



Introduzione

Gian Carlo Di Renzo • Irene Giardina

# La medicina periconcezionale

La medicina periconcezionale è quella branca della medicina materno-fetale che si occupa della coppia prima del concepimento (periodo pre-concezionale) e della gravidanza che segue fino alla 22° settimana di gestazione. Colma in questo modo un vuoto specialistico che persiste da circa tre lustri: il vuoto tra la medicina della riproduzione e la medicina perinatale. Qualche lustro fa, come limiti d'interesse per la medicina perinatale erano fissati la 22° settimana di gestazione e la prima settimana di vita extrauterina (periodo neonatale precoce). Negli anni seguenti, con la motivazione che tutto quello che ha luogo prima della 22° settimana (embriogenesi, sviluppo fetale e placentazione) è rilevante e decisivo per il successivo proseguimento della gravidanza, la medicina perinatale sconfinava indietro fino al periodo subito post-concezionale; nell'insieme un intervallo troppo lungo perché si possa dare attenzione al complesso fenomeno della riproduzione in tutti i suoi aspetti. In questa "superfetazione" rimaneva infatti scoperta da attenzioni specifiche la prima parte della gestazione e il significativo momento del concepimento che, perché possa portare a una gravidanza serena, sicura per la madre e per il feto, dovrebbe avvenire in condizioni favorevoli, in un milieu materno il più possibile ottimale o in qualche modo "corretto" con presidi medici e/o chirurgici. Rimaneva quindi senza vigilanza la riproduzione naturale, indipendentemente da eventuali condizioni preesistenti della donna.

L'obiettivo era di sistematizzare una branca che si occupi della coppia desiderosa di prole prima che la gestazione abbia inizio, con il principio di guardarsi bene dal medicalizzare la fisiologia



della riproduzione e quello invece di seguirne le movenze per intervenire, se necessario, al momento giusto. In questo modo vogliamo anche indirettamente diffondere l'idea che la gravidanza deve essere sempre una scelta ragionata, intelligente ma frutto di amore, e non un caso. La medicina periconcezionale costituisce l'espressione del concetto fondamentale di continuo



**TAB. I. Definizione degli ambiti d'interesse della medicina della riproduzione, della medicina periconcezionale e della medicina perinatale.**

### Medicina della Riproduzione

1. Studio dell'infertilità maschile, femminile, di coppia e management medico e/o chirurgico delle patologie correlate.
2. Applicazione delle procedure di procreazione medicalmente assistita.

### Medicina Periconcezionale

1. Studio e counselling delle coppie senza riconosciuti fattori di rischio riproduttivo e follow-up periconcezionale.
2. Studio e counselling delle coppie in cui sono presenti fattori di rischio riproduttivo (pregresse patologie per la gravidanza come la ipertensione gestazionale, esposizione a teratogeni, ecc.) e follow-up periconcezionale.
3. Studio e counselling delle coppie in cui la donna è affetta da patologie preesistenti la gravidanza, follow-up periconcezionale e fino al parto (timing del parto ed organizzazione delle risorse necessarie).
4. Studio (diagnosi e terapia) delle coppie con anamnesi di abortività ripetuta o ricorrente e follow-up periconcezionale (da estendere fino al parto per la "tender loving care").
5. Studio (diagnosi e terapia) delle gravidanze che esitano in aborto, mola vescicolare o che insorgono in sede ectopica.

### Medicina Perinatale

1. Follow-up della gravidanza fisiologica dalla 22° settimana fino all'espletamento del parto.
2. Follow-up della gravidanza in cui insorgono patologie proprie del II-III trimestre (dalla 22° settimana in poi).
3. Follow-up del neonato da madre normale o da madre affetta da patologie preesistenti la gravidanza, insorte per la gravidanza (gravidanza normale e patologica).



**TAB. II. Ambiti di diagnostica strumentale della medicina della riproduzione, della medicina periconcezionale e della medicina perinatale.**

### Medicina della Riproduzione

- Valutazione integrata dell'apparato genitale femminile e maschile (clinica – imaging– endoscopica).

### Medicina Periconcezionale

#### Periodo pre-concezionale

- Ecografia ginecologica (TA, TV)

#### Periodo post-concezionale

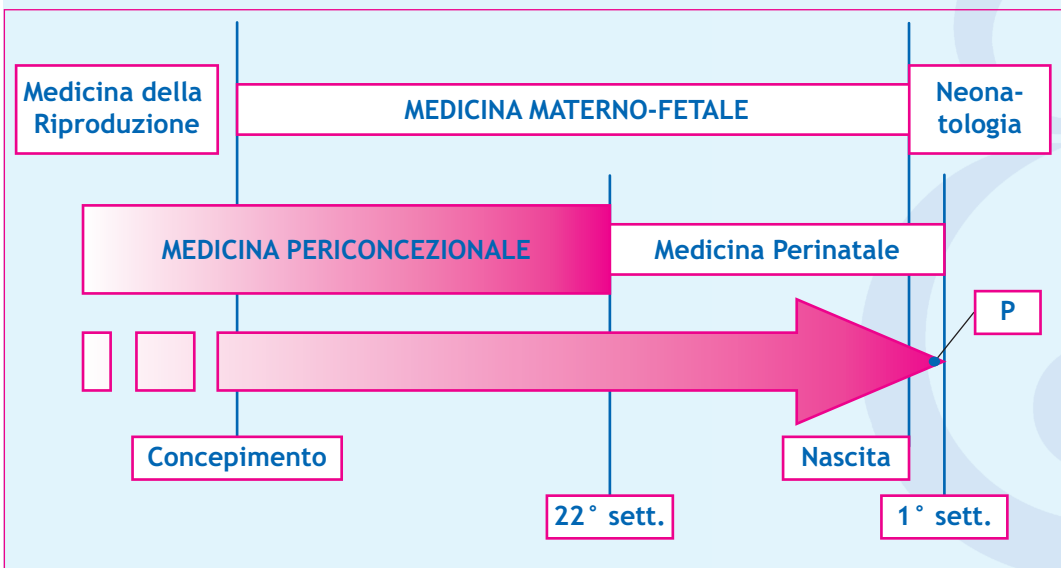
- Ecografia del I trimestre (datazione della gravidanza, screening pre-natale)
  - Screening pre-natale di affezioni congenite con metodiche non ecografiche
  - Diagnostica pre-natale (prelievo di villi coriali, amniocentesi, ecc.)
  - Ecografia del II trimestre (check-up morfologico fetale)

### Medicina Perinatale

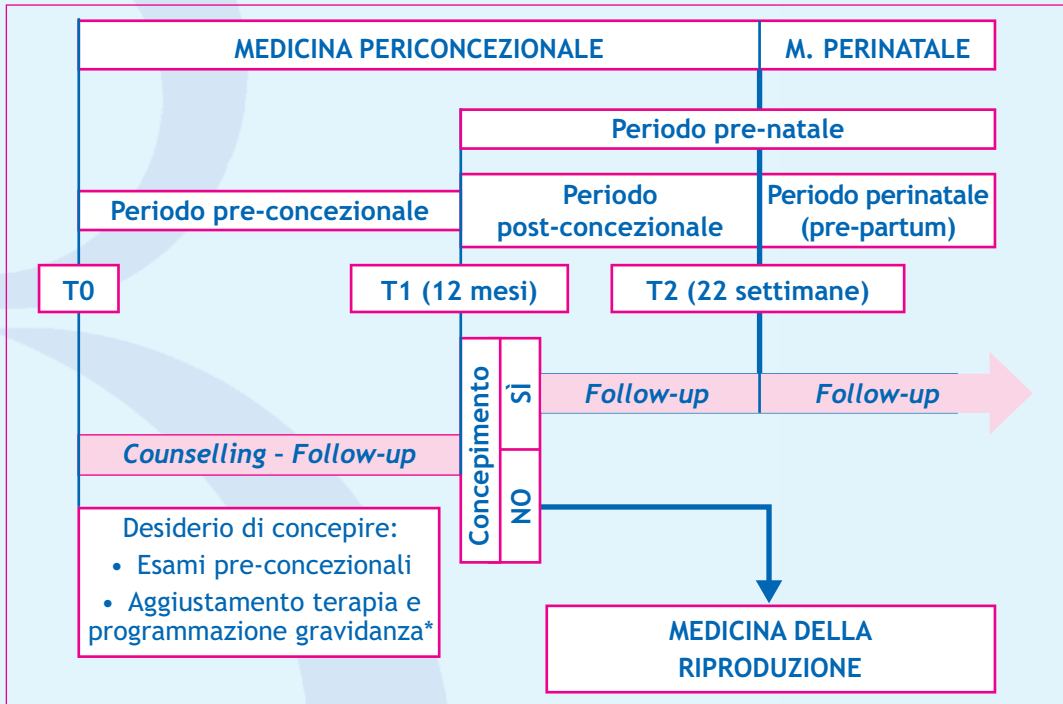
- Ecografia per accrescimento fetale
- Eco-flussimetria Doppler
- Tecniche invasive fetali
- Cardiotocografia ante-partum ed intra-partum, tradizionale o computerizzata
- Analisi ST, sistema STAN

tra la vita pre-concezionale e quella intrauterina e rappresenta un nuovo ponte specialistico, quello riproduttivo-perinatale, che unisce branche affini ma diverse e che ha solide, proprie fondamenta e ambiti di ricerca e di didattica specifici. Essa si delinea come branca a parte rispetto alla medicina della riproduzione e alla medicina perinatale, in virtù della definizione delle specifiche competenze riportate nelle **Table I e II**. La nuova branca solleverebbe le due branche vicine da tutta una serie di condizioni e ne consentirebbe una maggiore specificità. Presso le Unità Operative di Ginecologia e Ostetricia dovrebbe essere presente un centro “MAP”, di medicina periconcezionale e le coppie target, soprattutto quelle senza fattori di rischio noti, dovrebbero prendere contatti per iniziare il lungo percorso nascita, in cui un ruolo fondamentale ha l’ostetrica, sia in ambito informativo sia interventivo. Possiamo definire due limiti temporali. Mentre il limite superiore è stabilito nella 22° settimana di gestazione, il limite inferiore del periodo pre-concezionale è fino a un anno prima del concepimento, nel senso che se la coppia non riesce a concepire, in virtù della definizione internazionale d’infertilità, deve essere avviata a un Centro di Medicina della Riproduzione. I limiti della Medicina Periconcezionale consentono di definire ulteriormente gli intervalli della nostra vita intrauterina e di stabilire l’iter della coppia desiderosa di prole (**Fig. 1, 2**). I target della medicina periconcezionale sono (**Tab. I**): A) le coppie apparentemente sane, in cui sono assenti o presenti fattori di rischio riproduttivo (esposizione a tossici, anamnesi ci sono alterazioni cromosomiche o genetiche); B) le coppie in cui sono presenti una o più patologie di organo o apparato nella donna e dove il desiderio riproduttivo è più forte che qualsiasi rischio noto; C) le coppie con abortività ripetuta o ricorrente, in cui la capacità concezionale è frustrata dall’incapacità di condurre la gravidanza oltre il limite della vitalità fetale; D) le coppie in cui si sviluppa una patologia del I o del II trimestre, quale l’aborto spontaneo, la mola vescicolare e la gravidanza extrauterina.

**FIG. 1.** Gli intervalli d’interesse e delle medicine della riproduzione, periconcezionale e perinatale (P: patologia).



**FIG. 2.** Iter della coppia nell'ambito della medicina materno-fetale (insieme di medicina periconcezionale e perinatale) e della riproduzione (parte centrale della figura). Sono anche riportati i periodi della medicina periconcezionale (pre-concezionale e post-concezionale) e quelli della vita intrauterina o pre-natale (post-concezionale e perinatale).



**TAB. III.** Skills indispensabili per la medicina periconcezionale.

**Abilità teoriche: conoscenze e capacità di counselling**

- Pre-concezionale generale (inclusa la fisiologia e l'igiene della riproduzione).
- Consulenza genetica.
- Fattori di rischio riproduttivo.
- Farmacoterapia periconcezionale.
- Amenorrea: diagnosi differenziale.
- Patologie croniche e loro interazione con la gravidanza.
- Problematiche relative alle gravidanze multiple.
- Cause e management dell'abortività ripetuta e ricorrente.
- Screening e diagnosi delle anomalie congenite.
- Quadri clinici dell'aborto spontaneo.
- Malattia trofoblastica gestazionale.
- Gravidanza extrauterina.

**Abilità pratiche: conoscenze tecniche**

- Ecografia transvaginale ginecologica.
- Ecografia transvaginale ostetrica nel I trimestre (compresa translucenza nucale).
- Ecografia transvaginale e transaddominale del II trimestre.
- Prelievo di villi coriali.
- Determinazione amnionicità e corionicità nelle gravidanze multiple.
- Amniocentesi.
- Revisione della cavità uterina per aborto o mola vescicolare.
- Management laparoscopico o minilaparotomico della gravidanza extrauterina.
- Applicazione di cerchiaggio cervicale.
- Aborto selettivo nelle gravidanze multiple.

La **Tabella III** riassume brevemente le più importanti, nonché indispensabili, competenze teorico-pratiche richieste in medicina periconcezionale.



I SEZIONE

# *IL RISCHIO E LA PATOLOGIA*

1	Anamnesi e fattori di rischio	6
2	Gravidanza ad alto rischio	13
3	Modificazioni materne nel periodo periconcezionale	16
4	Genesi delle grandi sindromi ostetriche	27
5	Screening e controllo nel I trimestre della gravidanza fisiologica	31
6	Esami e assistenza periconcezionale	39
7	Il dogma chirurgico e la medicina dell'evidenza	46

# Anamnesi e fattori di rischio

La valutazione e la raccolta dell'anamnesi nella paziente in età fertile sono elementi imprescindibili per conoscere aspetti e condizioni cliniche, che possono guidare la gestione della donna prima, durante e dopo la gestazione, al fine di ridurre o contrastare il rischio di eventi avversi.

La letteratura scientifica si è arricchita enormemente di studi epidemiologici, che identificano diversi fattori di rischio come potenziali predittori negativi sulla fertilità di coppia, sul regolare decorso della gravidanza, nonché interferenti sulla salute futura delle nuove generazioni. Molti di questi fattori di rischio sono non modificabili, altri invece risultano modificabili ed è su questi, che si deve concentrare l'attenzione del clinico per preservare la salute della paziente ed identificarne precocemente i punti di debolezza.

Come verrà trattato più estesamente nei capitoli successivi, l'ambiente esterno e non di meno anche l'ambiente intrauterino, giocano un ruolo chiave nel determinare quelle che saranno le "potenzialità di salute" dell'individuo nell'arco dell'intera vita. Le esposizioni ambientali e lavorative (sostanze chimiche, radiazioni ionizzanti), la catena alimentare (contaminazione di acque e cibo), i trattamenti per condizioni cliniche note (terapie antiproliferative, esposizione ad agenti teratogeni) mostrano documentati rischi, per i quali il riconoscimento precoce aiuta ad attuare strategie in termini di prevenzione primaria e secondaria nei confronti dei possibili *outcome* sfavorevoli.

L'identificazione del rischio è un momento cruciale a cui diverse figure di professionisti sono invitate a riflettere ed eventualmente attivare una *rete* gestionale interdisciplinare, se neces-

sario. Il colloquio e la relazione medico-paziente sono pilastri essenziali per riconoscere un sospetto, indirizzare il percorso diagnostico-terapeutico ed affrontare l'eventuale gravidanza. La variabilità clinica, socio-culturale ed economica in cui il medico lavora è assai ampia e inevitabilmente allarga il campo della valutazione degli eventi legati al rischio, nonché delle ipotesi eziopatogenetiche, che possono essere sottese al rischio stesso. Buone qualità relazionali (comunicazione ed uso di linguaggio appropriato, creare rapporto di fiducia, ambiente gradevole) associate ad adeguate conoscenze e competenze strettamente clinico-scientifiche, aiutano sin da subito ad impostare un adeguato management della paziente.

## ANAMNESI: PERCHÉ È IMPORTANTE? DETERMINAZIONE DELLO STATO DI SALUTE E IDENTIFICAZIONE DEL RISCHIO

La raccolta dell'anamnesi nelle sue varietà (ostetrico-ginecologica pregressa, familiare, patologica remota, nutrizionale, prossima) è la base sulla quale iniziare ad orientare e costruire il percorso gestionale migliore della paziente. Il colloquio con la donna (o la coppia) e l'identificazione dei fattori di rischio è spesso resa difficile dall'eterogeneità socio-culturale. Non raramente risulta complicato raccogliere un'anamnesi completa e attendibile a causa di barriere linguistiche, culturali ed etico-religiose, inoltre talvolta anche la carenza delle conoscenze mediche e il ridotto dialogo interdisciplinare tra i professionisti della salute complica un'adeguata identificazione del rischio per quella paziente/coppia. Linee guida condivise e protocolli aziendali, rigorosamente "evidence-based medicine" sono disponibili per ottimizzare i risultati diagnostico-terapeutici e gli outcome, pur mantenendo una certa elasticità nel modulare e personalizzare la gestione del singolo caso. Il primo incontro con il ginecologo dovrebbe avvenire idealmente in fase pre-concezionale per prepararsi al meglio alla gravidanza, o comunque entro le prime 14 settimane di amenorrea.

Alcuni studi di medicina preventiva hanno mostrato, che la diffusione di opuscoli e la somministrazione di questionari può essere un valido ausilio per la determinazione del rischio pre-concezionale e ne supportano l'utilizzo in vari *setting*.

I campi di indagine per la determinazione del rischio ostetrico sono numerosi e la meticolosa raccolta dell'anamnesi deve essere integrata ed approfondita dalle indagini di laboratorio e clinico-strumentali disponibili.

Quando la donna si presenta a colloquio pre-concezionale e durante il I trimestre di gravidanza dovrebbe essere informata ed istruita sul comportamento migliore da tenere per auspicare ad una gravidanza a basso rischio.

È bene tenere a mente, che il "concetto di rischio" è di tipo dinamico, ossia mutabile nel tempo; la consapevolezza della presenza o meno di esso aiuta a stratificare e modulare l'assistenza in:

- assistenza di base;
- assistenza addizionale;
- assistenza specializzata.

Nella **Tabella 1.I** sono riportati i principali compi di indagine su cui va orientata l'anamnesi per una prima definizione del rischio. Di seguito, una breve trattazione di alcuni dei più comuni e rilevanti aspetti da indagare per l'identificazione del rischio pre- e periconcezionale, alla cui trattazione più approfondita si rimanda ai capitoli successivi.


**TAB. 1.I. Campi di indagine anamnestica in epoca pre- e periconcezionale.**

<p><b>Anamnesi familiare e genetica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Review della storia familiare e riconoscimento di difetti genetici</li> <li>• Inviare la coppia al counselling genetico, se identificati fattori di rischio</li> </ul>
<p><b>Anamnesi patologica remota e personale prossima</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideale ricercare/ottenere la gravidanza in un momento di buon compenso di patologia di base nota</li> <li>• Revisione/adequamento della terapia farmacologica in atto se considerata teratogena o non sicura in gravidanza</li> <li>• Se dismetabolismo glucidico (valutare BMI pre-gravidico; adeguato incremento ponderale; terapia nutrizionale +/- insulina; esercizio fisico regolare; no ipoglicemizzanti orali (?); acido folico ad alte dosi; gestione interdisciplinare con diabetologo/nutrizionista)</li> <li>• Se ipertensione arteriosa cronica (no ACE-inibitori, sartani e diuretici tiazidici)</li> <li>• Se epilessia (prediligere monoterapia al dosaggio più basso possibile e associare folati ad alte dosi)</li> </ul>
<p><b>Anamnesi riproduttiva e ginecologica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esiti delle precedenti gravidanze (poliabortività? Precedenti parto pretermine? Disordini ipertensivi? Restrizione di crescita fetale?)</li> <li>• Review della storia ginecologica (pregressa chirurgia ginecologica, terapie ormonali)</li> </ul>
<p><b>Stile di vita, peso corporeo, alimentazione, ambiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione peso, altezza, BMI, composizione corporea</li> <li>• Auspicabile adeguato BMI pre-gravidico, alimentazione equilibrata; evitare restrizioni e carenze di micronutrienti, eccessiva esposizione a vitamina A (&lt;3000 UI/die) e vitamina D (limite di 400 UI/die)</li> <li>• Promuovere una regolare attività fisica</li> <li>• Supplemento di acido folico (400 µg/die di routine; alto dosaggio 4 g/die in presenza di fattori di rischio quali epilessia, diabete, precedenti figli con difetti del tubo neurale)</li> <li>• Indagine su attività lavorativa, luogo di lavoro: rischi espositivi? (evitare esposizioni a tossici, radioazioni ionizzanti)</li> <li>• No fumo di sigarette, alcol, sostanze illecite (protezione dal rischio ossidativo)</li> </ul>
<p><b>Valutazione della fertilità di coppia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilità primaria</li> <li>• Infertilità secondaria</li> <li>• Indagare secondo quanto esposto sopra + eventuali indagini mirate all'identificazione della/e causa/e sottese al problema riproduttivo</li> </ul>

## ANAMNESI NUTRIZIONALE E RISCHIO METABOLICO

Negli ultimi decenni si è sviluppato a livello globale un enorme interesse verso l'aspetto nutrizionale pre- e periconcezionale e come questo possa influenzare significativamente la salute di ogni individuo. Un'alimentazione adeguata, basata su un apporto equilibrato di nutrienti, è fondamentale per la salute e la funzione riproduttiva delle donne in età fertile: condiziona il potenziale riproduttivo in senso stretto, la salute materna in generale, il decorso-esito della gravidanza e lo stato di salute futuro per la coppia mamma/bambino. Per esempio, l'eccesso o la carenza di grasso corporeo può influire sulla fertilità, inibendo la regolare ovulazione. Pazienti con sindrome metabolica avranno un aumentato rischio di avere gravidanze complicate (rischio abortivo, diabete gestazionale, disordini ipertensivi, complicanze ostetriche). Un consumo adeguato di micro- e macro-nutrienti, unito ad attività fisica aerobica regolare, è necessario per favorire la fecondazione, l'implementazione e lo sviluppo placentare, l'embriogenesi, l'organogenesi.