

Infezioni transplacentari, perinatali e neonatali

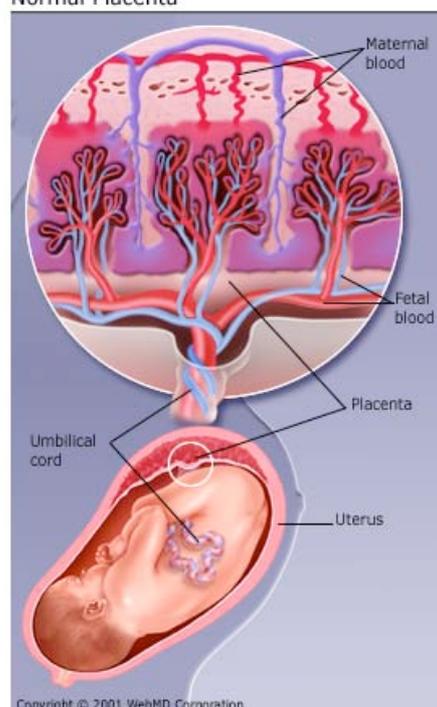
Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Introduzione

La trasmissione di un'infezione dalla madre al feto o al neonato può avvenire in corso di gravidanza, al momento del parto, durante l'allattamento al seno materno.

L'infezione transplacentare è contratta per via ematica in corso di gravidanza ed i suoi effetti sono clinicamente tanto più gravi quanto più precoce è l'epoca di trasmissione, in particolare se avviene in epoca embrionale (entro le 12 settimane di gestazione). Da ricordare che la placenta, oltre che una funzione nutritivo-metabolica, espleta anche una funzione difensiva nei confronti del nascituro per la sua azione di filtro impedendo il passaggio degli agenti infettivi e permettendo quello degli effettori immunologici materni (escluse le IgM). Pertanto il rischio della trasmissione transplacentare per il nascituro è maggiore nel caso di danni placentari (da danno diretto di patogeni infettivi o per alterata morfologia intrinseca placentare), oppure di un'infezione primaria materna in gravidanza.

Normal Placenta



L'infezione perinatale, invece, avviene durante il passaggio del nascituro all'interno del canale del parto e può essere provocata dall'ingestione o inalazione di agenti patogeni presenti nel canale del parto o dall'introduzione transcutanea o transmucosa di sangue materno infetto. Infine l'infezione neonatale (anche detta postnatale) avviene dopo il parto, generalmente attraverso l'allattamento materno al seno.

Numerosi sono gli agenti patogeni (virus, batteri, protozoi) che possono essere responsabili di infezioni transplacentari, perinatali o neonatali. L'acronimo TORCH (*Toxoplasma, Others, Rosolia, Cytomegalovirus, Herpes*) raggruppa i principali agenti patogeni infettivi a possibile trasmissione verticale.

Infezioni virali

Rosolia

Il serbatoio di infezione del virus della rosolia (famiglia *Togaviridae*, virus a RNA) è costituito dall'uomo infetto e la trasmissione avviene attraverso le secrezioni orofaringee o, qualora l'infezione sia contratta in corso di gravidanza, per via transplacentare. Nelle infezioni contratte nelle primissime fasi della gravidanza (periodo dell'embriogenesi) sono frequenti la morte intrauterina con riassorbimento dell'embrione, l'aborto spontaneo e la nascita di feto morto; sono possibili anche gravi malformazioni cardiache (persistenza del dotto di Botallo, difetto del setto interventricolare, stenosi della polmonare), cerebrali (microcefalia, ritardo mentale), auricolari (sordità) e oculari (deficit del visus sino a cecità). Nell'immediato decorso neonatale della rosolia congenita si possono osservare porpora trombocitopenica, epatosplenomegalia, polmonite interstiziale, miocardite, lesioni ossee metafisarie. In alcuni casi la rosolia congenita non è manifesta alla nascita, ma si palesa qualche anno dopo con ipoacusia o lieve ritardo mentale. Nel caso in cui la donna incinta abbia contratto un'infezione primaria, il rischio di trasmissione transplacentare è massimo nel I trimestre (80%), mentre si riduce nel II e III trimestre (40%) di gravidanza. Il rischio che il neonato sviluppi la sindrome da rosolia congenita si riduce sensibilmente nel caso in cui la madre acquisisca l'infezione primaria dopo la 12^a settimana di gestazione, divenendo pressoché nullo dopo la 20^a settimana di gravidanza. Nel caso di una reinfezione nelle prime 12 settimane di gravidanza, la trasmissione transplacentare e il rischio che il feto sviluppi difetti congeniti si riducono rispettivamente all'8% e al 5%

dei casi. Qualora l'infezione primaria materna avvenga prima del concepimento, il virus non costituisce un rischio per la salute del feto. La gravità del quadro clinico della rosolia congenita impone la diagnosi in corso di gravidanza mediante l'esecuzione periodica della ricerca di anticorpi anti-rosolia (IgM e IgG) materni. Considerata la persistenza per mesi delle IgM anti-rosolia, in caso di loro positività al primo prelievo in gravidanza può esser utile ricorrere al test di avidità delle IgG al fine di discriminare in maniera più sensibile il momento dell'infezione. L'introduzione del vaccino contro la rosolia nel 1969 (virus vivo attenuato non trasmissibile) ha condotto alla quasi totale eradicazione della sindrome da rosolia congenita nei Paesi industrializzati. La diagnosi prenatale di infezione congenita viene effettuata nel caso in cui sia stata confermata un'infezione primaria o una reinfezione materna prima della 12^a settimana di gestazione. Essa si basa sulle colture cellulari per l'isolamento virale e sulla ricerca del genoma virale con metodiche molecolari su liquido amniotico, villi coriali o sangue fetale prelevato dal cordone ombelicale fetale. La diagnosi neonatale di infezione congenita generalmente si basa sulla ricerca delle IgM specifiche nel siero e nella saliva del neonato entro i primi 3 mesi di vita.

Cytomegalovirus (CMV)

Il CMV (famiglia *Herpesviridae*, virus a DNA) è trasmesso principalmente attraverso il contatto con urine, saliva o secrezioni genitali di individui infetti. Dopo l'infezione primaria, spesso asintomatica, il virus stabilisce una fase di latenza che, periodicamente, può alternarsi a fasi di attività con escrezione del virus attraverso urine e saliva. La trasmissione verticale del CMV può avvenire per via transplacentare, al parto o con l'allattamento materno. Il rischio di trasmissione verticale è massimo (30-40%) nel caso di infezione primaria in corso di gravidanza; qualora la donna in gravidanza vada incontro a riattivazione o reinfezione con un ceppo diverso di CMV, il rischio di trasmissione è circa 1-3% dei casi. La trasmissione intrauterina sembra essere associata a giovane età materna, frequente contatto con bambini, vaginosi batterica o

altre malattie materne sessualmente trasmissibili. L'infezione congenita da CMV interessa lo 0.2-2% di tutti i neonati vivi e, di questi, il 10-15% sviluppa un'infezione sintomatica (microcefalia, epilessia, letargia, ipotonia, corioretinite lesioni dell'orecchio interno, epatosplenomegalia, ittero con grave epatite, pneumopatia, porpora trombocitopenica, anemia emolitica), mentre il rimanente 85-90% dei neonati presenta un'infezione congenita asintomatica alla nascita. La trasmissione verticale perinatale e postnatale di CMV è generalmente asintomatica nel neonato. Il controllo periodico della sierologia materna (IgM e IgG anti-CMV) prima del concepimento ed in corso di gravidanza permette di definire il rischio di trasmissione verticale. Considerata la persistenza per mesi delle IgM anti-CMV, in caso di loro positività al primo prelievo in gravidanza, può esser utile ricorrere al test di avidità delle IgG al fine di discriminare in maniera più sensibile il momento dell'infezione. La diagnosi prenatale di infezione da CMV congenita è indicata in caso di infezione primaria in gravidanza e si basa sull'isolamento virale colturale e sulla ricerca del genoma virale sul liquido amniotico. La diagnosi di infezione da CMV perinatale e postnatale si basa sulla ricerca virale diretta su urine, saliva, sangue, liquor cefalo-rachidiano.

Herpes simplex virus (HSV) 1 e 2

HSV-1 e 2 (Famiglia *Herpesviridae*, virus a DNA) sono virus neurotropi che, a seguito dell'infezione primaria, entrano in uno stato di latenza localizzandosi a livello dei gangli nervosi sensoriali corrispondenti ai metameri mucocutanei di manifestazione clinica. HSV-1 viene trasmesso principalmente attraverso la saliva ed il contatto con le vescicole labiali, mentre HSV-2 viene prevalentemente trasmesso per via sessuale attraverso il contatto con lesioni virologicamente attive. La trasmissione verticale di HSV avviene nell'85% dei casi al momento del parto per contatto con secrezioni vaginali materne infette, nel 5% dei casi *in utero* e nel 10% nel postpartum. L'infezione genitale primaria materna in corso di gravidanza determina un rischio di trasmissione perinatale di HSV 30 volte superiore rispetto al caso di infezione genitale materna

ricorrente. In caso di infezione congenita l'incidenza di aborto spontaneo è molto elevata. Nell'infezione perinatale le manifestazioni cliniche neonatali compaiono tra la prima e la seconda settimana di vita; il neonato può sviluppare un'infezione disseminata gravissima (ittero e grave epatite, emorragie intestinali, lesioni pancreatiche e renali, encefalite, congiuntivite con corpi inclusi, cheratite, eruzione cutanea vescicolare), una forma localizzata al sistema nervoso centrale con o senza interessamento mucocutaneo, una forma limitata a cute, mucosa orale ed occhi. E' importante la precoce identificazione di lesioni herpetiche genitali della donna in gravidanza mediante esame clinico e conferma laboratoristica con esami virologici molecolari su secreti vaginali; se le lesioni sono presenti sono indicati il trattamento materno con acyclovir e il parto cesareo. La diagnosi di infezione neonatale da HSV si basa su metodiche molecolari da eseguire su liquor cefalorachidiano o sangue. In caso di diagnosi neonatale di infezione da HSV il trattamento con acyclovir per 14-21 giorni ha ridotto dall'85% al 29% la mortalità della forma disseminata e dal 50% al 4% quella della forma localizzata al sistema nervoso centrale.

Virus Varicella-Zoster (VZV)

Dopo l'infezione primaria il virus della varicella-zoster (Famiglia *Herpesviridae*, virus a DNA) rimane in uno stato di latenza nei gangli sensoriali cranici o spinali e, a seguito di deficit anche transitori dell'immunosorveglianza, può riattivarsi determinando la comparsa dell'infezione da herpes zoster nel metamero corrispondente al ganglio nervoso sensitivo di latenza del virus. L'infezione da VZV può esser trasmessa per contatto diretto con le vescicole o per via verticale. La trasmissione verticale può avvenire per via transplacentare o al parto. Se la madre contrae l'infezione primaria da VZV nei primi due trimestri di gravidanza, la trasmissione fetale avviene in circa il 25% dei casi causando la sindrome da varicella congenita (lesioni cutanee, corioretinite, deficit neurologici gravi, atrofia muscolare) gravata da un tasso di mortalità del 30% nei primi due mesi di vita. Quando l'infezione primaria materna da

VZV si verifica nel III trimestre, l'infezione congenita è grave qualora la malattia materna si manifesti clinicamente meno di una settimana prima del parto. Da ricordare che le infezioni primarie materne nel III trimestre di gravidanza possono essere complicate dalla polmonite da VZV che è caratterizzata da un elevato tasso di letalità materna. La varicella neonatale viene sospettata clinicamente e confermata dall'esecuzione di test virologici e sierologici. Il vaccino attenuato contro la varicella somministrato a donne in età fertile non immuni può prevenire la trasmissione verticale di VZV. Nel caso in cui una donna in gravidanza non immune sia stata esposta al rischio di infezione da VZV, è necessario somministrare immunoglobuline specifiche sia per ridurre il rischio di trasmissione verticale che l'insorgenza di eventuali complicanze materne.

Parvovirus B 19

Il parvovirus B19 (famiglia *Parvoviridae*, virus a DNA) presenta la peculiarità di infettare le cellule progenitrici midollari della serie eritroide e, per tale motivo, è considerato un potente inibitore dell'emopoiesi. La trasmissione del virus avviene per via aerea, per contatto con la saliva di pazienti infetti o per via transplacentare. Quando la donna in gravidanza contrae un'infezione primaria da parvovirus B19 la trasmissione al feto avviene nel 30-50% dei casi ed è sintomatica in circa il 10% di essi con un rischio di letalità del 2-10%. Gli effetti principali del parvovirus B19 sul feto sono rappresentati da una grave anemia e dall'idrope fetale non immune; tali effetti sono più frequenti qualora la madre contragga l'infezione primaria nel II trimestre di gravidanza, in coincidenza con il periodo dell'emopoiesi fetale. In questa fase, la vita media degli eritrociti è inferiore a quella osservabile nelle fasi più tardive dell'emopoiesi fetale e questo spiega il maggior rischio di insorgenza di anemia. La diagnosi di infezione fetale da parvovirus B19 viene sospettata in caso di sieroconversione materna in corso di gravidanza, presenza di alterazioni ecografiche fetali suggestive di idrope ed è

confermata dalle ricerche virologiche molecolari sul sangue fetale. Non esistono al momento interventi utili a prevenire la trasmissione fetale di parvovirus B19.

Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

La trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (famiglia *Retroviridae*, virus a RNA) dalla madre al figlio può avvenire in corso di gestazione, al momento del parto o durante l'allattamento. Mediamente, in assenza di interventi di profilassi, il rischio di trasmissione verticale si attesta intorno al 25-40% dei casi. Nel complesso si stima che il 10% circa delle trasmissioni verticali avvenga *in utero* (per lo più nelle ultime fasi della gravidanza), il 50% circa nel *peripartuum*, il 40% circa attraverso l'allattamento materno. I fattori che influenzano in maniera significativa il rischio di trasmissione verticale di HIV sono la carica virale materna, la presenza di lesioni genitali al momento del parto, la rottura prolungata delle membrane al parto, la durata e la modalità dell'allattamento materno. L'infezione da HIV non produce effetti teratogeni, ma il neonato infetto sviluppa, in assenza di terapie antiretrovirali, l'AIDS con rapida evoluzione. Nei Paesi industrializzati l'uso combinato della terapia antiretrovirale di combinazione in gravidanza, il taglio cesareo elettivo alla 38a settimana di gestazione, l'allattamento artificiale esclusivo e la somministrazione di un breve ciclo di zidovudina per os al neonato, hanno ridotto il rischio di trasmissione verticale di HIV a < 1% dei casi. La diagnosi di trasmissione verticale di HIV si basa essenzialmente sulla ricerca virologica (DNA e/o RNA) sul sangue del neonato; tale ricerca deve essere eseguita alla nascita e ad un mese di età in caso di allattamento artificiale; in caso di allattamento materno la ricerca virologica può esser eseguita dopo 6 settimane dalla sospensione dell'allattamento. La sierologia anti-HIV nel bambino è diagnostica solo dopo 15-18 mesi di età.

Virus dell'epatite B (HBV)

Il virus dell'epatite B (famiglia *Hepadnaviridae*, virus a DNA) può essere trasmesso per via parenterale, per via sessuale o per via verticale. L'epatite B è una malattia a bassa endemicità (0,5-2%) in Europa occidentale e settentrionale, USA, Australia, mentre in America Latina, Africa sub-Sahariana, sud-est asiatico il 2-20% della popolazione è portatore cronico di HBV. Il rischio di trasmissione verticale di HBV è pari al 70-90% dei casi qualora la madre sia HBsAg e HBeAg positiva, mentre, qualora la madre sia HBsAg positiva e HBeAg negativa, il rischio di trasmissione verticale si riduce al 10-30% dei casi. La trasmissione verticale di HBV avviene quasi esclusivamente nel periodo perinatale. Il rischio che madri HBsAg e HBeAg positive trasmettano il virus *in utero* è considerato essere inferiore al 5% dei casi; il meccanismo più plausibile di trasmissione transplacentare è rappresentato da microtrasfusioni di sangue materno infetto attraverso piccole fratture placentari che si possono creare a causa di contrazioni uterine in corso di gravidanza. I neonati infetti da HBV hanno un rischio del 90% di sviluppare un'epatite B cronica e sono generalmente asintomatici alla nascita e nei primi mesi/anni di vita. I neonati da madre HBsAg positiva devono essere sottoposti a immunoprofilassi passiva (somministrazione di Ig specifiche al neonato entro 12 ore dal parto) e attiva (vaccinazione anti-epatite B). La combinazione dell'immunoprofilassi passiva ed attiva previene in maniera efficace la trasmissione perinatale di HBV nel 90-95% dei casi e permette di allattare il neonato al seno in assenza di rischi aggiuntivi di trasmissione. La diagnosi di trasmissione verticale di HBV si realizza mediante ricerca dell'antigene S (HBsAg) e relativi anticorpi (HBsAg-Ab) dopo i 6 mesi di età del bambino; l'assenza di HBsAg e la presenza di HBsAb confermano l'efficacia dell'immunoprofilassi e l'assenza di trasmissione verticale di HBV.

Virus dell'epatite C (HCV)

Il virus dell'epatite C (famiglia *Flaviviridae*, virus a RNA) può esser trasmesso per via parenterale, per via sessuale (più raramente) o per via verticale. Il rischio di trasmissione verticale di HCV è pari al 5% dei casi. I meccanismi di trasmissione verticale non sono ancora stati chiariti, ma si ritiene che la trasmissione possa avvenire sia *in utero* che al parto. Sebbene si ritenga che la trasmissione perinatale sia più frequente, il ricorso al parto cesare elettivo non sembra determinare una riduzione del rischio di trasmissione verticale di HCV. L'allattamento materno non è al momento considerato una pratica a rischio di trasmissione verticale di HCV. Nelle donne coinfette HCV/HIV il rischio di trasmissione verticale sembra esser più alto a causa di una viremia da HCV generalmente più elevata. L'infezione fetale da HCV non sembra aumentare il rischio di aborto spontaneo o morte fetale intrauterina. Circa l'80% dei bambini che si infettano con HCV per via verticale sviluppano un'epatite C cronica. La diagnosi di infezione neonatale può essere eseguita con la sierologia all'età di 15-18 mesi del bambino, oppure più precocemente con la ricerca di HCV-RNA a 2 mesi di età, da ripetere a 6 mesi per conferma. Ad oggi non sono disponibili interventi utili a ridurre il rischio di trasmissione verticale di HCV.

Altri virus

Le malformazioni congenite provocate dal morbillo contratto dalla madre nel primo trimestre di gravidanza sono molto rare, ma è stata segnalata una certa incidenza di aborti e parti prematuri nel caso di infezione dopo il II trimestre. Il virus di Epstein-Barr (EBV) e i virus influenzali sono implicati in rari casi di malformazioni fetali in neonati da madri infettatesi nel corso del I trimestre di gravidanza. L'infezione materna nel I trimestre di gestazione da virus Coxsackie A e B, generalmente subclinica, può causare lesioni fetali cardiache, cerebrali e delle ghiandole surrenali.

Infezioni batteriche

Sifilide

L'infezione batterica a trasmissione transplacentare più importante è quella da *Treponema pallidum* che può avvenire in qualsiasi momento della gravidanza. Le lesioni della lue congenita si manifestano solo dopo il 4° mese di vita intrauterina, quando inizia la risposta immune fetale; per tale motivo si ritiene che la patogenesi della sifilide congenita dipenda maggiormente dalla risposta dell'ospite, piuttosto che dal microbo stesso. Il rischio di trasmissione fetale è correlato alla fase della malattia materna; nella fase acuta non trattata (sifilide primaria o secondaria) il rischio di trasmissione è del 95%, per diminuire progressivamente con il cronicizzare della malattia materna (sifilide terziaria o latente). L'infezione fetale può provocare la morte intrauterina o la prematurità. Il neonato può manifestare segni precoci (generalmente fra la 2^a e la 10^a settimana di vita) sovrapponibili a quelli della sifilide secondaria acquisita, oppure segni tardivi (dopo il 2° anno di vita). Le principali manifestazioni precoci sono: rinite mucopurulenta ed emorragica, pemfigo, lesioni cutanee desquamanti o papulo-squamose, alterazioni ossee (osteocondriti, osteiti, periostiti) soprattutto delle ossa lunghe e delle coste, epatomegalia, linfadenopatie, anemia, ittero, trombocitopenia, sindrome nefrosica, ritardo mentale. Le manifestazioni tardive comprendono: cheratite interstiziale, sordità da compromissione dell'VIII nervo cranico, artropatie ricorrenti (versamento bilaterale delle ginocchia di Clutton), lesioni vascolari. In un terzo circa di questi soggetti si stabilisce una neurosifilide asintomatica o sintomatica; possono inoltre esser presenti i denti di Hutchinson, le bozze frontali protuberanti, il naso a sella, la mascella poco sviluppata, la tibia a sciabola, le ragadi labiali e anali, la sordità, la corio-retinite, l'atrofia ottica, le opacità corneali. La diagnosi di sifilide congenita precoce si basa sulla ricerca, qualora possibile, del *T. pallidum* al microscopio a campo oscuro su campioni ottenuti da lesioni mucose e/o cutanee; oppure mediante sierologia specifica (VDRL e TPHA su siero e, eventualmente, anche su liquido cefalorachidiano), Rx delle

ossa lunghe. La diagnosi di sifilide tardiva si basa sull'aspetto clinico del paziente e viene confermata dalla sierologia specifica. Il trattamento antibiotico adeguato (Benzatinpenicillina 2,4 MUI/settimana i.m per 2-3 settimane) della donna in gravidanza con sifilide riduce drasticamente il rischio di trasmissione verticale e, qualora attuato prima della 16^a settimana di gravidanza, riduce significativamente i danni per il feto.

Listeriosi

L'infezione materna da *Listeria monocytogenes* può causare sia infezioni transplacentari che perinatali. La trasmissione transplacentare può avvenire sin dal 5° mese di gestazione, ma è più frequente nel III trimestre; provoca la morte intrauterina o il parto prematuro con neonato morto o un'infezione generalizzata con presenza di ascessi multipli in vari organi: fegato, cervello, milza, polmoni (*granulomatosi infantiseptica*). Nel caso di trasmissione perinatale l'infezione si manifesta tra la 2^a e la 4^a settimana di vita, generalmente con una meningite purulenta.

Streptococco di gruppo B

La madre, portatrice vaginale asintomatica, può trasmettere l'infezione al neonato durante il passaggio attraverso il canale del parto, causando quadri di sepsi o meningite purulenta clinicamente evidenti entro il 10° giorno di vita. La profilassi si basa sull'esecuzione di un tampone vaginale materno in prossimità del parto con somministrazione di adeguata terapia antibiotica del caso.

Altri batteri

Il gonococco presente nelle secrezioni vaginali materne può infettare il neonato al passaggio nel canale del parto causando quadri di congiuntivite purulenta, o più raramente, faringite o infezioni respiratorie o del canale anale. L'infezione dei genitali materni da *Chlamydia trachomatis* può provocare, dopo un periodo di incubazione di 5-

14 giorni, congiuntivite neonatale, polmonite interstiziale, otite media. La profilassi di queste infezioni si basa sull'esecuzione di un tampone vaginale materno in prossimità del parto e somministrazione di adeguata terapia antibiotica del caso in caso di crescita batterica. Per quel che riguarda la trasmissione verticale della *Mycobacterium tuberculosis*, questa può avvenire per via transplacentare (diffusione di micobatteri al fegato fetale attraverso la vena ombelicale), al parto (aspirazione o ingestione di liquido amniotico infetto) o nel postpartum (per via aerea in caso di contatti stretti con familiari affetti da TBC polmonare bacillifera). In caso di TBC congenita la sintomatologia compare generalmente alla fine del primo mese di vita. La diagnosi di tubercolosi congenita si basa sull'isolamento microbiologico (esame diretto e colturale) di bacilli alcol-acido resistenti su aspirato gastrico, aspirato tracheale, urine o liquor cefalorachidiano.

Infezioni protozoarie

Toxoplasmosi

La trasmissione verticale di *Toxoplasma gondii* avviene per via transplacentare qualora la madre contragga un'infezione primaria clinicamente manifesta o inapparente durante la gravidanza (fase parassitemica), mentre è rara la possibilità di trasmissione in caso di riattivazione endogena dell'infezione in pazienti immunosoppressi. Il rischio di trasmissione verticale complessivo è pari a circa il 20-50% dei casi di toxoplasmosi acuta in gravidanza. Il rischio di trasmissione aumenta nel corso della gravidanza (10-25% nel I trimestre, 60-90% nel III trimestre), ma le infezioni contratte nel I trimestre hanno conseguenze più gravi. I neonati con toxoplasmosi congenita non presentano conseguenze clinicamente evidenti nel 95% dei casi, ma nel rimanente 5% dei casi possono andare incontro a morte o gravi sequele (corioretinite severa, cecità, idrocefalia, ritardo mentale, calcificazioni cerebrali, sordità). Considerato che la

profilassi antibiotica materna può ridurre anche del 50% l'incidenza della fetopatia da toxoplasma, è importante eseguire un monitoraggio sierologico (IgG e IgM) regolare durante tutta la gravidanza e per un mese dopo il parto. Al momento della diagnosi di toxoplasmosi acuta materna una profilassi antibiotica (spiramicina 3 g/die) deve essere istituita fino al momento del parto. Se l'infezione materna è accertata, si deve procedere alla diagnosi di infezione fetale mediante un monitoraggio ecografico mensile, esecuzione dell'amniocentesi (a partire dalla 16^a settimana) ed eventualmente della funicolocentesi (alla 20^a-22^a settimana) con ricerca del genoma protozoiario mediante metodiche molecolari. In caso di accertata infezione fetale si impone il ricorso a terapia materna con pirimetamina (25 mg/die) associata a sulfadiazina (3-4 g/die) e acido folinico (5 mg/die).

Malaria

L'infezione malarica materna da *Plasmodium falciparum* può essere trasmessa per via transplacentare al feto causando aborti spontanei precoci, parto prematuro. Inoltre, in caso di infezioni malariche materne ripetute in corso di gravidanza, si possono sviluppare placentiti che possono determinare ritardo di crescita fetale e conseguente possibile ritardo mentale e staturo-ponderale postnatale.