuare mutazioni specifiche (Acondroplasia, Fibrosi cistica, β -talassemia)

Amniocentesi

- Da eseguire tra 15-18 settimane di gestazione (amniocentesi precoce) o dopo la 20^a settimana di gestazione (amniocentesi tardiva)
- Si analizzano le cellule fetali contenute nel liquido amniotico
- Complicazioni: aborto (0,5-1%), lieve spotting vaginale, perdite di liquido amniotico, corioamnionite, parto pretermine

Prelievo di villi coriali

- Da eseguire a 11-13 settimane di gestazione
- Eseguito essenzialmente per via transaddominale
- Complicazioni: aborto (0,5-1%)
- La villocentesi precoce (7-9 settimane) si associa a riduzione degli arti e a difetti oro-mandibolari

Prelievo percutaneo di sangue fetale (cordocentesi)

- Prelievo diretto del sangue fetale ed analisi rapida del cariotipo
- Complicazioni: aborto 1,5-2%

39. Anomalie fetali

Anomalie gastrointestinali

Difetti della parete addominale

- Onfalocele e gastroschisi (Tab. 39-1)
- Management: follow-up ecografico di routine, modalità del parto in base alle indicazioni ostetriche, correzione chirurgica dopo la nascita

Atresia duodenale

- Incidenza: 1 su 10.000 nati
- Diagnosi: segno ecografico della “doppia bolla” (stomaco e duodeno dilatati), polidramnios
- Il 30% dei feti è affetto da sindrome di Down.

Difetti del sistema nervoso

Difetti del tubo neurale

- Mancata chiusura del tubo neurale tra il 26° e il 28° giorno di gestazione
- La supplementazione di folati riduce il rischio di difetti del tubo neurale
- *Anencefalia*: anomalia letale caratterizzata da assenza del cranio
- Polidramnios, difetto spesso accompagnato da presentazione anomala
- *Spina bifida*: apertura della colonna vertebrale
- *Meningocele*: erniazione del sacco meningeo
- *Meningomielocele*: erniazione di meningi e midollo spinale
- *Meningoencefalocele*: erniazione di meningi, midollo spinale e cervello
- *Reperti ecografici*: “banana sign” (spiccata curvatura del cervelletto), “lemon sign” (sovrapposizione delle ossa frontali), erniazione cerebellare (malformazione di Arnold-Chiari)

Cisti dei plessi corioidei

- Incidenza: 2-4% delle gravidanze
- Nella maggior parte dei casi sono da considerarsi varianti normali
- Il 2% dei feti è affetto da aneuploidia
- In caso di riscontro ecografico di anomalie associate, eseguire amniocentesi per escludere aneuploidie (principalmente la trisomia 18)

Tab. 39-1. Caratteristiche dell'onfalocele e della gastroschisi.

	Onfalocele	Gastroschisi
Incidenza	2,5/10.000	1,75-2,5/10.000
Erniazione	Attraverso l'ombelico	A destra dell'ombelico
Peritoneo	Sì	No
Anomalie associate	Frequenti	Rare
Sopravvivenza	50%	80-90%

Difetti cardiovascolari

Difetti strutturali

- I più frequenti: difetti del setto atrio-ventricolare (17%), difetti del setto interventricolare (15,5%), tetralogia di Fallot (difetto del setto interventricolare, stenosi dell'arteria polmonare, aorta a cavaliere, ventricolo destro ipertrofico)

Aritmie

- Contrazioni atriali premature isolate sono le più frequenti (80%), sono transitorie e non richiedono trattamento
- Le tachiaritmie possono causare idrope non immune

Anomalie genito-urinarie

- Dilatazione della pelvi renale fetale > 4 mm, va sottoposta a controlli ecografici seriati
- La maggior parte dei casi di lieve pielectasia è una variante normale
- Cause di ostruzione urinaria: ostruzione del giunto uretero-pelvico, ostruzione ureterale distale, duplicazione del sistema dei dotti collettori, valvole uretrali posteriori

Anomalie toraciche

- Massa polmonare fetale: sequestro polmonare, malformazione adenomatoide-cistica, ernia diaframmatica congenita

Ernia diaframmatica congenita

- Incidenza: 1-4,5 su 10.000
- Incompleta fusione del diaframma con erniazione del contenuto addominale in sede toracica

- Ecografia: visualizzazione di organi addominali (stomaco, intestino, fegato) nel torace, circonferenza addominale piccola, spostamento del mediastino
- Il 50% presenta anomalie associate

Anomalie facciali

- Frequenti labioschisi e palatoschisi
- Eredità multifattoriale (ricorrenza nelle successive gravidanze: 4%)
- Utile associare all'ecografia la RM per definire la gravità della labio-palatoschisi (anteriore e/o posteriore)

40. Soluzioni di emergenza

PROBLEMI NELLE PAZIENTI GINECOLOGICHE RICOVERATE

- Assistenza postoperatoria
- PID
- Gravidanza ectopica

Richieste di visita in reparto

- Dieta
 - Liquidi fino a che l'alvo è chiuso, solidi se c'è flatulenza
 - Una più precoce alimentazione è spesso ben tollerata
- Analgesici (farmaci comunemente prescritti):
 - Combinazioni di narcotici orali

Analgesici non narcotici

 - Ibuprofene, 400-800 mg per os ogni 6 ore
 - Ketorolac 30 mg ev/im ogni 6 ore o 10 mg per os ogni 4-6 ore

ATTENZIONE: È bene proteggere la mucosa gastrica con ranitidina o composti per os a base di sodio alginato-bicarbonato

Narcotici ev

 - Morfina solfato, 2-4 mg ev ogni 2-4 ore

Liquidi ev

 - Soluzione fisiologica a 125 cc/ora
 - Pazienti che sono in nutrizione parenterale dovrebbero assumere liquidi con destrosio
- Ridotta escrezione urinaria
 - Disidratazione (incrementare il peso specifico): bolo di fluidi ev (1 litro di soluzione fisiologica in 2 ore)
 - Perdita ematica (controllare emocromo)
 - Catetere di Foley occluso (lavare o riposizionare il catetere)
- Deambulazione
 - Continuare la profilassi per trombosi venosa profonda/embolia polmonare fino alla deambulazione e fino alla dimissione
 - Febbre (vedi complicanze postoperatorie, Cap. 43 pag. 143)
 - Nausea e vomito (vedi complicanze postoperatorie, Cap. 43 pag. 143)

Preparazione preoperatoria

Laboratorio

- Elettroliti (in particolare il potassio)
- Antibiotici preoperatori
- Antitrombotici o eparina profilattica (2000-5000 UI sc per 2 volte al dì)

Sala operatoria

- Ricontrollare la procedura prima di entrare in sala operatoria
- Ricontrollare l'anatomia
- Conoscere le complicazioni più comuni

Pronto soccorso

- Emorragie o spotting
- Dolore pelvico
- Esclusione della gravidanza ectopica

Tab. 40-1. Regole standard del postoperatorio.

Condizioni paziente: stabili

Dieta: digiuno (può alimentarsi se è stata effettuata una laparoscopia)

Attività: riposo a letto (può deambulare se ha effettuato laparoscopia o interventi minori)

Parametri vitali: controllare ogni ora × 4 ore, poi ogni 4 ore

Monitoraggio liquidi in entrata e in uscita

Terapia ev: soluzione fisiologica 125 cc/ora

Catetere di Foley a caduta

Profilassi per trombosi arti inferiori

Incentivare l'uso della spirometria a letto: insegnarne e incoraggiarne l'uso

Analgesia: terapia di routine o diclofenac 100 mg im massimo 3 volte al giorno oppure morfina

– MgSO₄ 1 mg

– Tempo d'effetto: 10 min

– Massimo 6 dosi in 1 h

– Esami di laboratorio: emocromo al mattino

Farmaci:

– Metoclopramide 10 mg ev ogni 6 h

– Prostigmina ev ogni 12 ore

Chiamare il medico di guardia nel caso di:

Temp > 38,2; PA sistolica >160 o < 90; PA diastolica > 110 o < 40; FC > 110; FR > 32; Diuresi < 240 cc/8 h

Anamnesi

- Anamnesi ginecologica: ultima mestruazione, malattie sessualmente trasmesse, contraccezione, numero di partners.
- Anamnesi ostetrica

Esami clinici

- Esame speculare
- Esame bimanuale: mobilità della cervice, presenza di masse annessiali
- Ecografia TV
- Controllo delle procedure per la diagnosi e il trattamento della gravidanza ectopica

La rottura della tuba nella gravidanza ectopica è un'emergenza chirurgica

- Organizzazione sala operatoria
- Due accessi venosi
- Tipizzazione e prove crociate per trasfusioni

NB: *Mai temere di dover chiedere aiuto ad un collega più esperto.*

41. Valutazione preoperatoria

Una completa valutazione preoperatoria previene complicanze postoperatorie.

Consenso informato

- Complicanze infettive da trasfusioni di sangue:
 - Reazioni emolitiche mortali (1/100.000)
 - Reazioni emolitiche non mortali(1/6000)
 - HIV (1/500.000)
 - HCV (1/100.000)
 - HBV (1/6.500)

Complicanze cardiovascolari

Profilassi endocardite batterica

- Previene la batteriemia, che può compromettere le valvole cardiache
- L'American College of Cardiology divide i pazienti in tre categorie di rischio (Tab. 41-1)
- Le pazienti con alto e moderato rischio necessitano della profilassi quando sono sottoposte a procedure chirurgiche (Tab. 41-2)
- Le pazienti sottoposte a taglio cesareo non necessitano di antibioticoterapia
- Gli antibiotici non sono necessari per la colpoisterectomia e per i normali parti vaginali
- Per la posologia degli antibiotici vedi Tabella 41-3

β -bloccanti preoperatori

- Consigliati per le pazienti con malattia coronarica vascolare e con molteplici fattori di rischio cardiovascolari
- La terapia si inizia 1-2 settimane prima dell'intervento e si continua per 2 settimane dopo l'intervento
- Scopo: frequenza cardiaca < 70 (preoperatorio); frequenza cardiaca < 80 (postoperatorio)

Anticoagulanti

Interrompere warfarin e cominciare terapia eparinica alcuni giorni prima dell'intervento chirurgico.

- Interrompere eparina 48 ore prima dell'intervento e riassumerla eventualmente nel postoperatorio
- Riprendere assunzione di warfarin
- Alternativa: interrompere warfarin 1-3 giorni prima dell'intervento e ricominciare l'assunzione alcuni giorni dopo l'intervento

Profilassi antimicrobica

Vedi lo schema della Tabella 41-4 per le raccomandazioni per la profilassi.

Tromboembolismo venoso

- Embolia polmonare si manifesta nello 0,1-5% dei pazienti
- Mortalità 10-20%
- La maggior parte dei casi si manifesta nei 7 giorni successivi all'intervento; il rischio permane elevato per le successive tre settimane
- Fattori di rischio: tumori maligni, tromboembolismo venoso pregresso, anestesia superiore a 5 ore, radiazioni addominopelviche pregresse, età avanzata, stasi venosa, obesità, familiarità per trombofilia ereditaria
- Profilassi: cominciare prima dell'induzione dell'anestesia e continuare per 7 giorni o fino alla dimissione
- Il bendaggio compressivo graduato fino alla base della coscia riduce le malattie tromboemboliche venose nelle pazienti a medio rischio
- Dispositivi di compressione ad aria riducono le malattie tromboemboliche venose nelle pazienti ad alto e medio rischio
- Eparina non frazionata a basse dosi: 5000 UI 2-3 volte al dì e una dose somministrata 2 ore prima dell'intervento
- Eparina a basso peso molecolare: Enoxaparina sodica 4000 UI al dì o Dalteparina 2500-4000 UI al dì; 2500 UI al dì

Preparazione intestinale

- Somministrare se viene interessato il tratto gastrointestinale (GI) (Tab. 41-5)
 - Soluzioni orali di lavaggio del tratto GI: assumere il giorno prima dell'intervento
 - Preparazione antibiotica: utilizzata per ridurre la flora microbica del tratto GI
- Il clistere può essere somministrato la sera prima dell'intervento o il giorno stesso

Corticosteroidi

- Le pazienti in trattamento cronico con corticosteroidi necessitano in fase perioperatoria di una dose da stress di steroidi
- Idrocortisone 100 mg la sera stessa dell'intervento e successivamente ogni 8 ore per 24 ore

Diabete mellito**Insulino dipendente**

- Somministrare 1/3 o metà dose di insulina nel giorno stesso dell'intervento
- Destrosio ev intraoperatorio con supplemento di insulina
- Insulina post-operatoria a scalare fino alla ripresa della dieta regolare

Non insulino dipendente

- Interrompere ipoglicemizzanti orali il giorno prima dell'intervento
- Insulina post-operatoria a scalare fino alla ripresa della dieta regolare

Tab. 41-1. Classificazione del rischio per l'endocardite batterica.**Categoria ad alto rischio**

- Protesi di valvole cardiache
- Precedenti endocarditi
- Cardiopatie cianogene complesse congenite
- Shunt chirurgico sistemico-polmonare

Categoria a rischio intermedio

- La maggior parte delle altre malformazioni cardiache congenite
- Valvulopatie acquisite
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Prolasso della valvola con rigurgito o ispessimento del lembo valvolare

Categoria a basso rischio

- Difetto isolato del setto atriale
- Correzione chirurgica del difetto del setto atriale, difetto del setto ventricolare e del dotto arterioso pervio
- Pregresso bypass delle arterie coronariche
- Prolasso della valvola mitralica senza rigurgito della mitrale
- Soffio fisiologico funzionale
- Pregressa malattia di Kawasaki senza malattia valvolare
- Defibrillatore o pacemaker cardiaco

Tab. 41-2. Raccomandazioni della profilassi delle endocarditi batteriche.**Indicazioni per la profilassi delle endocarditi**

- Procedure dell'apparato respiratorio
- Procedure del tratto gastrointestinale
- Procedure sul tratto genitourinario (cistoscopia, dilatazione uretrale)

Profilassi endocardite non indicata

- Procedure minori dell'apparato respiratorio (intubazione, broncoscopia)
- Procedure minori del tratto G.I. (endoscopia)
- Procedure del tratto genitourinario
 - Colpoisterectomia (profilassi solo per pazienti ad alto rischio)
 - Parto per via vaginale (profilassi solo per pazienti ad alto rischio)
 - Taglio cesareo

In procedure sterili

- Cateterismo uretrale
- Dilatazione cervicale e curettage
- Aborto terapeutico
- Sterilizzazione
- Inserzione o rimozione del dispositivo intrauterino

Altro

- Biopsia incisionale

Tab. 41-3. Protocollo terapeutico per la profilassi delle endocarditi batteriche.

Pazienti ad alto rischio: Ampicillina, 2 g im/ev a 30 min dall'inizio intervento

Gentamicina, 1,5 g/kg ev/im 30 min dall'inizio dell'intervento

Ampicillina, 1 g im/ev dopo 6 ore

Allergie ampicillina: Vancomicina, 1 g ev 30 min prima dell'intervento

Gentamicina 1,5 mg/kg ev/im 30 min dall'inizio dell'intervento

Paziente con moderato rischio: Amoxicillina 2 g os prima della procedura o ampicillina 3 g ev/im 30 min dall'inizio dell'intervento

Allergie all'ampicillina: vancomicina 1 g ev 30 min prima dell'intervento

Tab. 41-4. Raccomandazioni per la profilassi antimicrobica.

Colpoisterectomia o laparoisterectomia: Cefazolina 1-2 g ev in unica dose. (Da somministrare poco prima dell'induzione Cefoxitin 2 g ev in unica dose; Cefotetan 1-2 g ev in unica dose oppure metronidazolo 500 mg ev in unica dose)

Isterosalpingografia: doxiciclina 100 mg os x 2 al giorno x 5 giorni

Aborto indotto/dilatazione e curettage: doxiciclina 100 mg 1 ora prima e 200 mg dopo la procedura

Metronidazolo 500 mg os x 2 al giorno x 5 giorni

Laparoscopia/isteroscopia: nulla

Procedure urodinamiche: nulla

Biopsia endometriale/IUD: nulla

Tab. 41-5. Protocolli per la preparazione intestinale per interventi di oncologia ginecologica.

- **Giorno precedente l'intervento:** soluzione fisiologica, digiuno dopo la mezzanotte
Citrato di magnesio (100 ml)
- **Giorno dell'intervento:** clisma salino

42. Principi di chirurgia ginecologica

SUTURE

Suture comunemente usate

Suture riassorbibili sintetiche

- Polyglactin 910 (Vicryl) e acido poliglicolico (Dexon)
- Polidioxanone (PDS) e poligliconato (Maxon)

Suture non riassorbibili (minore reazione tissutale, usate nelle infezioni)

- Filamenti intrecciati di fibre sintetiche
- 50-60% della forza di tensione persa in 14 giorni
- Monofilamenti
- 80% della forza di tensione permane fino a 2 settimane
- Seta, nylon, poliestere, polipropilene e clips metalliche

Incisioni cutanee

Incisione secondo Pfannenstiel

- Incisione addominale trasversale bassa
- I muscoli retti separati nella linea di mezzo e il peritoneo aperto verticalmente
- Buona sutura della ferita
- Esposizione limitata
- Punti cutanei rimossi dopo 4-7 giorni

Incisione longitudinale

- Ottima esposizione, rapida entrata
- Ernie e deiscenze sono più comuni
- Punti cutanei rimossi dopo 7-10 giorni

Incisione Maylard

- Incisione trasversale, muscoli retti incisi trasversalmente
- Buona esposizione pelvica

Incisione Cherney

- Incisione trasversale della cute, muscoli retti sezionati fino alla sinfisi pubica
- Buona esposizione dello spazio del Retzius

Cicatrizzazione della ferita

- **Prima intenzione:** tessuti riaccostati
- **Seconda intenzione:** la ferita viene lasciata aperta per formare tessuto di granulazione
 - Usata in casi contaminati o infetti
- **Terza intenzione: ritardata chiusura primaria**
 - La ferita si chiude dopo un periodo più o meno lungo in cui è stata lasciata aperta

Chiusura della ferita

- **Fascia:** non recupera mai la forza originale
 - Si utilizzano suture non riassorbibili o ad assorbimento ritardato
- **Chiusura in massa:** chiusura in singolo strato, che comprende fascia, muscolo retto e peritoneo.
- **Chiusura a strati secondo Smead-Jones:** chiusura di singolo strato con passaggio attraverso entrambi i foglietti della fascia dei muscoli retti e del peritoneo, ed un secondo passaggio attraverso la sola fascia anteriore

Danni alle strutture nervose

- Un improprio posizionamento può causare un danno neurologico
- Danno del nervo sciatico: eccessiva abduzione e iperflessione della coscia contro l'addome nelle posizioni dorsali.
- Danno del nervo peroneale: rotazione esterna del piede contro la staffa con pressione sulla testa della fibula.
 - Incapacità di addurre o rovesciare all'esterno il piede
- Danno del nervo femorale: trazione laterale eccessiva dei detrattori delle valve sul muscolo psoas e sul nervo femorale
 - Parestesia della coscia anteriore con difficile estensione e flessione del ginocchio e del piede
- Danno del nervo otturatorio: si presenta nella chirurgia pelvica radicale, nelle linfadenectomie profonde e nell'uretrocistopessi
 - Difficile adduzione della coscia per perdita della funzione sensoriale

43. Complicanze postoperatorie

FEBBRE POSTOPERATORIA

- Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in almeno due momenti a distanza di 4 ore e non nelle prime 24 ore dopo la chirurgia

Esame clinico

- Parametri vitali, curva termica, tachicardia
- Esame pelvico e addominale
- Esame degli arti (eritema, asimmetria, edema)
- Esame della ferita (eritema, essudato, integrità della sutura)

Esami di laboratorio

- Esami di base: emocromo e azotemia
- Rx del torace se presenti sintomi polmonari
- Esami accessori: Doppler arti inferiori, TAC, esami colturali ematici, ecografia transaddominale e/o transvaginale

TROMBOSI VENOSA PROFONDA

Esame clinico

- Eritema, dolore, edema asintomatico delle estremità

Diagnosi

- Eco-Doppler (> 90% sensibilità)

Terapia

- Eparina ev
- Si può sostituire con eparina a basso peso molecolare
- Terapia con Warfarin una volta raggiunto un aPTT terapeutico
- Valutare l'INR 2-3 volte nelle 48 ore continuando l'eparina
- Continuare con il warfarin per lungo tempo nelle pazienti ad alto rischio, 6 mesi nelle pazienti a rischio intermedio e 3 mesi nelle pazienti a basso rischio

Complicanze

- Embolia polmonare
- Sindrome postflebitica

EMBOLIA POLMONARE**Anamnesi**

- Non specifica (dispnea, dolore toracico, apprensione, tosse, emottisi)

Esame clinico

- Non specifico (tachipnea, tachicardia, ipossia)

Valutazione diagnostica generale

- Emocromo, PT, PTT
- Ipossiemia, ipocapnia
- ECG (tachicardia, anormalità del tratto ST non specifico)
- Esame radiologico del torace (escludere altre patologie polmonari, diminuita vascolarizzazione, infarcimento)
- Ecocardiogramma (se emodinamicamente instabile)
- Quanto sopra non è specifico: non si deve escludere embolia polmonare

Valutazione diagnostica specifica

- Procedura di scelta iniziale:
 - Diagnosi di alta probabilità esplorativa: trattare come embolia polmonare preesistente
 - Diagnosi di probabilità intermedia/bassa con probabilità persistente alta: ecografia arti inferiori o angiografia polmonare;
 - Se ecografia positiva: anticoagulanti
 - Se ecografia negativa: angiografia polmonare

Angiografia polmonare

- Effettuata quando le altre valutazioni non sono esaurienti: è considerata il gold standard

TAC spirale

- Va considerata come prova iniziale
- Vale per emboli più piccoli sotto il livello dell'arteria polmonare segmentale

Terapia

- Terapia di supporto: ossigeno, liquidi ev
- Anticoagulanti
- Iniziare durante la valutazione diagnostica
- Iniziare eparina ev basso peso molecolare
- Iniziare con warfarin una volta raggiunto un aPTT terapeutico

- Prendere in considerazione la trombolisi nelle pazienti instabili
- Filtro della vena cava inferiore: pazienti con controindicazioni per anticoagulanti sviluppano emboli ricorrenti mentre assumono anticoagulanti

COMPLICANZE GASTROINTESTINALI

- L'ileo paralitico e l'oclusione intestinale possono essere una complicanza della chirurgia addominale (Tab. 43-1)

TRATTAMENTO DEL DOLORE

- Inizialmente: pompa analgesica o narcotici ev
- Analgesici orali se possibile terapia per os

DEISCENZA ED ERNIAZIONE

- Deiscenza fasciale: apertura nella fascia
- Erniazione: i visceri addominali protrudono attraverso la deiscenza
- Segni e sintomi: drenaggio sierolemico aumentato, ileo paralitico protratto, aumentato disagio della paziente
- Diagnosi: alla palpazione dell'addome si rilevano anomalie della fascia
- Terapia: idratazione con liquidi ev, decompressione intestinale con sondino naso-gastrico, antibiotici, chiusura della breccia in sala operatoria

Tab. 43-1. Occlusione intestinale e ileo paralitico.

	Ileo paralitico	Occlusione intestinale
Inizio	24-72 ore dopo l'intervento	Molto più tardi
Dolore	Lieve	Forte, crampiforme
Esame addominale	Distensione Borborigmi assenti	Distensione
Diretta addome	Distensione addominale Intestino tenue e colon	Prossimale all'ostruzione
Livelli idroaerei	Poco frequenti	Generalmente presenti
Management	Aspirazione naso-gastrica, antiemetici, colinergici, idratazione con liquidi	<i>Medico:</i> aspirazione naso-gastrica, antiemetici, colinergici, idratazione con liquidi <i>Chirurgico</i>

44. Sanguinamenti uterini anomali

I sanguinamenti uterini anomali (AUB, *abnormal uterine bleeding*) sono un problema ginecologico comune.

INTRODUZIONE

Gli AUB si distinguono in:

- **Menorragia:** mestruazione prolungata (> 7 gg) o abbondante (> 80 ml)
- **Metrorragia:** sanguinamento uterino irregolare
- **Menometrorragia:** mestruazione prolungata e abbondante con sanguinamenti non ritmati, irregolari
- **Polimenorrea:** mestruazioni con intervallo inferiore a 21 gg.

Diagnosi differenziale

Va posta tra le lesioni organiche e i sanguinamenti uterini disfunzionali (Tabb. 44-1 e 44-2).

Sanguinamenti uterini disfunzionali

- Sono la più comune causa di sanguinamento uterino anomalo nell'adolescenza e nella perimenopausa
- Cause endocrine
- Il 90% delle pazienti con sanguinamenti uterini disfunzionali è anovulatorio
- Patologia: la continua stimolazione estrogenica con irregolare eliminazione del tessuto endometriale

Storia clinica

- Storia mestruale (quantità, durata, dolore)
- Calendario mestruale (numero di assorbenti)
- Grafico della temperatura basale (valutazione dell'ovulazione)
- Trauma

Tab. 44-1. Diagnosi differenziale di sanguinamenti uterini anomali.

CAUSE ORGANICHE**Patologie del tratto genitale**

- Complicanze della gravidanza:*
- Aborto (completo, incompleto, minaccia)
 - Gravidanza ectopica
 - Mola vescicolare
- Patologie maligne*
- Cancro cervicale
 - Cancro endometriale e iperplasia
 - Cancro ovarico
 - Cancro vulvo-vaginale
- Infezioni*
- PID (malattia infiammatoria pelvica)
 - Cerviciti
 - Vulvovaginiti

*Trauma**Corpo estraneo**Polipi (cervicali, endometriali)**Leiomiomi**Adenomiosi***Patologie sistemiche**

- Coagulopatie
- Discrasie ematiche
- Farmaci anticoagulanti
- Malattia epatica (cirrosi)
- Ipotiroidismo

SANGUINAMENTO UTERINO DISFUNZIONALE*Anovulatorio*

- Disordini alimentari
- Eccessivo esercizio fisico
- PCOS
- Obesità
- Eccesso androgenico
- Iperestrogenismo relativo in pubertà e perimenopausa

*Ovulatorio***Esame clinico**

- Esame pelvico
- Esame rettale (per l'esclusione di sanguinamenti dell'apparato gastrointestinale)
- Esame speculare

Tab. 44-2. Diagnosi differenziale di AUB per gruppi di età.

Prepubertà	Adolescenza	Età riproduttiva	Perimenopausa	Postmenopausa
Vulvovaginiti Corpo estraneo Pubertà precoce Neoplasie	Anovulazione Gravidanza Ormoni esogeni Coagulopatie	Gravidanza Anovulazione Leiomiomi, polipi Malattie della tiroide	Anovulazione Leiomiomi Polipi Malattie della tiroide	Lesioni endometriali Ormoni esogeni Atrofia vaginale Altre neoplasie

Valutazione diagnostica

- Adattata appositamente all'età della paziente ed ai suoi disturbi
- Pap test
- Coltura cervicale (Gonorrhea, Chlamydia)
- Ecografia con sonda TV, eventualmente con infusione salina (polipi, miomi)
- Biopsia endometriale
- Curettage endocervicale
- Isteroscopia (polipi, iperplasia endometriale, miomi)
- Esami di laboratorio: emocromo, hCG, TSH, ferritina (accertare i depositi di ferro), PT, PTT, tempo di coagulazione

TRATTAMENTO

Il trattamento dei sanguinamenti vaginali acuti è descritto nella Tabella 44-3.

Trattamento medico**Estrogeni**

- Usati per bloccare i sanguinamenti acuti
- Nell'emergenza possono essere somministrati ev
- Dopo gli estrogeni somministrare progestinici per stabilizzare l'endometrio e permettere il sanguinamento da privazione
- Estradiolo valerato, 4-6 mg per os al giorno o estrogeni coniugati, 20-40 mg ev ogni 6 ore ed aggiungere successivamente medrossiprogesterone acetato, 10 mg/die per 7 gg

Tab. 44-3. Trattamento di sanguinamenti vaginali acuti.

Ospedalizzazione
Esami di laboratorio (emocromo, PT, PTT, hCG)
Accesso venoso
Idratazione endovenosa
Esame pelvico e speculare
Trasfusioni (se sintomatica)
Estrogeni
Dilatazione e curettage (per sanguinamenti persistenti)

Progesterone/Progestinici

- Trattamento di scelta a lungo termine nei sanguinamenti uterini disfunzionali (con normali o alti livelli estrogenici)
- Progesterone, 100 mg per os o transvaginale per 10 gg ogni mese
- Medrossiprogesterone acetato (MAP), 10 mg per os al dì per 10 gg ogni mese
- MAP Depot, 150 mg im ogni 1-3 mesi
- Noretisterone acetato (Primolut-nor) 10 mg al giorno per 10 giorni
- IUD al Levonorgestrel (durata 5 anni) (Mirena®)
- Pillola contraccettiva combinata

Acido tranexamico

- 500 mg im o per os, 3 volte al dì per 5 gg

FANS

- Diminuzione degli spasmi e del sanguinamento mestruale
- Ibuprofene, 200-400 mg per os ogni 6-8 ore
- Naproxene 500 mg per os ogni 12 ore
- Altri agenti: danazolo, GnRH agonisti, agenti antifibrinolitici

Trattamento chirurgico

- Dilatazione e curettage: fornisce immediata risoluzione ma è comunque necessaria una terapia a lungo termine
- Ablazione endometriale con resezione (rollerball, termica, crioablazione)
 - Usata in pazienti con sanguinamenti uterini disfunzionali senza altra patologia genitale
 - Miglioramento nel 90% delle pazienti
- Isterectomia: terapia definitiva (da valutare solo quando tutte le precedenti terapie non hanno dato risultati accettabili per la paziente)

45. Dolore pelvico acuto

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Un trattamento chirurgico di emergenza deve essere rapidamente preso in considerazione in donne con dolore pelvico acuto (Tab. 45-1).

Torsione ovarica

- Le strutture annessiali si possono torcere sul proprio asse
- Molto comuni in donne in età riproduttiva avanzata
- Una massa annessiale predispone le pazienti alla torsione (più frequentemente i teratomi)
- Dolore addominale e pelvico basso unilaterale, che spesso va e viene, con nausea e vomito

Tab. 45-1. Diagnosi differenziale di dolore pelvico acuto.

Correlato alla gravidanza	Gastrointestinali
Aborto	Appendiciti
Gravidanza ectopica	Diverticoliti
Malattie dell'utero e della cervice	Colecistiti
Cerviciti	Colelitiasi
Endometriti	Gastroenteriti
Miomi degenerati	Ostruzioni intestinali
Malattie annessiali	Malattia infiammatoria intestinale
Salpingiti	Sindrome del colon irritabile
Ascesso tubo-ovarico	Pancreatiti
Endometriosi/endometrioma	Miscellanea
Torsione ovarica	Disordini muscoloscheletrici
Rottura follicolo/cisti corpo luteo	Ernie
Iperstimolazione ovarica	Porfiria acuta
Tumori ovarici degenerati	
Genitourinari	
Cisti	
Pielonefriti	
Nefrolitiasi	

- Diagnosi: richiede laparoscopia o laparotomia
- Ecografia trans-vaginale + Doppler per valutare il flusso ovarico
- Trattamento: chirurgico (detorsione o annessectomia)

Cisti ovariche

Cisti follicolari

- Stimolazione e crescita del follicolo da gonadotropine
- Dolore da rottura
- Diagnosi: esame bimanuale, ecografia TV
- Trattamento: osservazione o pillola contraccettiva orale

Corpo luteo cistico

- Il normale corpo luteo va incontro a piccola quantità di sanguinamento
- L'emorragia del corpo luteo cistico può derivare dalla rottura della cisti con sanguinamento intraperitoneale
- Dolore pelvico, irregolarità mestruali
- Diagnosi: esame bimanuale, ecografia TV
- Trattamento: osservazione oppure laparoscopia/laparotomia con asportazione della cisti

Cisti teco-luteinica

- Può ricorrere durante la gravidanza per la stimolazione gonadotropinica
- Spesso bilaterale
- Trattamento: osservazione

Storia clinica

- Dolore (insorgenza, qualità, durata, localizzazione, fattori di inasprimento e sollievo)
- Ultima mestruazione (normale, ogni 28 giorni con 3-5 gg di sanguinamento)
- Febbre o brividi (temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$)
- Nausea e vomito, appetito, movimenti intestinali, melena
- Sintomi urinari (disuria, pollachiuria, urgenza minzionale, ematuria)
- Sanguinamento vaginale

Esame clinico

- Esame addominale (difesa, rimbalzo, abnorme sensibilità al tatto)
- Esame pelvico (sofficità della cervice o annessiale, masse)
- Esame speculare (sanguinamento)

Esami di laboratorio

- Emocromo
- Elettroliti
- PT, PTT
- Azotemia
- hCG
- Amilasi, lipasi

Diagnostica per immagini

- Ecografia TV
- TC addome e pelvi
- Pielografia ev

46. Dismenorrea

La dismenorrea può essere debilitante.

INTRODUZIONE

- Ciclici dolori addominali pelvici durante o poco prima della mestruazione
- Classificata in primaria o secondaria

Dismenorrea primaria

- Dismenorrea in assenza di patologia pelvica organica
- Comparsa in corrispondenza del menarca

Eziologia

- Associata ad alti livelli di prostaglandine $F_2 \alpha$ con attività contrattile dell'utero-ischemia
- Deficit di magnesio

Anamnesi

- Epoca di comparsa
- Dolore addominale crampiforme prima o all'inizio della mestruazione con irradiazione alla faccia interna delle cosce
- Dolori dorsali, nausea, cefalea, diarrea, vomito

Esami clinici

- Spesso nella norma
- Esame pelvico: ipersensibilità uterina durante la dismenorrea

Management

FANS

- Trattamento sintomatico
- Dosi consigliate:
 - Ibuprofene, 200-400 mg per os ogni 6-8 ore

Tab. 46-1. Possibili cause di dismenorrea secondaria.

- Stenosi cervicale congenita o da sinechie
- Endometriosi, adenomiosi
- Setto trasverso vaginale
- Sindrome dell'ovaio residuo
- Imene imperforato
- Malattia infiammatoria pelvica
- Aderenze
- Leiomiomi, polipi endometriali
- IUD
- Utero retroversoflesso fisso
- Varicocele pelvico

- Naproxene 500 mg 2 volte al giorno
- Pillola contraccettiva (anche continuativamente)
- Follow-up: 3 mesi

Dismenorrea secondaria

- Causata da una patologia pelvica organica
- Può insorgere in qualsiasi momento della vita ed ha carattere ingravescente

47. Dolore pelvico cronico

INTRODUZIONE

Dolore pelvico che perdura da più di 6 mesi.

Diagnosi differenziale

- Comprende condizioni ginecologiche e non ginecologiche (Tab. 47-1)
- Fattori psicologici giocano un ruolo importante nella percezione del dolore pelvico cronico

Cause ginecologiche

- Congestione pelvica: risulta dalla dilatazione dei vasi venosi pelvici
 - Trattamento: isterectomia o embolizzazione
- Aderenze: derivano da pregressi interventi chirurgici o da pregresse infezioni
 - Trattamento: adesiolisi
- Sindrome dell'ovaio residuo: frammento ovarico lasciato *in situ* dopo precedente isterectomia
 - Diagnosi: soppressione dell'FSH
 - Trattamento: escissione chirurgica
- Endometriosi
- Adenomiosi: tessuto endometriale localizzato all'interno del miometrio
 - Trattamento: isterectomia

Cause gastrointestinali

- Sindrome del colon irritabile: disordine funzionale del colon con alterazione delle funzioni intestinali
 - Trattamento: dipende dalla sintomatologia prevalente
- Diverticolosi: evaginazione della parete del colon
 - L'infiammazione acuta determina la diverticolite

Cause urologiche

- Cistite interstiziale: urgenza minzionale, fastidio vescicale, dolore associato al riempimento vescicale
 - Diagnosi: cistoscopia o diagnosi basata sulla sintomatologia
 - Trattamento: pentosano polisolfato sodico, 50 mg per os per tre volte al dì

- **Sindrome uretrale:** disuria, frequenza minzionale, urgenza minzionale dopo i rapporti sessuali con esame colturale delle urine negativo

Cause muscolo-scheletriche

- **Dolore miofasciale:** dolore o spasmo nelle zone soprastanti i muscoli, può interessare:
 - La comune muscolatura: otturatore interno, elevatore, piriforme
- **Trattamento:** terapia fisica
- **Sezione nervosa:** sezione del genitofemorale o dell'ileoinguinale spesso dopo incisione della parete addominale secondo Pfannenstiel
- **Trattamento:** locale con lidocaina all'1%

Anamnesi

- Dolore (sede, caratteristiche, insorgenza, irradiazione, modificazioni)
- Alvo
- Sintomi urinari
- Infezioni
- Storia mestruale
- Abuso fisico o sessuale
- Depressione/stanchezza
- Storia sociale
- Interventi chirurgici

Esame obiettivo

- Addome (dolore, cicatrici, ernie, borborigmi)
- Esame vaginale (masse, dolore)
- Esame rettovaginale (nodularità uterosacrali)
- Punti dolenti (otturatore interno, elevatore dell'ano)
- Esame muscoloscheletrico ed esame neurologico

Valutazione diagnostica

- Guidata dall'anamnesi
- Esami colturali per Gonorrea/Chlamydia
- Test psicologici (Minnesota Multifasic Personality Inventory, Beck inventory)
- Parametri di laboratorio: esame emocromo citometrico, azotemia, urino-coltura, PCR (infiammazione)
- Diagnostica per immagini: ecografia, TC
- Laparoscopia

Trattamento

- Guidato dall'anamnesi
- Se non si individua una diagnosi ovvia, considerare la laparoscopia
- 40% delle pazienti che sono sottoposte a laparoscopia non hanno evidenza di patologia
- Se si sospetta endometriosi, considerare trattamento con gli agonisti del GnRH, se non si è avuta risposta al trattamento con contraccettivi orali
- Consulto psicologico se ritenuto opportuno
- Consulenza: malattie infiammatorie croniche intestinali, cancro del colon-retto, disturbi psichiatrici

Tab. 47-1. Diagnosi differenziale del dolore pelvico cronico.**Ginecologiche**

- Endometriosi
- Infezioni pelviche
- Leiomioma
- Aderenze
- Adenomiosi
- Congestione pelvica
- Ovaio residuo

Muscoloscheletriche

- Lesione nervosa
- Dolore miofasciale
- Artrite
- Malattia discale
- Ernia
- Scoliosi

Urologiche

- Cistite interstiziale
- Sindrome uretrale
- Infezione vie urinarie
- Nefrolitiasi
- Iperattività detrusoriale

Gastrointestinali

- Colelitiasi
- Sindrome del colon irritabile
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Diverticolosi
- Ulcera peptica
- Appendicite cronica
- Carcinoma coloretale

Psicologiche

- Depressione
- Somatizzazione
- Abuso fisico
- Abuso sessuale
- Abuso di sostanze stupefacenti

48. Leiomioma

I leiomiomi sono molto comuni.

INTRODUZIONE

- Sono anche chiamati fibromi o miomi
- Sono tumori benigni della muscolatura liscia
- Incidenza: 25% delle donne in età riproduttiva
- Fattori di rischio: età riproduttiva, estrogeni (obesità), razza nera
- Gli estrogeni e il progesterone ne stimolano la crescita

Patologia

- Istologia: nettamente demarcato, vortici di muscolatura liscia
- Localizzazione: più frequentemente nel corpo uterino, possono localizzarsi nei legamenti uterini, nel segmento uterino inferiore o nella cervice.
- Possono essere sottosierosi, sottomucosi o intramurali
- Cambiamenti degenerativi:
 - Degenerazione rossa si manifesta secondariamente ad un infarcimento emorragico e si manifesta con dolore acuto
 - Degenerazione maligna (sarcoma) meno dell'1%
- Varianti benigne:
 - Leiomioma intravascolare: tessuto muscolare liscio benigno che invade i vasi
 - Leiomiomatosi peritoneale: disseminazione di noduli benigni nella cavità peritoneale
 - Leiomioma benigno metastatizzante: leiomioma benigno uterino che si diffonde in sedi distanti

Anamnesi

- Sanguinamenti uterini anomali
- Dolore pelvico, pesantezza
- Dismenorrea
- Costipazione
- Frequenza minzionale
- Infertilità
- Aborti spontanei

Esame obiettivo

- Esame addominale e pelvico (valutazione delle dimensioni, sede, numero delle masse)
- Esame del retto

Diagnosi

- Fatta frequentemente da un esame pelvico
- Diagnostica per immagini opzionale: ecografia pelvica, TC, RM, isteroscopia
- Biopsia endometriale nelle pazienti che sanguinano
- Parametri di laboratorio: emocromo, esame biochimico completo

Trattamento**Chirurgico**

- Miomectomia: isteroscopica, laparoscopica, laparotomica per pazienti che desiderano in futuro una gravidanza o comunque preservare l'utero
- Isterectomia: trattamento definitivo

Medico

- Agonisti del GnRH: sopprimono la produzione di FSH, LH determinando un ipogonadismo ipogonadotropo
 - Il mioma diminuisce di dimensioni (spesso del 50% dopo 3 mesi di trattamento)
 - Il mioma ritorna alle dimensioni precedenti dopo la sospensione del trattamento
 - Terapia preoperatoria per i miomi di ampie dimensioni e per abbondanti sanguinamenti
 - Leuprolide 3,75 mg im ogni mese
- Progesterone/Progestinici: progesterone microionizzato oppure medrossi-progesterone acetato depot
- Androgeni: diminuiscono le dimensioni (ricrescita comune)
 - Effetti collaterali degli androgeni
- Estro-progestinici: soprattutto per sanguinamenti uterini anomali

Trattamento alternativo**Embolizzazione delle arterie uterine**

- Riduzione delle dimensioni del mioma del 40-70%
 - Percentuale di successo 85-98%
- Il dolore da necrosi è comune dopo la procedura

49. Endometriosi

INTRODUZIONE

- Presenza di tessuto endometriale fuori dalla cavità uterina
- Si distingue: esterna; interna (adenomiosi)
- È più frequente tra i 25 e i 35 anni
- Incidenza: 10% delle donne in età fertile, 25-35% di donne infertili

Eziologia

- Teoria della mestruazione retrograda: disseminazione di tessuto endometriale nella cavità peritoneale attraverso flusso mestruale retrogrado. L'impianto in sede ectopica sembra facilitato quando è concomitante una diminuzione delle difese immunitarie (anche malattie autoimmuni)
- Teoria della metaplasia celomica: trasformazione dell'epitelio celomatico in tessuto endometriale
- Teoria della diffusione ematica o linfatica: disseminazione attraverso i vasi ematici o linfatici

Patologia

- Gli impianti endometriali sono composti da: ghiandole, stroma e strvasi ematici
- Gli impianti rispondono agli steroidi ovarici
- Le localizzazioni più comuni degli impianti: ovaie, cul de sac anteriore e posteriore, legamenti uterosacrali, legamenti larghi, retto-sigma, appendice
- Cisti endometriosica (cioccolato): cisti ovarica con emorragia e degenerazione

Classificazione

- American Fertility Society – 4 stadi della malattia

Anamnesi

- Dolore pelvico
- Infertilità
- Dispareunia
- Dismenorrea
- Sanguinamenti vaginali anomali

Esami clinici

- Esame pelvico: nodularità uterosacrali, utero fisso o retroverso, ovaie ingrossate

Valutazione diagnostica

- Ecografia o RM possono far sospettare un'endometriosi
- Laparoscopia: visualizzazione diretta + prelievo biotico
- La diagnosi è istologica (biopsia)
- Isteroscopia: utile nei casi di adenomiosi
- Colposcopia: utile in caso di focolai microscopici dell'esocervice e delle pareti vaginali
- CA-125: poco specifico; può monitorare il trattamento

Trattamento

- Basato sui sintomi (infertilità o dolore)
- Infertilità: trattamento chirurgico, tecniche di riproduzione assistita
- La validità del trattamento dell'endometriosi lieve per la cura della sterilità è incerta
- Dolore: inizialmente è indicato il trattamento medico

Trattamento sintomatico: protocollo terapeutico**Pazienti desiderose di prole**

- Forme lievi: terapia medica → fecondazione assistita
- Forme moderate e severe: terapia medica o terapia chirurgica → fecondazione assistita

Pazienti non desiderose di prole

- Forme lievi, moderate o severe: terapia medica → analgesici

Trattamento chirurgico

- Conservativo: laparoscopia con ablazione laser, escissione o DTC degli impianti con lisi delle aderenze
- Prendere in considerazione la neurectomia presacrale o la denervazione uterosacrale per via laparoscopica
- Il trattamento definitivo è l'isterectomia con annessiectomia bilaterale

Trattamento medico

- Tutti gli agenti disponibili sono simili quanto ad efficacia
- GnRH agonisti: la soppressione delle gonadotropine determina uno stato ipoesrogenico

Schemi terapeutici**Progesterone/Progestinici**

- Inibiscono il rilascio di GnRH e quindi di FSH e LH provocando anovularietà, amenorrea e decidualizzazione
 - progesterone micronizzato 100 mg/die
 - medrossiprogesterone acetato (MAP) = 20 mg/die
 - Farlutal cps 10-20 mg
 - Provera G cpr 10 mg
 - MAP depot: 1 fl 150 mg im ogni 3 mesi
 - Depo-provera fl 150 mg im ogni 3 mesi
 - Trattamento da effettuare per almeno 6-9 mesi

Estroprogestinici monofasici a basso dosaggio

- Usati in modo continuativo (no sospensione alla quarta settimana)
- Si predilige basso dosaggio estrogenico e alto progestinico
 - Etinilestradiolo 30 μ g + gestodene 75 μ g: 15 settimane seguite da una settimana di pausa poi 15 settimane per 8-12 mesi (Minulet-Ginoden)

Danazolo

- Blocca i picchi di FSH e LH – soppressione della funzione ovarica
 - 400-600 mg/die per 6-9 mesi (Danatrol compresse 200 mg)
- Effetti secondari androgenici (peluria, anabolismo, modificazione voce, etc.)
- Iperandrogenismo, ipoesrogenismo, alterazione metabolismo lipoproteico delle transaminasi, CPK e LDH.

Periodicamente, durante il trattamento, eseguire i seguenti esami: emocromo, indici di funzionalità epatica e renale, assetto lipidico ed emocoagulativo; tasso estrogenico (15-40 pg/ml)

Analoghi del GnRH

- Determinano una menopausa iatrogenica
- Massimo 6 mesi di trattamento

- Leuprolide acetato depot fl = 1 fl 3,75 mg im ogni 28 giorni per 6 mesi (Enantone Depot fl 3,75 mg im)
- Triptorelina fl = 1 fl 3,75 mg im ogni 28 giorni per 6 mesi (Decapeptyl o Gonapeptyl Depot fl 3,75 mg im)
- Il trattamento va limitato a 6 mesi per prevenire osteoporosi
- Estro-progestinici considerati come terapia “add back”
- Terapia “add back”: MAP 2,5 mg ogni giorno

Prognosi

- Le recidive sono comuni (40% a 5 anni per il trattamento medico, 20% dopo chirurgia).

50. Difetti mulleriani

- Sono il risultato di un'anomala fusione o canalizzazione dei dotti mulleriani
- Incidenza: 2-3%

Classificazione

- Ipoplasia/agenesia che può essere vaginale, cervicale, fundica, tubarica, combinata
- Utero
 - Unicorne: comunicante, non comunicante
 - Didelfo
 - Bicorne: completo o parziale
 - Setto: completo o parziale
 - Arcuato

Complicanze

- Spesso asintomatico
- Aborto spontaneo, gravidanza ectopica, parto pretermine, IUGR, presentazioni fetali anomale, rottura d'utero

Diagnosi

- Isterosalpingografia e laparoscopia o RM
- Donne con una storia di esposizione al dietilstilbestrolo in utero hanno un rischio aumentato di anomalie mulleriane e del carcinoma a cellule chiare della vagina

51. Patologie della vulva

INFEZIONE DELLA GHIANDOLA DEL BARTOLINO

- Apertura tra l'imene e le piccole labbra tra le ore 5 e le ore 7
- La sua evoluzione può essere: cisti, ascesso, carcinoma

Terapia

- Cisti lievemente sintomatica: osservazione
- Cisti sintomatica/ascesso: drenaggio (marsupializzazione)

Disordini non neoplastici

Lichen scleroso

- Epitelio assottigliato, fibrotico ed edematoso
- Ispezione: vulva bianca, sottile, di aspetto papiraceo; ulcerata; fissurata
- Diagnosi: biopsia sotto visione colposcopica
- Trattamento: terapia locale con potenti corticosteroidi 2 volte al giorno per 2-3 giorni, poi 1 volta al giorno fino alla risoluzione dei sintomi (Tab. 51-1)

Iperplasia a cellule squamose

- Epitelio ispessito
- Ispezione: vulva di colore grigio o bianco con lesioni acantosische, modesta ipercheratosi
- Diagnosi: biopsia sotto visione colposcopica
- Trattamento: terapia locale con corticosteroidi di media potenza 2 volte al giorno fino al miglioramento dei sintomi, dopo ogni giorno fino alla risoluzione della sintomatologia.

Vestibulite

- Vulvodinia, dispareunia, bruciore vulvare, sintomi urinari, infiammazione e senso di peso sul vestibolo
- Eziologia: sconosciuta
- Trattamento: corticosteroidi topici, anestetici locali
- Risoluzione spontanea in un terzo delle pazienti

Vulvodinia essenziale (idiopatica)

- Dolore vulvare di non chiara eziologia
- Trattamento: di supporto

Altre patologie vulvari

- Dermatosi sistemica, tumori benigni, malattie infettive a carico della vulva
- Nell'incertezza biopsia delle lesioni vulvari

Tab. 51-1. Corticosteroidi locali.

Corticosteroidi	Resistenza	Posologia
<i>Molto potenti</i>		
Clobetasolo propionato	0,05	2-3 volte al giorno
<i>Medio potenti</i>		
Triamcinolone	0,1	3-4 volte al giorno
Betametasona valeriato	0,1	
Fluocinolone	0,2	
<i>Bassa potenza</i>		
Idrocortisone acetato	0,5-1,0	3-4 volte al giorno

52. Abusi sessuali

ANAMNESI

- Anamnesi ginecologica ed ostetrica (presenza di un'accompagnatrice di supporto)
- Storia di malattie sessualmente trasmesse
- Descrizione della violenza
- Esclusione di lesioni acute

Insieme di prove

- Campioni di secrezioni vaginali, saliva, peli pubici, capelli, raschiatura delle unghie, vestiti
- Striscio a fresco per la ricerca di spermatozoi

Tab. 52-1. Screening delle malattie infettive nelle vittime di violenza sessuale.

	Screening	Profilassi
Esame iniziale	<i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Vaginosi batterica, candida, trichomonas hCG	Vaccino per epatite B Ig epatite, 0,06 mL/kg im x 1 Ceftriaxone 250 mg im x 1
Follow-up a 2 settimane	<i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>C. trachomatis</i> Vaginosi batterica, candida, trichomonas hCG	Doxiciclina 100 mg 2 volte al giorno x 7 gg Metronidazolo 2 g per os x 1 Contraccezione d'emergenza
Follow-up a 12 settimane	VDRL HIV Epatite B (se non vaccinate)	Proporre profilassi HIV

Tab. 52-2. Profilassi per HIV.**Regime preferito (28 giorni)**

- Zidovudine 300 mg 2 volte al giorno o 200 mg 3 volte al giorno; e lamivudine

Regime alternativo (28 giorni)

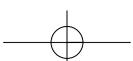
- Didanosine 200 mg 2 volte al giorno; e stavudine 40 mg 2 volte al giorno

Screening e profilassi

- L'infezione da gonococco ricorre nel 6-12% dei casi; la sifilide nel 3%
- Il tasso d'infezione da HIV è basso; può essere effettuata profilassi

Valutazione psicologica

- Si può sviluppare la sindrome da violenza sessuale
- Fase acuta: aiutare la persona paralizzata dall'evento (ore o giorni)
- Fase successiva: sviluppo di fobie, flashbacks (mesi o anni)
- Assistenti sociali e counselling



53. Vulvovaginiti

Le perdite vaginali (leucorrea, xantoleucorrea) costituiscono un sintomo piuttosto frequente.

Valutazione diagnostica

- Esame speculare (pH vaginale, esame microscopico con soluzione salina normale e test al KOH)
- Colture cervicali (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*)

Diagnosi differenziale

- Vaginosi batterica (5%), Candidiasi (45%), *Trichomonas vaginalis* (10%), Mycoplasmi, Uraplasmi (15%), altro (15%) (Tab. 53-1)

Tab. 53-1. Diagnosi differenziale e trattamento delle vulvovaginiti.

Eziologia	pH	ES microscopico	Perdite	Trattamento
Leucorrea fisiologica	3,5-4,5	–	Biancastre mucose	–
Vaginosi batterica	> 4,5	Clue cells	Grigiastre, omogenee. Sniff test (+)	Metronidazolo, 500 mg x 2/die x 7 gg
<i>Trichomonas vaginalis</i>	6-7	Protozoo mobile	Giallo-grigiastre, omogenee. Cervicite a fragola	Metronidazolo, 2 g os x 1
<i>Candida</i>	4-5	Pseudoife, ife germoglianti	Dense, bianche "latte cagliato"	Composti azolici topici. Fluconazolo, 150 mg os x 1
Vaginite atrofica	> 4,5	–	Perdite infiammatorie	Estrogeni topici

172 II. Ginecologia – Malattie ginecologiche infettive

VAGINOSI BATTERICA

- Eccessiva crescita di batteri anaerobi e sostituzione dei lattobacilli vaginali
- Reperto frequente di *Gardnerella vaginalis*

Diagnosi

- Tre dei 4 criteri:
 - Perdite vaginali omogenee
 - pH > 4,5
 - Sniff test positivo (odore simile alle amine in seguito alla combinazione del prelievo vaginale con KOH, idrossido di potassio)
 - Cellule a bastoncino (clue) (cellule epiteliali vaginali con batteri aderenti) > 20%

Management

- Metronidazolo 500 mg per os × 2/die × 7 gg (95% di efficacia)
- Metronidazolo in gel 0,75%, 1 applicazione/die × 5 gg
- Clindamicina crema 2% (1 applicazione/die × 7 gg), ovuli (1 applicazione/die × 3 gg)

TRICHOMONAS VAGINALIS

- Abbondanti perdite vaginali maleodoranti
- Prurito vulvare e cervicite a fragola

Diagnosi

- Protozoo flagellato, leucociti all'esame microscopico

Management

- Metronidazolo, 2 g per os × 1 giorno
- Specie resistenti
 - Metronidazolo 500 mg per os × 2/die × 7 gg
 - Metronidazolo, 2 g per os/die × 5 gg
 - Trattare il partner maschile

VAGINITE DA CANDIDA

- *Candida albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis* meno frequenti)
- Fattori di rischio: diabete, antibiotici, gravidanza, predisposizione alla immunosoppressione, malattie autoimmuni
- Perdite bianche vaginali consistenti, prurito vulvo-vaginale esteso

Diagnosi

- Ife e spore all'esame microscopico a fresco o con KOH

Management

- Terapia topica con composti azolici (1, 3 o 7 gg) o fluconazolo o itraconazolo (Tab. 53-2)
- Infezione da Candida ricorrente (> 4 episodi anno)
- Colture vaginali (identificare *C. glabrata* o *C. tropicalis*)
- Specie non albicans identificate: fluconazolo
- Altri trattamenti:
- Acido borico, 300 mg × 2/die per via vaginale
- Tintura vaginale con violetto di genziana 1/settimana × 4 settimane
- Ketoconazolo 400 mg per os

VAGINITE ATROFICA

- Assottigliamento dell'epitelio vaginale dovuto a carenza di estrogeni

Diagnosi

- Anamnesi e numerosi leucociti all'esame microscopico

Management

- Estrogeni 0,01% 2-4 g/die × 1-2 settimane, ridurre del 50% × 1-2 settimane, poi terapia di mantenimento con 1 g 1-3 × settimana
- Estrogeni coniugati in crema, 2-4 g × 3 settimane/mese × 3-6 mesi

Tab. 53-2. Farmaci antimicotici per vulvovaginite da Candida.**Orale**

Fluconazolo	150 mg os x 1; 100 mg os x 2/die x 5 gg
Itraconazolo	100 mg os x 2/die x 3 gg
Ketoconazolo	400 mg os

Vaginale

Clotrimazolo	100 mg ovuli crema 1/die x 7 gg
Miconazolo	100 mg ovuli crema 1/die x 7 gg
Ciclopiroxolamina	100 mg ovuli crema 1/die x 7 gg

54. Cervicite

Sono in aumento le infezioni da gonorrea e la cervicite da *Chlamydia*.

INTRODUZIONE

- *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydia* molto più frequente: comune coinfezione

Anamnesi

- Perdite vaginali (colore, quantità)
- Prurito

Valutazione diagnostica

- Mucopus endocervicale con > 10 leucociti polimorfonucleati alla microscopia ad alta risoluzione
- Cervice friabile ed eritematosa
- Sonde a DNA o colture per *Neisseria* e *Chlamydia*
- Test per sifilide, HIV, epatite, preparato a fresco
- Dosaggi anticorpi specifici

Management

- Trattamento mirato per *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* (Tab. 54-1)
- Trattamento più comunemente utilizzato: Azitromicina

Tab. 54-1. Trattamento delle infezioni da *Gonococco* e *Chlamydia****Chlamydia trachomatis*****Raccomandato**

Azitromicina 1 g per os x 1 giorno

Doxiciclina 100 mg per os x 2/die x 7 gg

Alternativo

Ofloxacina 300 mg per os x 2/die x 7 gg

Levofloxacina 500 mg per os x 7 gg

Neisseria gonorrhoeae**Raccomandato**

Ceftriaxone 125 mg im

Cefixime 400 mg per os

Ciprofloxacina, 500 mg per os

Ofloxacina, 400 mg per os

Levofloxacina, 250 mg per os

*Tutti in unica somministrazione***Alternativo**

Spectinomina, 2 g im

55. Malattia infiammatoria pelvica (PID)

La *PID* rappresenta la causa più importante di infertilità e gravidanza ectopica.

INTRODUZIONE

Infezione del tratto genitale superiore

Eziologia

- **Microbiologia:** infezione polimicrobica
Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae*, *anaerobi*
PID silente: infezione asintomatica
- **Trasmissione:** infezione ascendente dalla cervice e vagina
Le manipolazioni uterine incrementano il rischio

Fattori di rischio (Tab. 55-1)

Anamnesi

- Diagnosi basata sul reperto clinico
- Dolore addome inferiore-pelvico (90%)

Tab. 55-1. Fattori di rischio e fattori protettivi per la PID.

Fattori di rischio	Fattori protettivi
Giovane età	Contraccezione orale
Partner sessuali multipli	Metodi di barriera
Precedente PID	
Non contraccezione	
IUD	
Manipolazioni uterine	

- Perdite vaginali (70%)
- Sanguinamento anomalo (40%)
- Febbre (35%)
- Sintomi urinari (20%)
- Vomito (10%)

Esami fisici

- Si raccomanda il trattamento in caso di algie a livello addominale inferiore ed annessiale, ed in caso di aumentate perdite dal canale cervicale
- Parametri vitali (temperatura > 38,5°C)
- Esame obiettivo addome (acuzie addome inferiore)
- Esame obiettivo pelvico (dolorabilità annessiale, masse, perdite cervicali)
- Esame speculare e preparato a fresco (perdite, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*)

Valutazione diagnostica

- Laboratorio (hCG, VDRL, HIV, HBsAg, epatite C)
- Emocromo con formula (leucocitosi)
- VES, PCR (aspecifiche, raramente necessarie)
- Ecografia TV quadro di accesso tubo-ovarico, materiale liquido corpuscolato nel Douglas
- Laparoscopia (gold standard per la diagnosi, raramente richiesta)

Diagnosi differenziale

- Complicanze gravidiche: gravidanza ectopica
- Gastro intestinale: appendicite, diverticolite, colecistite
- Apparato urinario: cistite, pielonefrite, nefrolitiasi

Management

- Valutare la necessità di ospedalizzazione (Tab. 55-2)
- Antibiotici (Tab. 55-2)
- Counselling: sequele a lungo termine, trattamento del partner

Complicanze

- **Accesso tubo-ovarico:** accesso annessiale causato dalla PID
Spesso si susseguono episodi ricorrenti di PID
Diagnosi: massa annessiale all'esame, confermata da ecografia
Trattamento: simile a quello per la PID
La risoluzione definitiva può richiedere l'aspirazione percutanea o la rimozione chirurgica

Tab. 55-2. Trattamento della PID.**Indicazioni per l'ospedalizzazione**

Ascesso tuboovarico
Gravidanza
Adolescenti
Immunodeficienza (HIV)
Diagnosi non certa
Emergenza chirurgica
Nausea e vomito (precluso trattamento per os)
Anamnesi positiva per procedure diagnostiche ed operative
Fallimento del trattamento eseguito in regime domiciliare
Peritonite
IUD

Regime ambulatoriale

Doxiciclina, 100 mg per os x 2/die x 14 gg + Ceftriaxone, 250 mg im x 1 o Cefotaxime + Metronidazolo, 500 mg per os x 2/die x 14 gg

Regime ospedaliero*Regime A*

Doxiciclina, 100 mg per os x 2/die + Cefotetan, 2 g ev x 2/die, o Cefoxitina, 2 g ev/6 h. Sospendere 24 h dopo la remissione sintomatica. Continuare con Doxiciclina per 14 gg

Regime B

Clindamicina, 600 mg ev/6 h
Gentamicina 2 mg/kg in esordio, poi 1,5 mg/kg/8 h

- **Sindrome di Fitz-Hugh-Curtis:** infiammazione periepatica da distensione addominale
- **Sequela a lungo termine:** infertilità, gravidanza ectopica, dolore pelvico cronico

56. Malattie sessualmente trasmesse

Comuni malattie sessualmente trasmesse.

SIFILIDE

- *Treponema pallidum* (spirocheta)
- Trasmissione: contatto sessuale

Manifestazioni cliniche

Sifilide primaria

- Ulcere dure, non dolenti: cancro (vulva, vagina, cervice)
- Se non trattata il 50% sviluppa infezione secondaria; il restante 50% sviluppa sifilide latente

Sifilide secondaria

- Sei settimane-mesi dopo il cancro
- Le manifestazioni includono rash palmo-plantare maculo papulare, condilomi (patches vulvari grigio-biancastri)

Sifilide latente

- Sierologia positiva senza manifestazioni cliniche

Sifilide terziaria

- SNC (paresi, tabe dorsale, atrofia ottica), aneurisma aortico, gomme ossee

Diagnosi

- Screening: test non treponemici (VDRL ed RPR)
- Conferma: test treponemici (FTA-ABS o microemoagglutinazione-*T. pallidum*)

180 II. Ginecologia – Malattie ginecologiche infettive**Management****Sifilide precoce (primaria, secondaria, latente < 1 anno)**

- Penicillina G 2,4 milioni U im × 1

In alternativa

- Doxiciclina, 100 mg per os × 2/die × 14 gg

Sifilide tardiva (latente > 1 anno, terziaria)

- Penicillina G, 2,4 milioni U im/sett × 3 sett

In alternativa

- Doxiciclina, 100 mg per os × 2/die × 14 gg (4 sett se > 1 anno)
- Tetraciclina, 500 mg per os × 4/die × 14 gg (4 sett se > 1 anno)

Gestanti

- Trattamento basato sullo stadio, come descritto
- Pazienti con allergia alla penicillina dovrebbero essere desensibilizzati

VIRUS HERPES SIMPLEX**Manifestazioni cliniche**

- Piccole vescicole dolenti in regione ano-genitale
- Vescicole ulcerate che formano lesioni superficiali e molli
- Episodi iniziali più gravi (spesso febbre, mialgie, adenopatia inguinale, cefalea, meningite asettica)
- Manifestazioni oculari (blefarite, cheratite e cheratocongiuntivite), meningite, encefalite, paralisi di Bell, esofagite (soprattutto in soggetti con HIV), malattia disseminata
- Gli episodi ricorrenti precedono il periodo prodromico

Diagnosi

- Anamnesi, esame obiettivo
- Anticorpi evidenziabili con l'immunofluorescenza diretta, colture virali confermant la diagnosi

Management**HSV primario**

- Acyclovir, 400 mg per os × 3/die × 7-10 gg o 200 mg per os × 5/die × 7-10 gg
- Famcyclovir, 250 mg per os × 3/die × 7-10 gg
- Valacyclovir, 1 g per os × 2/die × 7-10 gg

HSV ricorrente

- Gravità e durata ridotta nell'episodio ricorrente
- Acyclovir, 400 mg per os × 3/die × 5 gg o 200 mg × 5/die × 5 gg
- Famciclovir, 125 mg per os × 2/die × 5 gg
- Valacyclovir, 500 mg per os × 2/die × 3-5 gg o 1 g per os × 5 gg

Terapia soppressiva

- Se più di 6 recidive/anno
- Acyclovir, 400 mg per os × 2/die
- Famciclovir, 250 mg per os × 2/die
- Valacyclovir, 250 mg per os × 2/die o 1 g per os

CANCROIDE

- *Haemophilus ducrey* è l'agente responsabile
- Ulcere genitali dolenti a margini sfrangiati
- Adenopatia inguinale spesso presente

Diagnosi

- Biopsia dei linfonodi inguinali con piccoli bacilli pleomorfi gram-negativi

Management

- Ceftriaxone, 250 mg im × 1
- Eritromicina, 600 mg per os × 3/die × 7 gg
- Azitromicina, 1 g per os × 1
- Ciprofloxacina, 500 mg per os × 2/die × 3 gg

LINFOGRANULOMA VENEREO

- *Chlamydia trachomatis*
- Infezione primaria: ulcere vulvari non dolenti
- Fase secondaria: linfadenopatia inguinale, linfonodi dolenti e palpabili

Diagnosi

- Colture del materiale purulento o titolo anticorpale sierico

Management

- Doxiciclina, 100 mg per os × 2/die × 21 gg
- Eritromicina, 600 mg per os × 3/die × 21 gg (in alternativa)

182 II. Ginecologia – Malattie ginecologiche infettive

Granuloma inguinale

- *Calymmatobacterium granulomatis*
- Noduli ulcerati e sanguinanti

Diagnosi

- Striscio positivo per corpi di Donovan

Management

- Doxiciclina, 100 mg per os × 2/die × 21 gg
- Trimetoprim + sulfametossazolo 1 per os × 2/die × 21 gg

CONDILOMI ACUMINATI

- HPV
- Papule verrucose
- Remissioni spontanee e ricorrenze

Diagnosi

- Ispezione

Terapia (gestita dal medico)

- Podofilina 10-25%, ogni settimana (sicurezza sconosciuta in gravidanza)
- Acido tricloroacetico settimanalmente
- Crioterapia
- Laserterapia

MOLLUSCO CONTAGIOSO

- Poxvirus
- Papule carnose rossastre, a forma di cupola con ombelicatura centrale

Diagnosi

- Ispezione

Management

- Generalmente auto-limitantesi
- Distruzione meccanica attraverso curettage, crioterapia, laser usato per cosmesi
- È stata utilizzata la Cantaridina

PEDICULOSI PUBICA

- *Phthirus pubis*
- Infiammazione, prurito vulvare

Diagnosi

- Visualizzazione del pidocchio; esame microscopico con olio minerale

Management

- Lindane 1% shampoo × 4 mesi (non raccomandato in gravidanza)
- Permethrin, 1% crema per 10 mesi
- Lavaggio indumenti in acqua calda
- Trattamento del partner

SCABBIA

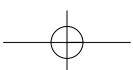
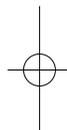
- *Sarcoptes scabiei (parassita)*
- Trasmissione: contatto
- Prurito corporeo generalizzato
- Possibilità di visualizzazione di papule e cunicoli

Diagnosi

- Ispezione, microscopia

Management

- Permethrin 5% crema su tutto il corpo, risciacquare dopo 8-14 ore
- Lindane 1% lozione su tutto il corpo, risciacquare dopo 8 ore (in alternativa)
- Lavare in acqua calda ed asciugare tutta la biancheria
- Trattare il partner



57. Contraccezione orale

INTRODUZIONE

Percentuale di fallimento: uso perfetto (0,1%), secondo Trussel 2011 è 0,3%

Farmacologia

- Prevede l'associazione di un estrogeno con un progestinico
- Meccanismo: inibisce la secrezione di gonadotropine
- L'etinilestradiolo è il principale estrogeno

L'estrogeno sopprime la produzione di FSH, prevenendo lo sviluppo follicolare.

- Progestinico: derivato del 19-nortestosterone
Desogestrel, gestodene, norgestimate, levonorgestrel, drospirenone, clormadinone

Il progestinico inibisce il rilascio di LH, sopprime l'ovulazione, determina decidualizzazione endometriale, ispessisce il muco cervicale, diminuisce la peristalsi tubarica (Tab. 57-1).

Tab. 57-1. Definizione dei contraccettivi orali utilizzabili nella formulazione in pillola.

Basso dosaggio: contiene < 50 µg di etinil estradiolo

Prima generazione (alto dosaggio): conteneva > 50 µg di etinil estradiolo

Seconda generazione: contiene 30 o 35 µg di etinil estradiolo

Terza generazione: contiene 20 o 30 µg di etinil estradiolo

Formulazione monofasica: contiene la stessa percentuale di ormone in ciascuna compressa

Formulazione bifasica o trifasica: contiene percentuali variabili di estrogeni e progestinici in ciascuna compressa

Complicanze mediche

Tromboembolismo venoso

- Rischio aumentato correlato alla componente estrogenica
- Rischio relativo maggiore di 3-4 volte rispetto alla popolazione generale per basso dosaggio di contraccettivi orali (CO)
- Screening familiare o anamnesi personale di fenomeni tromboembolici per trombofilia ereditaria

Infarto del miocardio ed ictus

- Non aumento del rischio per le non fumatrici al di sotto dei 35 anni di età e con basso dosaggio di CO
- L'età avanzata e l'uso di tabacco costituiscono fattori di rischio
- CO controindicati nelle fumatrici di età superiore ai 35 anni

Lipoproteine

- La componente progestinica determina incremento delle LDL e diminuzione delle HDL

Colelitiasi

- L'estrogeno determina lieve incremento della colelitiasi nel primo anno di utilizzo di CO

Cancro

- Protettiva nei confronti di cancro ovarico, endometriale e del colon-retto
- Alto dosaggio di CO incrementa il rischio di cancro mammario (rischio relativo attuale pari a 1,24) e di adenomi epatici

Fertilità successiva

- Assenza di effetti a lungo termine sulla fertilità

Iperensione

- Associata con l'uso di pillola ad alto dosaggio
- Effetto reversibile entro 36 mesi dopo la sospensione

Controindicazioni (Tab. 57-2)

- Bassi dosaggi di CO possono essere presi in considerazione nel diabete stabile e nei disordini alimentari

Tab. 57-2. Controindicazioni all'uso dei contraccettivi orali.

Assolute	Relative
Anamnesi personale e familiare di tromboembolismo venoso	Cefalea migrante con aura
Tromboflebite	Diabete mellito
Alterata funzionalità epatica	Farmaci anticonvulsivanti
Adenoma epatico, carcinoma	LES
Colestasi, epatite	
Cancro mammario	Ipertrigliceridemia (> 350 mg/dL)
Metrorragia non diagnosticata	
Gravidanza	
Fumatrici con età > 35	Chirurgia programmata
Precedente infarto miocardico o ictus	
Malattia cardiovascolare significativa	

Considerazioni cliniche

Irregolarità mestruali

- Emorragia: secondaria a decidualizzazione endometriale
- Esclusione di gravidanza
- CO con estrogeni a più alto dosaggio
- Amenorrea: piccole frazioni di CO determinano decidualizzazione endometriale secondaria
- Rassicurazione

Acne

I CO incrementano la sex hormone-binding globulin e migliorano l'acne

Interazioni farmacologiche

- Alcuni anticonvulsivanti ed antibiotici aumentano l'eliminazione epatica dei contraccettivi orali
- Evitare CO nelle pazienti in terapia con:
 - Fenobarbital
 - Carbamazepina
 - Felbamato

- Fenitoina
- Rifampicina
- Primidone
- Griseofulvina
- Erba di San Giovanni (Iperico)

Pillola dimenticata (Tab. 57-3)

Altri effetti

- Labilità emotiva
- Nausea
- Incremento ponderale
- Disturbi mammari
- Cefalea

Pillola con solo progestinico

- Assunzione giornaliera senza intervallo libero
- Dose di progestinico inferiore a quella dei CO

Farmacologia

- Inibizione dell'ovulazione
- Ispessisce il muco cervicale, causa decidualizzazione endometriale
- Gli effetti della pillola durano solo 24 h: assunzione necessaria sempre alla stessa ora
- Inizio il primo giorno del ciclo mestruale, in caso di dimenticanza assumere entro 12 h la pillola dimenticata oltre ad assumere regolarmente, all'orario prestabilito, l'altra compressa.

Tab. 57-3. Raccomandazioni per pillole dimenticate.

Pillole dimenticate	Raccomandazioni	Contraccezione d'emergenza
1	Assumere la pillola al più presto	Nessuna
2 (sett. 1 o 2)	Assumere 2 pillole/die x 2 gg	Sì (7 gg)
2 (sett. 3) o > 3	Ricominciare dal g 1 con nuova pillola	No

Considerazioni cliniche

- Opportunità per quelle donne per le quali è controindicato il CO per il contenuto di estrogeni
- Di prima scelta per le donne in allattamento
- Non influenza negativamente la qualità e la quantità del latte materno, risultando neutrale nella crescita e sviluppo del lattante

Sistemi di contraccezione transdermici

- Cerotto (Evra)
- Applicare il cerotto per 3 settimane consecutive seguite da 1 settimana di sospensione, da sostituire una volta a settimana
- Sanguinamento durante la settimana di sospensione
- Efficacia simile a quella dei contraccettivi orali
- Richiesto metodo contraccettivo alternativo o nuovo cerotto in caso di rimozione del cerotto per più di 24 ore nel corso della terza settimana di trattamento
Sconsigliare in caso di peso corporeo > 90 kg (BMI > 25)

Anello vaginale (Nuvaring)

- Inserito e mantenuto per 3 settimane consecutive seguite da 1 settimana di sospensione
- Sanguinamento durante la settimana di sospensione
- Coito interrotto in caso di rimozione dell'anello per più di 3 ore
- Ottimo controllo del ciclo
- In caso di problematiche gastro-intestinali, l'efficacia contraccettiva viene mantenuta

58. Contraccezione d'emergenza

Per la contraccezione d'emergenza è necessaria una prescrizione.

INTRODUZIONE

Tutte le donne che richiedono tale di tipo di contraccezione devono essere guidate sull'uso di un contraccettivo a lungo termine e sulle malattie sessualmente trasmesse.

Contraccettivo orale combinato in pillola (Metodo Yuzpe)

- Due compresse di un estro-progestinico orale combinato (contraccettivo)
- La prima dose va assunta entro 72 ore dal rapporto non protetto per il massimo effetto
- La seconda dose va assunta dopo 12 ore
- Efficacia: 75%
- Prescrizione di antiemetici per nausea

Pillola con solo progestinico

- Levonorgestrel 1,5 mg da assumere in un'unica dose entro 72 ore dal rapporto non protetto

Dispositivo intrauterino al rame

- Da inserire **entro** il 5° giorno dall'ovulazione per prevenire gravidanze non desiderate
- Efficacia: 99%

59. Contraccezione con metodi di barriera

Condom

- Percentuale di fallimento: 10-15%
- Rottura: 0,1-1%
- Generalmente in lattice, alcuni in silicone, poliuretano
- Posizionato prima del rapporto; rimosso dopo il coito
- Aggiunta di lubrificanti

Diaframma

- Percentuale di fallimento: 18-20%
- Necessità di posizionamento da parte del medico con istruzioni per l'uso per la paziente
- Effetti collaterali: irritazione vaginale, infezioni del tratto urinario
- Posizionato non prima di 6 ore dal rapporto e lasciata in sede per 6-24 ore dopo

Cappucci cervicali

- Percentuale di fallimento: 18-20%
- Disponibili in 4 misure con posizionamento non semplice e spesso di pertinenza medica
- Gel spermicida utile nella riduzione della percentuale di fallimento
- Cappuccio rimosso 8 ore dopo il coito

Condom femminile

- Percentuale di fallimento: 20%
- Dispositivo di poliuretano posto in vagina
- Inserito 8 ore prima del coito
- Effetti collaterali: infezioni del tratto urinario

Spermicidi

- Percentuale di fallimento: 20-25%
- Utilizzato da solo o con diaframma, condom, cappucci cervicali
- Applicato 30 minuti prima del coito
- Durata di tavolette ed ovuli: 1 ora; gel, creme e schiume 8 ore

60. Metodi contraccettivi di lunga durata (rilascio prolungato)

Iniettabili, impianti sottocutanei, anelli, cerotti.

Medrossiprogesterone acetato depot

- Medrossiprogesterone acetato iniettabile
- Percentuale di fallimento: 0,3%

Farmacologia

- Blocca il rilascio di LH, ispessisce il muco cervicale, causa atrofia endometriale
- Somministrato nei primi 7 giorni del ciclo
- Iniezione effettuata ogni 11-13 settimane

Controindicazioni (Tab. 60-1)

Problematiche cliniche

- Emorragia simil-mestruale: secondaria a decidualizzazione endometriale

Tab. 60-1. Controindicazioni all'uso del medrossiprogesterone acetato.

Assolute	Relative
Gravidanza	Malattie epatiche
Emorragia o spotting vaginale inspiegato	Malattia cardiovascolare severa
Disordini coagulativi	Richiesta di rapido ritorno alla fertilità
Adenoma epatico	Depressione grave

- 70% nel primo anno, 80% amenorrea per 5 anni
- Trattamento: estrogeni coniugati, 1,25 mg; o estradiolo, 2 mg × 7 gg
- Cancro mammario: lieve incremento del rischio nel primo anno
- Profilo lipoproteico: effetto incerto
- Fertilità futura: perdita della capacità di concepimento per 9 mesi circa; nessun effetto a lungo termine
- Densità ossea: lieve diminuzione di massa ossea può verificarsi nell'uso a lungo termine
- Altri effetti collaterali includono tensione mammaria, incremento ponderale e depressione

Etonogestrel

Farmacologia

- Blocco dell'ovulazione
- Ispessimento del muco cervicale
- Somministrazione dal 1° al 5° giorno del ciclo
- Durata: 3 anni

Profilo mestruale: 70% normale/ridotto; 20% amenorrea

- Ritorno alla fertilità entro 3 settimane dalla rimozione
- Densità ossea: nessuna riduzione della massa ossea
- Profilo lipoproteico: neutrale

61. Dispositivi intrauterini

Management dei dispositivi intrauterini.

Farmacologia

- IUD al rame: infiammazione sterile con azione spermicida previene l'impianto:
 - Sicuro per 5 anni
- IUD al levonorgestrel: infiammazione, decidualizzazione endometriale:
 - Sicuro per 5 anni
 - Percentuale di fallimento: 0,1-2%

Controindicazioni

Assolute

Gravidanza
 Neoplasie pelviche
 Emorragie vaginali non diagnosticate
 Infezioni pelviche
 Comportamenti a rischio per MST
 Malattia di Wilson

Relative

Cavità uterina anormale
 Immunosoppressione
 Nulliparità
 Pap test anormale
 Anamnesi positiva per gravidanza ectopica

Inserimento

- Inserimento preferibile dopo il ciclo
- Possibile somministrazione di FANS
- Visualizzazione della cervice, disinfezione con soluzione antisettica e pinzamento della stessa
- Può essere effettuato un blocco paracervicale
- Visualizzazione con ultrasuoni della cavità uterina e posizionamento di IUD
- Taglio del filo a 2 cm dall'orificio uterino esterno; possibilità di controllo da parte della paziente
- Profilassi con antibiotici non necessaria

Problematiche cliniche

- Infezioni: rischio di infezione pelvica aumentato nel primo mese dopo l'inserimento
- Un'infezione grave richiede la rimozione dello IUD
- Infezione da Actinomiceti: ampicillina (250 mg × 4/die × 14 gg), rimozione IUD
- Dislocamento del filo: localizzazione IUD attraverso ultrasuoni, radiografia o isteroscopia
- Gravidanza: rischio di gravidanza ectopica del 2-3%
- Gravidanza intrauterina: rimozione IUD in caso di filo visualizzabile
- In caso di mancata visualizzazione del filo, si può tentare la rimozione con l'uso degli ultrasuoni
- In caso di IUD ritenuto, il rischio di aborto settico e parto pretermine risulta aumentato
- Fertilità futura: recupero veloce della fertilità, non sequele a lungo termine

62. Sterilizzazione

Metodiche permanenti di sterilizzazione chirurgica.

Minilaparotomia

- Incisione sottombelicale di 2-5 cm (postpartum) o incisione sovrapubica (legatura tubarica bilaterale)
- Ciascuna tuba di Falloppio viene identificata e legata

Legatura tubarica per via laparoscopica

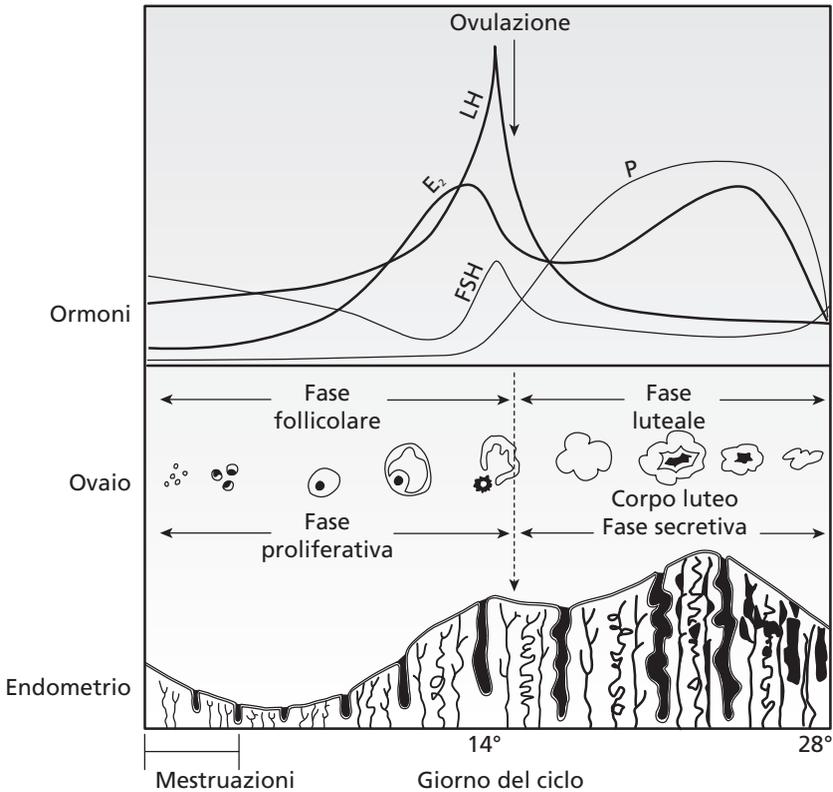
- **Cauterizzazione con bipolare:** coagulazione di 2-3 cm di segmento tubarico
- Alto rischio di formazione di fistole
- **Bande elastiche** (Yoon band): bande applicate intorno alla tuba
- **Clips** (Hulka-Clemens, Filshie clips): clip applicate 1-2 cm distalmente al corno
- Maggiore possibilità di reversibilità

Problematiche cliniche

Fallimento:

- Coagulazione unipolare: 0,85%
- Intervento nel postpartum: 0,85%
- Anelli elastici: 1,9%
- Legatura tubarica bilaterale: 2%
- Cauterizzazione bipolare: 2,6%
- Clips: 3,8%
- Rischio di gravidanza ectopica aumentato in caso di fallimento della legatura tubarica bilaterale
- **Funzione mestruale:** effetto sconosciuto a lungo termine
- **Reversibilità:** risultati migliori ottenuti in caso di trattamento di piccoli segmenti tubarici
- **Altri effetti:** protettiva nei confronti della PID; potrebbe essere protettiva nei confronti del cancro ovarico

63. Ciclo mestruale



64. Pubertà

FISIOLOGIA

- Con la pubertà inizia la secrezione pulsatile del GnRH
- L'età media di inizio della pubertà è di: 8-9 anni (razza nera), 10-11 anni (razza bianca)
- La pubertà segue una normale sequenza di eventi (Tab. 64-1)

Pubertà precoce

Sviluppo sessuale prima di 8 anni

Diagnosi differenziale (Tab. 64-2)

- La diagnosi di pubertà precoce idiopatica è una diagnosi di esclusione
- Sindrome di McCune-Albright (displasia fibrosa poliostotica): lesioni cistiche multiple alle ossa, macchie cutanee caffè-latte, pubertà precoce
- Sospette lesioni al SNC nei pazienti di età minore ai 4 anni

Valutazioni diagnostiche

- Anamnesi
- Una manifestazione rapida di pubertà accresce la possibilità di esistenza di un processo neoplastico

Tab. 64-1. Sequenza delle normali manifestazioni della pubertà.

Caratteristiche	Età media
Sviluppo del seno	10,5
Comparsa dei peli pubici	11,0
Crescita massima	11,4
Menarca	12,8
Seno adulto	14,6
Peli pubici adulti	13,7

Tab. 64-2. Diagnosi differenziale di pubertà precoce.

	Bambine (%)	Bambini (%)
Dipendente dal GnRH (P.P vera)		
Idiopatica	74,0	41,0
Alterazioni del SNC	7,0	26,0
Infezioni (meningiti, encefaliti)		
Neoplasie (craniofaringioma, astrocitoma, glioma, neurofibroma, tumore della ghiandola pineale)		
Idrocefalo		
S. di Von-Recklinghausen		
Traumi		
Indipendente dal GnRH (pseudo P.P)		
Ovaio (cisti o neoplasie)	11,0	-
Testicoli	-	10,00
S. di McCune-Albright		
Femminilizzazione adrenosurrenalica	5,0	1,0
Mascolinizzazione	1,0	0
Produzione di gonadotropine ectopica	1,0	22,0
Neoplasie (epatocarcinoma, disgerminoma, corionepitelioma)	0,5	0,5

P.P = pseudo pubertà.

Esami fisici

- Altezza, peso, tabella di crescita
- Seno, sviluppo dei genitali (stadiazione di Tanner) e segni di irsutismo
- Esame della pelvi e dell'addome
- Esame neurologico

Parametri di laboratorio

- FSH, LH, hCG, TSH
- Test al GnRH (100 μ g di GnRH, dopo 40 minuti l'LH deve essere < 8 UI/L)
- Steroidi (deidroepiandrosterone, testosterone, 17-idrossiprogesterone, estradiolo)

Valutazione radiologica

- TC/RMN (esclusione di patologie del SNC)
- Età ossea (Rx del polso)

Tab. 64-3. Diagnosi differenziale di pubertà ritardata.

	Frequenza (%)
Ipogonadismo ipergonadotropo	43
Insufficienza ovarica/cariotipo anormale	26
Insufficienza ovarica/cariotipo normale	17
46XX	15
46XY	2
Ipogonadismo ipogonadotropo	31
Reversibile	18
Ritardo fisiologico	10
Perdita di peso/anoressia	3
Ipotiroidismo primario	1
Iperplasia congenita surrenalica	1
Cushing	0,5
Prolattinoma	1,5
Irreversibile	13
Deficit di GnRH	7
Ipopituitarismo	2
Difetto congenito del SNC	0,5
Altro adenoma pituitario	0,5
Craniofaringioma	1
Tumore ipofisario maligno	0,5
Eugonadismo	26
Agenesia Mülleriana	14
Setto vaginale	3
Imene imperforato	0,5
Sindrome da insensibilità agli androgeni	1
Inappropriato feedback positivo	7

Trattamento

- Pubertà precoce dipendente dal GnRH: somministrazione di agonisti del GnRH per sopprimere la secrezione di gonadotropine
- L'obiettivo del trattamento è di mantenere i livelli di estradiolo < 10 pg/mL (per massimizzare l'altezza)

Pubertà ritardata

- Mancato sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie all'età di 13 anni o assenza di menarca all'età di 16 anni

- La valutazione si ritiene appropriata se non si hanno segni di pubertà all'età di 17 anni
- La diagnosi e il trattamento sono simili a quelli dell'amenorrea

Diagnosi differenziale

- Vedi Tabella 64-3

Trattamento

La terapia ormonale permette la maturazione delle caratteristiche sessuali secondarie, permette il raggiungimento di altezza adeguata incrementando la densità ossea.

Estrogeni

- Estradiolo valerato, 2 mg per 6-12 mesi, poi 4 mg al dì con l'aggiunta di medrossiprogesterone 10 mg al dì per 14 giorni al mese

65. Amenorrea

INTRODUZIONE

- **Amenorrea primaria:** assenza di mestruazioni all'età di 16 anni con presenza di caratteristiche sessuali secondarie oppure assenza di mestruazioni all'età di 14 anni in assenza anche delle caratteristiche sessuali secondarie
- **Amenorrea secondaria:** assenza di mestruazioni per 6 mesi o tre consecutivi cicli mestruali, con precedenti mestruazioni spontanee

Valutazione diagnostica

Valutazione iniziale (Fig. 65-1)

- TSH
 - **Elevato:** ipotiroidismo
- PRL
 - **Elevata:** iperprolattinemia

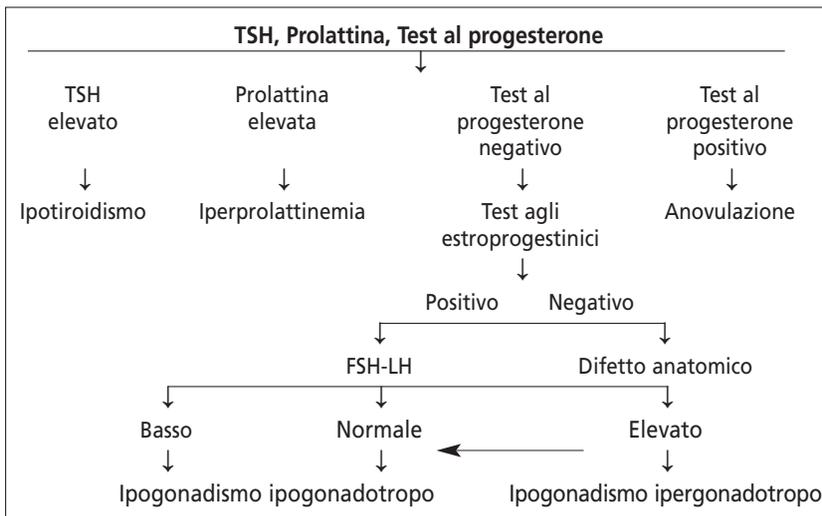


Fig. 65-1.

- **Test al Progesterone:** 5-10 mg di medrossiprogesterone acetato per 10 giorni oppure progesterone 100 mg im in unica somministrazione

Se si manifesta sanguinamento da privazione allora la causa dell'amenorrea è più facilmente l'anovulazione.

Follow-up 1

- Se non si manifesta il sanguinamento da privazione, l'endometrio non è adeguatamente stimolato oppure è presente un'anomalia anatomica
- Somministrazione di estrogeni (2 mg di estradiolo per 21 giorni) e un progestinico (medrossiprogesterone acetato 5 mg per 10 giorni) o pillola contraccettiva per cercare di ottenere un sanguinamento da privazione
- Se il sanguinamento non si manifesta: alterazione anatomica

Follow-up 2

- FSH (normale 5-20 UI/L); LH (5-20 UI/L)
- Valori normali o bassi di FSH, LH: ipogonadismo ipogonadotropo (ipofisi anteriore o ipotalamo)
- Valutazione con RMN
- Alti valori di FSH, LH: ipogonadismo ipergonadotropo (ovaie)

Diagnosi differenziale (Tab. 65-1)

Disordini ipotalamici

- Amenorrea da assenza di secrezione di GnRH
- Una prolungata amenorrea ipotalamica richiede una terapia ormonale sostitutiva
- S. di Kallman: amenorrea ed anosmia
- Amenorrea post-pillola: comune dopo contraccettione ormonale
- 6 mesi dopo pillola contraccettiva orale; 1 anno dopo medrossiprogesterone acetato depot

Disordini dell'ipofisi anteriore

- Adenoma ipofisario: più frequentemente prolattinoma
- S. di Sheehan: infarto ipofisario secondario all'emorragia postpartum
- Ipofisite linfocitica: infiammazione dell'ipofisi

Disordini ovarici

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Insufficienza ovarica: comune dopo irradiazione o chemioterapia pelvica

Tab. 65-1. Cause di amenorrea.

Disordini ipotalamici

Ipotiroidismo
 Esercizio fisico
 Anoressia/bulimia
 Perdita di peso
 Stress
 Malattie croniche
 Craniofaringioma
 S. di Kallman
 Amenorrea post-pillola

Disordini ovarici

Sindrome dell'ovaio policistico
 Disgenesia gonadica
 Chemioterapia
 Radiazioni
 Infezioni
 Galattosemia
 S. di Savage
 Malattie autoimmuni
 Iatrogenica

Disordini dell'ipofisi anteriore

Adenoma ipofisario
 S. della sella vuota
 S. di Sheehan
 Tubercolosi
 Sarcoidosi
 Aneurisma dell'arteria carotide
 Cisti dermoide (teratoma cistico)
 Ablazione dell'ipofisi

Disordini del tratto di deflusso/uterini

Agenesia Mülleriana
 S. di Asherman
 Insensibilità agli androgeni
 Anomalie Mülleriane
 Ermafroditismo vero

- Disgenesia gonadica: assenza della funzione ovarica in presenza di anormali cromosomi sessuali.
- Etiologia: s. di Turner (45X0), mosaicismo, delezione del cromosoma X
 - Acquisizione del cariotipo per valutare i cromosomi
 - Le gonadi di tipo maschile necessitano della orchietomia per prevenire la trasformazione neoplastica
- Sindrome di Savage: disfunzione dei recettori dell'FSH nei follicoli ovarici.
- Insufficienza ovarica idiopatica: insufficienza ovarica prima dei 40 anni:
 - Dosaggio FSH in 3^a giornata e dosaggio ormone antimulleriano (AMH)

Disordini uterini/del tratto di deflusso

- Agenesia Mülleriana (sindrome di Rokitansky-Kuster-Hauser): difetto sviluppo dei dotti di Müller. Assenza di utero e vagina. Comuni anomalie renali (25%)
- S. di Asherman: sinechie multiple intrauterine dopo un curettage uterino o dopo un'infezione

Diagnosi

- Isteroscopia o isterosalpingografia

Trattamento

Adesiolisi isteroscopica, estrogeni

- Insensibilità agli androgeni (femminizzazione testicolare): resistenza al testosterone degli organi bersaglio
- Cariotipo: XY. Presenza di vagina a fondo cieco, utero assente. Testicoli presenti, rimossi dopo la pubertà. (Prevenzione dei tumori gonadici)

Trattamento

- Dipende dalla etiologia specifica
- **Amenorrea cronica:** attuare una terapia ormonale sostitutiva per prevenire perdita di massa ossea e prevenire l'atrofia vaginale
- Estrogeni (1 mg di estradiolo al dì) e progesterone (MPA 5 mg per 2 settimane ogni mese)
- Sono appropriate anche pillole orali contraccettive
- Se desiderio di gravidanza: induzione dell'ovulazione

66. Irsutismo

INTRODUZIONE

- Irsutismo: eccesso di crescita di peli in seguito a stimolazione androgenica
- Virilizzazione: forma molto più severa di irsutismo, accompagnata da clitoridomegalia, peli pubici di tipo maschile, calvizie temporale, voce profonda

FISIOLOGIA

- Gli androgeni derivano dalle ovaie e dai surreni
- Le ghiandole surrenali secernono deidroepiandrosterone (DHEA), deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), testosterone
- Le ovaie secernono androstenedione, DHEA, testosterone
- DHEA, e androstenedione sono convertiti a livello periferico in testosterone
- Gli androgeni circolano legati alle proteine inclusa la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)

Patogenesi (Tab. 66-1)

- L'irsutismo deriva da alte concentrazioni di androgeni liberi
- Possono essere determinate da un incremento della produzione, secrezione esogena, diminuzione del metabolismo o diminuzione della SHBG

Gravidanza

- Presenza di un eccesso di androgeni
- Luteoma: formazione solida dell'ovaio
- Iperreaione luteinica: cisti ovariche bilaterali
- Entrambi si risolvono dopo la gravidanza

Irsutismo idiopatico

Elevata attività della 5α -reduttasi, che converte a livello periferico il testosterone nel più attivo diidrotestosterone.

Tab. 66-1. Diagnosi differenziale di irsutismo e virilizzazione.

Gravidanza	Luteoma
Periferiche	Iperreazione luteinica
Ovaio	Irsutismo idiopatico
	Sindrome dell'ovaio policistico
	Ipertricosi stromale
Surrene	Tumori ovarici
	Sindrome di Cushing
	Tumori surrenalici
Miscellanea	Iperplasia congenita surrenalica
	Somministrazione esogena
	Sviluppo abnorme delle gonadi e del sesso

Ovaio

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Ipertricosi: forma severa di ovaio policistico con alti livelli di testosterone
- Tumori ovarici: tumore a cellule di Sertoli-Leydig, tumore a cellule ilari

Surrene

- Iperplasia congenita surrenalica: (CAH) deficienza dell'enzima 21-idrossilasi, 11 β -idrossilasi, o del 3 β -idrossisteroide deidrogenasi
 - Presente nella maggior parte dei casi durante l'adolescenza
 - L'inizio tardivo della deficienza di 21-idrossilasi può far sfuggire la diagnosi fino all'età adulta
 - Diagnosi: livelli elevati di 17-idrossiprogesterone
- Sindrome di Cushing: eccessiva produzione di glucocorticoidi
 - Diagnosi: test di soppressione al desametasone
 - Caratteristiche fisiche: gibbo di bufalo, obesità al tronco, strie rubre
- Tumori surrenalici: rari.

Valutazione diagnostica**Esame obiettivo**

- Pattern e distribuzione della crescita pilifera
- Inizio della sintomatologia (inizio rapido incrementa la probabilità di malignità)
- Segni di virilizzazione (clitoridomegalia, calvizie, profondità della voce)
- Esame della pelvi (massa annessiale)

Parametri di laboratorio (Tab. 66-2)

- Testosterone, DHEA, test di soppressione al desametasone

Trattamento (Tab. 66-3)

Trattamento di scelta: contraccettivi orali a basse dosi

- Riduzione della funzione ovarica, livelli elevati di SHBG
- Il trattamento può essere continuato per diversi mesi fino a che i risultati non siano visibili.
- Rimozione immediata della peluria: elettrolisi, creme depilatorie

Tab. 66-2. Parametri di laboratorio nell'irsutismo.

Testosterone	> 200 ng/dL	Ecografia pelvica per escludere tumori
	< 200 ng/dL	Riduce la probabilità di una neoplasia
DHEA	>700 µg/dL	RM o TC per escludere neoplasia surrenalica
	500-700 µg/dL	Dosaggio 17-OHP per escludere CAH
17-OHP	< 500 µg/dL	Trattamento empirico
	> 8 ng/dL 2,5-8 ng/dL	Inizio tardivo di CAH Stimolazione con ACTH per escludere CAH
Test di stimolazione ACTH	Incremento di 17-OHP >10 ng/dL Incremento di 17-OHP <10 ng/dL	Inizio tardivo di CAH Esclusione dell'inizio tardivo di CAH
Test di soppressione con basse dosi di desametasone	Cortisolo > 5 mg/dL	Per diagnosticare s. di Cushing occorrono alte dosi di desametasone

CAH: iperplasia surrenalica congenita; DHEA: deidroepiandrosterone; OHP: idrossiprogesterone; ACTH: ormone adrenocorticotropo.

Tab. 66-3. Trattamento dell'irsutismo.

Trattamento	Dose	Note
Pillola contraccettiva orale		Trattamento di scelta
• Progestinici		
1. Medrossiprogesterone acetato depot	150 mg IM x 3 mesi	
2. Medrossiprogesterone	10-20 mg/die	
Spirolonattone	100-200 mg/die	Blocco dei recettori degli androgeni, ne sopprime la produzione
Glucocorticoidi		
• Desametasone	0,5 mg/die	
• Prednisone	5-7,5 mg/die	
Agonisti del GnRH		Costosi
• Leuprolide	3,75 mg im ogni 28 gg	
• Triptorelina		
Flutamide	250 mg/die	Antagonista dei recettori degli androgeni
Finasteride	5 mg/die	Inibitore della 5 α -reduttasi
Ketoconazolo	400 mg/die	Inibizione della sintesi degli androgeni
Cimetidina	300 mg/die	Aumento dei test di funzionalità epatica

67. Sindrome dell'ovaio policistico

INTRODUZIONE

- Anovulazione cronica da iperandrogenismo
- Inizio tipicamente al menarca

SINTOMI

- Irregolarità mestruale (amenorrea, oligomenorrea)
- Iperandrogenismo (acne, irsutismo, seborrea)
- Obesità
- Aumento di volume, ovaie policistiche con una capsula spessa

Fisiologia (Fig. 67-1)

Endocrinologia

- Incremento della secrezione di GnRH con incremento del rilascio di LH
- LH stimola le cellule della teca a produrre androgeni
- Gli androgeni sono convertiti in estradiolo nelle cellule della granulosa
- Gli androgeni sono convertiti perifericamente in estrone
- L'estrone deprime il rilascio di FSH, stimola il rilascio di LH
- Rapporto tra LH e FSH è 2-3:1
- Gli androgeni inducono la diminuzione della SHBG
- L'ambiente androgenico nell'ovaio determina atresia follicolare, anovulazione cronica.
- La condizione è cronica e peggiorata dalla obesità.

Insulino resistenza

- Comune nella PCOS
- Conduce ad iperinsulinemia e iperandrogenismo
- Insulina elevata: stimola i recettori dell'insulin growth factor-1 sulle cellule tecali causando incremento della produzione androgenica
- L'insulina deprime la produzione epatica di SHBG

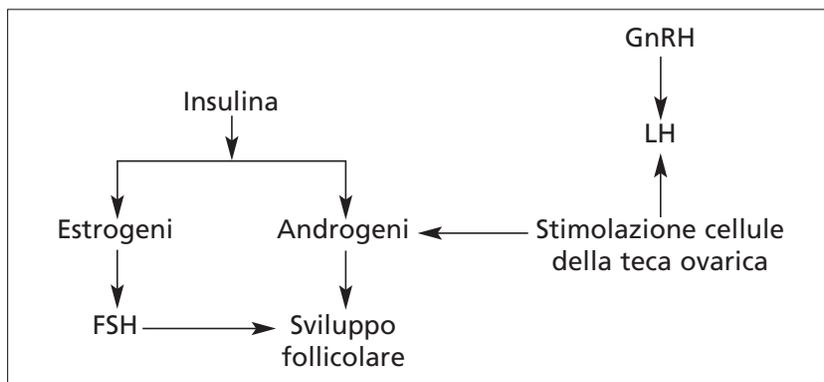


Fig. 67-1. Resistenza insulinica dell'ipotalamo.

Manifestazioni cliniche

La valutazione include la ricerca di:

- Irregolarità mestruali (oligomenorrea, amenorrea)
- Irsutismo (peluria facciale, alopecia, acne, voce profonda)
- Acanthosis nigricans (macchie discolorate della pelle)
- Infertilità
- Cisti ovariche
- Obesità

Le pazienti con sindrome dell'ovaio policistico sono predisposte per diabete e iperplasia endometriale.

Diagnosi

- Diagnosi basata sulla sintomatologia
- Ecografia ovarica, dosaggio di FSH e LH non necessario
- Iperandrogenismo: aumento androstenedione, testosterone. Dosaggio DHEAS per esclusione patologia surrenalica
- Biopsia endometriale: per pazienti con sanguinamenti irregolari
- Le pazienti con iperandrogenismo devono essere valutate per insulinorresistenza
- Test di tolleranza al glucosio 2 ore dopo assunzione di 75 g di glucosio
 - se < 140 mg/dL: normale
 - 140-190 mg/dL: intolleranza al glucosio
 - > 200 mg/dL: diabete mellito
 - glicemia a digiuno
 - > 126 mg/dL: diabete mellito

212 II. Ginecologia – Endocrinologia riproduttiva

Trattamento**Anovulazione**

- Paziente desiderosa di gravidanza: induzione di ovulazione
- Sanguinamenti uterini disfunzionali: pillola estroprogestinica

Irsutismo

Vedi trattamento irsutismo (pag. 208)

Obesità

Consigliare la paziente di modificare la propria dieta e di perdere peso

Insulino resistenza

- Metformina e nuovi farmaci sensibilizzanti all'insulina
- Alcuni studi hanno dimostrato incremento del numero di gravidanze nelle pazienti con PCOS trattate con questi farmaci

68. Iperprolattinemia

FISIOLOGIA DELLA PROLATTINA (PRL)

- Ormone peptidico secreto dall'ipofisi anteriore
- Stimola la crescita delle mammelle e la produzione di latte
- La secrezione di PRL viene inibita dalla secrezione tonica di dopamina dall'ipotalamo
- TRH stimola la produzione di PRL
- Livelli sierici fisiologici di PRL sono: 5-27 ng/ml

Anamnesi

- Galattorrea, amenorrea
- Sintomi da compressione del SNC: emianopsia bitemporale, cefalea

Diagnosi differenziale (Tab. 68-1)

- Iperprolattinemia fisiologica: livelli elevati di PRL secondari a stress, stimolazione del capezzolo, esercizio, sonno.
- Farmaci: antipsicotici, metoclopramide, alfametildopa, verapamil, cimetidina, estrogeni
- Prolattinoma: spesso asintomatico
- Microadenoma: < 1 cm di diametro. Causa più frequente di iperprolattinemia
- Macroadenoma: > 1 cm di diametro
- Sindrome della sella vuota: espansione dello spazio subaracnoideo all'interno della sella turcica.
- Ipotiroidismo: TRH stimola la produzione di PRL

Valutazione diagnostica (Tab. 68-2)

Parametri di laboratorio

- PRL: prelievo a metà mattina. Ripetere se livelli elevati (esclusione aumenti fisiologici)
- TSH: se elevato dosare FT4
- Creatinina
- hCG

Tab. 68-1. Diagnosi differenziale di iperprolattinemia.**Fisiologiche**

Stress
Esercizio fisico
Sonno
Stimolazione del capezzolo
Gravidanza
Postpartum
Disordini della ghiandola mammaria (herpes, ustioni)

Farmaci

Antipsicotici
Verapamil
Metildopa
Reserpina
Metoclopramide
Cimetidina
Estrogeni

Disordini ipotalamici

Craniofaringioma
Cisti dermoide
Tubercolosi
Istiocitosi
Sarcoidosi
Pseudotumor cerebri

Disordini dell'ipofisi anteriore

Prolattinoma
Altri adenomi ipofisari
Tumori ipofisari
Traumi

Altro

Ipotiroidismo
Insufficienza renale cronica
Secrezione ectopica di prolattina
Cirrosi

Radiologia SNC

- Identificazione dell'ipofisi o di lesioni ipotalamiche
- TC più frequentemente utilizzata, RM più accurata

Determinazione del campo visivo

Se il macroadenoma è identificato dalle immagini del SNC

Tab. 68-2. Valutazione diagnostica di iperprolattinemia.

Anamnesi (esclusione di cause fisiologiche)
Esame obiettivo (esclusione di sintomi neurologici)
Prolattina (da verificare se elevata)
TSH
Creatinina
hCG
TC/RM (da fare se si escludono cause fisiologiche)

Trattamento

- Trattamento indicato se i sintomi sono preoccupanti, se c'è compressione cerebrale, se si desidera la gravidanza
- I pazienti con microadenoma o con sintomatologia minima non necessitano di trattamento

Agonisti della dopamina

- Bromocriptina
 - Effetti avversi: nausea, vomito, ipotensione ortostatica
 - Da iniziare prima di coricarsi, dose da ottimizzare
 - Dose iniziale 2,5 mg per os, incrementare la dose ogni due settimane finché non si normalizzano i livelli di PRL
- Cabergolina: farmaco con emivita elevata
 - Dosaggio: 0,25-1,0 mg per os per 1-2 volte alla settimana
 - Continuare la terapia per 1-2 anni dopo la normalizzazione della PRL
 - 80-90% di ricadute, richiedono reinstaurazione della terapia

Resezione transfenoidale

- Tassi di risposta iniziale sono elevati; ricorrenza tardiva comune
- Complicazione comune è il diabete insipido

Gravidanza

- Tutte le pazienti interrompono il trattamento
- Se si sviluppa la sintomatologia del SNC: si somministrano agonisti della dopamina
- 20% di macroadenomi, 1-5% di microadenomi peggiorano

216 II. Ginecologia – Endocrinologia riproduttiva

Follow up

PRL

- Agonisti della dopamina: ottenuti a 3-6 e 12 mesi e quindi annualmente
- Trattamento di attesa: annuale

Radiologia SNC

- Non si ripete in assenza di sintomatologia cerebrale

69. Infertilità

INTRODUZIONE

- Mancanza di concepimento dopo un anno di rapporti liberi
- Valutare prima le coppie con età superiore a 35 anni
- Interessa il 10-15% delle coppie in età riproduttiva
- Fecondità: la probabilità di ottenere una gravidanza durante un ciclo mestruale è del 25%

Diagnosi differenziale (Tab. 69-1)

- I fattori di infertilità tubarici e pelvici più frequentemente sono determinati da aderenze, PID, endometriosi

Tab. 69-1. Diagnosi differenziale e trattamento dell'infertilità.

Fattori tubarici e pelvici (30-40%)	Ostruzione tubarica distale: salpingostomia o fimbrioplastica o fertilizzazione <i>in vitro</i> Ostruzione tubarica prossimale: fertilizzazione <i>in vitro</i> Endometriosi moderata: nessun trattamento Endometriosi da moderata a severa: chirurgia, fertilizzazione <i>in vitro</i> , ICSI
Fattori maschili (30-40%)	ICSI, aspirazione dello sperma (aspirazione microchirurgica di sperma dall'epididimo o estrazione di sperma dai testicoli)
Anovulazione (10-15%)	Induzione dell'ovulazione
Infertilità inspiegata (10%)	Induzione dell'ovulazione con inseminazione intrauterina (IUI), fecondazione <i>in vitro</i>
Altro (5%)	

218 II. Ginecologia – Endocrinologia riproduttiva

- Fattori di infertilità maschile sono dati da alterazioni della quantità o funzionalità dello sperma

Valutazione diagnostica

- Ogni valutazione comprende analisi dello sperma, isterosalpingografia, documentazione dell'ovulazione
- Altre valutazioni opzionali sono descritte in Tabella 69-2

Analisi dello sperma

Se vengono riscontrate delle anomalie, si ripete l'analisi dopo 2 settimane-2 mesi. È consigliabile la ricerca di mutazioni del gene della fibrosi cistica (CFTR) e la microdelezione del cromosoma Y.

Tab. 69-2. Analisi dello sperma e documentazione dell'ovulazione.

Analisi dello sperma	
Astensione dal coito per 2-5 giorni prima della raccolta	
Raccolta del campione direttamente all'interno del contenitore	
Raccogliere l'intero campione	
Valutare la motilità entro 2 ore dalla raccolta	
Parametri	Valori normali
Volume	> 2,0 mL
pH	7,2-7,8
Concentrazione dello sperma	> 20 x 10 ⁶ /mL
Conta totale degli spermatozoi	> 40 x 10 ⁶ /mL
Mobilità degli spermatozoi	Progressione > 50%
Vitalità in vitro	> 50%
Morfologia degli spermatozoi	> 30% normali
Conta dei leucociti	< 10 ⁶ /mL
Documentazione dell'ovulazione	
Temperatura corporea basale	Progesterone sierico
Documentazione su di un grafico	> 5 ng/mL durante la fase luteale
Misurazione la mattina prima di alzarsi	Kit domiciliari per valutazione picco
L'elevazione della temperatura si verifica dopo 2 giorni dal picco LH	Documentazione LH nelle urine
	Ecografia transvaginale

Ovulazione

- Da documentare in tutte le donne (vedi Tab. 69-2)

Isterosalpingografia – Isterosonografia – Isteroscopia (Tab. 69-3)

- Individuare la pervietà tubarica e i contorni uterini
- Se la cavità endometriale è normale non è necessario effettuare un'isteroscopia
- Se le tube di Fallopio sono anormali, si considera l'eventualità di una laparoscopia diagnostica
- Potrebbe essere associata ad un incremento della percentuale di fertilità dopo la procedura

Post-coital test

- Valutare l'interazione tra sperma e muco cervicale

Laparoscopia

Considerata per valutare una isterosalpingografia alterata, sospette aderenze pelviche, o endometriosi.

Se si effettua la laparoscopia diagnostica, iniettare colorante all'interno della cavità uterina e valutare l'efflusso attraverso le tube di Fallopio (cromosalpingoscopia).

Alterazione della fase luteinica

Quando lo sviluppo dell'endometrio è di tre o più giorni in ritardo rispetto al ciclo.

Tab. 69-3. Isterosalpingografia – isterosonografia.

Programma	2-5 giorni dopo la fine delle mestruazioni, dopo aver ottenuto un tampone vaginale e cervicale negativo
Profilassi antibiotica	Doxiciclina, 200 mg quindi 100 mg x 2 volte/die x 5 gg se c'è storia di PID
Analgesia (eventuale)	FANS prima della procedura
Mezzi di contrasto solubili in acqua	Migliore visualizzazione della fimbrie, irritazione peritoneale, rapidamente assorbita
A base di olio	Alta percentuale di gravidanza, formazione di granuloma, embolizzazione

Tab. 69-4. Post-coital test.

Programma	Intorno al picco di LH. Astinenza per 2 gg prima del test
Esecuzione	2-8 ore dopo il rapporto sessuale
Valutazione	
• Filanza	8-10 cm normalità
• Spermatozoi	Presenti e mobili. Agglutinazione di spermatozoi può indicare presenza di anticorpi e va considerata l'opportunità di un test immunologico
• pH	> 7,0
• Leucociti	Rari

Diagnosi

- Biopsia endometriale effettuata durante la fase luteinica
- Rimane incerto se le alterazioni della fase luteinica determinino infertilità

Trattamento**Induzione dell'ovulazione**

- Ottenuta con una varietà di agenti (Tab. 69-5)
- Clomifene: antagonista degli estrogeni a livello ipotalamico (solo se persiste e normo-iperestrogenica)
- Gonadotropine: gonadotropine di estrazione umana menopausale oppure ricombinanti che stimolano direttamente l'ovulazione
- L'ovulazione si manifesta nel 70-90% dei casi con il clomifene, in una percentuale più alta con le gonadotropine
- Sindrome da iperstimolazione ovarica si manifesta nell'1-2% dei casi (Tab. 69-6).
- Valutare precedentemente la riserva ovarica (FSH in 3° giorno del ciclo, AMH, conta follicolare antrale)

Inseminazione intrauterina

L'inseminazione intrauterina (IUI) si effettua prevalentemente per fattore di infertilità maschile lieve e per infertilità inspiegata

Tab. 69-5. Induzione dell'ovulazione.

Agente	Dosaggio	Note
Clomifene citrato	Iniziale: 50 mg/die x 5-10 gg Incrementare di 50 mg ogni ciclo fino all'ovulazione Max: 150 mg/ciclo	Documentare l'ovulazione con la misurazione della temperatura basale o progesterone (> 5 ng/mL) 2 sett dopo l'ultima dose o con ecografie TV Gravidanze multiple 5-10%
Gonadotropine	Controllo ecografico Gonadotropine per 3-5 gg, poi aggiustare il dosaggio in base al monitoraggio ecografico e ai livelli di estradiolo. 10.000 UI hCG 24 ore dopo la rilevazione ecografica di follicolo dominante di dimensioni ≥ 16 mm	Usare dopo fallimento di Clomifene o nell'amenorrea ipoestrogenica Iperstimolazione ovarica 0,1%
GnRH	Iniezione pulsatile tramite pompa subcutanea	Usato per amenorree ipotalamiche

Chirurgia tubarica

- Ostruzione terminale o a livello delle fimbrie: candidate per fimbrioplastica laparoscopica o salpingostomia
- Ostruzione prossimale: salpingografia transcervicale può essere effettuata per rimuovere la sede dell'ostruzione
- Il ruolo della chirurgia tubarica è molto ridimensionato dopo l'avvento della fecondazione *in vitro*

Fertilizzazione *in vitro*:

- Gli ovociti sono aspirati sotto guida ecografia
- Gli ovociti sono incubati con lo sperma per ottenere la fertilizzazione
- Coltura degli ovociti fertilizzati

Tab. 69-6. Sindrome da iperstimolazione ovarica.

Caratteristiche	Trattamento
Ascite	Controllo del bilancio dei liquidi
Ipoprotidemia	Monitoraggio degli elettroliti e reintegro delle proteine
Alterazioni elettroliti	
Insufficienza renale acuta	Monitoraggio del volume urinario
Edema	Monitoraggio della respirazione
Torsione ovarica	È individuo dipendente e potrebbe risolversi spontaneamente
Versamento pleurico	
Ipovolemia	
Ipotensione	
Aumento di peso	
Emoconcentrazione, trombosi	
Embolia polmonare	

- Gli embrioni ottenuti sono quindi posti all'interno della cavità endometriale attraverso un catetere transcervicale
- Modificazioni: trasferimento di gameti all'interno delle tube, trasferimento di zigoti intratubarici, iniezione dello spermatozoo all'interno dell'ovocita (ICSI)

70. Menopausa

INTRODUZIONE

- Cessazione permanente delle mestruazioni dovuta a perdita della funzione ovarica
- Definita da amenorrea per 12 mesi
- Perimenopausa: periodo che precede la menopausa di un anno dopo l'ultima mestruazione
- Età media 51 anni

Sintomi

- Instabilità vasomotoria (vampate): intenso calore al viso e al torace spesso accompagnato da arrossamento visibile
- Atrofia genitale

Osteoporosi

- Decremento assoluto della quantità di osso

Definizione

- Osteoporosi: densità minerale ossea $> 2,5$ DS al di sotto del picco di massa ossea per le donne giovani (T-score $< 2,5$ DS)
- Osteopenia: T-score = da $-1,0$ a $-2,5$ DS

Patologia

Il riassorbimento osseo determinato dagli osteoclasti è maggiore della formazione di osso da parte degli osteoblasti

Fattori di rischio

- Età avanzata
- Razza bianca
- Storia familiare di osteoporosi
- Storia personale di fratture
- Peso corporeo basso
- Fumo di sigaretta

224 II. Ginecologia – Endocrinologia riproduttiva

- Inattività fisica
- Uso di alcolici
- Ridotto introito di calcio

Diagnosi

- Densitometria a doppio raggio: test di screening
- Misurazioni ottenute all'anca e alla colonna comparate con il picco di massa ossea nelle donne giovani (T-score)
- Altro: ultrasonografia quantitativa, TC quantitativa, markers biochimici

Trattamento (Tab. 70-1)

- Iniziale: esercizi per incrementare il peso corporeo e supplementazioni di calcio
- Terapia estrogenica o con Tibolone è utile per trattare e prevenire l'osteoporosi

Tab. 70-1. Trattamento dell'osteoporosi.

Trattamento	Dosaggio	Commento
Calcio	< 65 anni HRT: 1000 mg/die < 65 anni no HRT: 1500 mg/die > 65 anni: 1500 mg/die	
Estrogeni	Terapia ormonale sostitutiva (Tab. 70-2)	Incremento del 3,5-5,0% di massa ossea a 36 mesi
Tibolone	Terapia ormonale sostitutiva 2,5 mg/die	Aumento significativo di +4,8% rispetto ai valori basali della densità minerale ossea e +13,3% rispetto al controllo (nessuna terapia)
Alendronato	Prevenzione: 5 mg/die Trattamento: 10 mg/die, 0 mg in una sola somministrazione a settimana	Riduzione del 47% del rischio di fratture Effetto avverso: esofagite Bere con 150-200 cc di acqua al mattino prima di mangiare
Raloxifene	Prevenzione: 60 mg/die	Riduzione del 30% di fratture vertebrali Effetto avverso: vampate, TVP
Calcitonina	200 UI/die (1 spray)	Riduzione del 36% di fratture vertebrali

Terapia ormonale sostitutiva (HRT) (Tab. 70-2)**Effetti cardiovascolari**

- Prevenzione secondaria: l'HRT si associa ad aumento delle malattie coronariche in donne con malattia cardiovascolare. Non beneficiano della prevenzione
- Prevenzione primaria: l'HRT è associata ad incremento di malattie coronariche nelle donne sane in postmenopausa

Altri effetti avversi

- HRT si associa ad aumento di cancro mammario (RR=1.26) e ictus (RR=1.41)
- Cancro dell'endometrio: pazienti non isterectomizzate devono assumere progesterone associato agli estrogeni
- Tromboembolismo venoso: HRT è associata a modesto incremento del rischio di malattie tromboemboliche

Indicazioni

- Basate ampi studi prospettici, molti dei quali non raccomandano HRT a lungo termine
- Indicazioni HRT: prevenzione a breve termine di vampate e atrofia vaginale
- Bazedoxifene 20 mg/die.

È stata dimostrata la sua efficacia nel ridurre significativamente le fratture vertebrali. Il suo principio attivo agisce da agonista del recettore estrogenico, ottenendo sulle ossa lo stesso effetto dell'estrogeno

Tab. 70-2. Terapia ormonale sostitutiva.

A. Estrogeni	
B. Cerotto estrogenico	
• Estradiolo	0,025-0,1 mg a sett
C. Combinazioni di estrogeni e progestinici	
• Etinilestradiolo/noretindrone acetato	5 µg/1 mg al dì
• Estradiolo/noretindrone acetato	0,05 mg/0,25 mg ogni 3 gg
• Estradiolo/norgestimate	1 mg/0,09 mg al dì
• Estradiolo-diidrogesterone	1 mg/10 mg al dì
• Estradiolo/progesterone microionizzato endovaginale	2 mg/100 mg
D. Tibolone	2,5 mg al dì
• STEAR: regolatore tessuto selettivo dell'attività estrogenica	

226 II. Ginecologia – Endocrinologia riproduttiva

Effetti avversi

- Vampate, spasmi muscolari. Non deve essere somministrato in donne con precedenti episodi di TVP ed embolia polmonare

Protocolli (Tab. 70-2)

- Utero presente: estrogeni associati a progestinici per diminuire il rischio di carcinoma endometriale
- Estrogeni e Progestinici possono essere somministrati continuativamente o in maniera ciclica (progestinici per 10-14 giorni)
- Le pazienti che fanno terapia ciclica hanno mestruazioni ogni mese

71. Incontinenza urinaria

L'incontinenza urinaria spesso insorge senza essere evidenziata.

Diagnosi differenziale (Tab. 71-1)

Storia

- Perdita urinaria: quando, quante volte, quanto, eventuale stimolazione, trattamenti
- Anamnesi medica: diabete mellito, vasculopatie, neuropatie
- Terapie in atto

Esame fisico

- Esame di supina e in piedi con la provocazione della tosse
- Esame pelvico per evidenziazione eventuale prolasso
- Esame neurologico

Valutazione diagnostica

- Esame urine con urinocoltura e citologia
- Residuo postmizionale
- Cartella frequenza/volume: tempo di registrazione, quantità e associata attività con incontinenza
 - *Valori normali:* 7-8 minzioni/giorno, urine 1500-2500 mL/giorno, maggiore minzione 400-600 mL, media minzione 250 mL
 - *Studi opzionali:* cistoscopia, uretroscopia

Urodinamica

Cistometria a sottrazione

- Misurazione della pressione vescicale e intraddominale per determinare la pressione detrusoriale
- Vescica riempita: provocazione con tosse
- Stress incontinenza: perdita di urina con provocazione
- Iperattività detrusoriale: contrazioni del detrusore e concomitante perdita di urina senza provocazione

Tab. 71-1. Diagnosi differenziale di incontinenza urinaria.

Transuretrale	Extrauretrale
Stress incontinence genuina	Congenita
Dislocamento collo vescicale	Uretere ectopico
Deficit sfinterico intrinseco	Estrofia vescicale
Combinato	Altro
Iperattività del detrusore	Fistole
Instabilità detrusoriale	Ureterale
Iperreflessia detrusoriale	Vescicale
	Uretrale
	Complessa
Incontinenza mista	
Ritenzione urinaria con sovraccarico	
Diverticolo uretrale	
Anomalie uretrali congenite	
Incontinenza funzionale e transitoria	

Pressione punto di perdita

- Pressione intravesicale quando insorge stress incontinence

Incontinenza urinaria da stress

- Si verifica quanto aumenta la pressione intraddominale e la pressione intravesicale supera la pressione di chiusura dell'uretra con perdita di urine
- Eziologia: dislocamento del collo vescicale con ipermobilità uretrale o deficit sfinteriale intrinseco

Diagnosi

- Incontinenza quando la pressione intraddominale si accresce
- Urodinamica descritta sopra

Management (Tab. 71-2)

- Trattamento iniziale: esercizi di rafforzamento muscolare (30% curato)
- Se il rafforzamento fallisce: si deve considerare il trattamento chirurgico
- Trattare iperattività detrusoriale prima della chirurgia se incontinenza mista

Tab. 71-2. Management dell'incontinenza urinaria da stress.

Trattamento	Commento
Esercizi di rafforzamento muscolare (Kegel)	Contrazione dei muscoli del pavimento pelvico Eseguiti per 10 sec, 15-20 volte/die Devono essere propriamente istruiti Possono essere facilitati dall'uso di coni vaginali pesati
Estrogeno-terapia (risultati dubbi)	Tutte le pazienti in postmenopausa con incontinenza urinaria da stress possono essere trattate con terapia sostitutiva ormonale
Stimolazione elettrica	Stimolazione elettrica della muscolatura del pavimento pelvico
Colporrafia anteriore	Dovrebbe essere usata soltanto per riparare un cistocele Scarsi sono i successi a lungo termine per l'incontinenza urinaria da stress
Uretropessia retropubica	Trattamento chirurgico di scelta per la dislocazione del collo vescicale
Procedura di Marshall-Marchetti-Krantz (MMK)	Fascia periuretrale attaccata alla sinfisi pubica Può complicarsi con osteite pubica
Colposospensione sec. Burch	Fascia del collo vescicale attaccata al legamento ileopettineo
Procedura di Pereyra	Sutura posizionata dall'incisione addominale all'endopelvi Fascia al livello del collo vescicale Incidenza di successo a 5 anni inferiore rispetto alla Burch e alla MMK
Procedure di sling (nastro transvaginale, TVT, TOT)	Trattamento di scelta per deficit intrinseco dello sfintere
Iniezioni periuretrali, deficit nello sfintere intrinseco e ipermobilità uretrale	Trattamento per deficit intrinseco sfinteriale. Collagene iniettato in regione periuretrale

Tab. 71-3. Trattamento dell'iperattività detrusoriale.

Trattamento	Commento
Minzione programmata	Inizia a frequenti intervalli (1 ogni ora) La paziente urina anche se non ha lo stimolo. Dopo 1 settimana aumentare l'intervallo di 15 minuti
Terapia farmacologica	Propantelina bromuro, 15-30 mg per os/die Tolterodina, 1-2 mg per os due volte di

Iperattività detrusoriale

- Contrazioni involontarie del detrusore risultanti in incontinenza
- Iperreflessia detrusoriale se disordine neurologico, instabilità detrusoriale se non anomalia neurologica

Diagnosi

- Episodi di incontinenza in qualsiasi momento
- Caratteristiche urodinamiche descritte sopra

Management (Tab. 71-3)

- Trattamento iniziale: minzione programmata
- Se la minzione programmata fallisce: farmacoterapia

Incontinenza funzionale (transitoria)

Cause reversibili di incontinenza: delirio, febbre, infezione, vaginiti atrofiche, farmaci (sedativi, anticolinergici, alfa antagonisti), psicopatologie, eccessiva produzione di urine, mobilità ristretta, difficoltà alla defecazione, stipsi ostinata.

72. Prolasso degli organi pelvici

Il grado di prolasso è quantificato in centimetri sopra (negativo) o sotto (positivo) l'imen.

Cistocele

Prolasso della parete anteriore vaginale risultante in un cistocele o uretrocele.

Storia

- Urgenza
- Frequenza
- Incontinenza
- Incompleto svuotamento vescicale
- Pressione pelvica

Esame fisico

- Una branca dello speculum posizionata contro la parete vaginale posteriore; la parete anteriore protrude sotto pressione
- Escludere infezione della ghiandola di Skene o il diverticolo uretrale

Management

- Interventi non-operativi: esercizi di Kegel, terapia estrogenica, pessario
- Chirurgia: colporrafia anteriore (riparare anche rettocele se presente)

Rettocele

Prolasso della parete vaginale posteriore risultante in rettocele

Storia

- Costipazione
- Defecazione difficoltosa
- Supporto della parete vaginale per defecare
- Pressione

Esame fisico

- Una branca dello speculum posizionata contro la parete anteriore vaginale, la parete posteriore protrude sotto spinta

Management

- Interventi non chirurgici: esercizi di Kegel, terapia sostitutiva estrogenica, pessario
- Chirurgia: colporrafia posteriore e perineoraffia (riparare anche cistocele se presente)

Enterocele

- erniazione del piccolo intestino
- Più comunemente l'enterocele interessa la parete vaginale posteriore vicino al fornice vaginale

Storia

- Pressione pelvica
- Pesantezza
- Sensazione che “qualcosa è sceso”

Esame fisico

- Protrusione dove l'enterocele è localizzato (usualmente parete vaginale posteriore)
- Contenuto dell'erniazione talvolta riducibile

Management

- Usualmente chirurgia
- Riparazione transvaginale dell'enterocele: enterocele inciso, contenuto ridotto, e sacco dell'enterocele legato con sutura a laccio di borsa

Prolasso uterino

- Utero e cervice protrudono in vagina
- Prolasso uterino completo è noto come “procidencia uteri”
- L'entità è basata sul grado di discesa

Storia

- Pressione pelvica
- Pesantezza
- Sensazione che “qualcosa è sceso”

Esame fisico

- Visualizzare discesa uterine
- Identificare ogni area ulcerata

Management

- Interventi non chirurgici: esercizi di Kegel, terapia sostitutiva estrogenica, pessario
- Chirurgia: isterectomia vaginale, colpocleisi se non vi è più attività sessuale

Prolasso della cupola vaginale

Prolasso della cupola vaginale (post-isterectomia): la cupola vaginale scende dentro la vagina.

Storia

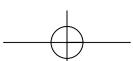
- Pressione pelvica
- Pesantezza
- Sensazione che “qualcosa è sceso”

Esame fisico

- Visualizzare discesa della cupola vaginale

Management

- Non chirurgico: pessario (spesso senza successo)
- Chirurgia: fissazione ai legamenti sacrospinosi o colpopessia sacrale, ipermobilità uretrale. Sospensione ai legamenti uterosacrali alti (tecnica di Shull)



73. Sopravvivenza in ginecologia oncologica

ARGOMENTAZIONI

- Conosci le tue pazienti
 - Storia medico-chirurgica
 - Storia del tumore
 - Terapie in atto
- Esamina le tue pazienti
- Presentazione
 - Segni vitali
 - Assorbimento/escrezione
 - Delle urine nelle 24 ore
 - Fluidi biologici
 - Follow up su tutti gli esami
 - Esame fisico completo
 - Terapie
 - Liquidi endovena

Precauzioni

Chemioterapia

- Complicazioni comuni
- Meccanismo di azione

Problemi comuni

- Anormalità degli elettroliti
- Ostruzione intestinale/ileo
- Neutropenia
- Infezioni delle ferite/collasso

Valutazione preoperatoria

- Controllare tutti gli esami di laboratorio
- Preparazione intestinale
- Antibiotici preoperatori
- Attenzione alle trombosi, valutare eparina profilattica
- Rivedere la procedura prima dell'intervento
- Rivedere l'anatomia
- Conoscere le comuni complicazioni della procedura

74. Chemioterapia

Comuni agenti antineoplastici

AGENTI ALCHILANTI

- Causano cross-link DNA e rotture del filamento di DNA
- Leucemia acuta mielocitica e mielodisplasia riportata 4-10 anni dopo il trattamento
- Effetti collaterali dose-limitanti: mielosoppressione
- Non-ciclo cellulare specifici

ANTIMETABOLITI

- Interagiscono con gli enzimi del ciclo cellulare e modificano la loro attività
- Ciclo-cellulare specifici

Methotrexate

- Inibisce la diidro-folato reductasi
- Effetti collaterali: polmoniti interstiziali (prednisone), nefropatia cristallina e insufficienza renale (alcalinizzazione delle urine)

5-Fluorouracile (5-FU)

- Antagonista della pirimidina
- Effetti collaterali: stomatiti, diarrea, dolore toracico (blocco dei canali del calcio), atassia cerebellare

ANTIBIOTICI ANTITUMORALI

Intercalati nel DNA causano rotture del doppio filamento e radicali liberi

- Ciclo-cellulare specifici

ALCALOIDI DELLA VINCA

- Ciclo-cellulare specifici

Vincristina

- Inibisce l'assemblaggio dei microtubuli

Vinblastina

- Inibisce assemblaggio dei microtubuli

TAXANI**Paclitaxel**

- Stabilizza i microtubuli
- Causa anafilassi sistemica
- La mielosoppressione diminuisce tramite un più breve tempo di infusione (3 h)
- La neuropatia diminuisce attraverso l'infusione oltre le 24 ore

AGENTI CONTENENTI PLATINO

- Intercalati nel DNA causano rotture del filamento
- Ciclo-cellulare specifici

Cisplatino

- Nausea e vomito severi
- Nefrotossicità comune, pre e post-idratazione al fine di ottenere una escrezione urinaria >100 cc/hr
- Amifostine (Ethyol) sono state usate per migliorare la neurotossicità

Carboplatino

- Minore neurotossicità e nefrotossicità
- Mielosoppressione dose-limite

ALTRI AGENTI**Topotecani**

- Inibisce le topoisomerasi I
- La mielosoppressione è dose-limite

Tamoxifene

- Modulatore selettivo dei recettori degli estrogeni
- Dose 10-20 mg
- Effetto ormonale avviene dopo 7-14 giorni (dolore toracico, eritema, ipercalcemia) e risolve in 7-10 giorni

Tab. 74-1. Agenti antineoplastici.

Agenti	Range di dose	Nausea e vomito	Mielosoppressione (giorni al nadir)	Altra tossicità
Alchilanti				
Ciclofosfamide	60-150 mg/m ² /die per os x 14 gg	+	++ (10-14)	Cistite emorragica
Dacarzabina (DTIC)	150-250 mg/m ² /die ev x 5 gg ogni 21-28 gg	+++		Vampate
Esametilmelamina	260 mg/m ² /die per os x 14-21 gg	++	+(21-28)	Neuropatia periferica
Ifosfamide	800-1500 mg/m ² ev x 3-5 gg ogni 21-28 gg	+++	+++ (7-10)	Cistite emorragica
Melfalan	4-8 mg/m ² /die per os x 4 gg	-----	++ (10-14)	Neurotossicità
Antimetaboliti				
5-fluorouracile	350-450 mg/m ² /die ev x 5 gg	-----	+(7-14)	Flebiti
Gemcitabina	1 g/m ² /sett x 3 dosi ogni 4 sett	+	++	Edema periferico
Metotrexate	10-60 mg/m ² ev ogni 1-3 sett	+	++ (7-14)	Polmoniti e nefriti interstiziali

Continua

Tab. 74-1. (Continua) Agenti antineoplastici.

Agenti	Range di dose	Nausea e vomito	Mielosoppressione (giorni al nadir)	Altra tossicità
Antibiotici antitumorali				
Bleomicina	10-20 mg/m ² /sett sc	- - - - -	- - - - -	Eritrodermia, fibrosi polmonare, reazioni allergiche
Dactinomicina	0,4-1,0 mg/m ² /sett ev	+ +	+ + (14-21)	Rash
Daunorubicina	45-60 mg/m ² /die ev x 3	+ +	+ + + (7-14)	Vescicole
Doxorubicina	10-60 mg/m ² ev ogni 7-28 gg	+ +	+ + + (7-14)	Cardiotossicità (> 500 mg/m ²)
Mitomicina C	10-20 mg/m ² ev ogni 4-6 sett	+	+ + (21-28)	Vescicole
Alcaloidi della vinca				
Etoposide	50-200 mg/m ² /die per os o ev x 5 gg	- - - - -	+ + (10-14)	- - - - -
Vinblastina	5-10 mg/m ² ev ogni 1-4 sett	+	+ + (4-10)	Vescicole
Vincristina	1-2 mg ev ogni 4 sett	- - - - -	- - - - -	Vescicole, neuropatia
Vinorelbina	30 mg/m ² /sett ev	+	- - - - -	- - - - -

Continua

Tab. 74-1. (Continua) Agenti antineoplastici.

Agenti	Range di dose	Nausea e vomito	Mielosoppressione (giorni al nadir)	Altra tossicità
Taxani				
Tavolo	135-250 mg/m ² ogni 21 gg	+	++ (10-14)	Neuropatia
Docetaxolo	60-100 mg/m ² ogni 21 gg	+	++ (10-14)	-----
Componenti del platino				
Carboplatino	200-360 mg/m ² ev ogni 21-28 gg	++	++ (14-28)	-----
Cisplatino	20-120 mg/m ² /die ev x 1-5 gg	+++	-----	Nefropatia, neuropatia e ototossicità
Altri agenti				
Idrossiurea	500-2000 mg/die per os	-----	++ (7-10)	-----
Topotecan	1,5 mg/m ² /die x 5 gg ogni 21 giorni	++	+++ (10-14)	Atrofia cutanea

75. Complicanze della chemioterapia

La chemioterapia può produrre complicanze che minacciano la vita.

Extravasazione

- L'extravasazione di agenti chemioterapici può determinare una severa infiammazione locale
- I chemioterapici vescicanti producono dolore, danni tissutali, eritema.

Trattamento

- Interrompere l'infusione e aspirare 5 mL di sangue (rimuovere ogni residuo di farmaco)
- Compressione e neutralizzazione di certi farmaci (Tab. 75-1)
- Osservazione ed analgesia

Neutropenia

- Il numero assoluto dei neutrofili è $< 500/\text{mm}^3$
- Pazienti neutropenici febbrili sono presumibilmente infetti

Tab. 75-1. Trattamento della extravasazione.

Farmaci	Compressione	Antidoto
Vincristina Vinblastina Etoposide	Calda	Ialuronidasi (150 U/mL) 1-6 mL sc x 1
Doxorubicina Daunorubicina Dacarbazina	Fredda	Dimetil sulfoxide applicato per via topica alle vene
Mitomicina C Mecloretamina	Calda —	Tiosolfato isotonico ev e sc Tiosolfato isotonico ev e sc

- Pazienti neutropenici afebrili non dovrebbero essere trattati con terapia antibiotica empirica

Valutazione diagnostica

- Esame fisico: cateteri occupanti cavità; esame orale, rettale, pelvico, polmonare e addominale
- Colture: sangue (periferico e centrale), urine, saliva, feci
- Laboratorio: emocromo, elettroliti, azotemia, transaminasi
- Diagnostica per immagini: RX, TC (se indicato)

Trattamento

- Trattamento iniziale: antibiotici empirici (Tab. 75-2)
 - Vancomicina non usata empiricamente a meno che non si sospetti infezione da *Stafilococco aureo* oxacillina-resistente
 - Monoterapia comunemente usata
- Isolamento germi
- Pazienti a basso rischio possono essere trattati con fluorochinoloni o con trimetoprim-sulfametoxazolo
- G-CSF alla dose di 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc giornaliero dopo la chemioterapia può aiutare la prevenzione della neutropenia.

Trombocitopenia

- Considerare la trasfusione di piastrine quando il loro numero è $< 10.000 \times 1.000 \text{ UL}$

Anemia

- Pazienti sintomatici richiedono trasfusione
- Considerare la trasfusione nelle pazienti asintomatiche con $\text{Hb} < 7-8 \text{ g/dL}$
- Eritropoietina: 150-300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc 3 volte/settimana aiuta a prevenire l'anemia

Cistite emorragica

- Complicazione di ciclofosamide e ifosfamide
- Trattamento: continua irrigazione vescicale con normale soluzione salina. Se non risponde: instillare formalina nella vescica

Tab. 75-2. Trattamento antibiotico della neutropenia.

Antibiotico iniziale	<p>Se c'è bisogno della vancomicina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vancomicina, 1 g ev ogni 12 h; Ceftazidime, 1 o 2 g ev ogni 8-12 h <p>Se non c'è bisogno di vancomicina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ceftazidime, 1 o 2 g ev ogni 8-12 h 2. Cefepime, 0,5-2 g ev ogni 12 h 3. Imipenem 250-1000 mg ev ogni 6-8 h 4. Aminoglicoside
Afebrile da 3 giorni	<p>Aggiusta l'antibiotico se l'eziologia dell'infezione è identificata</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pazienti a basso rischio</i>: chinoloni orali/cefixime • <i>Pazienti ad alto rischio</i>: continua lo stesso antibiotico
Febbre persistente da 4-5 giorni	<p>Continua gli stessi antibiotici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non cambiare terapia, continua l'antibiotico a interrompi la vancomicina • Malattia progressiva: cambia antibiotici
Febbre persistente da 5-7 giorni	<p>Aggiungi amfotericina B</p>
Trattamento di mantenimento	
Afebrile da 3 giorni	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofili > 500/mm³ da 7 giorni: interrompi dopo 7 gg • Neutrofili < 500/mm³ da 7 giorni <ul style="list-style-type: none"> – <i>Basso rischio</i>: interrompi quando è afebrile da 5-7 giorni – <i>Alto rischio</i>: continua gli antibiotici
Febbre persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrofili > 500/mm³: interrompi dopo 4-5 giorni • Neutrofili < 500/mm³: continua gli antibiotici per 2 settimane

Nausea e vomito

- Somministrare antiemetici profilattici (Tab. 75-3)

Stomatiti (Tab. 75-4)

- Effetti collaterali dose-limitanti del fluorouracile e methotrexate
- Sovrapposte infezioni da *Candida* o *HSV* possono essere riconosciute e trattate

Tab. 75-3. Terapia antiemetica.

Fenotiazine: antagonisti dopaminergici	Proclorperazina: 5-10 mg os/ev ogni 4-6 h Prometazina: 12,5-25 mg os/ev ogni 4-6 h Clorpromazina: 10 mg os ogni 4-6 h Trimetobenzamide: 100 mg os/im ogni 4-6 h
Antagonisti del recettore della serotonina (5-HT ₃)	Granisetron: 10 mg/kg ev o 1 mg os × 2 prima Ondansetron: 8-32 mg ev o 8 mg os × 6 prima Dolasetron: 1,8 mg/kg ev o 100 mg × os prima
Butirofenoni: antagonisti dopaminergici	Droperidolo: 1-5 mg e.v. ogni 4-6 h Haloperidolo: 1-3 mg x os o im ogni 4-6 h
Metoclopramide Scopolamina Antistaminici Ansiolitici Glucocorticoidi	2-3 mg/kg ev prima e ogni 2-3 ore Cerotto intradermico ogni 3 giorni Difenidramina; 50 mg × os/ev ogni 4-6 h Lorazepam: 1-2 mg × os/ev al bisogno Desametasone: 10-30 mg ev prima

Tab. 75-4. Trattamento delle stomatiti.

Lavaggi orali	– 0,9% NS – Bicarbonato di sodio
Anestetici topici	– Clorexidina, 0,12-0,2% – Lidocaina – Benzocaina
Combinazioni	– Difenidramina – Idrossido di alluminio e di magnesio/difenidramina
Analgesici	– Lidocaina viscosa – Oppioidi ev/orali

- **Trattamento**
- Verificare la presenza della tossina di *Clostridium* difficile per escludere una colite pseudomembranosa

Trattamento

- Aggressiva idratazione parenterale
- Agenti antidiarroici: loperamide 4 mg per os, poi 2 mg ogni 2 ore; difenoxilato con atropina, 1-2 tavolette per os ogni 4 ore

Alopecia

- Comincia 2-4 settimane dopo la chemioterapia
- I capelli iniziano a ricrescere 3-4 mesi dopo la chemioterapia
- Non c'è trattamento

76. Tossicità da radiazioni

Le complicazioni correlate alle radiazioni possono essere debilitanti.

TOSSICITÀ

- La tossicità acuta si manifesta nei primi 3 mesi dalla denudazione della mucosa
- Complicanze croniche si manifestano dopo 6 mesi dal trattamento a causa del danno vascolare
- La tolleranza dei tessuti alle radiazioni è diversa da organo ad organo (Tab. 76-1)

Complicazioni genito urinarie

- Cistiti da radiazioni
- Stenosi uretrale
- Fistole

Tab. 76-1. Tolleranza dei tessuti al trattamento.

Tessuti	Dose tollerata
Vescica	6000-7000 cGy
Retto	6000-7000 cGy
Mucosa vaginale	7000 cGy
Intestino	6000 cGy
Cervice	> 12.000 cGy
Rene	2000-2300 cGy
Fegato	2500-3500 cGy

Complicazioni gastro enteriche

Enteriti acute da radiazioni

- Nausea e vomito
- Crampi addominali dolorosi
- Tenesmo
- Diarrea
- Proctiti con dolore rettale e sanguinamento
- Trattamento: reidratazione e trattamento della diarrea
- Enteroclistmi di steroidi potrebbero determinare proctiti
- I sintomi risolvono dopo 2-3 settimane

Enteriti croniche da radiazioni

- Si sviluppano nel 5-15% dei pazienti
- Determinano sintomi simili alle enteriti acute da radiazioni + ostruzione, fistole e perforazione intestinale
- Trattamento: sintomatico come per le enteriti acute; la chirurgia potrebbe essere richiesta.

77. Cancro ovarico epiteliale

Il cancro ovarico più comune è quello epiteliale.

INTRODUZIONE

- Classificazione:
 - Neoplasie epiteliali (85%)
 - Tumori delle cellule germinali (10%)
 - Tumori stromali e dei cordoni sessuali (5%)
- Età di maggiore incidenza: 60 anni

Epidemiologia

Fattori di rischio

- Nulliparità, infertilità, menarca precoce, menopausa tardiva, disordini anovulatori.
- Storia familiare di cancro del colon o della mammella
- Protettivo: PCOS (rischio relativo, 0,5 dopo 5 anni)
- Estroprogestinici

Rischio genetico

- 5-10% ereditari
- Mutazione del BRCA 1 e BRCA 2
 - Aumentato rischio di cancro ovarico e della mammella
 - Donne giovani con storia di familiarità

Management delle pazienti ad alto rischio

- Counseling genetico, possibile test genetico
- Ecografia transvaginale ogni 6-12 mesi
- Periodica mammografia, colonscopia e campione endometriale
- Considera un'annessiectomia profilattica (se è documentata una mutazione del BRCA)

Screening

- Non è raccomandato uno screening sulla popolazione generale

- Valutazione del CA 125: antigene presente sull'epitelio celomatico
 - Elevato nel 50% di malattia allo stadio I e nel 90% di malattia avanzata
 - Bassa specificità, spesso elevato nella malattia iniziale

Patologia

- I tumori epiteliali possono essere benigni, maligni e border-line
- I tumori ovarici border-line (tumori a basso potenziale maligno): rappresentano il 15% dei tumori ovarici, si manifestano nelle donne giovani, con provata sopravvivenza.
- Tumori sierosi: 40-50% dei tumori epiteliali maligni, spesso bilaterali
- Tumori endometrioidi: 15-25% dei tumori epiteliali maligni, rari i tumori border-line
- Tumori mucinosi: 6-16% dei tumori epiteliali maligni
- Pseudomixoma del peritoneo: la mucina riempie la cavità addomino-pelvica
- Tumori a cellule chiare: 5-11% dei carcinomi epiteliali, aggressivi.
- Tumori a cellule di transizione (Brenner): composto da epitelio transizionale
- Carcinomi misti: due o più tipi istologici

Storia

- Sintomi gastro-enterici (nausea e vomito, precoce sazietà, gonfiore)
- Aumentata circonferenza addominale

Esame fisico

- Esame pelvico (masse annessiali)
- Esame addominale (ascite)
- Esame polmonare (effusione pleurica)

Valutazione diagnostica

- La diagnosi viene fatta durante l'esplorazione chirurgica

Massa pelvica

- Management basato sull'età della paziente e sulla grandezza della massa
- Pre-menarcale/post-menopausale: esplorazione chirurgica
- Età riproduttiva con massa > 6 cm: esplorazione chirurgica
- Età riproduttiva con massa < 6 cm: osservazione
- Tutte le pazienti devono effettuare ecografia trans-vaginale iniziale e al follow-up

Paracentesi

- Considerarla nelle pazienti con ascite
- La citologia negativa non esclude il carcinoma ovarico

Valutazione preoperatoria

- Laboratorio: CA 125, emocromo, elettroliti
- Diagnostica per immagini: opzionali RX, TC, RM, pielogramma endovenoso
- Valutazione colon-rettale: colonscopia e enteroclistma di bario
- Stadiazione: chirurgica

STADIAZIONE (FIGO) E SOPRAVVIVENZA DEL CARCINOMA OVARICO EPITELIALE

Stadio (figo)	Localizzazione	Sopravv. a 5 aa (%)
I	Confinato all'ovaio <ul style="list-style-type: none"> • I A – Limitato ad 1 ovaio, no ascite, capsula intatta • I B – Limitato a 2 ovaie, no ascite, capsula intatta • I C – I A o I B con ascite e capsula rotta 	93
II	Estensione pelvica <ul style="list-style-type: none"> • II A – Metastasi ad utero e tube • II B – Estensione ad altri tessuti pelvici • II C – II A o II B con ascite e capsula rotta 	70
III	Impianto peritoneale al di fuori della pelvi, positività retroperitoneale Linfonodi, omento, intestino tenue, metastasi epatiche superficiali <ul style="list-style-type: none"> • III A – Malattia addominale microscopica, no linfonodi • III B – Impianto addominale < 2 cm, linfonodi negativi • III C – Impianto addominale > 2 cm, linfonodi positivi 	37
IV	Metastasi a distanza, diffusione pleurica citologicamente positiva, metastasi parenchimali epatiche	25

MANAGEMENT DEL CARCINOMA OVARICO EPITELIALE

Stadio	Management
Malattia allo stadio precoce	
• Basso rischio (i a, i b)	Stadiazione/ITA/SOB
• Alto rischio (i a, i b grado 2-3, i c)	Stadiazione/ITA/SOB Chemioterapia adiuvante con taxolo + cisplatino
Malattia allo stadio avanzato (II-IV)	Stadiazione/ITA/SOB/ citoriduzione Chemioterapia adiuvante con TAXOLO + CISPLATINO
Tumori border-line	
• Stadio precoce (I)	Stadiazione/ITA/SOB o ovariectomia unilaterale
• Stadio avanzato (II- IV)	Stadiazione/ITA/SOB/ citoriduzione

ITA = *isterectomia totale addominale*; SOB = *salpingo-ovariectomia bilaterale*.

Management

- Iniziale trattamento di tutti gli stadi: stadiazione laparotomica con citoriduzione chirurgica
 - Stadiazione laparotomica: biopsie multiple dal peritoneo, diaframma
 - Chirurgia citoriduttiva: è possibile la resezione di una buona parte di tumore
 - La citoriduzione ottimale (tumore visibile < 1 cm) è associata con una ottima sopravvivenza
- Stadio I C-IV: richiede terapia adiuvante
- Terapia adiuvante:
 - Chemioterapia: composti del platino + taxolo in prima linea
- Tumori border-line
 - Stadiazione laparotomica e chirurgia citoriduttiva
 - Campione estensivo obbligatoriamente per escludere neoplasia invasiva
 - Ovariectomia unilaterale o cistectomia adeguata se confinata all'ovaio

- Sopravvivenza a 5 anni: 80-90%
- Non c'è bisogno del trattamento adiuvante

Tumore ricorrente

- Chirurgia di seconda istanza: affrontata dopo la chirurgia di prima linea e la terapia adiuvante per l'escissione di una recidiva della neoplasia. Prognosi sfavorevole per la sopravvivenza
- Citoriduzione secondaria: considerare in pazienti altamente selezionati con lungo intervallo libero da malattia (> 2 anni) con ricorrenza isolata
- Chemioterapia: tumori sensibili al platino (> 12 mesi di intervallo tra il trattamento iniziale e la ricaduta) ritrattati con composti contenenti platino

COMPLICAZIONI

Ostruzione intestinale

Usualmente secondaria al blocco meccanico dato dalla malattia peritoneale.

Storia ed esame fisico

- Dolore addominale (crampi)
- Nausea e vomito
- Distensione addominale
- Rumori di iperattività intestinale
- Diminuzione dei venti

Diagnosi differenziale

- Ileo: sintomi simili, dolore addominale spesso continuo con rumori intestinali assenti o diminuiti
- L'ischemia intestinale potrebbe essere esclusa
- Presenza di peritonite con tachicardia, febbre e rigidità

Diagnosi

- Rx addominale: anse intestinali dilatate con livelli aerei fluidi. Aria libera sotto al diaframma è un segno di perforazione intestinale
- Enteroclistma al bario: definisce la localizzazione di ostruzioni del colon
- Laboratorio: emocromo, elettroliti

Trattamento

- Idratazione ev e rimpiazzo di elettroliti
- Decompressione: sondino NG
- Antiemetici parenterali
- Emergenze chirurgiche: ischemia intestinale, perforazione, dilatazione > 12 cm
- Resezione/bypass chirurgico considerato nel contesto di aspettativa di vita

Ascite

- Effettuare paracentesi terapeutica per il comfort del paziente

Diffusione pleurica

- Toracentesi o inserimento di un tubo toracico con pleurodiesi per diffusione ricorrente

Follow-up

- Valutare ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi per 3 anni
- CA 125 può essere usato per predire la progressione o la ricorrenza. CA 125 negativo non esclude la ricorrenza
- TC aggiunge validità (45% di falsi negativi)

78. Cancro ovarico non epiteliale

Tumori ovarici non epiteliali spesso secernono un marker tumorale.

TUMORE A CELLULE GERMINALI

Introduzione

- 10% dei cancri ovarici
- Derivati dalle cellule germinali primordiali
- Colpiscono le giovani donne

Storia

- Rapidamente raggiungono una larga massa addomino-pelvica
- Dolore addominale acuto (secondario a torsione, rottura ed emorragia)
- Irregolarità mestruali

Esame fisico

- Esame pelvico: massa annessiale

Valutazione diagnostica

- La diagnosi richiede laparotomia esplorativa
- Laboratorio: hCG, AFP, LDH, emocromo
- Diagnostica per immagini: RX, opzionale TC addominale e pelvica
- Cariotipo (esclude disgenesi gonadica)

Stadio

- Simile al cancro ovarico epiteliale

Patologia

Disgerminoma

- Il più comune tumore maligno delle cellule germinali
- Marker tumorale: LDH
- 5% deriva dalla disgenesi gonadica

Teratoma maturo (cisti dermoide)

- La più comune di tutte le neoplasie ovariche
- Contiene tessuti che derivano da tutti e tre gli strati germinali
- Struma ovarii: variante in cui è presente tessuto tiroideo funzionale
- Elementi maligni raggiungono il 2%

Teratoma immaturo

- Il grado è basato sull'ammontare e sulla differenziazione degli elementi neuroepiteliali

Tumore del seno endodermico

- Corpi di Shiller-Duval: strutture simili ai piccoli glomeruli
- Marker tumorale: AFP

Carcinoma embrionale

- Marker tumorale: hCG, AFP
- Coriocarcinoma
- Marker tumorale: hCG

Tumori a cellule germinali misto**Management** (Tab. 78-1)

- Il trattamento comincia con la stadiazione chirurgica
- La chirurgia dovrebbe essere conservativa per la fertilità delle pazienti che desiderano bambini nel futuro
- Può essere possibile trattamento iniziale e adiuvante

Outcome

- Sopravvivenza a 5 anni:
 - Disgerminoma (90-100%)
 - Teratomi immaturi (70-80%)
 - Tumore del seno endodermico (60-70%)

Tumori stromali e dei cordoni sessuali**Introduzione**

- 5% dei tumori ovarici maligni
- Derivano dai cordoni sessuali ovarici e dal tessuto stromale

Tab. 78-1. Management del cancro ovarico non epiteliale

Tumore delle cellule germinali	
Disgerminoma <ul style="list-style-type: none"> • Stadio precoce (IA o IB) • Stadio avanzato (IC-IV) 	Stadiazione/SOU* Stadiazione/SOU*/ citoriduzione+chemioterapia adiuvante con bleomicina+ etoposide+cisplatino
Altri tumori delle cellule germinali <ul style="list-style-type: none"> • Teratoma immaturo (IA e grado 1) • Tutti gli altri 	Stadiazione/SOU* Stadiazione/SOU*/ citoriduzione+chemioterapia adiuvante con bleomicina+ etoposide+cisplatino
Tumori stromali e dei cordoni sessuali <ul style="list-style-type: none"> • Tumori a cellule della granulosa 	Stadiazione/citoriduzione/ campione endometriale
<ul style="list-style-type: none"> • Tumori cellule Sertoli-Leydig 	Stadiazione/citoriduzione

*SOU = Salpingo-ovariectomia unilaterale.

Tumore a cellule della granulosa

- Principale età alla diagnosi: 52 anni
- Corpi di Call-Exner: rosette con cellule con granuli di caffè nel nucleo
- Marker tumorale: inibina
- Estrogeni secreti: pseudoprecocità sessuale, iperplasia endometriale e carcinoma
- Trattamento: stadiazione laparotomica, chirurgia citoriduttiva, valutazione endometriale
- Sopravvivenza prolungata con comune ricorrenza tardiva

Tumore del Sertoli-Leydig

- Deriva da tessuto di tipo testicolare
- Secerne androgeni: virilizzazione (70-85%)
- Trattamento: stadiazione, se presente malattia localizzata si esegue salpingo-ovariectomia unilaterale. Incerta è la scelta di una terapia adiuvante

79. Neoplasia intraepiteliale cervicale

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) può essere un precursore del cancro cervicale

INTRODUZIONE

CIN (Neoplasia Intraepiteliale della Cervice): cambiamento premaligno delle cellule cervicali epiteliali diagnosticato attraverso la citologia cervicale (Pap-test)

Fattori di rischio

- Infezione da HPV
- Giovane età al primo rapporto, multipli partners sessuali
- Uso tabacco
- Multiparità
- Basso stato socio-economico
- Primo figlio in età precoce
- Immunosoppressione
- Partners maschili ad alto rischio

Screening

- Pap-test
- Inizio: 18 anni o dal momento del primo rapporto sessuale
- Intervallo: annuale (ogni 3 anni se c'è un basso rischio con 2 Pap-test precedenti negativi)
- Cessazione:
 - 65 anni se si ha un normale Pap-test
- Dopo isterectomia
 - si può prendere in considerazione la cessazione
 - Pap-test della cupola vaginale ogni 5 anni
- Citologia su liquido
 - Aumenta il riconoscimento e diminuiscono le cellule squamose atipiche di incerto significato (ASCUS)

- Costo maggiore
- HPV-test

Classificazione

- Basata sul Bethesda system (vedi Tab. 79-1)
- La classificazione basata sul Pap-test determina un più esteso management
- L'HPV test può essere ottenuto dai campioni citologici
- Diagnosi (Fig. 79-1)

Diagnosi

Colposcopia

- Visualizzazione della zona di trasformazione dopo applicazione di acido acetico al 5%
- Identificare: epitelio bianco aceto-reattivo, anomalità vascolari (pattern di mosaico o di puntato)
- Curettage endocervicale e biopsia mirata della portio

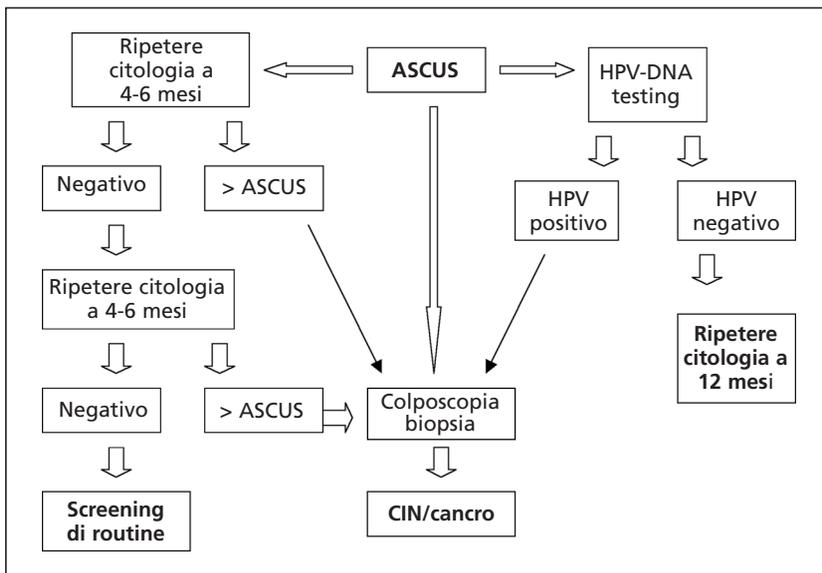


Fig. 79-1. Management per ASCUS.

Tab. 79-1. Classificazione e management delle anomalie citologiche.

Classificazione	Management raccomandato	% di CIN su 2 o 3 biopsie	Popolazione speciale
Cellule squamose atipiche di incerto significato (ASCUS) o cellule ghiandolari atipiche di incerto significato (AGUS)	HPV testing Ripetere citologia Colposcopia immediata	5-17	Postmenopausale: estrogeni vaginali e ripetizione del Pap-test
ASCUS che non esclude una lesione intraepiteliale squamosa di alto grado	Colposcopia immediata	24-94	-
L-SIL o lesione intraepiteliale squamosa di basso grado	Colposcopia immediata	15-30	Postmenopausale: ripetere citologia (6-12 mesi) o HPV- testing (12 mesi) Adolescenti: ripetere citologia (6-12 mesi) o HPV testing (12 mesi)
H-SIL o lesione intraepiteliale squamosa di alto grado	Colposcopia immediata + curettaggio endocervicale	70-75	Gravidanza: evitare curettaggio endocervicale

Conizzazione

- Valutazione più estesa delle anomalie delle cellule cervicali ottenuta attraverso LEEP (loop electro-excision procedure), laser, o chirurgica (conizzazione a lama fredda)

Modalità di trattamento

- Considera per CIN di fare da 1 a 3 biopsie
- Ablazione: crioterapia, laser
- Escissione: LEEP, conizzazione a lama fredda

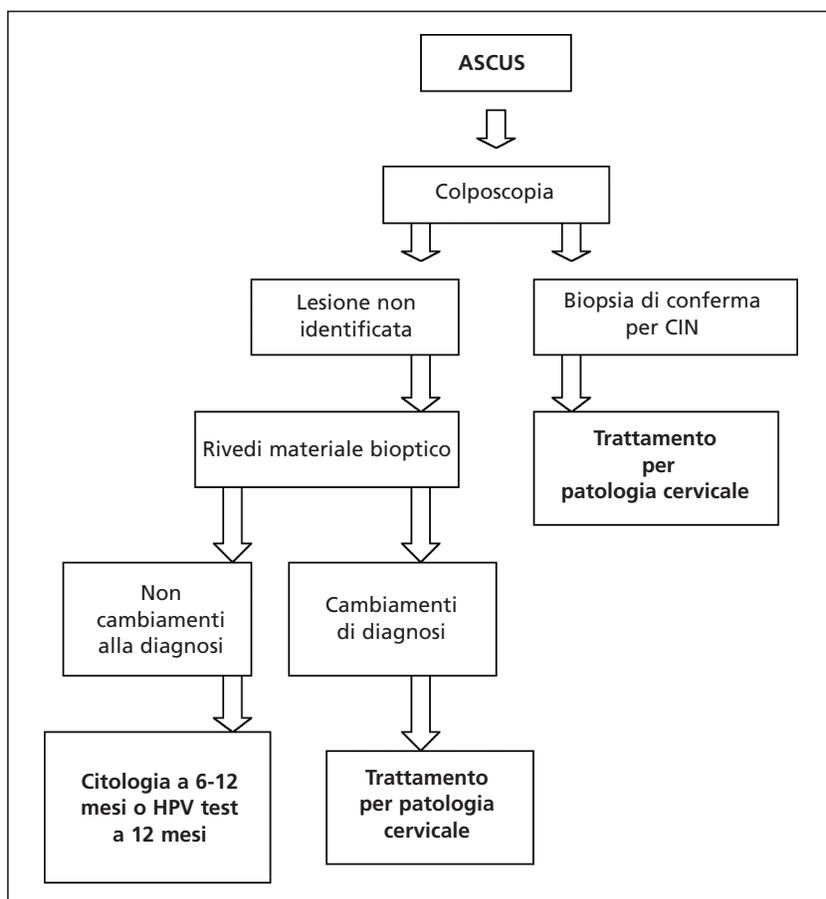


Fig. 79-2. Management per ASCUS che non può escludere H-SIL. H-SIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado.

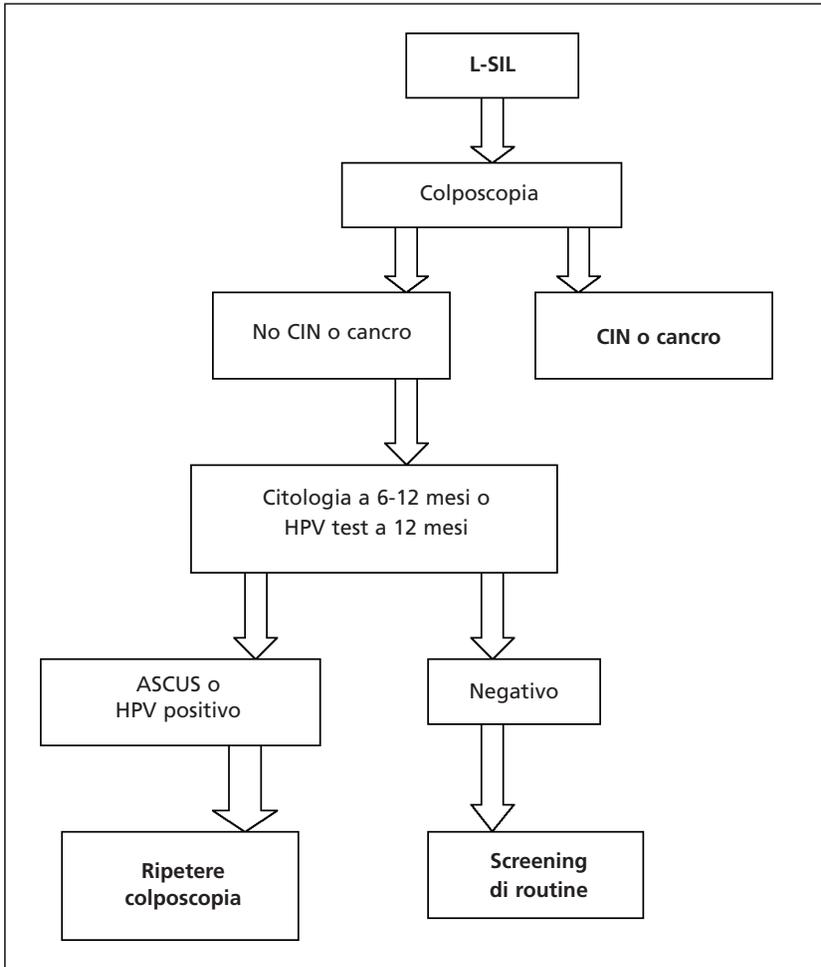


Fig. 79-3. Management per L-SIL. L-SIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado.

80. Cancro cervicale

Il cancro cervicale è il secondo più comune cancro al mondo.

INTRODUZIONE

- 13.000 nuovi casi; 4100 morti nel 2002
- Età di maggiore incidenza: 51 anni

Fattori di rischio

- HPV: trovato nella maggior parte delle neoplasie cervicali
- Genotipi ad alto rischio: HPV 16, 18, 31, 45
- Neoplasia intraepiteliale cervicale
- Altri: fumo (attivo e passivo), partners sessuali multipli, età precoce al primo rapporto, immunosoppressione, basso stato socio-economico

Patologia

- Carcinoma a cellule squamose: 90% dei carcinomi cervicali invasivi
- Adenocarcinoma: spesso deriva dal canale cervicale
- Adenocarcinoma in situ: spesso associato con adenocarcinoma e CIN
- Carcinoma adeno-squamoso: la prognosi può essere peggiore che nel carcinoma squamoso
- Carcinoma a cellule vitree: adenocarcinoma scarsamente differenziato
- Adenocarcinoma villo-ghiandolare: capita nelle giovani donne; buona prognosi
- Carcinoma a piccole cellule: aggressivo, precocemente metastatizzante

Storia

- Spesso si diagnostica nella citologia di donne asintomatiche
- Sanguinamenti vaginali irregolari
- Perdite vaginali
- Dolore pelvico

Esame fisico

- Esame con speculum, bimanuale e retto-vaginale per apprezzare la grandezza del tumore e il coinvolgimento dei parametri
- Palpazione dei linfonodi sopraclavicolari e inguinali

Valutazione diagnostica

- Grossa lesione: biopsia cervicale
- Non grosse lesioni: colposcopia, curettage endocervicale, biopsia mirata
- Malattia microinvasiva: conizzazione
- Diagnostica per immagini: TC opzionale, RM, PET, EV pielogramma, linfangiografia, cistoscopia, proctoscopia

Diffusione

- La maggiore diffusione avviene per contiguità
- Diffusione linfatica: parametrale, linfonodi otturatori, iliaci e paraaortici

Stadiazione

- Stadiazione clinica
- Procedure accettabili di stadiazione: colposcopia, curettage endocervicale, isteroscopia, cistoscopia, proctoscopia, pielogramma EV, raggi X

STADIAZIONE E SOPRAVVIVENZA DEL CARCINOMA CERVICALE

Stadiazione	Sedi anatomiche	Sopravv. a 5 aa (%)
I Confinato alla cervice		
• I A	Lesioni microscopiche (tumore non visibile)	
– IA 1	Invasione stromale < 3 mm e estensione < 7 mm	95
– IA 2	Invasione stromale 3-5 mm e estensione < 7 mm	95
• I B	Clinicamente visibile	80
– IB 1	Lesione visibile < 4 cm	
– IB 2	Lesione visibile > 4 cm	
II Invasione retrouterina senza raggiungere la parete pelvica e 2/3 superiori della vagina		
• II A	2/3 superiori della vagina, non i parametri	66
• II B	Coinvolgimento dei parametri, non parete pelvica	64

III Estensione alla parete pelvica, 1/3 inferiore della vagina e idronefrosi

- | | | |
|---------|--|----|
| • III A | 1/3 inferiore della vagina, non parete pelvica | 33 |
| • III B | Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi | 39 |

IV Diffusione fuori dalla pelvi, vescica e retto

- | | | |
|--------|----------------------------------|----|
| • IV A | Diffusione agli organi adiacenti | 17 |
| • IV B | Diffusione ad organi distanti | 9 |

MANAGEMENT**Management del cancro cervicale****Tumore microinvasivo**

- Stadio IA 1
 1. Conizzazione (se i margini sono positivi o il curettage endocervicale è positivo, ripetere la conizzazione o isterectomia radicale modificata/dissezione linfonodale)
 2. Isterectomia extrafasciale
 3. Radiazioni intracavitarie
 1. Isterectomia radicale modificata condissezione linfonodale
 2. Radiazioni intracavitarie
- Stadio IA 2
 1. Isterectomia radicale modificata condissezione linfonodale
 2. Radiazioni intracavitarie

Tumore allo stadio precoce

- Stadio IB 1/IIA
 1. Isterectomia radicale/LND + terapia adiuvante con radiazioni + cisplatino + 5 fluorouracile (se i linfonodi, il parametrio o i margini sono positivi)
 2. Radiazioni
 1. Radiazioni + cisplatino + 5-fluorouracile
- Stadio IB 2
 1. Radiazioni + cisplatino + 5-fluorouracile

Tumore allo stadio avanzato

- Stadio IIB-IV A
 1. Radiazioni (esterna o brachiterapia) + cisplatino + 5-fluorouracile
- Stadio IVB
 1. Radioterapia palliativa

- Complicazioni all'isterectomia radicale: UTI, DVT, embolia polmonare, fistole, linfociti, ileo, disfunzione vescicale prolungata, linfedema, disfunzione sessuale

Malattia ricorrente

- Recidive locali: radiazioni
- Recidiva pelvica centrale (dopo radiazioni): evisceratio pelvica
- Metastasi a distanza: chemioterapia

Cancro cervicale in gravidanza

- La stadiazione è uguale alle pazienti non gravide
- Pap-test anormale: valutare con colposcopia e biopsia mirata
- Tumore microinvasivo
 - Da valutare con la conizzazione
 - Stadio IA 1: trattamento post-partum
 - Stadio IA 2: trattamento come descritto sotto
 - Tumore microinvasivo diagnosticato nel terzo trimestre: valutare nel post-partum
- Età gestazionale < 24 settimane
 - Chirurgia primaria (stadio IA 2-IIA) o radioterapia (IIB-IVB) al tempo della diagnosi
 - Di solito aborto spontaneo, altrimenti isterectomia
- Età gestazionale > 24 settimane
 - Trattamento dopo il parto
 - Corticosteroidi somministrati prima della nascita e taglio cesareo realizzato al tempo della maturità polmonare

COMPLICAZIONI

Sanguinamenti cervicali

- Iniziale: impacchi vaginali impregnati di solfato ferrico
 - Rimuovere se febbrile
 - Altro: impianto di un anello, embolizzazione di un'arteria uterina
- I sanguinamenti spesso vengono controllati quando comincia la terapia radiante

Uropatia ostruttiva

- Secondaria all'ostruzione tumorale o alla fibrosi da radiazioni
- La funzionalità renale viene valutata attraverso un esame renale

- Iniziale trattamento: cistoscopia con posizionamento retrogrado di uno stent ureterale
- Se lo stent non ha successo: nefrostomia percutanea
- Se non si dimostra una funzionalità renale residua con l'esame renale considerare l'emodialisi

COMPLICAZIONI DA RADIAZIONI

Outcome

Follow-up

- Ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per 3 anni, poi annualmente
- Eseguire Pap-test ad ogni visita

81. Iperplasia endometriale

L'iperplasia endometriale è precursore del cancro endometriale.

INTRODUZIONE

- Usualmente risulta da una non controbilanciata stimolazione estrogenica dell'endometrio
- Se non trattata, può progredire a carcinoma endometriale
- Fattori di rischio: disordini anovulatori, assunzione di estrogeni, tamoxifene, obesità

Storia

- Sanguinamenti vaginali
- Frequentemente asintomatica

Valutazione diagnostica

- Biopsia endometriale: altamente accurata
- Ecografia: valuta lo spessore endometriale
- Spessore endometriale < 5 mm ha un alto valore predittivo negativo
- Dilatazione, curettage e isteroscopia

Patologia

- Iperplasia semplice: dilatazione delle ghiandole senza atipie citologiche; progressione a cancro: 1-5%
- Iperplasia complessa: ghiandole affollate con poco stroma; progressione a cancro: 3-15%
- Iperplasia atipica: iperplasia con atipia cellulare; progressione a cancro: 8-30%

Management (Fig. 81-1)

Medico

- Progestinico: trattamento di scelta. Iniziale trattamento: medrossiprogesterone (Farlutal), 10-20 mg ogni 11-14 giorni al mese

- Effettuare la dilatazione e il curettage prima del trattamento se è stata diagnosticata alla biopsia una iperplasia atipica
- Biopsia endometriale da ripetere ogni 3-6 mesi
- Se l'iperplasia non si risolve, terapia progestinica ad alte dosi: medrosiprogesterone 40-100 mg ogni 11-14 giorni al mese
- Per donne che desiderano una gravidanza: induzione dell'ovulazione (clomifene citrato)

Chirurgico

- Isterectomia
- Se fallisce il trattamento medico e/o se non c'è più desiderio di gravidanze

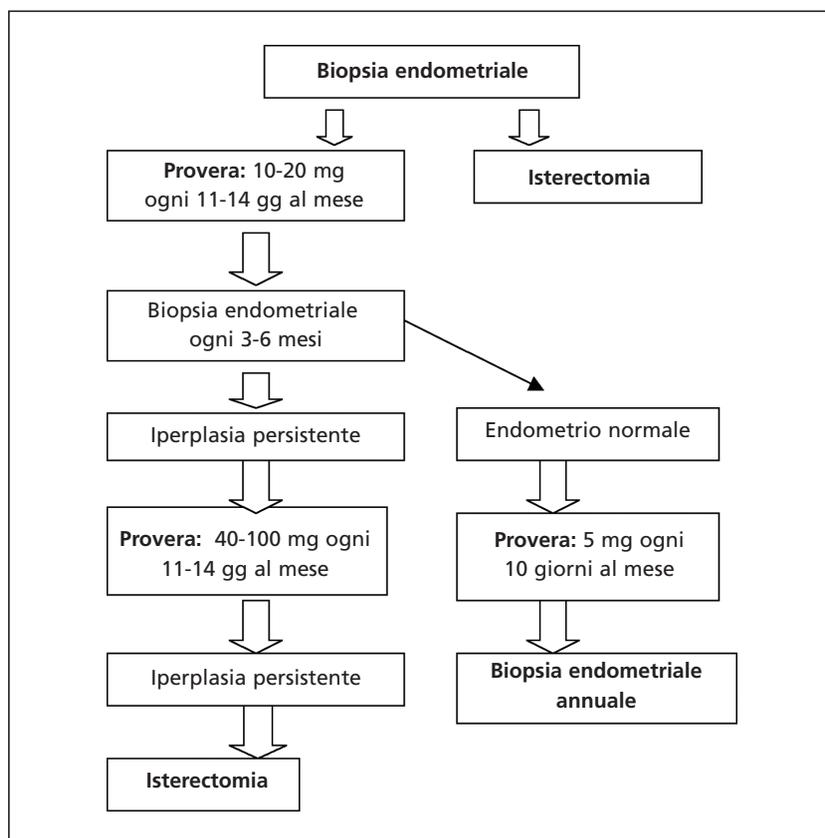


Fig. 81-1. Management dell'iperplasia endometriale.

82. Cancro uterino

INTRODUZIONE

- 95% carcinoma endometriale, 3-5% sono sarcomi uterini
- Età di maggiore incidenza: 61 anni

Carcinoma endometriale

Fattori di rischio

- Estrogeni non controbilanciati: menarca precoce, menopausa tardiva, obesità, disordini anovulatori
- Iperplasia endometriale
- Tamoxifene: aumenta il cancro endometriale, l'iperplasia, la poliposi
- Un campione endometriale di routine non è indicato
- Sindrome del cancro colon-rettale non poliposico ereditario: 20-43% rischio di cancro endometriale. Annualmente un campione endometriale può essere raccomandato

Patologia

- Adenocarcinoma endometriale: 75% dei cancri endometriali
 - Grado: 1 (< 5% solidi), 2 (6-50% solidi), 3 (> 50% solidi)
- Carcinoma sieroso papillare uterino: 5-10% dei carcinomi
 - Aggressivo: invasione profonda, diffusione peritoneale precoce
 - Tutti classificati come lesioni di alto grado
- Carcinoma a cellule chiare: < 5% dei carcinomi endometriali
 - Alto grado, prognosi sfavorevole
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma misto
- Carcinoma indifferenziato

Storia

- Sanguinamenti post-menopausali (90%)
- Piometra o ematometra se è presente stenosi cervicale

Esame fisico

- Esame pelvico e rettovaginale

Valutazione diagnostica

Biopsia endometriale

- Primo passo per valutare i sanguinamenti vaginali anomali
- Sensibilità > 90%
- Se il campione è negativo ma rimane il sospetto di un cancro endometriale: raschiamento frazionato

Pap-test

- Cellule endometriali anormali al Pap-test richiedono una più approfondita valutazione

Dilatazione e raschiamento frazionato della cavità uterina

- Gold standard per la diagnosi
- Isteroscopia per valutare polipi e processi uterini benigni

Ecografia transvaginale

- Valuta lo spessore endometriale
- Cut-off è di 5 mm: sensibilità > 95% per scoprire l'iperplasia endometriale e il cancro
- Sonoisterografia: scoperta di polipi e leiomiomi

Sanguinamenti vaginali post-menopausali

- Valutazione: esame pelvico, Pap-test, campione endometriale, curettage endocervicale
- Estrogeni esogeni e endometriti atrofiche sono le più comuni

Diffusione

- Estensione diretta nel miometrio, poi nella sierosa e nella cavità peritoneale
- Diffusione linfatica: linfonodi pelvici e paraortici

Stadiazione

- Chirurgica

STADIAZIONE E SOPRAVVIVENZA DEL CANCRO ENDOMETRIALE

Stadiazione	Sedi anatomiche	Sopravv. a 5 aa (%)
I		
• IA	Tumore limitato all'endometrio	91
• IB	Invasione < ½ del miometrio	88
• IC	Invasione > ½ del miometrio	81
II		
• IIA	Coinvolgimento dell'ep. ghiandolare endocervicale	77
• IIB	Invasione stromale cervicale	67
III		
• IIIA	Invasione della sierosa e degli annessi o citologia peritoneale positiva	60
• IIIB	Metastasi vaginali	41
• IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici e paraortici	32
IV		
• IVA	Invasione della mucosa vescicale e rettale	20
• IVB	Metastasi a distanza, diffusione addominale, linfonodi inguinali	5

Management**Principi generali**

- Tutte le pazienti sono trattate chirurgicamente in una prima fase
- La terapia adiuvante è raccomandata sulle evidenze chirurgiche
- Linfadenectomia pelvica: realizzata se c'è >50% di invasione miometriale (stadio IC o più alto), estensione cervicale, lesioni di grado 3, tumore >2 cm nel volume e tumori a cellule chiare o sieroso papillare (spesso realizzata in tutte le pazienti)

MANAGEMENT DEL CANCRO ENDOMETRIALE

Tumore allo stadio precoce

- Stadio IA, IB (G1, G2) IR/SOB ± LA
- Stadio IA, IB (G3), IC IR/SOB/LA ± radio su cupola vaginale e pelvi
- Stadio II
 1. IR o modificata/LA ± radio su cupola vaginale e pelvi
 2. Radio pelvica con brachiterapia + adiuvante IR/SOB in 4-6 settimane

Tumore allo stadio avanzato

- Stadio IIIA, IIIC IR/SOB/LA/omentectomia + radio su pelvi e addome
- Stadio IIIB
 1. IR/SOB/LA/omentectomia + radio su pelvi
 2. Radio pelvica con brachiterapia + adiuvante IR/SOB in 4-6 settimane
- Stadio IV Individualizzata (radiazioni, agenti ormonali, chirurgia)

IR = *isterectomia radicale*; SOB = *salpingo-ovariectomia bilaterale*; LA = *linfadenectomia*.

Malattia ricorrente

- Terapia ormonale: agenti progestinici
- Chemioterapia: doxorubicina e cisplatino

Prognosi**Follow-up**

- Ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per 3 anni, poi annualmente
- Eseguire Pap-test ad ogni visita, raggi X annualmente

Terapia di rimpiazzo ormonale

- Non c'è evidenza se la HRT possa aumentare o diminuire la sopravvivenza

83. Sarcoma uterino

INTRODUZIONE

- Fattore di rischio unicamente conosciuto: esposizione a radiazioni pelviche
- Stadiazione simile a quella del carcinoma endometriale

Patologia

- Aggressivo con estensione diretta e precoce metastatizzazione ematogena

Leiomioma

- 30% dei sarcomi uterini
- È più comune nelle donne di età tra 45-55 anni
- Usualmente deriva dalla muscolatura liscia uterina, non preesistente leiomioma
- Presentazione: allargamento rapido della massa uterina, l'accrescimento endometriale è inusuale
- Spesso la diagnosi non viene fatta preoperatoriamente

Sarcoma stromale endometriale

- 15% dei sarcomi uterini
- Sottotipo: noduli stromali benigni, sarcoma stromale di basso grado, sarcoma stromale di alto grado
- La maggior parte coinvolge l'endometrio con sanguinamenti vaginali
- Diagnosi: curettage uterino

Carcinosarcoma

- Conta il 50% dei sarcomi uterini
- Presentazione: larga massa polipoide che invade la cavità uterina e protrude attraverso OUE cervicale
- Diagnosi: curettage uterino

Management

- Iniziale: isterectomia totale addominale con salpingo-ovariectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e paraortica, stadiazione

Terapia adiuvante

- Radioterapia: può diminuire il rischio di recidive. Può garantire un controllo locale e prolungare la sopravvivenza nel carcinosarcoma
- Chemioterapia:
 - Leiomiosarcoma: doxorubicina è più attiva
 - Carcinosarcoma: ifosfamide è più attiva

84. Cancro vulvare

Il cancro vulvare spesso può non essere riconosciuto. Alcune lesioni vulvari sospette dovrebbero essere accertate.

INTRODUZIONE

- 3800 nuovi casi: 800 morti nel 2002
- Età di maggior incidenza: 65 anni

Fattori di rischio

- Neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN)
 - Lesione vulvare preinvasiva classificata come neoplasia intraepiteliale vulvare da I a III in base alla severità
 - Lesioni bianche o rosse, spesso appianate o papulari, potrebbero essere multifocali
 - Diagnosi: colposcopia con biopsia mirata
 - Trattamento: escissione locale estesa, vulvectomia superficiale o laser CO₂
- HPV
- Disordini epiteliali non neoplastici della vulva: lichen sclerosus
- Altri fattori di rischio: partners sessuali multipli, fumo, linfogranuloma venereo e granuloma inguinale

Patologia

- Carcinoma cellulare squamoso: 90% dei carcinomi vulvari
- Melanoma
 - La maggior parte è costituita da donne bianche in età postmenopausale
 - Lesioni: pigmentate, placche o noduli
 - Sottotipi istologici: diffusione superficiale, nodulare e lentiginoso
- Malattia di Paget della vulva
 - Cellule ghiandolari maligne che derivano dall'epidermide
 - La maggior parte è costituita da donne bianche in età postmenopausale
 - Lesioni: sono rosse, eczematose, chiazze sottilmente demarcate
 - 4-8% sono associate ad adenocarcinoma vulvare invasivo

- 30% sviluppa un sincrono tumore gastrointestinale, genito-urinario o della mammella
- Trattamento: escissione locale
- Aumentato rischio di adenocarcinoma vulvare sottostante ed altre sincrone neoplasie primarie
- Carcinoma della ghiandola del Bartolini: 5% dei tumori maligni
- Carcinoma a cellule basali
 - Origina come ulcera
 - Localmente aggressivo ma le metastasi sono rare
- Sarcoma: raro

Storia

- Prurito vulvare
- Disuria
- Perdite vaginali
- Sanguinamenti vaginali

Esame fisico

- Noduli vulvari, ulcere e placche
- Palpazione linfonodale
- Esame pelvico

Valutazione diagnostica

- Biopsia vulvare
- Cistoscopia, proctoscopia

Diffusione

- Più comunemente per estensione diretta
- Coinvolgimento linfatico: prima ai linfonodi inguinali, poi ai linfonodi femorali
- 25% dei pazienti con coinvolgimento dei linfonodi inguinali ha una diffusione a livello dei linfonodi pelvici

Stadiazione

- Chirurgica
- La stadiazione del melanoma è basata sul livello o la profondità di invasione

STADIAZIONE E SOPRAVVIVENZA DEL CANCRO VULVARE NON MELANOMATOSO

Stadiazione	Sedi anatomiche	Sopravv. a 5 aa (%)
I	Tumore < 2 cm di diametro, confinato alla vulva, linfonodi negativi <ul style="list-style-type: none"> • IA Invasione stromale < 1 mm • IB Invasione stromale > 1 mm 	98
II	Tumore > 2 cm di diametro, confinato alla vulva, linfonodi negativi	85
II	Tumore di ogni dimensione con diffusione alla bassa uretra e alla vagina, all'ano, o metastasi ai linfonodi	74
IV	<ul style="list-style-type: none"> • IVA Tumore che invade la mucosa vescicale, la mucosa rettale, osso pelvico, i linfonodi inguinali bilaterali • IVB Metastasi a distanza 	31

STADIAZIONE DEL MELANOMA VULVARE

Stadio	Infiltrazione	
I Intraepiteliale	Intraepiteliale	< 0,76
II Intradermico papillare ghiandolare	< 1 mm dallo strato ghiandolare	0,76-1,50
III Ripieno di papille dermiche	1,1-2 mm dallo strato ghiandolare	1,51-2,25
IV Intradermico reticolare	> 2 mm dallo strato ghiandolare	2,26-3,0
V Grasso sottocutaneo	Grasso sottocutaneo	< 3,0

Management

Lesione primaria

- Vulvectomia radicale o escissione radicale locale (2 cm di tessuto apparentemente sano)
- Lesioni estese possono avere bisogno di lembi romboidali o innesti miocutanei per chiudere la zona escissa

Linfonodi inguinali

- La dissezione dei linfonodi inguinali può essere omessa se l'invasione è < 1 mm
- I tumori < 2 cm nel diametro e > 2 cm dalla linea di mezzo possono sottostare ad una dissezione inguinale unilaterale
- Tutti gli altri pazienti: linfadenectomia inguino-femorale bilaterale
- Mappaggio del linfonodo sentinella è sotto studio

Terapia adiuvante

- Linfonodi inguinali positivi: irradiazione pelvica e inguinale
- Margini positivi, coinvolgimento dello spazio linfovascolare: considerare la radioterapia

Tumore avanzato

- Considerare la radioterapia pre-operatoria, seguita da una escissione radicale

Tumore recidivante

- Recidiva locale: radioterapia o resezione chirurgica
- Metastasi a distanza: chemioterapia

Melanoma vulvare

- Escissione locale radicale < 1 mm di invasione
- Altre lesioni: vulvectomia radicale con dissezione dei linfonodi inguinali bilaterale (il più appropriato è il trattamento più conservativo)
- Terapia adiuvante: interferone alfa-2b (sotto studio)

Complicazioni

Linfedema

- Deriva dalla rimozione di canali linfatici normali
- Trattamento iniziale: terapia fisica con esercizi di elevazione delle

estremità

- Indumenti a compressione
- I diuretici sono poco efficaci

Follow-up

- Ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per 3 anni, poi annualmente
- Esame vulvare con acido acetico e colposcopia
- Pap-test e esame pelvico annualmente

85. Tumore trofoblastico gestazionale

Il tumore trofoblastico gestazionale è altamente curabile se riconosciuto precocemente.

INTRODUZIONE

- La neoplasia trofoblastica gestazionale: tumori che derivano dal corion placentare
- Presentazione:
 - Mola idatiforme (gravidanza molare)
 - Neoplasia trofoblastica gestazionale

MOLA IDATIFORME

Patologia

CARATTERISTICHE DELLA MOLA IDATIFORME COMPLETA E PARZIALE

Tipi	Mola completa	Mola parziale
Cariotipo	46 XX, 46 XY	69 XXY, 69 XYY
Tessuto fetale	Nessuno	Presente
Accrescimento dei villi coriali	Diffuso	Focale
Iperplasia trofoblastica	Diffuso	Focale

Caratteristiche cliniche

- Sanguinamenti vaginali (95%)
- Eccessivo volume uterino (50%)
- Cisti teco-luteinica (50%)

- Preeclampsia (27%)
- Iperemesi gravidica (26%)
- Ipertiroidismo (75%)
- Embolizzazione trofoblastica (2%)
- Mola parziale, presente come aborto mancato o incompleto

Valutazione diagnostica

- Ecografia: pattern a tempesta di neve
- Laboratorio: beta-hCG quantitativa, emocromo, TSH, elettroliti

Management

- Curettage – aspirazione. L'ossitocina dovrebbe essere cominciata prima dell'evacuazione (sanguinamenti potrebbero essere abbondanti)
- L'isterectomia potrebbe essere appropriata se la donna non vuole più figli

Risultati

Prognosi

- Mola completa: 15% localmente invasiva, 4% metastatica
- Mola parziale: 2-4% localmente invasiva

Caratteristiche ad alto rischio

- hCG > 100.000, eccessivo ingrandimento uterino, cisti teco-luteinica > 6 cm

Follow-up

- hCG settimanalmente fino ad un valore di normalità per 3 settimane consecutive, poi mensilmente con un valore normale per 6 mesi
- Provvedere ad una contraccezione ormonale

NEOPLASIA TROFOBLASTICA GESTAZIONALE PERSISTENTE

Introduzione

- Origina dopo una gravidanza molare, una gravidanza normale, un aborto
- Localmente invasiva o metastatica
- Patologia:
 - Mola invasiva: villi idropici che invadono il miometrio
 - Coriocarcinoma: citotrofoblasto proliferante e sinciziotrofoblasto, no villi coriali presenti
 - Tumore trofoblastico placentare: trofoblasto intermedio che invade il miometrio

85. Tumore trofoblastico gestazionale

283

- Relativamente resistente alla chemioterapia
- hCG spesso normale, ormone lattogeno placentare umano elevato
- Trattamento: isterectomia

Storia

- Sanguinamenti vaginali, tosse, emottisi, dolore al quadrante superiore destro

Valutazione diagnostica

- Metastasi: polmonare (80%), vagina (30%), fegato (10%), SNC (10%)
- Laboratorio: hCG, test di funzionalità epatica, emocromo con formula, TSH, elettroliti
- Diagnostica per immagini: ecografia pelvica, TC cranica, toracica e addominale

Stadiazione

- Sistema di punteggio prognostico OMS: alto rischio (punteggio > 8), rischio medio (punteggio 5-7), basso rischio (punteggio < 4)

SISTEMA DI PUNTEGGIO PROGNOSTICO OMS

	0	1	2	4
Età	< 39	> 39	-	-
Gravidanza precedente	Mola idatiforme	Aborto	Termine	-
Intervallo tra la fine della gravidanza precedente e l'inizio della chemioterapia (mesi)	< 4	4-6	7-12	> 12
Gonadotropina corionica umana	< 10 ³	10 ³ -10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	> 10 ⁵
Gruppo ABO	-	O o A	B o AB	-
Dimensioni del tumore (cm)	< 3	3-5	> 5	-
Sito di metastasi	-	Milza,	GE, rene	Cervello fegato
Numero di metastasi	-	1-3	4-8	> 8
Chemioterapia prioritaria	-	-	1 farmaco	> 2 farmaci

- Sistema di stadiazione clinica: basata sui fattori di prognosi

STADIAZIONE CLINICA PER TUMORE TROFOBLASTICO GESTAZIONALE

Prognosi buona	Prognosi infausta
1. hCG pretrattamento < 40.000 mIU/mL	1. hCG pretrattamento > 40.000 mIU/mL
2. Chemioterapia primaria	2. Mancanza di chemioterapia primaria
3. Durata corta (< 4 mesi)	3. Durata lunga (> 4 mesi)
	4. Metastasi al cervello, fegato
	5. Antecedente gravidanza a termine

- Stadiazione FIGO
 - Stadio I: confinato all'utero
 - Stadio II: metastasi pelviche e vaginali
 - Stadio III: metastasi polmonari
 - Stadio IV: metastasi a distanza

Management

MANAGEMENT DEL TUMORE TROFOBLASTICO GESTAZIONALE

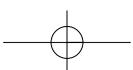
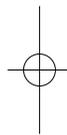
Stadio I	Singolo agente chemioterapico
Stadio II, III	
• Basso rischio	– Singolo agente chemioterapico
• Alto rischio	– Combinazione chemioterapia
Stadio IV	Combinazione chemioterapica
Singolo agente chemioterapico	Methotrexate, actinomicina D se resistente
Combinazione chemioterapica	Etoposide/methotrexate/ actinomicina D/ciclofosfamide/ vincristina

Risultati**Prognosi**

- Sopravvivenza: non metastatico (100%), malattia a prognosi infausta (85-90%)
- La gravidanza molare ricorre nel 1-1,5% delle successive gravidanze

Follow-up

- hCG settimanalmente fino a valori normali per 3 settimane consecutive, poi mensilmente fino a valori normali per 12 mesi (24 mesi se il tumore era allo stadio IV)



Cure intensive

INTRODUZIONE

- La pressione di cuneo della arteria polmonare è una misura del precarico del ventricolo sinistro
- Ottenere dal posizionamento del catetere di Swan-Ganz
- I normali parametri emodinamici sono mostrati in Tabella A-1

Tab. A-1. Normali parametri emodinamici.

Parametro	Formula	Valore normale
Pressione arteriosa media	Pressione sistolica arteriosa + (2 x pressione diastolica)/3	70-100 mmHg
Pressione arteriosa polmonare		15 < 30/5-13 mmHg
Pressione venosa centrale		5-10 mmHg
Pressione capillare polmonare		2-12 mmHg
Volume shock		60-120 mL/contrazione
Gittata cardiaca	Volume shock x frequenza cardiaca	3-7 L/min
Indice cardiaco	Gittata cardiaca/ superficie corporea	2,5-4,5 L/min/m ²
Resistenze vascolari sistemiche		800-122 dyn/sec/cm ⁵
Resistenza vascolari polmonari		120-250 dyn/sec/cm ⁵

B - APPENDICE

Terapia con emoderivati

Tab. B-1. Terapia con emoderivati.

Componente	Volume	Contenuto	Effetto
Emazie concentrate	200-250 mL	Eritrociti	Incremento Hb 1 g/dL e Hct 1-3% e Hct 1-3%
Piastrine	40 mL	Piastrine	Incremento conta piastrinica 5000-10.000/mm ³
Plasma fresco congelato	200-250 mL	Fattori della coagulazione	Incremento fattori della coagulazione del 2-3%
Crioprecipitato	10-15 mL	Fattore VIII, XIII, fattore di von Willebrand, fibrinogeno	Incremento fibrinogeno di 150 mg/U

Disordini dell'equilibrio acido-base

INTRODUZIONE

- Acidosi: riduzione bicarbonato (HCO_3^-) o incremento dell'anidride carbonica (pCO_2).
- Alcalosi: incremento HCO_3^- o riduzione pCO_2 .
- Le risposte primarie e compensatorie sono mostrate in Tabella C-1
- La diagnosi differenziale è mostrata nella Tabella C-2

Management

Acidosi metabolica

- Trattare la causa sottostante
- Se $\text{pH} < 7,20$, considerare la somministrazione parenterale di carbonato di sodio

Alcalosi metabolica

- Trattare la causa sottostante
- Più comunemente causato da vomito o uso di diuretici
- Correggere ipovolemia, ipokaliemia, ipomagnesemia

Acidosi respiratoria

- Trattare la causa sottostante
- Usualmente secondaria a ipoventilazione
- Può essere richiesta assistenza ventilatoria

Alcalosi respiratoria

- Secondaria a iperventilazione

Tab. C-1. Risposte primaria e compensatoria dei disordini acido-base.

Approccio all'emogasanalisi

1. Esaminare il pH: acidosi o alcalosi
1. Esaminare $[\text{HCO}_3^-]$. Nei disordini metabolici primari si muove nella stessa direzione del pH
Esaminare pCO_2 . nei disordini primari respiratori si muove nella direzione opposta del pH
2. C'è adeguata compensazione?
3. Se è presente acidosi metabolica, calcolare il gap anionico
Gap anionico = $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$
Normale gap anionico è 10-14

Acidosi metabolica	$[\text{HCO}_3^-]$	pCO_2 di 1,0-1,3 mmHg per ogni 1 mmol/L $[\text{HCO}_3^-]$ pCO_2 dovrebbe essere uguale di almeno 2 cifre di $\text{pH} \times 100$
Alcalosi metabolica	$[\text{HCO}_3^-]$	pCO_2 0,6-0,7 mmHg per ogni 1 mmol/L $[\text{HCO}_3^-]$
Acidosi respiratoria	pCO_2	
Acuta		$[\text{HCO}_3^-]$ 1 mmol/L per ogni 10 mmHg pCO_2
Cronica		$[\text{HCO}_3^-]$ 3,0-3,5 mmol/L per ogni 10 mmHg pCO_2
Alcalosi respiratoria	pCO_2	
Acuta		$[\text{HCO}_3^-]$ 2 mmol/L per ogni 10 mmHg pCO_2
Cronica		$[\text{HCO}_3^-]$ 4-5 mmol/L per ogni 10 mmHg pCO_2 (pH usualmente nel range di normalità)

Tab. C-2. Diagnosi di acidosi metabolica.

Acidosi metabolica	<p>Aumento del gap anionico</p> <ul style="list-style-type: none"> Uremia Chetoacidosi (diabete, etanolo) Salicilati Glicoletilene Acidosi lattica Metanolo Paraaldeide <p>Normale gap anionico</p> <ul style="list-style-type: none"> Perdita gastrointestinale (diarrea, diversione urinaria) <p>Acido esogeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Acidosi tubulare prossimale renale (tipo 2) Acidosi ipercaliemica tubulare renale (tipo 4) Farmaci (diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, FANS) Insufficienza renale Rapida infusione salina Classica acidosi tubulare renale (tipo 1)
Alcalosi metabolica	<p>Responsiva ai clorati (cloro urinario < 10 mmol/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinale (vomito, fibrosi cistica) Renale (diuretici, stato ipercapnico, anioni non riassorbibili) Alcali esogeni (antiacidi, trasfusioni massive) Contrazione dell'alcalosi <p>Non responsiva ai clorati (cloro urinario > 10 mmol/L)</p> <ul style="list-style-type: none"> Deplezione di potassio o magnesio Sindrome di Bartter Ipercalcemia Ipertensiva (aldosteronismo primario, sindrome di Cushing, mineralcorticosterodi esogeni, pseudoiperaldosteronismo)

Continua

Tab. C-2 (Continuazione). Diagnosi di acidosi metabolica.

Acidosi respiratoria	Depressione respiratoria centrale (farmaci, apnea nel sonno, obesità, malattie del SNC) Ostruzione delle vie aeree (corpo estraneo, broncospasmo) Malattie neuromuscolari (polio, cifoscoliosi, miastenia) Malattie parenchimali polmonari (pneumo torace, polmonite, edema, malattie polmonari interstiziali)
Alcalosi respiratoria	Stimolazione centrale (ansia, dolore, trauma cranico, accidente cerebrovascolare, febbre, salicilati, tiroxina, progesterone) Ipossiemia Irritazione delle vie aeree Embolia polmonare Insufficienza epatica Gravidanza Ipertiroidismo

D - APPENDICE

Elettroliti

SOLUZIONI ELETTROLITICHE

Soluzioni	Osmolalità (mOsm/Kg)	Glucosio (g/L)	Sodio (mmol/L)	Cloro (mmol/L)
Glucosata 5%	278	50	0	0
Glucosata 10%	556	100	0	0
Glucosata 20%	2778	500	0	0
Fisiologica 0,45%	154	–	77	77
Fisiologica 0,9%	308	–	154	154
Fisiologica 3%	1026	–	513	513
Ringer lattato	274	–	130	109

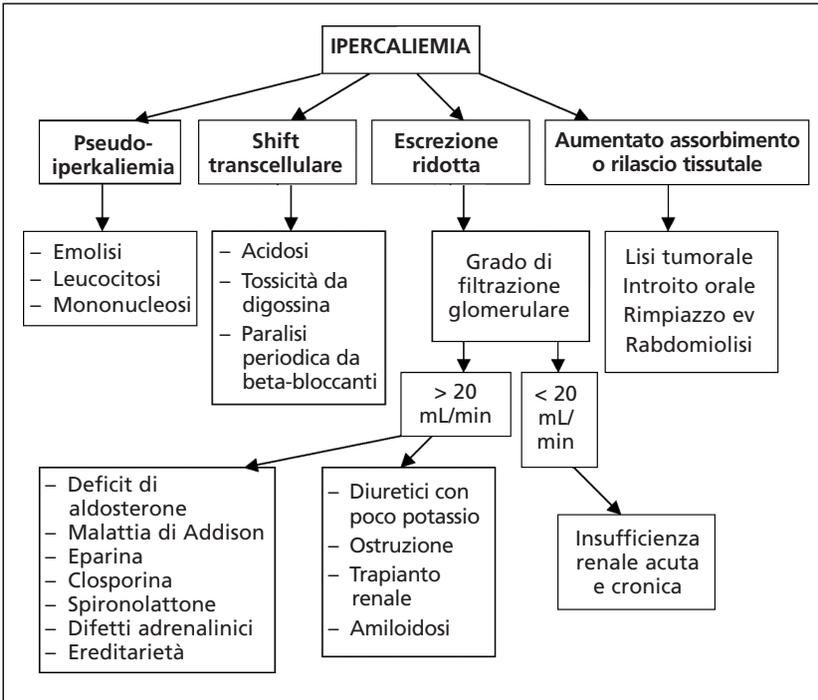
Potassio

Ipocaliemia

- Potassio < 3,5 mmol/L
- Manifestazioni: debolezza, mialgie, aritmie
- Diagnosi differenziale: diminuito introito, aumentato trasporto trans-cellulare, perdite renali o non renali
- Management: reintegro orale o parenterale
 - 10 mEq di KCl può aumentare il potassio sierico di 0,05-0,1 mEq/L
 - reintegro ev dovrebbe non eccedere i 20 mmol/ora

Ipercaliemia

- Potassio > 5 mEq/L
- Manifestazioni: cambiamenti ECG (picchi di onde T, prolungato intervallo PR, complesso QRS larghi), fibrillazione ventricolare, asistolia
- Diagnosi differenziale
- Management: terapia di emergenza se ci sono cambiamenti dell'ECG

DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELL'IPERCALIEMIA

E - APPENDICE

Valori di laboratorio di riferimento

Nelle Tabelle D-1 e D-2 sono elencati i valori di riferimento dei dati di laboratorio più comunemente usati.

Tab. E-1. Biochimica sierica.

Aminotransferasi	
ALT	7-53 UI/L
AST	11-47 UI/L
Albumina	3,6-5,0 g/dl
Emogas	
pH	7,35-7,45
pCO ₂	80-105 nmHg
pO ₂	35-34 mmHg
Calcio	
Totale	8,6-10,3 mg/dl
Ionizzato	4,5-5,1 mg/dl
Ferritina	10-283 ng/ml
Hb A1C	4,0-6,0%
Sideremia (donne)	30-160 mg/dl
Folati	
Plasma	3,1-12,4 ng/ml
Eritrociti	186-645 ng/ml
Capacità legante il ferro	220-420 mg/dl
Troponina I	
Normale	< 0,6 ng/ml
Indeterminata	0,7-1,4 ng/ml
Anormale	> 1,5 ng/ml
Lattato	0,7-2,1 mmol/L
Acido urico	3-8 mg/dl
Saturazione transferrina	20-50%

Tab. E-2. Livelli sierici ormonali.

ACTH (a digiuno, ore 8,00)	< 60 pg/ml
Cortisolo (plasma, al mattino)	6-30 mg/dl
FSH	
Follicolare	4-13 UI/L
Luteale	2-13 UI/L
Metà ciclo	5-22 UI/L
Postmenopausale	20-138 UI/L
GH (a digiuno)	< 10 ng/ml
17-idrossi progesterone	
Follicolare	< 80 ng/dl
Luteale	< 235 ng/dl
Postmenopausale	< 51 ng/dl
Insulina (a digiuno)	3-15 mU/L
LH	
Follicolare	1-18 UI/L
Luteale	< 20 UI/L
Metà ciclo	24-105 UI/L
Postmenopausale	15-62 UI/L
Prolattina	1,4-24,2 ng/ml
Progesterone	
Follicolare	0,1-1,5 ng/ml
Luteale	2,5-28,0 ng/ml
Primo trimestre	10-47 ng/ml
Terzo trimestre	55-255 ng/ml
Postmenopausale	< 0,5 ng/ml
Testosterone	
Totale	6-86 ng/dl
Libero	0,3-1,9 ng/dl
Tiroxina	4,5-12,0 mg/dl
Totale	
Libera	0,7-1,8 ng/dl
TSH	0,35-5,50 mU/ml

F - APPENDICE

Tavole di ecografia

Tab. F-1. Epoca mestruale in base alla lunghezza vertice-sacro.

CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA	CRL	MA
0,2	5,7	2,2	8,9	4,2	11,1	6,2	12,6	8,2	14,2	10,2	16,1
0,3	5,9	2,3	9,0	4,3	11,2	6,3	12,7	8,3	14,2	10,3	16,2
0,4	6,1	2,4	9,1	4,4	11,2	6,4	12,8	8,4	14,3	10,4	16,3
0,5	6,2	2,5	9,2	4,5	11,3	6,5	12,8	8,5	14,4	10,5	16,4
0,6	6,4	2,6	9,4	4,6	11,4	6,6	12,9	8,6	14,5	10,6	16,5
0,7	6,6	2,7	9,5	4,7	11,5	6,7	13,0	8,7	14,6	10,7	16,6
0,8	6,7	2,8	9,6	4,8	11,6	6,8	13,1	8,8	14,7	10,8	16,7
0,9	6,9	2,9	9,7	4,9	11,7	6,9	13,1	8,9	14,8	10,9	16,8
1,0	7,2	3,0	9,9	5,0	11,7	7,0	13,2	9,0	14,9	11,0	16,9
1,1	7,2	3,1	10,0	5,1	11,8	7,1	13,3	9,1	15,0	11,1	17,0
1,2	7,4	3,2	10,1	5,2	11,9	7,2	13,4	9,2	15,1	11,2	17,1
1,3	7,5	3,3	10,2	5,3	12,0	7,3	13,4	9,3	15,2	11,3	17,2
1,4	7,7	3,4	10,3	5,4	12,0	7,4	13,5	9,4	15,3	11,4	17,3
1,5	7,9	3,5	10,4	5,5	12,1	7,5	13,6	9,5	15,3	11,5	17,4
1,6	8,0	3,6	10,5	5,6	12,2	7,6	13,7	9,6	15,4	11,6	17,5
1,7	8,1	3,7	10,6	5,7	12,3	7,7	13,8	9,7	15,5	11,7	17,6
1,8	8,3	3,8	10,7	5,8	12,3	7,8	13,8	9,8	15,6	11,8	17,7
1,9	8,4	3,9	10,8	5,9	12,4	7,9	13,9	9,9	15,7	11,9	17,8
2,0	8,6	4,0	10,9	6,0	12,5	8,0	14,0	10,0	15,9	12,0	17,9
2,1	8,7	4,1	11,0	6,1	12,6	8,1	14,1	10,1	16,0	12,1	18,0

CRL, lunghezza vertice-sacro; MA, età mestruale (sett.). Adattata da Hadlock et al. Radiology 1992; 182: 501-550.

Tab. F-2. Range di riferimento dell'ormone hCG in gravidanza.

Età mestruale (sett.)	Range di riferimento hCG (mUI/ml)
Donne non gravide	< 5
3-4	9-130
4-5	75-2600
5-6	850-20.800
6-7	4000-100.200
7-12	11.500-289.000
12-16	18.300-137.000
16-29	1400-53.000
29-41	940-60.000

Tab. F-3. Predizione epoca gestazionale (sett.) in base a misurazioni della circonferenza cranica.

Circonferenza cranica	Epoca gestazionale (sett.)	Circonferenza cranica	Epoca gestazionale (sett.)
8,5	13,7	22,5	24,4
9,0	14,0	23,0	24,9
9,5	14,3	23,5	25,4
10,0	14,6	24,0	25,9
10,5	15,0	24,5	26,4
11,0	15,3	25,0	26,9
11,5	15,6	25,5	27,5
12,0	15,9	26,0	28,6
12,5	16,3	26,5	28,6
13,0	16,6	27,0	29,2
13,5	17,0	27,5	29,8
14,0	17,3	28,0	30,3
14,5	17,7	28,5	31,0
15,0	18,1	29,0	31,6
15,5	18,4	29,5	32,2
16,0	18,8	30,0	32,8
16,5	19,2	30,5	33,5
17,0	19,6	31,0	34,2
17,5	20,0	31,5	34,9
18,0	20,4	32,0	35,5
18,5	20,8	32,5	36,3
19,0	21,2	33,0	37,0
19,5	21,6	33,5	37,7
20,0	22,1	34,0	38,5
20,5	22,5	34,5	39,2
21,0	23,0	35,0	40,0
21,5	23,4	35,5	40,8
22,0	23,9	36,0	41,6

Adattata da Hadlock et al. AJR Am J Roentgenol 1982; 138: 649.

Tab. F-4. Predizione epoca gestazionale (sett.) in base alla circonferenza addominale.

Circonferenza addominale	Epoca gestazionale (sett.)	Circonferenza addominale	Epoca gestazionale (sett.)
10,0	15,6	23,5	27,7
10,5	16,1	24,0	28,2
11,0	16,5	24,5	28,7
11,5	16,9	52,0	29,2
12,0	17,3	25,5	29,7
12,5	17,8	26,0	30,1
13,0	18,2	26,5	30,6
13,5	18,6	27,0	31,1
14,0	19,1	27,5	31,6
14,5	19,5	28,0	32,1
15,0	20,0	28,5	32,6
15,5	20,4	29,0	33,1
16,0	20,8	29,5	33,6
16,5	21,3	30,0	34,1
17,0	21,7	30,5	34,6
17,5	22,2	31,0	35,1
18,0	22,6	31,5	35,6
18,5	23,1	32,0	36,1
19,0	23,6	32,5	36,6
19,5	24,0	33,0	37,1
20,0	24,5	33,5	37,6
20,5	24,9	34,0	38,1
21,0	25,4	34,5	38,7
21,5	25,9	35,0	39,2
22,0	26,3	35,5	39,7
22,5	26,8	36,0	40,2
23,0	27,3		

Adattata da Hadlock et al. AJR Am J Roentgenol 1982; 139: 367.

Tab. F-5. Predizione epoca gestazionale (sett.) in base alla lunghezza del femore.

Lunghezza del femore	Epoca gestazionale (sett.)	Lunghezza del femore	Epoca gestazionale (sett.)
1,0	12,8	4,5	24,5
1,1	13,1	4,6	24,9
1,2	13,4	4,7	25,3
1,3	13,6	4,8	25,7
1,4	13,9	4,9	26,1
1,5	14,2	5,0	26,5
1,6	14,5	5,1	27,0
1,7	14,8	5,2	27,4
1,8	15,1	5,3	27,8
1,9	15,4	5,4	28,2
2,0	15,7	5,5	28,7
2,1	16,0	5,6	29,1
2,2	16,3	5,7	29,6
2,3	16,6	5,8	30,0
2,4	16,9	5,9	30,8
2,5	17,2	6,0	30,9
2,6	17,6	6,1	31,4
2,7	17,9	6,2	31,9
2,8	18,2	6,3	32,3
2,9	19,6	6,4	32,8
3,0	18,9	6,5	33,3
3,1	19,2	6,6	33,8
3,2	19,6	6,7	34,2
3,3	19,9	6,8	34,7
3,4	20,3	6,9	35,2
3,5	20,7	7,0	35,7
3,6	21,0	7,1	36,2
3,7	21,4	7,2	36,7
3,8	21,8	7,3	37,2
3,9	22,1	7,4	37,7
4,0	22,5	7,5	38,3
4,1	22,9	7,6	38,8
4,2	23,3	7,7	39,3
4,3	23,7	7,8	39,8
4,4	24,1	7,9	40,4

Adattata da Hadlock et al. AJR Am J Roentgenol 1982; 138: 875.

G - APPENDICE

Anticoagulazione

Tab. G-1. Normogramma dell'eparina.

Bolo iniziale	60 U/kg (max 5000 U)	
Frequenza infusione iniziale	14 U/kg/h	
Regolazione PTT 6 ore dopo il bolo		
PTT 45-70	Nessuna	Nessun cambiamento
PTT 71-80	Nessuna	Ridurre 1 U/kg/h
PTT 81-90	Attendere 30 minuti	Ridurre 2 U/kg/h
PTT > 90	Attendere 1 ora	Ridurre 3 U/kg/h

Regolare il PTT 6 ore dopo ogni modificazione nella frequenza di infusione. Dopo che 2 consecutivi PTT risultano terapeutici (45-70 sec.) regolare PTT.

Tab. G-2. Trattamento del sanguinamento warfarin-indotto.

INR > 5; no sanguinamento	Mantenere warfarin Ricerca sanguinamento occulto Valutare interazioni farmacologiche Seguire INR
INR 7-10; no sanguinamento	Vitamina K, 1-2,5 mg per os Documentare caduta nell'INR (entro 24 ore dalla somministrazione vitamina K) Ridosare vitamina K se INR rimane alto
INR > 10; no sanguinamento	Ricoverare paziente Vitamina K (3 mg sc) Seguire INR ogni 6-8 ore e ripetere somministrazione vitamina K secondo necessità
Sanguinamento minore	Mantenere warfarin Vitamina K (1-5 mg sc) Seguire INR ogni 6-24 ore e ripetere somministrazione vitamina K Se sanguinamento incontrollato, trattare come sanguinamento maggiore
Sanguinamento maggiore	Ricoverare paziente Mantenere warfarin Vitamina K 10 mg sc o 10 mg ev ogni 30 minuti e sangue fresco congelato Seguire INR ogni 6-24 ore e ripetere vitamina K sino alla normalizzazione dell'INR Controllare sanguinamento

Tab. G-3. Condizioni che richiedono modificazioni di dosaggio della profilassi eparinica in gravidanza.

Valvole cardiache artificiali
 Deficit antitrombina III
 Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
 Storia di malattia reumatica cardiaca con fibrillazione atriale
 Mutazione omozigote del fattore V Leiden
 Omozigosi protrombina G20210A
 Tromboembolismo ricorrente

Tab. G-4. Profilassi con eparina a basse dosi e dosi utilizzate in gravidanza.

Eparina non frazionata a basse dosi	
Primo trimestre	5000-7000 U ogni 12 ore
Secondo trimestre	7500-10.000 U ogni 12 ore
Terzo trimestre	10.000 U ogni 12 ore (senza PTT elevato)
Eparina non frazionata a basse dosi	5000-10.000 U ogni 12 ore
Dose aggiustata (profilassi con eparina non frazionata)	> 10.000 U 2-3/die per raggiungere PTT 1,5-2,5
LMWH profilassi a basse dosi	Dalteparina 5000 U 1-2/die Enoxaparina 40 mg 1-2/die
LMWH profilassi dose-aggiustata	Dalteparina 5000-10.000 U ogni 12 ore Enoxaparina 30-80 mg ogni 12 ore
LMWH	Eparina a basso peso molecolare

Gravidanza extra uterina: criteri di scelta tra trattamento medico e trattamento chirurgico

Metotrexate (MTX)

- La paziente dimostra buona comprensione della patologia, dei segni davanti ai quali si deve presentare per nuovi controlli
- La paziente accetta il trattamento, accetta la sorveglianza prolungata (consenso)
- La paziente vive max a 30 min dall'ospedale, non vive da sola
- Assenza di elementi che facciano sospettare una rottura di tuba (dolore moderato, emodinamica instabile: PA, polso, emoperitoneo)
- GE poco evolutiva: diametro camera gestazionale < 3,5 cm
- β -hCG < 5000 UI
- Assenza di BCE
- Assenza di controindicazioni all'uso di metotrexate:
 - G.B. > 2000; piastrine > 100.000; transaminasi < 45 UI/l; creatinina < 1,40 mg/100 ml

Il trattamento medico è altamente consigliato quando

- Paziente multioperata
- Sindrome aderenziale di grado notevole
- Obesità grave (BMI > 35)
- Controindicazioni all'anestesia
- Gravidanza interstiziale o angolare
- Insuccesso di terapia chirurgica conservativa

Come usare il metotrexate:

- Intra-muscolo:
50 mg/m² di superficie corporea
1 mg/kg
- Iniezione locale nella sede della GE:
da 10 a 20 mg

Schema terapeutico:

- Dose singola im locale
- Schema a dose multipla: 4 somministrazioni im di MTX 1 mg/kg (al giorno 0, 2, 4, 6) alternate da 0,1 mg/kg di acido folico per os (al giorno 1, 3, 5, 7)

Controindicazioni al MTX:

- Sospetto di rottura
- Quadro emodinamico instabile
- Diametro della camera > 4 cm
- β -hCG > 5000 UI
- Presenza del BCE
- Fernandez score

Score di Fernandez

	1	2	3
Amenorrea (giorni)	> 49	49-42	\leq 42
β -hCG (mUI/mL)	\leq 1000	1000-5000	> 5000
Progesterone (ng/ml)	\leq 5	5-10	> 10
Dolore	Assente	Provocato	Spontaneo
Ematosalpinge (cm)	\leq 1	1-3	> 3
Emoperitoneo (ml)	0	1-100	> 100

Fernandez et al. Hum Reprod. 1991; 6: 995-998.

Con lo schema a dose singola, se il punteggio è < 13, si ha un tasso di successo dell'82%-95%

Se il punteggio è > 13, è indicato il trattamento chirurgico.

Trattamento medico con MTX

- Prima di iniziare il trattamento:
 - Aprire una cartella, che sarà conservata sino a negativizzazione del tasso di β -hCG
 - Compilare un apposito foglio dove si segnalino le dosi di MTX, il giorno di iniezione, il tasso di β -hCG di partenza
 - Stabilire un programma di sorveglianza del tasso di β -hCG
 - Avvisare il medico curante della paziente

Trattamento

- Giorno 0**
- β -hCG, esami ematobiochimici, quadro emostatico, gruppo sanguigno (eseguiti in ospedale)
 - Ecografia (specificare esistenza e dimensioni di eventuale GE, assenza di camera gestazionale, spessore endometriale)
 - Consulenza anestesiológica
 - Esame clinico (polso, PA, dolore spontaneo e/o provocato, peso ed altezza della paziente)
 - Iniezione im di MTX secondo schema prescelto
 - Dimissione protetta
- Giorno 4**
- β -hCG

Attenzione: È frequente osservare un modico aumento della β -hCG nei primi giorni dopo iniezione di MTX

- Giorno 7**
- β -hCG, esame ematobiochimico, quadro emostatico
 - Esame clinico ed ecografia
 - Seconda iniezione di MTX (stessa dose) se il decremento del tasso di β -hCG è < 15% (in rapporto al valore del giorno 4). Dosaggio a giorno 11 se si effettua seconda iniezione

Sorveglianza settimanale fino a che il β -hCG < 5

Laparoscopia

- Rifiuto del MTX, rifiuto della sorveglianza
- Cattiva comprensione della patologia, eccessiva distanza geografica del domicilio, paziente che vive da sola
- Segni clinici poco rassicuranti (dolore intenso, segni di irritazione peritoneale, emodinamica instabile)
- GE in evoluzione
- Gravidanza intrauterina associata desiderata

Il trattamento chirurgico è altamente consigliato quando:

- Quadro emodinamico instabile
- β -hCG > 10.000 mUI/mL
- GE > 4 cm
- Presenza di BCE
- Controindicazioni al MTX
- Pazienti che non possono essere sorvegliate

