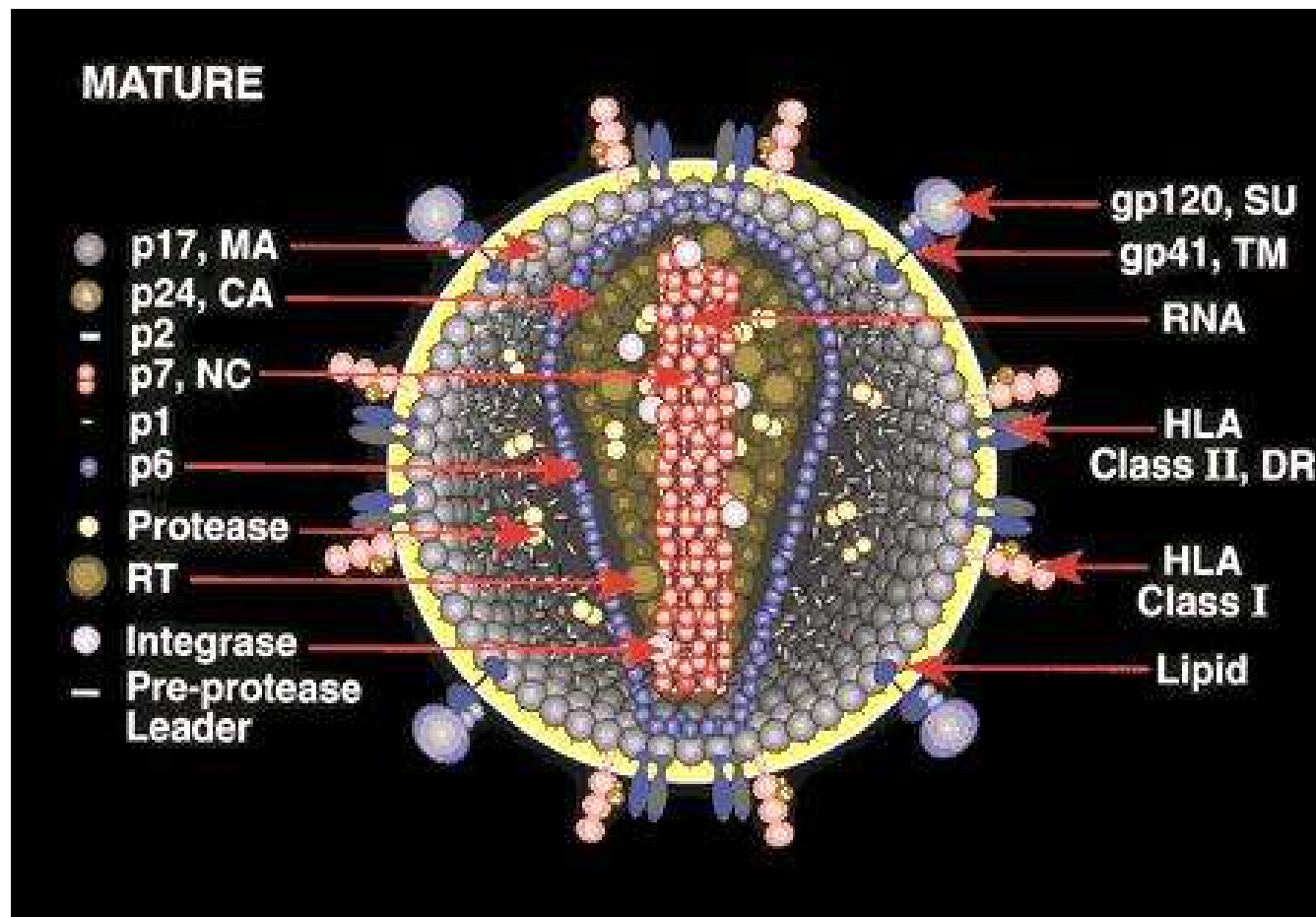


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di salute della donna e del bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

HIV e GRAVIDANZA

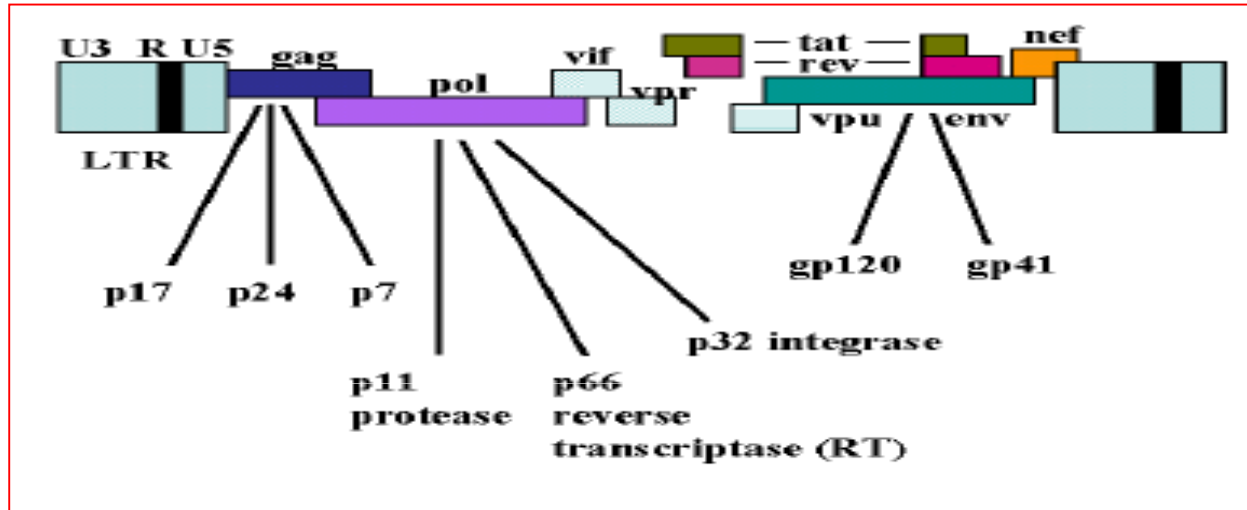
Dott.ssa Ermelina Duro

Struttura virale



*Retrovirus del genere
Lentivirus* → infezioni
croniche, scarsamente
sensibili alla risposta
immunitaria

Struttura virale

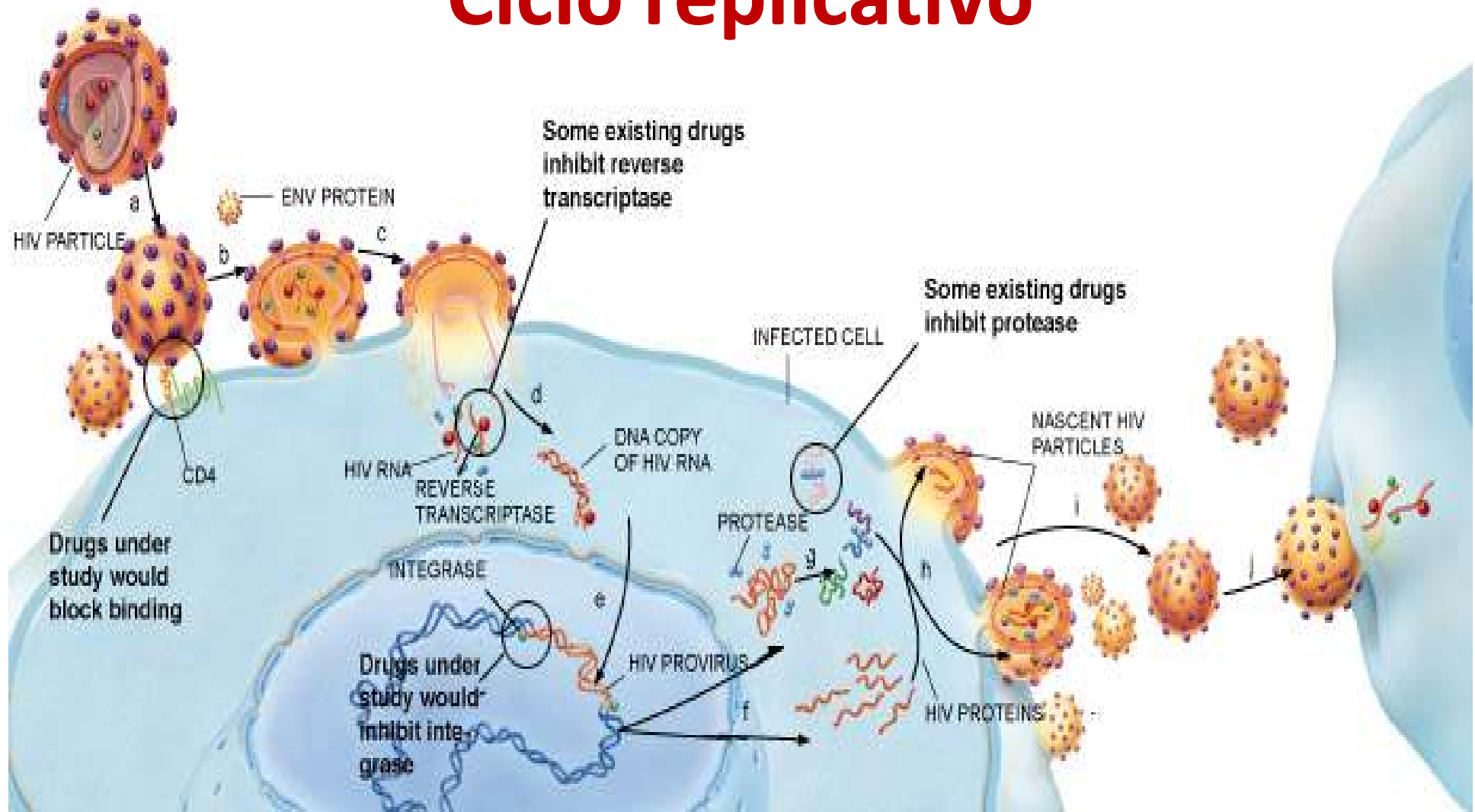


Due filamenti identici di RNA; 9,7 kb

- 3 geni strutturali : gag, pol, env
- Regioni regolatrici, LTR
- Geni regolatori

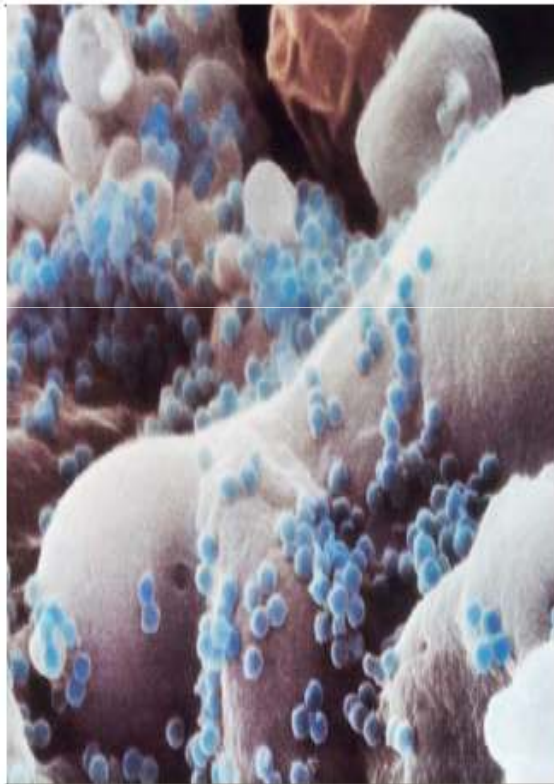
ESTREMA VARIABILITA' GENETICA (eterogeneità)

Ciclo replicativo



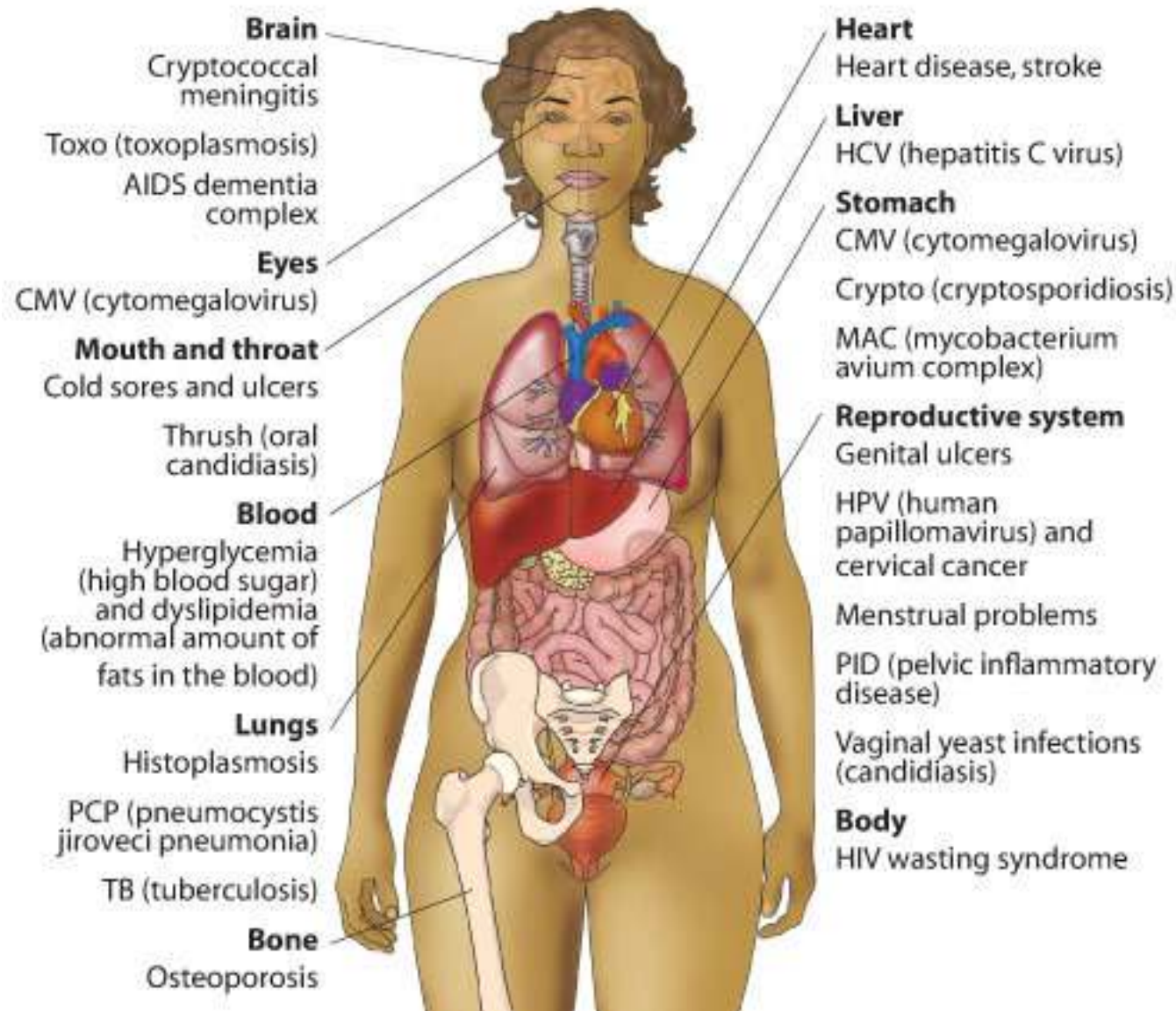


Cellule Bersaglio



Surface of a T Lymphocyte Infected by HIV.
Photograph by Lennart Nilsson, M.D., Stockholm, Sweden, 1985.

- Linfociti T CD4+
- Linfociti T CD8+
- Linfociti B
- Monociti-macrofagi
- Cell.dendritiche
- Fibroblasti
- Cell.gliali
- Cell. endoteliali
- Precursori emopoietici



Clinica



Regional HIV and AIDS statistics and features | 2013

Epidemiologia



	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult prevalence (15–49) [%]	Adult & child deaths due to AIDS
Sub-Saharan Africa	24.7 million [23.5 million – 26.1 million]	1.5 million [1.3 million – 1.6 million]	4.7% [4.4% – 4.9%]	1.1 million [1.0 million – 1.3 million]
Middle East and North Africa	230 000 [160 000 – 330 000]	25 000 [14 000 – 41 000]	0.1% [<0.1% – 0.2%]	15 000 [10 000 – 21 000]
Asia and the Pacific	4.8 million [4.1 million – 5.5 million]	350 000 [250 000 – 510 000]	0.2% [0.2% – 0.2%]	250 000 [210 000 – 290 000]
Latin America	1.6 million [1.4 million – 2.1 million]	94 000 [71 000 – 170 000]	0.4% [0.4% – 0.6%]	47 000 [39 000 – 75 000]
Caribbean	250 000 [230 000 – 280 000]	12 000 [9 400 – 14 000]	1.1% [0.9% – 1.2%]	11 000 [8 300 – 14 000]
Eastern Europe and Central Asia	1.1 million [980 000 – 1.3 million]	110 000 [86 000 – 130 000]	0.6% [0.6% – 0.8%]	53 000 [43 000 – 69 000]
Western and Central Europe and North America	2 300 000 [2.0 million – 3.0 million]	88 000 [44 000 – 160 000]	0.3% [0.3% – 0.5%]	27 000 [23 000 – 34 000]
TOTAL	35.0 million [33.2 million – 37.2 million]	2.1 million [1.9 million – 2.4 million]	0.8% [0.7% – 0.8%]	1.5 million [1.4 million – 1.7 million]



Epidemiologia

Adults and children estimated to be living with HIV | 2013

Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2013



Total: 35.0 million [33.2 million – 37.2 million]



Total: 2.1 million [1.9 million – 2.4 million]





Epidemiologia

Children (<15 years) estimated to be living with HIV | 2013

Estimated number of children (<15 years) newly infected with HIV | 2013



Total: 3.2 million [2.9 million – 3.5 million]



Total: 240 000 [210 000 – 280 000]





Trasmissione

Liquidi o materiali *infettanti*:

sangue, sperma, secrezioni vaginali

Liquidi o materiali *potenzialmente infettanti*:

lcr, l. sinoviale, l.pleurico, l.amniotico, latte

Liquidi o materiali *non infettanti*:

feci, saliva, sudore, lacrime, secrezioni nasali, urine, vomito



Trasmissione

Parenterale

sangue ed emoderivati



Sessuale

rischio maggiore per rapporti omosessuali ed eterosessuali di tipo anale recettivo



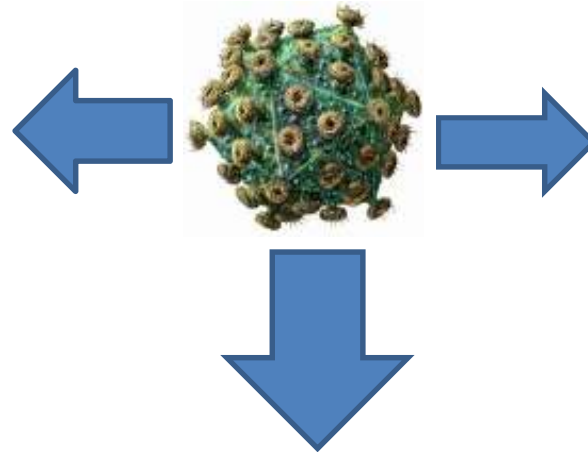
Verticale



Trasmissione Verticale



In utero: 25-40%
(III trim >> I-II trim)



Allattamento: 10-25%



Intrapartum: 50%

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 2000; 283:1175



Trasmissione Verticale

- La trasmissione madre-figlio si è ridotta notevolmente (in Europa e USA dal 20% a <2%)
 - screening universale delle donne in gravidanza per l'HIV
 - utilizzo degli antiretrovirali nelle gravide e nei loro neonati
 - utilizzo del taglio cesareo (quando appropriato)
 - inibizione dell'allattamento
- Nei Paesi con scarse risorse economiche la trasmissione verticale permane del 15-45%

Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, July 31, 2012. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/> (Accessed on August 01, 2012).

J Tang, N M Nour. **HIV and Pregnancy in Resource-Poor Settings**, Rev Obstet Gynecol. 2010 Spring; 3(2): 66-71

Chou R, Cantor AG, Zakher B, Bougatsos C. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med 2012; 157:719.

Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD003510.

Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? AIDS 2012; 26:1095.

Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT Jr, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:506.



Problematiche in gravidanza

- Screening
- Trattamento
- Monitoraggio della gravidanza
 - Monitoraggio dell'infezione
 - Monitoraggio benessere fetale
- Timing e modalità del parto
- Profilassi neonatale
- Allattamento



Screening

- Preconcezionale
 - Opportunità di screening per ogni donna
 - Possibilità di pianificare la gravidanza per ridurre al minimo i rischi
- Durante la gravidanza
 - Inizio (cominciare trattamento per evitare trasmissione verticale)
 - Fine (timing, modalità del parto e profilassi intrapartum)

E Kalk, et Al HIV sero-conversion during late pregnancy – when to retest Southern African Journal of HIV Medicine 2013 Vol14(2) ISSN: 0038-2469.
Steele, R. W. Late Pregnancy Screening for Human Immunodeficiency Virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **30**, 72-74
10.1097/INF.1090b1013e3181f1091e1704 (2011).



Terapia in Gravidanza

- Adeguata terapia materna, soprattutto con farmaci che passano la barriera placentare, riduce notevolmente il rischio di trasmissione
- Meccanismi
 - ↓ carica virale nel plasma e nella secrezione mucosa vaginale
 - protezione del feto attraverso la somministrazione indiretta dei farmaci attraverso la placenta



Terapia in Gravidanza

- Il **regime long-term** (dal secondo trimestre di gravidanza), associato alla **profilassi neonatale**, è significativamente più efficace del regime short-term (da 36 sg o solo intrapartum)
- La terapia va iniziata il prima possibile per motivi di salute della madre (CD4<350 o stadio 3 e 4 WHO)
- Generalmente viene raccomandato un regime a tre farmaci (**HAART** - terapia antiretrovirale altamente attiva)
- La **Zidovudina** si è visto essere efficace nel prevenire la trasmissione e sicura in gravidanza
- In assenza di terapia in gravidanza, la profilassi intrapartum riduce la trasmissione se in combinazione con la profilassi neonatale



Terapia in Gravidanza

TABLE 1

Arms of antiretroviral prophylaxis received by infant infection status, singleton births to HIV-infected mothers, 24 sites, United States, 1999-2001 (n = 7344)

Arms received	N	Infected (%)	Uninfected (%)	Indeterminate (%)	95% CI for the percent infected
0 arms	292	25.7	44.2	30.1	20.7-30.7
1 arm: neonatal ART only	359	11.1	58.5	30.4	7.9-14.3
2 arms: intrapartum ART & neonatal ART	322	4.7	66.5	28.9	2.4-7.0
2 arms: prenatal ART & neonatal ART	316	2.9	67.7	29.4	1.0-4.7
3 arms: prenatal ART & intrapartum ART & neonatal ART	6029	2.5	73.7	23.8	2.1-2.8
Total*	7344	3.9	71.1	25.0	3.5-4.4

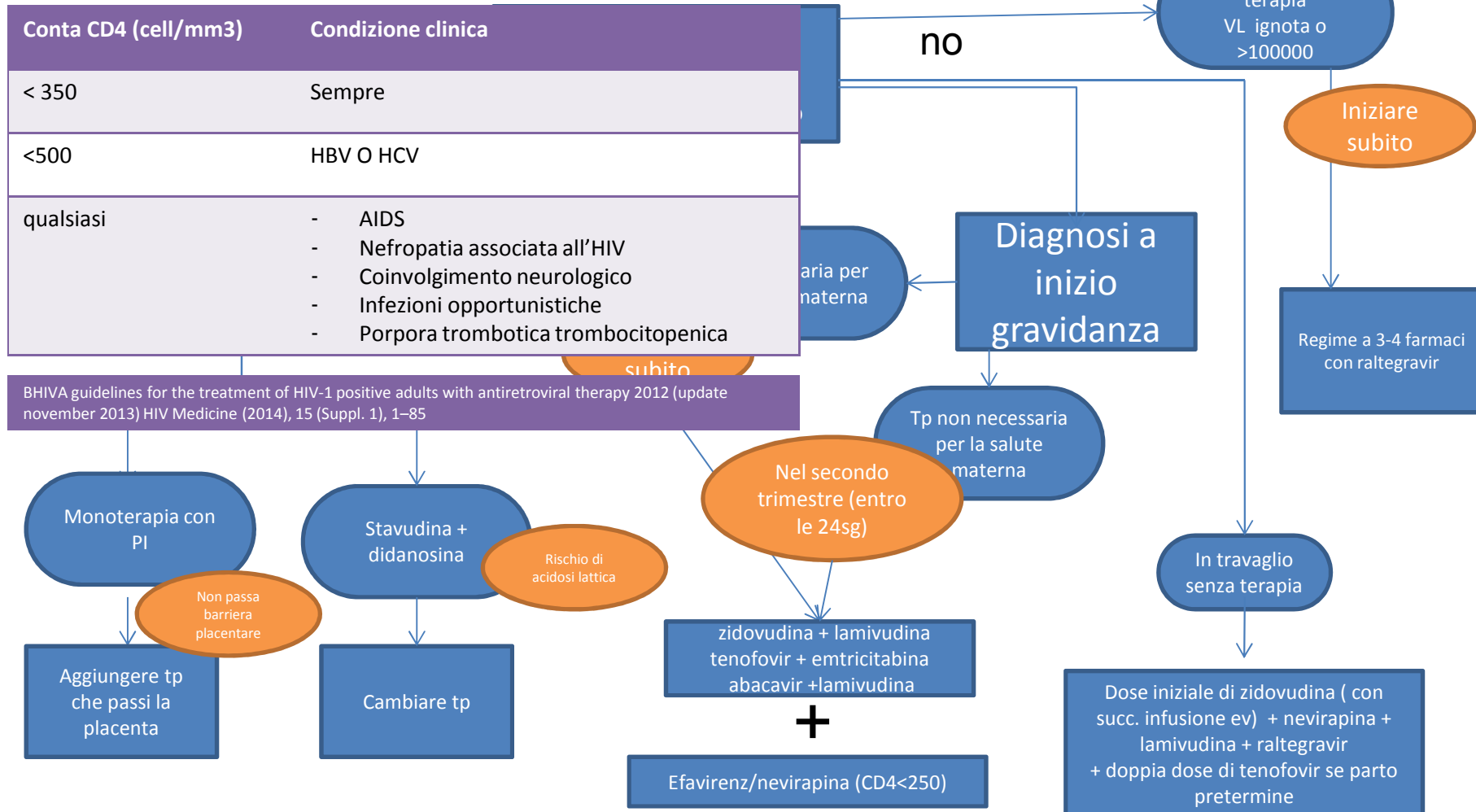
* Total includes 26 observations: 12 patients who received prenatal ART only; 3 patients who received intrapartum ART only, and 11 patients who received prenatal ART and intrapartum ART.

L'associazione tra la terapia in gravidanza, la profilassi intrapartum e la profilassi neonatale, risulta lo schema più efficace nel ridurre la trasmissione verticale

Harris NS, Fowler MG, Sansom SL, Ruffo N, Lampe MA. Use of enhanced perinatal human immunodeficiency virus surveillance methods to assess antiretroviral use and perinatal human immunodeficiency virus transmission in the United States, 1999-2001. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:S33-41



Terapia in Gravidanza





Monitoraggio dell'infezione

Situazione	Monitoraggio
utilizzo HAART con buon controllo prima della gravidanza	Almeno una conta CD4 baseline e una in prossimità del parto
Inizio HAART in gravidanza	CV dopo 2-4 sett dall'inizio della tp, almeno ogni trimestre, a 36 sg e parto

- Se CV > 50 copie/ml :
- Compliance
 - Dosaggio farmaci
 - Resistance test
 - Modificare tp



Management Ostetrico

- **Monitoraggio ecografico** secondo le tempistiche della **gravidanza fisiologica** (i farmaci più comunemente utilizzati non sembrano associati ad un aumentato rischio di malformazioni fetali)
- **Diagnosi prenatale non invasiva: Duo-test combinato** - alta sensibilità e specificità, riduce il numero di pazienti che devono sottoporsi a test invasivi
- **Diagnosi prenatale invasiva:** va evitata in assenza di un HIV test e idealmente differita finchè la carica virale non sia adeguatamente soppressa ($CV < 50$ copie/ml);
- Se questo non è possibile, si raccomanda l'inizio di HAART includendo raltegravir e l'assunzione di una dose singola di nevirapina 2-4 ora prima della procedura.



Timing e Modalità del Parto

Numero di copie	Modalità parto	Motivazioni
RNA non rilevabile (< 50 copie/ml) In pazienti in terapia	PV (in assenza di controindicazioni ostetriche)	Non evidenza che il TC riduca ulteriormente il rischio di trasmissione
RNA 50-400 copie/ml (Con corretta assunzione terapia in gravidanza)	PV o TC	Non sicuro che TC prevenga il basso rischio di trasmissione. Considerare: <ul style="list-style-type: none">• CV attuale e sua tendenza• Tempo di terapia• Aderenza• Fattori ostetrici• Visione della paziente
RNA > 400 copie/ml O cmq in pz che non assumono terapia	TC a 38-39 sg	Comprovato rischio di trasmissione se PV



Timing e Modalità del Parto

Rottura intempestiva delle membrane



A termine o >34 sq

- *Carica virale < 50 copie/ml*

indurre/accelerare il parto

- *Carica virale 50-400 copie/ml*

Considerare:

- VL attuale e sua tendenza
- Tempo di terapia
- Aderenza
- Fattori ostetrici
- Visione della paziente

Se si decide per parto vaginale → indurre/
accelerare il parto

- *Carica virale > 400 copie/ml*

TC

< 34 sq

- Induzione della maturità polmonare
- Decisione multidisciplinare (Ostetrico, Neonatologo e Infettivologo) per valutare i rischi e benefici

BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 87–157



Profilassi Intrapartum

Infusione Zidovudina (Retrovir) endovena durante il travaglio riduce il rischio di trasmissione ed è indicata in caso di:

- Pz in travaglio, con rottura delle membrane o TC programmato con $CV > 1000$ copie/ml
- Pz non trattate in travaglio o con rottura delle membrane dove la CV non è nota
- Pz in monoterapia con Zidovudina con TC programmato



Profilassi neonatale post-esposizione

Condizione materna	Profilassi
CV < 50 copie/ml	Zidovudina per 4 o 6 settimane dopo il parto (iniziare entro 4h)
CV > 50 copie/ml	Triplice terapia antiretrovirale per almeno 4 settimane
Non effettuate cure antenatali (diagnosi dopo il parto)	Triplice terapia antiretrovirale iniziata entro 48-72 h dal parto e continuata per almeno 4 settimane

Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. April 29, 2009. www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/ (Accessed on February 11, 2010).
BHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 87–157



Allattamento

- **Rischio di trasmissione**
 - 7% con allattamento per 1 anno
 - 10% con allattamento per 2 anni
- **Evitare l'allattamento al seno, se possibile**



Caso Clinico

K. R. O.

- 30 anni
- PARA 2012 (2 PS nel 2005 e nel 2008; 1 AS nel 2010)
- HIV dal 2010 scoperto in occasione del AS
- U.M. 13.04.2014



Caso Clinico

- A. familiare: ndp
- A. fisiologica: ndp
- A. patologica remota:
 - HIV in terapia dal 2010 con Kivexa (Abacavir/Lamivudina) e Sustiva (Efavirenz)



Caso Clinico

- Visita ostetrica ogni 4 settimane
- OGTT 03.10.2014: nella norma
- Eco I trim non eseguita
- Non eseguita diagnosi prenatale per scelta personale
- Eco II trim (20+2 sg) nella norma
- Eco III trim (30+2 sg):
Biometria corrispondente, LA regolare, placenta anteriore PP cefalica
- Controllo sottopopolazioni linfocitarie
 - 04.09.14
 - 19.11.14
 - 23.12.14
- Controllo CV
 - 21.03.14 (preconcezionale)
 - 05.08.14 (16+4 sg)
 - 19.11.14 (31+3 sg)
 - 23.12.14 (36+2 sg)
 - 12.01.2014 (39+1 sg)
 - 16.02.2015 (a 1 mesi dal parto)



Caso Clinico



REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITA' DI PADOVA
MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA

DIRETTORE PROF. GIORGIO PALU'

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova - Tel. +039 049 8213051 Fax. +039 049 8213054

(SGQ ISO 9001:2008 - Certificato da CERTIQUALITY)

Data referto definitivo: 06/08/2014 15.32
Stampa referto del: 06/08/2014
Richiesta del: 06/08/2014
Ref. SSI: 20144825820
Num. acc. interno: 2947527
Num. acc. esterno: 8001683754
Reparto: A.L. INFETTIVI - SSI
Note:

Sig. [redacted]

Nota di n. 02/02/1985



REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITA' DI PADOVA
MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA

DIRETTORE PROF. GIORGIO PALU'

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova - Tel. +039 049 8213051 Fax. +039 049 8213054

(SGQ ISO 9001:2008 - Certificato n. 5871 da CERTIQUALITY)

HIV1-RNA

Sangue - consegnato e conservato a 4°C

"Real-Time PCR" HIV1-RNA

Non rilevabile

Metodo Real Time PCR
sensibilità: 40 copie/mL (PROBIT 95%)
range linearità: 40 - 10.000.000 copie/mL
1 copia = 1,74 UI

Sig. [redacted]

Nota di n. 02/02/1985

Data referto definitivo: 27/12/2014 12.52
Stampa referto del: 27/12/2014
Richiesta del: 23/12/2014
Ref. SSI: 20145157818
Num. acc. interno: 3063066
Num. acc. esterno: 8001779178
Reparto: A.L. INFETTIVI - SSI
Note:



REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITA' DI PADOVA
MICROBIOLOGIA E VIROLOGIA

DIRETTORE PROF. GIORGIO PALU'

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova - Tel. +039 049 8213051 Fax. +039 049 8213054

(SGQ ISO 9001:2008 - Certificato n. 5871 da CERTIQUALITY)

Data referto definitivo: 14/01/2015 16.47
Stampa referto del: 14/01/2015
Richiesta del: 12/01/2015
Ref. SSI: 20155194501
Num. acc. interno: 3078178
Num. acc. esterno: 8001790573
Reparto: AMBULATORIO S.MASSIMO - SSI
Note:

Sig. [redacted]

Nota di n. 02/02/1985

HIV1-RNA

Sangue - consegnato e conservato a 4°C

"Real-Time PCR" HIV1-RNA

Non rilevabile

Metodo Real Time PCR
sensibilità: 40 copie/mL (PROBIT 95%)
range linearità: 40 - 10.000.000 copie/mL
1 copia = 1,74 UI

HIV1-RNA

Sangue - consegnato il 12/01/2015 15.10

"Real-Time PCR" HIV1-RNA

Non rilevabile

Metodo Real Time PCR
sensibilità: 40 copie/mL (PROBIT 95%)
range linearità: 40 - 10.000.000 copie/mL
1 copia = 1,74 UI



Caso Clinico

- 13.01.2015 → Ricovero per rottura intempestiva delle membrane a 39+2 sg in Pz HIV +
- **PARTO PILOTATO** + lacerazione di I grado mediana alla forchetta
- Nato vivo e vitale
 - 2885g 47 cm
 - Apgar 9-9-10
- 14.01.2015 → Dostinex 2 cp





Caso Clinico

- 13.01.2015 → Retrovir (Zidovudina) sciroppo 0.6 mlx4/die fino a 6 settimane dal parto
- Alimentazione con latte formula





Caso Clinico

Eseguita ricerca sequenze virali HIV e isolamento virale da coltura linfocitaria

- 15.01.2015: negative
- 16.02.2015: negative
- 29.04.2015: negative

REGIONE DEL VENETO
ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO, IROCS
Dip. di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - Università di Padova
U.O.C. IMMUNOLOGIA E DIAGNOSTICA MOLECOLARE ONCOLOGICA
Direttore: Prof. Alberto Amadori
SGQ ISO 9001:2008 Certificata da CERTIQUALITY

Cognome e nome: [REDACTED] Data di nascita: 13/01/2015
Provenienza: Azienda Ospedaliera Padova - PATOLOGIA NEONATALE
Richiedente: Medico Curante
Data di accettazione: 15/01/2015 Data di refertazione: 17/02/2015
Data di prelievo: 15/01/2015
Esame n. O-00200-15

Notizie Cliniche
Figlio di Kenzhuu Roseline Ochojamen.

Sangue periferico

-Ricerca sequenze virali HIV-1
Nota
Non è stato possibile effettuare la ricerca di sequenze virali di HIV-1 in quanto il materiale è risultato non adeguato.

-Isolamento virale HIV-1 da coltura linfocitaria
Isolamento virale HIV-1 da coltura linfocitaria **Negative** (Metodo cultura cellule)

REGIONE DEL VENETO
ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO, IROCS
Dip. di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche - Università di Padova
U.O.C. IMMUNOLOGIA E DIAGNOSTICA MOLECOLARE ONCOLOGICA
Direttore: Prof. Alberto Amadori
SGQ ISO 9001:2008 Certificata da CERTIQUALITY

Cognome e nome: [REDACTED] Data di nascita: 13/01/2015
Provenienza: Azienda Ospedaliera Padova - CLINICA PEDIATRICA D.H. 4 P
Richiedente: Dott.ssa Rampon
Data di accettazione: 16/02/2015 Data di refertazione: 12/03/2015
Data di prelievo: 16/02/2015
Esame n. O-00859-15

Sangue periferico

-Ricerca sequenze virali HIV-1
Ricerca sequenze virali GAG **Negative** (Metodo PCR)
Ricerca sequenze virali LTR **Negative** (Metodo PCR)

-Isolamento virale HIV-1 da coltura linfocitaria
Isolamento virale HIV-1 da coltura linfocitaria **Negative** (Metodo cultura cellule)

-Analisi delle sottopopolazioni linfocitarie
CD3 CD4 **55,1 %** (Metodo citometria a flusso)
CD3 CD8 **12,4 %** (Metodo citometria a flusso)