

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**



**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

*Tesi di Laurea*

**“Esiti materni e fetali in corso di infezione da SARS-CoV2 in  
gravidanza: un anno di esperienza dell'Ospedale Policlinico  
San Martino.”**

**Relatore:**

**Prof. Simone Ferrero**

**Correlatore:**

**Dott.ssa Antonella Ferraiolo, Dott. Fabio Barra**

**Candidato:**

**Gloria Droghetti**

**ANNO ACCADEMICO 2020/2021**







## INDICE

INDICE.....	5
1. INTRODUZIONE .....	6
1.1 BACKGROUND .....	6
1.2 COVID-19 IN ITALIA.....	6
1.3 CORONAVIRUS.....	7
1.4 COVID-19.....	9
1.5 COVID-19 IN GRAVIDANZA.....	19
1.6 OBIETTIVO TESI.....	26
2. MATERIALI e METODI.....	26
3. RISULTATI.....	28
4. DISCUSSIONE .....	40
5. CONCLUSIONE.....	47
6. BIBLIOGRAFIA .....	49

## **1.INTRODUZIONE**

### **1.1 BACKGROUND**

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno reso nota la presenza di un focolaio infettivo di sindrome febbrile simil-influenzale, associata a polmonite di origine sconosciuta, presso la città di Wuhan, in Cina Centro-meridionale. Il 7 gennaio 2020 è stato isolato l'agente patogeno responsabile: un nuovo betacoronavirus, denominato dall'OMS SARS-CoV2, per indicare la somiglianza con il virus della SARS che nel 2002-2003 aveva causato 8096 casi confermati e 774 decessi. La malattia causata dal virus SARS-CoV2 è stata chiamata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità COVID-19. In breve tempo l'emergenza scoppiata a Wuhan si è trasformata in una epidemia e successivamente in una pandemia, come dichiarato dall'OMS l'11 marzo 2020. In base ai dati forniti giornalmente dall'OMS, ad oggi (17 maggio 2021) i casi accertati complessivi sono 162.704.139, con 3.374.052 decessi. Ad oggi sono complessivamente 220 le nazioni con almeno un caso di positività.(1)

La patologia COVID-19, determinata appunto da un'infezione respiratoria del suddetto virus, consta di un ampio spettro di manifestazioni cliniche, che possono andare da quadri asintomatici, passando per sindromi simil-influenzali, fino ad arrivare a severe polmoniti, e, in una relativamente piccola percentuale dei casi, alla morte.

### **1.2 COVID-19 IN ITALIA**

L'emergenza COVID-19 italiana inizia il 31 gennaio 2020, quando, dopo la scoperta a Roma della positività di due turisti cinesi, provenienti dalla regione di Wuhan, il Consiglio dei Ministri italiano ha emanato lo stato di emergenza per 6 mesi, successivamente prorogato al 15 ottobre 2020, al 31 gennaio 2021, al 30 aprile 2021 ed al 31 luglio 2021, ed ha affidato al capo della Protezione Civile il compito di gestire l'epidemia di SARS-CoV-2. Il 22 febbraio 2020 viene trovato il primo paziente italiano positivo all'infezione, a Codogno, in Lombardia, seguito da ulteriori nuovi casi nelle vicine aree lombarde, nel Veneto e nell'Emilia-Romagna.

Nonostante i tentativi di contenere la diffusione del virus, tra cui misure estreme come il lock-down nazionale istituito dal DPCM del 22 marzo 2020, in breve tempo l'infezione da SARS-CoV2 ha interessato l'intera penisola.

Al momento (dati del Ministero della Salute, 17 maggio 2021), in Italia i casi confermati totali ammontano a 4.162.576, compresi 124.296 decessi e 3.715.389 persone guarite. Dei 322.891 casi attualmente positivi, 1754 (0,5%) si trovano ricoverati in terapia intensiva.

Sebbene l'inizio dell'esperienza pandemica in Italia venga fatto coincidere con il primo caso rilevato a Codogno a fine febbraio 2020, studi condotti dall'Istituto Superiore di Sanità hanno individuato la presenza di RNA di SARS-CoV2 in campioni delle acque di scarico prelevati a Milano e Torino il 18 dicembre 2019 e a Bologna il 29 gennaio 2020.(2) Sempre a Milano è stato condotto uno studio retrospettivo, da parte di un gruppo di ricercatori dell'Università Statale di Milano, volto ad analizzare i tamponi oro-faringei dei casi sospetti di morbillo, raccolti tra settembre 2019 e febbraio 2020 all'interno del progetto di sorveglianza integrata morbillo e rosolia MoroNet, riscontrando la positività ad un gene del SARS-CoV2 nel campione di un bambino di 4 anni che, a partire dal 21 novembre 2019, aveva manifestato tosse, rinite, dispnea, vomito e un'eruzione cutanea morbilliforme.(3) Tali risultati sembrerebbero pertanto indicare una circolazione in Italia molto precoce del virus SARS-CoV2 già diversi mesi prima dell'identificazione del primo paziente.

### **1.3 CORONAVIRUS**

I Coronavirus, così chiamati per la caratteristica forma a corona apprezzabile al microscopio elettronico (dovuta alle glicoproteine spikes, chiamate anche S-proteins, presenti sulla membrana), sono virus a RNA, appartenenti alla famiglia dei Coronaviridae, ampiamente diffusi in natura e capaci di infettare l'uomo e diversi animali, tra i quali uccelli e mammiferi come gatti e pipistrelli. I Coronavirus sono virus sferici, provvisti di envelope e di un singolo filamento di RNA (uno dei più lunghi filamenti tra i virus a RNA) associato a nucleoproteina. Come già accennato, sono presenti sull'envelope glicoproteine spikes e, in alcuni casi, anche

emoagglutinina-esterasi. Sono classificati in quattro generi: Alpha-, Beta-, Delta- e Gamma-Coronavirus. Di queste, le ultime due classi non sono patogene per l'uomo.

I Coronavirus, infettando l'epitelio delle vie respiratorie e del tratto gastrointestinale, danno luogo nell'uomo a quadri clinici vari che vanno da una semplice rinite (circa il 10% dei raffreddori invernali è causato da CoV) a quadri ben più gravi, quali bronchiti o polmoniti, come nel caso della MERS (sindrome respiratoria medio-orientale) e della SARS (sindrome respiratoria acuta grave).(4)

Ad oggi, sette coronavirus si sono dimostrati essere capaci di infettare l'uomo, tra cui:

- 2 Alpha-Coronavirus: HCoV-229E e HCoV-NL63.

- 5 Beta-Coronavirus: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1 (severe acute respiratory syndrome coronavirus), MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) e SARS-CoV-2.

**SARS.** È la patologia determinata da SARS-CoV-1 che ha causato un'epidemia a partire dalla provincia cinese del Guangdong, nel novembre del 2002. Con una organizzata risposta globale si riuscì a contenere l'epidemia; in tutto ci furono 8096 casi registrati ed i paesi più colpiti furono, in ordine, Cina, Hong Kong, Taiwan, Singapore e Canada. La sua trasmissione avviene attraverso droplets. Il virus infetta le basse vie respiratorie dove comporta desquamazione dei pneumociti I e II negli alveoli e una massiva infiltrazione infiammatoria interstiziale con formazione di membrane ialine alveolari. Inoltre il virus è stato isolato anche in sangue, feci ed urine. Si è dimostrato anche poter causare manifestazioni extra-polmonari, tra cui le più frequenti sono un'arterite dei piccoli vasi generalizzata e una necrosi della polpa bianca a livello della milza. La malattia si manifesta con febbre, cefalea, malessere e mialgie dopo un'incubazione di circa 7 giorni; dopo alcuni giorni si manifestano tosse secca, diarrea (nel 20-25% dei casi) e dispnea. Nel 25% dei casi progredisce fino ad severo distress respiratorio (fattori di rischio di prognosi severa sono età anziana e comorbidità). È da notare come la malattia sembra essere meno grave nei bambini ma più aggressiva nelle donne in gravidanza. La diagnosi si basa su Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) di campioni



preferibilmente delle vie respiratorie (ma possibili anche di sangue, urine e feci); essa nella prima settimana risulta positiva solo nel 30% dei casi, mentre aumenta la sensibilità nel corso della seconda settimana. Il trattamento, di scarsa efficacia, si compone di terapia di supporto e antivirali. La letalità è stata registrata aggirarsi intorno al 9%.

**MERS.** È la patologia causata da MERS-CoV, si è manifestata per la prima volta come epidemia in Giordania e Arabia Saudita e poi in altri Paesi del Medio Oriente, a partire dall'aprile 2012. Fino al 2015, in tutto, si sono registrati 1363 casi, con apparente stagionalità primaverile, con trasmissione interumana per contatti stretti e ravvicinati con soggetti infetti ed, anche in questo caso, diffusa in larga parte in ambito nosocomiale. Questo virus, oltre a colpire le basse vie respiratorie, sembra che possa diffondere sistemicamente, determinando in particolare disturbi gastro-intestinali e insufficienza renale. Nella maggior parte dei casi, la malattia si manifesta inizialmente con febbre accompagnata da brivido, tosse non produttiva e dispnea. Più spesso della SARS, il quadro clinico tende a peggiorare fino ad una grave insufficienza respiratoria. La diagnosi si correla dell'informazione anamnestica legata al rischio epidemiologico ma, per la conferma eziologica, si utilizza RT-PCR su campioni respiratori, fecali e urinari (nel sangue non è stato identificato). Per la terapia si utilizzano trattamenti di supporto, antivirali e, se necessario, cure intensive. Questi mezzi purtroppo si sono dimostrati non molto efficaci, data la letalità che si attesta circa intorno al 37%.

## **1.4 COVID-19**

### **Struttura virale e ciclo vitale.**

SARS-CoV-2, fattore eziologico della COVID-19, presenta sull'envelope glicoproteine spike (S-protein). Questa proteina virale si lega ad ACE2, abbondante soprattutto a livello polmonare, cardiaco, renale e adiposo, ma presente anche in altri tessuti. Il legame, co-adiuvato dall'azione dell'enzima TMPRSS2, permette la fusione di membrana e l'ingresso dell'RNA virale nella cellula. Qui si replica

sfruttando e utilizzando le varie componenti cellulari e fuoriesce dalla cellula ospite, pronto ad infettare altre cellule.(5,6)

### **Epidemiologia.**

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità, dei 4.142.776 di casi italiani positivi al SARS-CoV2 da inizio pandemia fino al 18 maggio 2021, l'età mediana è di 47 anni, il 51,1% di sesso femminile, con 134.039 casi positivi (3,2%) tra gli operatori sanitari.(7)

Il tasso di letalità al 18 maggio 2021 è pari circa al 3%, con una diversa distribuzione in base all'età, come si può vedere dalla tabella A. L'età mediana dei deceduti è di 83 aa e per il 56,1% erano soggetti di sesso maschile. (8)

Fascia d'età popolazione italiana	Tasso di letalità Covid-19 tra i positivi
20-29 aa	0,01%
30-39 aa	0,04%
40-49 aa	0,16%
50-59 aa	0,59%
60-69 aa	2,7%
70-79 aa	9,19%
80-89 aa	19,84%
>90 aa	27,6%

Tabella A.

L'età rappresenta pertanto il fattore di rischio principale per sviluppare un quadro clinico più severo. Da uno studio condotto sempre dall'Istituto Superiore di Sanità (9), è risultato che, con l'aumentare dell'età, più frequentemente i pazienti si presentano con una sintomatologia più sfumata fino all'aggravamento improvviso delle condizioni cliniche, potendo portare ciò a un ritardo diagnostico e terapeutico.

Altro fattore di rischio importante per la severità della presentazione clinica è la presenza di comorbilità. L'analisi da parte dell'ISS delle caratteristiche di un campione di 7.199 pazienti deceduti per Covid-19, ha rilevato che solo il 3% non presentava comorbilità, mentre addirittura il 67% dei pazienti presentava 3 o più patologie preesistenti. Le malattie croniche preesistenti più frequenti tra i soggetti deceduti sono risultate essere l'ipertensione arteriosa (presente nel 65,7% dei soggetti), il diabete mellito di tipo II (29,4%), la cardiopatia ischemica (28%), la fibrillazione atriale (24,4%), demenza (23,3%), IRC (21,3%), BPCO (17,1%). Uno studio realizzato in Gran Bretagna (10), nel quale sono state messe a confronto le caratteristiche di 17,278,392 adulti con quelle di 10,926 pazienti deceduti, ha individuato come fattori di rischio l'età avanzata, un basso livello socio economico, il sesso maschile, etnia nera e asiatica e patologie come l'asma grave e il diabete.

Per quanto riguarda le differenze di outcomes nei due sessi, uno studio del Prof. Cagnacci et al (11) ha analizzato come la mortalità in pazienti affetti da COVID-19, prendendo in considerazione i dati italiani, sia più alta nei maschi rispetto alle femmine; si è ipotizzato che questa differenza possa essere causata dal tasso diverso di pazienti fumatori nei due sessi ed anche dalla maggior prevalenza di altri fattori di rischio nel sesso maschile. Inoltre si evidenzia come anche il pattern endocrino giochi un ruolo importante: infatti gli ormoni ovarici possono influenzare l'infiammazione, l'immunità e l'espressione nello specifico di ACE2.

Altro fattore di rischio degno di nota è l'obesità. Secondo una metanalisi (12) condotta su 75 studi, i pazienti obesi avrebbero un rischio di 2,1 volte maggiore rispetto ai soggetti non obesi, di essere ricoverati in ospedale per Covid-19 e di 1,5 volte maggiore di morire. Un altro studio (13) condotto in Messico ha rilevato un tasso di mortalità quasi triplo nei soggetti obesi.

### **Trasmissione.**

Sono state individuate quattro modalità principali di trasmissione dell'infezione da SARS-CoV2 (patogeno che, come gli altri virus respiratori, utilizza come porte d'ingresso nell'organismo umano il naso, la bocca e gli occhi):

- per via aerea mediante droplets, ovvero goccioline di saliva, prodotte principalmente durante starnuti, colpi di tosse o parlando a voce alta, che si depositano fino a 2 metri di distanza dal soggetto che le ha emesse;
- per via aerea mediante aerosol, goccioline fini emesse durante la respirazione, in grado di permanere sospese nell'aria a lungo e di diffondere quindi nell'ambiente, specialmente in luoghi chiusi e mal areati;
- per contatto diretto, ovvero fisico mediante abbracci, strette di mano e baci;
- per contatto indiretto, attraverso oggetti o superfici contaminate da secrezioni di un soggetto infetto.(14)

Secondo gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), come espresso nelle loro linee guida,(15) le modalità di trasmissione più frequenti sarebbero via droplets e per contatto diretto. Tuttavia, con il procedere della pandemia, il contagio mediante aerosol è risultato essere la via principale in diversi contesti. Per esempio, analizzando attraverso sistemi matematici, che tenevano conto delle varie modalità possibili di contagio, i dati dei contagi avvenuti a gennaio 2020 sulla nave da crociera Diamond Princess (dove erano risultati infetti 770 passeggeri su 3711), è risultata essere la via mediante aerosol, attraverso i sistemi di aereazione, la più probabile.(16) Un altro esempio a favore di questa tesi è uno studio olandese documentante lo sviluppo di un cluster all'interno di un reparto di una casa di riposo. In tale reparto il sistema di aereazione funzionava con ricircolo dell'aria, mentre gli altri reparti, nei quali non è stato registrato nessun caso, venivano arieggiati con l'esterno. In alcuni condizionatori è stato inoltre rilevato RNA di SARS-CoV2.(17)

Per quanto riguarda il contagio da fomite, i CDC hanno recentemente stimato che il contatto con un oggetto contaminato ha meno di 1 possibilità su 10.000 di portare ad un'infezione.(18) Inoltre la persistenza del virus è risultata essere maggiore su superfici lisce, come la plastica e l'acciaio, ma minore su superfici porose, come carta e cotone. L'aumento della temperatura ambientale e del tasso di umidità riducono sensibilmente la sopravvivenza del virus.(19)

Alcuni studi documentano inoltre la presenza di SARS-CoV2 anche nelle feci, suggerendo quindi la possibilità di trasmissione oro-fecale.(20) Il virus è stato anche isolato in un tampone oculare di una paziente infetta.(21)

Riguardo alla possibilità di trasmissione verticale, se ne parlerà in maniera più approfondita in seguito.

Interessante uno studio dell'Università di Glasgow che ha dimostrato che la presenza di infezione da rinovirus nell'epitelio delle vie respiratorie, stimolando la produzione di interferone, bloccherebbe la replicazione di SARS-CoV2, riducendo quindi il numero di contagi. (22)

Da sottolineare infine che, non solo i soggetti sintomatici, bensì anche gli asintomatici (infetti che non svilupperanno mai sintomi nel corso dell'infezione) e i pre-sintomatici (soggetti contagiosi che diverranno sintomatici in seguito) sono contagiosi e pertanto in grado di trasmettere l'infezione. L'Università di Oxford, mediante l'elaborazione di un modello matematico, ha stimato essere pari al 45% e 5% la fetta di casi positivi al SARS-CoV2 dovuti a trasmissione da soggetti rispettivamente pre-sintomatici e asintomatici. (23)

Il periodo di incubazione è in media di 5-6 giorni, con un range che va da 1 a 14 giorni.(24)

### **Diagnosi e analisi di laboratorio.**

Il gold standard per la conferma di infezione da SARS-CoV2 è, al momento, il cosiddetto test "molecolare", che consiste nella ricerca di sequenze specifiche dell'RNA di SARS-CoV2 mediante amplificazione degli acidi nucleici con real-time RT-PCR ((Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction). Si effettua analizzando più frequentemente il tampone nasofaringeo (più facilmente ottenibile) o il materiale delle vie respiratorie più basse, per esempio ottenuto con lavaggio bronco-alveolare (BAL), invece più sensibile. Se negativo, ma con permanente sospetto, si può procedere con un'ulteriore ricerca su un nuovo campione dopo 48-72 h (5) . La sua sensibilità infatti inizia ad alzarsi dal primo giorno di sintomi, raggiungendo il picco nella prima settimana di malattia; comincia il declino a partire dalle 3 settimane in poi. La positività è più alta in campioni di BAL (93%), seguita da espettorato (72%), tampone nasale (63%) e tampone faringeo (32%). Il tempo richiesto per la diagnosi è di circa 2/6 ore.

Oltre al rilevamento dell'RNA virale tramite RT-PCR, è possibile ricercare, nei campioni prelevati con tampone naso-faringeo, le proteine virali mediante test antigenici, i quali riducono sensibilmente i tempi di attesa diagnostica rispetto al test molecolare.

È possibile ancora ricercare gli anticorpi specifici contro SARS-CoV2 mediante test sierologico. La diagnosi sierologica è particolarmente importante per i pazienti che si presentano tardi all'attenzione del medico e per comprendere la reale

estensione dell'infezione e l'eventuale presenza di soggetti immuni e potenzialmente protetti. IgG e IgM anti-COVID-19 con tecnica ELISA cominciano ad essere positivi circa dal 4 giorno dall'esordio dei sintomi e raggiungono i loro massimi livelli nella seconda e terza settimana di malattia. Dopodichè IgM cominciano a declinare dalla quinta settimana e scompaiono intorno alla settima, invece le IgG perdurano per un periodo di tempo non ancora definito. La specificità di questo esame si attesta al 95%, la sensibilità al 89%.(25,26)

Per comprendere e monitorare il quadro clinico del paziente, può essere indicato inoltre effettuare:

-Indagini radiologiche; tutte le tecniche radiologiche possiedono bassa specificità per quanto riguarda la diagnosi eziologica, ma possono essere molto utili per porre il sospetto e stadiare la malattia. RX e US possono aiutare ma la metodica di scelta rimane la TC, nelle cui immagini, in pazienti con COVID-19, possiamo frequentemente trovare quadri di opacità bilaterale a vetro smerigliato o consolidamenti.(5)

-Emogasanalisi; comune è una ipossiemia ipocapnica associata ad alcalosi respiratoria (quadro di insufficienza respiratoria di I tipo), tipica del quadro di polmonite interstiziale (di frequente riscontro infatti in COVID-19).

-Analisi di laboratorio: la maggior parte dei pazienti ha lieve trombocitopenia ed aumento delle transaminasi e della creatin-fosfochinasi. Inoltre, di frequente riscontro sono linfopenia, aumento di LDH, PCR, VES e D-dimero (che evidenzia uno stato di ipercoagulabilità).(27,28)

### **Clinica.**

La clinica dei pazienti con COVID-19 può variare da forme a-paucisintomatiche a condizioni che necessitano anche di ventilazione meccanica, fino a forme che arrivano a coinvolgimento multiorgano. I sintomi più comuni sono febbre, tosse secca, dispnea, mialgie, anosmia e ageusia.

Il Covid-19 si associa anche ad un'aumentata incidenza di complicanze tromboemboliche, con studi che attestano in pazienti con polmonite severa un'incidenza del 25% di eventi tromboembolici venosi, rilevati con studio ecografico degli arti inferiori, (29) e del 31% di eventi tromboembolici arteriosi e venosi, quali stroke ischemico, infarto miocardico acuto, tromboembolia polmonare e trombosi venosa profonda (30).

I sintomi da infezione da SARS-CoV2 sembrano persistere in circa un quarto dei soggetti per almeno un mese, nel 10% dei casi oltre le 12 settimane. Questa condizione viene identificata con il nome di "Long Covid" e si associa a affaticamento, dispnea, tosse, artralgie, disgeusia, anosmia, cefalea, depressione, ansia e difficoltà di attenzione. Vi sembra essere una correlazione tra la severità del quadro clinico da Covid-19 e lo sviluppo di Long Covid.(31)

### **Terapia.**

Ad oggi non esiste terapia in grado di bloccare l'infezione da SARS-CoV2 o di curare la polmonite da Covid-19. La terapia di questa patologia è pertanto una terapia di supporto con, nelle forme più severe, supporto meccanico alla respirazione.

Sul sito dell'OMS è possibile trovare le linee guida aggiornate sul trattamento del Covid-19 e sui farmaci disponibili.(32) Numerosi sono i trials avviati per testare l'efficacia di farmaci nuovi e già esistenti, per la maggior parte antivirali e antinfiammatori.

Nella cura delle forme severe di Covid-19, al momento i corticosteroidi si sono mostrati efficaci nel ridurre la mortalità, per cui l'AIFA li indica come standard di cura per i pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica.(33)

Oltre ai corticosteroidi, gli unici altri farmaci indicati dall'AIFA per il trattamento del Covid-19 ad oggi sono le eparine a basso peso molecolare per la prevenzione degli eventi tromboembolici, e il remdesivir, per il quale tuttavia i risultati circa la sua efficacia appaiono contrastanti.(34,35)

Numerosi sono stati i medicinali che non si sono dimostrati efficaci nella terapia del Covid-19; tra questi, l'idrossiclorochina(36), la quale è stata tra l'altro correlata all'insorgenza di disturbi psichiatrici e comportamenti suicidi, l'azitromicina(37) e il plasma purificato dei pazienti che hanno superato l'infezione(38). In relazione a quest'ultima possibilità terapeutica, alcuni studi sembrano tuttavia suggerire una qualche efficacia qualora la sua somministrazione avvenga nelle prime fasi di malattia.(39)

Migliori risultati sono stati invece ottenuti con l'uso di anticorpi monoclonali. Di questi, due sono stati già approvati dall'FDA per l'utilizzo in emergenza: il REGEN-COV, ottenuto dall'unione di casirivimab e imdevimab, il quale pare essere in grado di ridurre del 70% il rischio di ospedalizzazione o decesso nei pazienti non ospedalizzati ad alto rischio, e il Bamlanivimab o LYCoV555, che invece sembra diminuire la carica virale, le ospedalizzazioni e i decessi quando in associazione con Etesevimab.(40–42)

Per le forme più leggere invece appaiono indicati i FANS, sempre associati ad un monitoraggio dei parametri vitali e della Saturazione di O2 mediante pulsossimetro.

### **Varianti.**

In corso di replicazione del genoma virale, si possono verificare degli errori di trascrizione che conducono a mutazioni del codice genetico del virus. Tali mutazioni possono costituire per il patogeno un vantaggio selettivo, come una maggiore trasmissibilità o la capacità di eludere il sistema immunitario. Il SARS-CoV2 si caratterizza per essere un virus abbastanza stabile. Tuttavia, nel corso della pandemia, si sono diffuse alcune varianti che hanno destato preoccupazione nella comunità scientifica. In Gran Bretagna, a partire da fine estate 2020, ha cominciato a circolare una variante, denominata B.1.1.7, caratterizzata da una maggiore trasmissibilità (50%) e una maggiore letalità (60%) rispetto al ceppo originario.(43)

In Sudafrica, a fine 2020, è comparsa una nuova variante, designata come 501Y.V2 o B.1.351, degna di nota per la sua capacità di eludere il sistema immunitario umano.(44) In Brasile è stata poi identificata la variante B.1.1.28.1 o P.1, la quale,



condividendo alcune mutazioni con la variante sudafricana, sembra essere anch'essa in grado di evadere la risposta immunitaria nell'uomo.(45)

Infine, ad aprile 2021 è stata isolata la cosiddetta “variante indiana”, apparentemente capace di una maggiore trasmissibilità.

Interessanti alcuni studi che mostrano come la nascita di alcune varianti, come la B.1.1.7, possa essere stata favorita dal permanere a lungo all'interno dell'organismo umano in alcuni ospiti immunocompromessi, con quindi maggiore possibilità di evolversi e sviluppare mutazioni.(46)

Il diffondersi di nuove varianti, specialmente quelle che coinvolgono mutazioni della proteina spike, potrebbe costituire un importante problema per quanto riguarda la capacità di neutralizzare il virus da parte dell'immunità sviluppatasi con l'infezione naturale o in seguito a vaccino.

### **Vaccini.**

Grazie all'enorme impegno della comunità scientifica internazionale, si è stati in grado di realizzare vaccini sicuri ed efficaci contro SARS-CoV2 in meno di un anno dall'inizio della pandemia. Lo scopo dei vaccini per SARS-CoV2 è di indurre una risposta immunitaria efficace neutralizzando la proteina spike e attivando la risposta cellulare.

Tra i vaccini attualmente disponibili troviamo:

- Vaccini a mRNA (Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac);
- Vaccini a vettore virale (Astra-Zeneca, Janssen-Johnson&Johnson, Sputnik-V, CanSino);
- Vaccini con virus SARS-CoV2 inattivato (Bharat Biotech, Sinopharm, Sinovac).

### **Vaccini in gravidanza.**

Non avendo incluso le donne gravide nei primi trial di valutazione dei vaccini, si era aperto un acceso dibattito circa l'appropriatezza della vaccinazione contro SARS-CoV2 in tale categoria di pazienti. I primi risultati, frutto dell'analisi dei dati

raccolti dalle donne gravide che avevano deciso comunque di vaccinarsi, sembrano tuttavia positivi. Da un'analisi statistica statunitense, non sono state rilevate differenze significative negli outcomes materno-fetali e nell'incidenza di eventi quali parto prematuro e aborti spontanei, tra le donne gravide vaccinate e quelle gravide non vaccinate.(47)

In un altro studio effettuato presso il Massachusetts General Hospital, i risultati relativi agli effetti collaterali e ai livelli anticorpali indotti dalla vaccinazione, nelle donne gravide o in fase di allattamento e in quelle non gravide, sono apparsi sovrapponibili.(48)

Inoltre la vaccinazione in corso di gravidanza o durante l'allattamento conferirebbe l'immunità umorale anche al neonato. Gli anticorpi indotti dal vaccino sono stati difatti riscontrati sia nel sangue del cordone ombelicale sia nel latte materno, oltretutto ad un livello maggiore rispetto a quello raggiunto abitualmente con l'infezione naturale. Nel latte materno sono state rilevate IgA dirette contro la proteina spike di SARS-CoV2 già a partire da due settimane dopo la prima dose di vaccino, mentre le IgG dopo quattro settimane dalla seconda.(48,49)

## 1.5 COVID-19 IN DONNE GRAVIDE

Con la pandemia in corso, è risultato di primaria importanza chiarire le possibili conseguenze dell'infezione da SARS-CoV2 nelle donne gravide.

Le precedenti esperienze di maggiore severità dell'infezione da altri coronavirus, quali SARS e MERS, nelle donne gravide rispetto alla popolazione generale, hanno portato a temere un peggioramento degli outcomes materni in caso di infezione da SARS-CoV2.(50)

Gli adattamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza, in particolare del sistema immunitario, cardiovascolare e respiratorio e nella coagulazione, potrebbero difatti esporre la donna a un maggiore o minore rischio di complicanze in corso di Covid-19.

### **Adattamenti fisiologici dell'organismo materno durante la gravidanza.**

Durante la gravidanza, modificazioni nel sistema immunitario materno sono necessarie per garantire la tolleranza immunitaria nei confronti di un feto semi-allogenico.(51) Tali mutamenti potrebbero modificare la risposta alle infezioni, in particolare a quelle virali(52), solitamente contenute dal sistema Th1, che risulta attenuato nelle donne gravide a seguito di uno switch dei linfociti T CD4+ verso il fenotipo Th2. Da ciò ne deriva un potenziamento della risposta umorale a fronte di un indebolimento di quella cellulare, con pertanto alterazioni della clearance delle cellule infettate. Come già accennato, ciò protegge il feto ma lascia la madre più vulnerabile alle infezioni virali. D'altra parte, una risposta esagerata Th1 sembra essere implicata nello sviluppo delle forme più severe di Covid-19.(53) Altre alterazioni rilevabili in corso di gravidanza sono una riduzione delle cellule NK circolanti(54) e delle cellule dendritiche plasmacitoidi(55,56), fondamentali per la produzione di interferone nella risposta alle infezioni virali. Il minor numero di tali cellule, e una loro attenuata risposta infiammatoria al virus H1N1, sembrerebbe essere alla base dei peggiori outcomes materni nell'epidemia da H1N1 del 2009(56).

L'aumento dei livelli di progesterone circolante porterebbe ad un potenziamento dell'attività immunomodulatoria dell'ormone(57), con riduzione dei livelli

anticorpali e di linfociti T CD8+ virus-specifici con possibilità di sviluppare un quadro clinico più severo in seguito ad infezione.(58) Alti livelli di progesterone sembrerebbero tuttavia facilitare la riparazione del danno polmonare indotto da virus respiratori,(59) oltre a modulare la “tempesta citochinica” tipica dei casi di Covid-19 più gravi.

Le alterazioni anatomiche polmonari (congestione delle vie aeree superiori dovuta a edema della mucosa, con pertanto una clearance deficitaria delle secrezioni, aumento del volume corrente del 30-40%, riduzione della capacità funzionale residua e della capacità polmonare totale) invece renderebbero le donne gravide più suscettibili ad infezioni respiratorie severe.(60)

Considerando l'aumento di complicanze tromboemboliche a cui si associa il Covid-19, altre modificazioni fisiologiche rilevanti in corso di gravidanza coinvolgono la coagulazione. Nelle donne gravide difatti si realizza uno stato procoagulativo, caratterizzato da un aumento della produzione di trombina e dell'inflammatione intravascolare, che potrebbe impattare negativamente sugli outcomes materni. (61)

#### **Outcomes materni.**

Secondo una metanalisi condotta presso l'Università di Birmingham,(62) comprendente 192 studi di diversi paesi del mondo, la prevalenza dell'infezione da SARS-CoV2 nelle donne gravide ammesse in ospedale per qualunque indicazione è risultata essere simile alla popolazione generale (circa pari al 10%). L'incidenza di infezione era maggiore tra le pazienti di etnia non caucasica, mentre non è stato individuato nessun altro fattore materno associabile ad un maggior rischio di infezione.

Sempre secondo il suddetto studio, i sintomi più comuni riportati dalle pazienti con Covid-19 sospetto o confermato sono febbre (40%), tosse (41%), dispnea (19%) e mialgie (10%). Le alterazioni laboratoristiche più comuni sono state leucocitosi (26%), linfopenia (33%) e un aumento dei livelli della PCR (49%).

Da diversi studi tuttavia, il rischio di sviluppare sintomi in corso di infezione da SARS-CoV2 è minore nelle gravide rispetto alle non gravide. (62,63) La probabilità

di avere febbre e mialgie sembra essere ridotta rispettivamente del 57% e del 52%.(62) Difatti la maggior parte delle donne gravide SARS-CoV2+ si presenta asintomatica o paucisintomatica.(50) In uno studio britannico, di tutte le donne gravide risultate positive alla ricerca del virus durante lo screening, solamente l' 11% era sintomatico.(64)

Tuttavia, secondo un report dei CDC,(63) le donne gravide, rispetto alle donne non gravide in età riproduttiva, presentano un rischio maggiore di morte e di malattia severa, con una probabilità tre volte maggiore di essere ricoverate in terapia intensiva (1,1% vs 0,4%) o di necessitare di ventilazione meccanica (0,3% vs 0,1%). Ciononostante, trattandosi di soggetti giovani e generalmente privi di comorbidità, il tasso di mortalità rimane basso, attestandosi ad un 0,2%, contro lo 0,1% delle donne non gravide.

Da diversi studi è inoltre emerso che le pazienti di età più avanzata, con obesità o BMI aumentato, ple-eclampsia, ipertensione o diabete preesistenti, sono a maggior rischio di Covid-19 severo. (62,65)

Un altro fattore di rischio per forme gravi di Covid-19 sembra essere l'etnia non caucasica. Nello studio qui sopra citato dei CDC, presentante una casistica di nazionalità prettamente statunitense, sebbene le donne nere costituissero solo il 14% del campione, erano responsabili del 37% delle morti. Allo stesso modo, anche le donne asiatiche e ispaniche presentavano un rischio aumentato rispetto alle donne bianche. Risultati simili sono stati ottenuti anche in altri stati.(62)

L'infezione da SARS-CoV2 sembrerebbe associarsi anche ad un aumento dell'incidenza di preeclampsia e di parti pretermine. In uno studio condotto in USA su 2100 gestanti, di cui 706 SARS-CoV2+, l'incidenza in quest'ultima popolazione di preeclampsia/eclampsia e di parti pretermine spontanei e indotti è stata rispettivamente del 76%, 59% e 97% maggiore rispetto alle gravide negative al virus.(66)

Oltre alle conseguenze dirette del Covid-19, la pandemia ha avuto degli effetti anche sulle donne che non hanno mai contratto l'infezione. In corrispondenza dei periodi di lockdown, si è registrata una riduzione generale dei parti pretermine

spontanei, con una diminuzione di addirittura il 90% dei parti pretermine gravi (precedenti alla 32° settimana)(67) e del 73% dei parti di neonati di peso estremamente basso (<750g )(68). Secondo uno studio statunitense, nel quale il rischio di parto pretermine è risultato essersi ridotto del 15% durante il lockdown, tale evento potrebbe essere imputabile alle modifiche nello stile di vita delle gestanti.(69) La pandemia è responsabile anche di un aumento dell'incidenza di depressione nelle neomamme, con punteggi più elevati nella Edinburgh Postnatal Depression Scale.(70)

### **Outcomes embrio-feto-neonatali.**

Ad oggi, non vi sono evidenze circa la teratogenicità del virus nei confronti del prodotto del concepimento. Il Covid-19 non sembra nemmeno associarsi ad un aumento rilevante di aborti spontanei, sebbene alcuni casi siano stati segnalati.(71,72)

Molti studi invece hanno rilevato un aumento dei parti pretermine, come già discusso precedentemente, dei casi di PROM e di distress respiratorio fetale.(73)

I neonati infettati da SARS-CoV2 generalmente sviluppano quadri lievi o asintomatici. I sintomi più frequenti, quando presenti, sono febbre, dispnea, vomito e distensione addominale.(73,74) Sebbene si tratti di un'evenienza rara, sono stati riportati alcuni casi di Covid-19 severo neonatale seguito, in alcuni casi, da exitus del bambino.(73,74)

E' stato osservato come i neonati di madri SARS-CoV2+ abbiano probabilità maggiori di essere ricoverati in terapia intensiva neonatale, rispetto a quelli di madri non contagiate (62). Nelle pazienti infette con febbre e dispnea è stato registrato un aumento di cinque volte delle complicanze neonatali quali immaturità polmonare e lesioni cerebrali.(66) La febbre materna difatti, soprattutto se si verifica precocemente in gravidanza, possa causare anomalie strutturali congenite, riguardanti tubo neurale, cuore, rene ed altri organi ed anche, nel lungo periodo, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) in

infanzia (probabilmente per un meccanismo legato a danno ai neuroni fetali causato dalle temperature aumentate).(75,76)

### **Trasmissione materno-fetale.**

La trasmissione verticale può avvenire in tre momenti specifici: durante la gravidanza per via trans-placentare, a livello del canale del parto per ingestione di secrezioni cervico-vaginali o al momento della lattazione.

Vi sono alcuni meccanismi di difesa volti a proteggere il prodotto del concepimento dalla trasmissione dell'infezione, i quali in alcuni casi, come per HIV, malattie del gruppo TORCH e virus Zika, non sono tuttavia sufficienti. Tra questi troviamo:

- La barriera placentare, la quale raggiunge la sua completa maturazione intorno al 4° mese di gestazione e si avvale di cellule ad azione fagocitaria e della produzione locale di anticorpi;

- Anticorpopoiesi fetale: il feto avvia la produzione di Ab tra il 3° e il 4 mese di gravidanza;

- Passaggio di Ab materni nel circolo fetale: il trasporto placentare è un meccanismo attivo, che si serve del legame tra un recettore placentare specifico e l'estremità Fc delle immunoglobuline di classe IgG (le IgM invece non hanno la possibilità di essere trasferite a causa della loro maggior grandezza). Questo meccanismo inizia precocemente, ma la massima intensità è raggiunta solo nella seconda metà della gravidanza.

Questi meccanismi quindi garantiscono una buona protezione solo dopo alcuni mesi di gestazione mentre nel primo trimestre il feto è particolarmente vulnerabile alla trasmissione di infezioni materne, infatti le conseguenze più gravi sul neonato si verificano quando le infezioni vengono contratte precocemente. Come conseguenza si può avere un mancato impianto d'ovulo, aborto, morte intrauterina, malformazioni, parto pretermine, infezione latente con esiti a distanza oppure guarigione con nascita di un bambino sano.

Nel caso del virus SARS-CoV2, secondo i numerosi studi condotti da inizio pandemia, la probabilità che si verifichi trasmissione verticale è molto bassa e clinicamente poco rilevante per il neonato. Tuttavia sono stati descritti alcuni casi, seppur rari, che farebbero sospettare l'avvenuta trasmissione del virus dalla madre al prodotto del concepimento:

-ci sono neonati, che sono risultati positivi per SARS-CoV-2, poco dopo il parto, alla RT-PCR su tampone ma in questi casi non si può escludere una infezione post-partum per contatti con soggetti infetti, nonostante in diversi casi siano state applicate le giuste misure di prevenzione del contagio;

-è stato registrato un caso di positività della RT-PCR su liquido amniotico (e anche sul tampone faringeo neonatale eseguito a 24h dalla nascita, mentre il tampone effettuato immediatamente al termine del parto era risultato negativo) prelevato durante taglio cesareo da una madre in gravi condizioni, infetta da COVID-19 e poi deceduta;(77)

-sono stati segnalati neonati, con tampone nasofaringeo negativo, nati da madri infette, in cui si è registrata presenza di IgM anti-SARS-CoV-2 (anticorpi che fisiologicamente non passano la placenta, data la grandezza della loro struttura macromolecolare); si è quindi ipotizzato che questa fosse una risposta immunitaria fetale all'infezione trasmessa in utero, oppure che, a causa di danni placentari potenzialmente causati dal virus, le IgM materne fossero potute passare nel sangue del figlio.(78,79)

Al fine di comprendere meglio il rischio di trasmissione verticale per il SARS-CoV2, in molti ospedali si è eseguita la ricerca del virus a livello vaginale, placentare e del liquido amniotico. Sebbene la maggior parte dei tamponi effettuati sia risultata negativa, in alcuni casi è stata rilevata la presenza del virus a livello vaginale,(80) placentare(81,82) o del liquido amniotico(77). Nei casi segnalati di positività dei tamponi placentari, nessun neonato ha contratto l'infezione.

Relativamente alla possibilità di trasmissione verticale mediante l'allattamento, alla luce della letteratura ad oggi disponibile, la possibilità di isolare SARS-CoV2 nel latte materno sembra essere un evento raro. È stato tuttavia riportato un caso in cui



SARS-CoV2 è stato rilevato nel latte di una donna infetta. Il neonato era positivo alla nascita e ha presentato sintomi lievi.(83) Ciononostante, ad oggi l'allattamento al seno sembra garantire una buona sicurezza. Quest'ultimo è pertanto promosso anche in madri SARS-CoV2+, prestando particolare attenzione all'utilizzo della mascherina da parte della madre e disinfettando la cute del seno della donna prima del contatto con il neonato.

## **1.6 OBIETTIVO TESI**

Da inizio pandemia ad oggi, l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova ha dovuto gestire 103 donne gravide risultate positive all'infezione da SARS-CoV2.

La seguente tesi si prefissa l'obiettivo di analizzare i dati raccolti relativi a tali pazienti, focalizzandosi in particolare sugli outcomes materno-fetali e sulla modalità di espletamento del parto e possibilità di trasmissione verticale dell'infezione. A tale scopo, obiettivo secondario è stata la ricerca del virus a livello vaginale, placentare e del liquido amniotico.

Altro obiettivo dell'indagine è stata l'individuazione di fattori di rischio per lo sviluppo nella donna gravida di quadri clinici Covid-19 correlati più severi.

Per approfondimenti su Covid-19 in gravidanza, si rimanda all'introduzione.

## **2.MATERIALI E METODI**

La casistica di donne gravide SARS-CoV2+, presa in esame nella suddetta tesi, si compone di 103 pazienti che si sono rivolte alla Clinica Ostetrica e Ginecologica e all'Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Policlinico San Martino, a partire dal 17 marzo 2020 fino al 17 aprile 2021, in occasione del parto o di visite ambulatoriali in corso di gravidanza.

Di queste 103 pazienti, 56 hanno espletato il parto durante l'infezione da SARS-CoV2, mentre 42 hanno contratto l'infezione durante la gravidanza per poi partorire una volta negativizzatesi al virus. Delle restanti 5, due donne hanno espletato il parto presso un altro ospedale per poi essere trasferite al San Martino una volta nota la loro positività al SARS-CoV2 e una paziente ha partorito in ambulanza mentre si dirigeva presso la nostra Unità. Due gravidanze sono ancora in corso.

A causa di mancanza di dati, queste ultime 5 pazienti non sono state comprese nell'analisi dei risultati, i quali si riferiscono alle restanti 98 pazienti.

A tutte le pazienti sono stati effettuati tamponi nasofaringei per la ricerca del virus e a 63 donne la ricerca sierologica di IgG e IgM specifiche.

Inoltre, sono stati effettuati:

-ricerca del virus a livello vaginale, durante il travaglio di parto, mediante tamponi vaginali apposti su 68 donne, sia positive sia negative al virus al momento della raccolta;

-ricerca del virus nella placenta su 81 donne mediante tamponi placentari;

-prelievi di liquido amniotico su 24 donne.

Su 72 neonati è stato eseguito tampone nasofaringeo subito dopo il parto e su 63 la ricerca di anticorpi specifici nel siero.

E' stato impiegato tampone nasofaringeo UTM-RT (Copan spa, Brescia, Italia) sul quale è stato eseguito test molecolare RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) con ALLPLEXTM 2019-nCoV assay (Seegene Inc, Seul, Sud Corea) mentre per la ricerca di anticorpi specifici (IgG e IgM) si è utilizzata metodica ELISA (Enzyme-Linked-ImmunoSorbent-Assay), tramite test MAGLUMITM 2019-nCoV IgM e IgG assays (Snibe, Shenzhen, China) su campione ematico. Per il tampone vaginale così come per quello placentare, per il quale venivano raccolti due campioni, uno per ogni versante (materno e fetale), è stato utilizzato UTM-RT (Copan spa, Brescia, Italia).

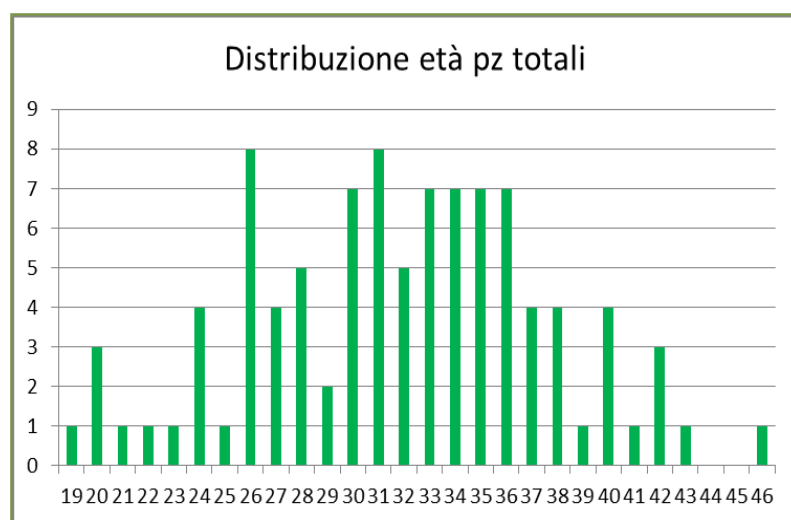
Le caratteristiche della popolazione presa in esame sono state raccolte in un database excel e comprendevano: età, nazionalità, CAP di residenza, professione, BMI pre-gravidico e al termine della gravidanza, data di ultima mestruazione, età gestazionale e modalità di espletamento del parto, esiti e data di esecuzione dei tamponi nasofaringei, vaginali, placentari e dei prelievi di liquido amniotico e delle sierologie. Altri dati presi in considerazione sono stati la sintomatologia delle pazienti e la presenza di patologie di rilievo in gravidanza. Sono stati raccolti inoltre gli esiti dei tamponi nasofaringei e della ricerca sierologica anticorpale nei neonati, oltre al loro peso alla nascita e all' Apgar Score a 1 e 5 minuti, così da poterli confrontare con i dati materni.

I tamponi vaginali, placentari e i prelievi di liquido amniotico sono stati realizzati da personale ostetrico mentre i tamponi nasofaringei e i prelievi ematici da personale infermieristico.

### 3.RISULTATI

In questo studio vengono riportati i dati relativi alle 98 pazienti gravide, SARS-CoV2+, gestite dall'Ospedale Policlinico San Martino dal 17 marzo 2020 al 17 aprile 2021.

Tale popolazione può essere divisa in due macrogruppi: uno costituito dalle donne che hanno partorito con l'infezione in corso (tamponi nasofaringeo positivo al momento del parto) e l'altro da quelle che hanno espletato il parto dopo essersi negativizzate al SARS-CoV2.



L'età media della popolazione generale risulta di 31,6 anni, quella della popolazione Covid+ al parto di 32,8 aa mentre quella delle gravide Covid- al parto di 32 anni.

Nel grafico sopra è raffigurata la distribuzione per età di tutte le pazienti.

Complessivamente, 66 donne (64%) erano di nazionalità italiana mentre le restanti 37 (35%) erano straniere, come viene evidenziato dal grafico 2a. Tra le pazienti positive al momento del parto, 32 erano italiane (57%) e 24 straniere (43%), delle quali 11 ecuadoriane (17%) e 4 bangladesi (6%) (grafico 2b). Il gruppo di donne negative al parto invece contava un 76% di italiane (32) (grafico 2c).

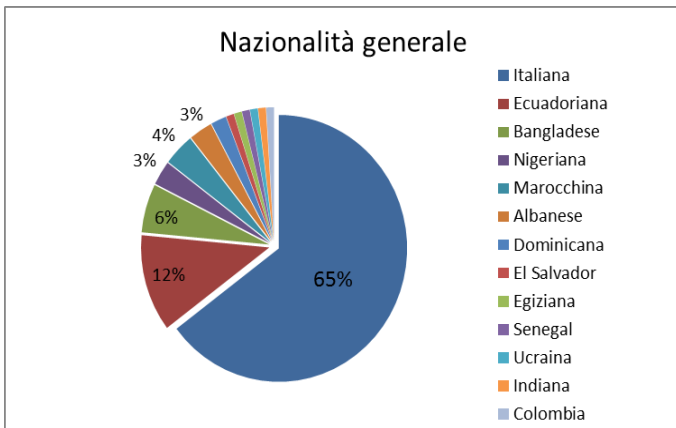


Grafico 2a.

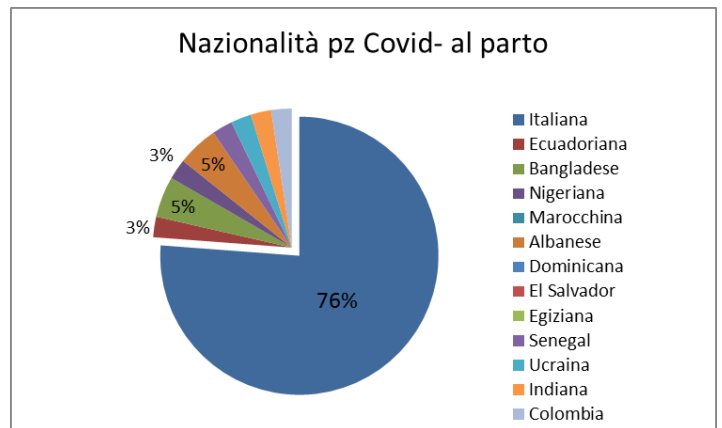


Grafico 2b.

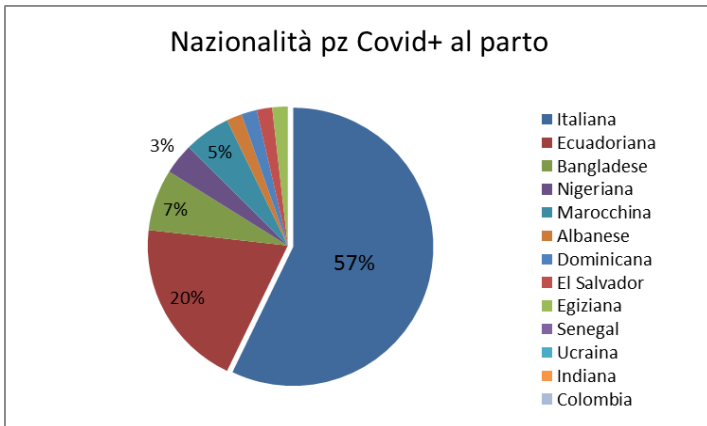


Grafico 2c.

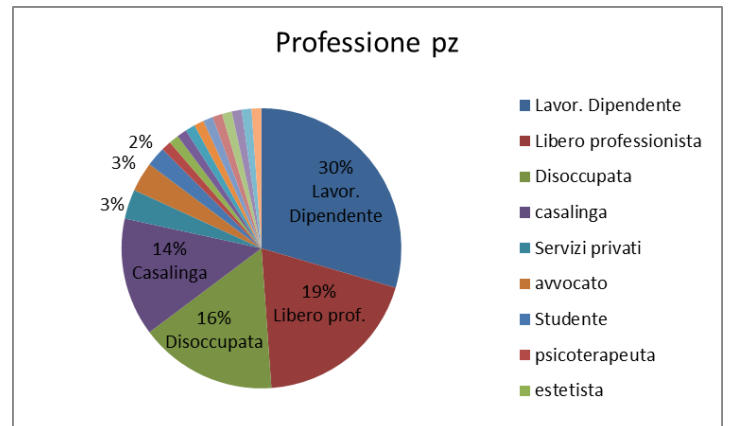
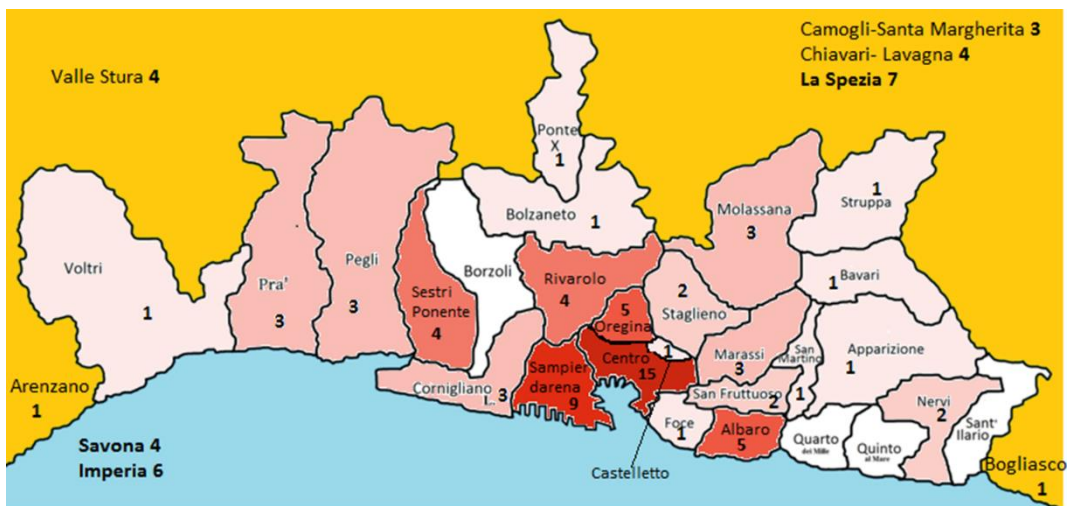


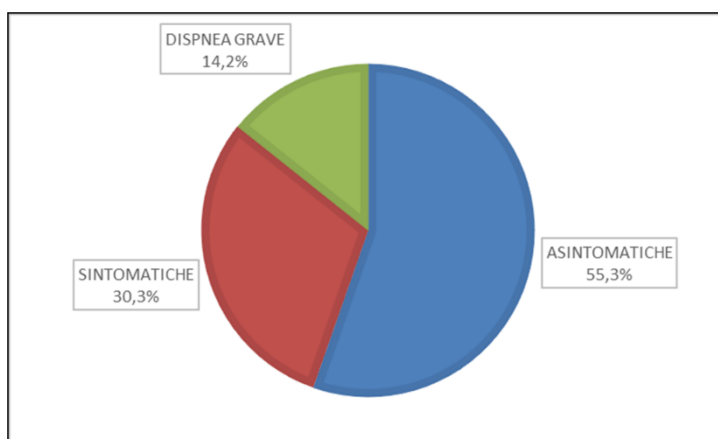
Grafico 3.

Nel grafico 3, sono riportate le professioni svolte dalle pazienti, mentre la Figura 1 mostra la differente distribuzione nel comune di Genova, secondo il CAP di residenza, dei casi di donne gravide SARSCoV2+ pervenuti all'Ospedale San Martino.



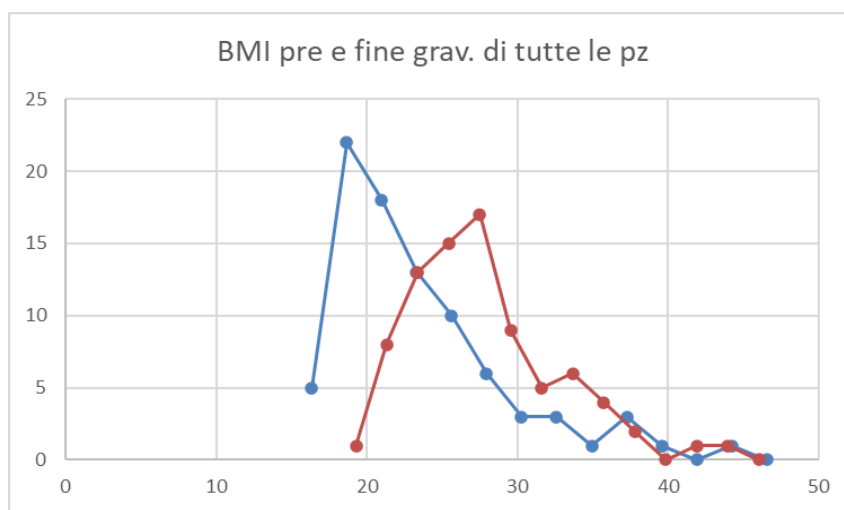
**Figura 1.**

Delle 56 pazienti SARS-CoV2+ al momento del parto, 31 (55%) hanno contratto l'infezione in maniera asintomatica, 17 (30,3%) hanno sviluppato una sintomatologia medio-lieve (febbre, tosse, dispnea, mialgie, ageusia, anosmia), 8 (14%) dispnea grave fino all'insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione invasiva. Delle 31 donne asintomatiche, una ha sviluppato insufficienza respiratoria in seguito durante il puerperio. Nel grafico 4 è rappresentata la suddivisione del nostro campione (donne SARS-CoV2+ al parto) in base alla sintomatologia. Delle 42 donne negativizzate prima del parto, non è stato possibile analizzare i risultati, relativi alla sintomatologia, per mancanza di dati.



**Grafico 4.**

Il BMI medio pre-gravidico di tutte le pazienti è 24,5 mentre quello a fine gravidanza 28,7. Il grafico 5 sottostante mostra l'andamento del BMI in tale popolazione.



**Grafico 5.**

Nella tabella 1 sono elencati i valori di BMI (pre- e fine gravidanza) delle 8 pazienti che hanno sviluppato insufficienza respiratoria (alcune di queste pazienti sono giunte in urgenza in condizioni critiche per cui non è stata possibile la raccolta di alcuni dati). Quattro di queste donne partivano con un valore pre-gravidico di BMI elevato, mentre una paziente aveva in anamnesi diabete gestazionale in insulina terapia, il che ci fa presupporre che la paziente potesse avere anch'essa un BMI elevato.

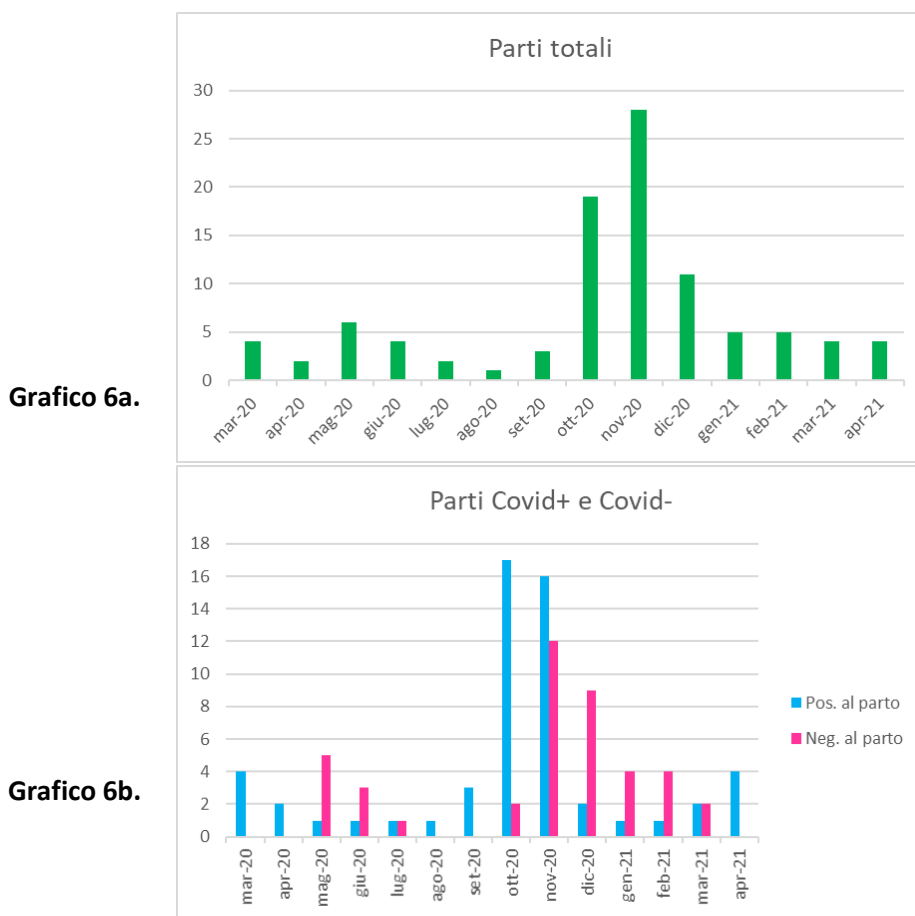
Pz	Età	BMI	PATOLOGIE OSTETRICHE
T. V. (I)	31	27,3	
Q. C. Y.A. (S)	26	22,8/26,4	
M. A. (I)	29	/	
L. S. (S)	37	35,1/36,1	
Z. R. (S)	37	27,5/31,5	
H. N. (S)	26	/	
A. R. (S)	28	/	Diabete gest. Insulina terapia
A.C. (S)	38	25,3/26,5	

**Grafico 1.**

Il grafico 6a raffigura la distribuzione nel tempo dei parti del nostro campione, mentre nel grafico 6b è possibile osservare l'incidenza dei parti delle partorienti

SARS-CoV2+ e di quelle negativizzate al virus, durante i tredici mesi di pandemia presi in esame.

Come si deduce dal grafico 6b, nei mesi di ottobre e novembre 2020 vi è stato un picco dei parti di donne SARS-CoV2+, in linea con l'aumento dei contagi di quei mesi di pandemia. Tale picco risulta essere leggermente ritardato nel caso dei parti di donne già negativizzate, dove l'incidenza maggiore è stata registrata nei mesi di novembre e dicembre. La maggior parte di queste pazienti difatti aveva contratto anch'essa l'infezione durante i mesi di ottobre e novembre.



La riduzione dei casi a partire dal mese di gennaio è dovuta anche a modifiche nella gestione delle partorienti Covid+ tra gli ospedali genovesi, con dirottamento dei casi SARS-CoV2+ a basso rischio presso l'Ospedale Galliera (è possibile vedere nel grafico 7 un aumento nel mese di gennaio del numero di pazienti dell'Ospedale Galliera, coincidente con una diminuzione dei casi del Policlinico San Martino).



L'Ospedale pediatrico Gaslini ha registrato pochi casi in quanto si è tentato di mantenerlo Covid-free.

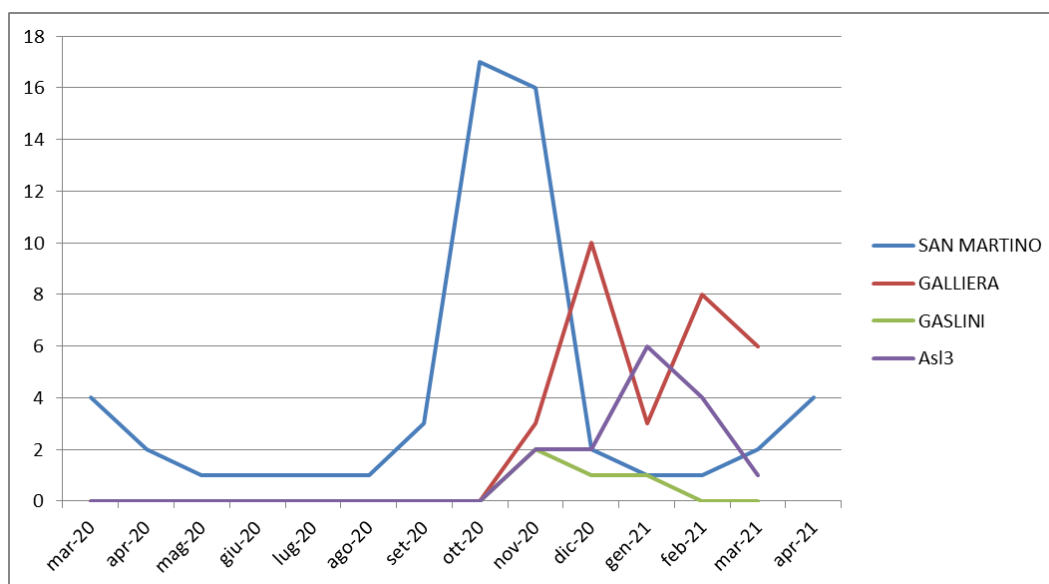


Grafico 7.

In relazione alla modalità di espletamento del parto, si sono registrati 54 su 98 (55%) parti eutocici, 4 parti distocici con utilizzo di ventosa (4%) e 2 con forcipe (2%). I tagli cesarei sono stati in tutto 38 (38,77%). I grafici 8a, 8b e 8c mostrano la prevalenza dei tagli cesarei rispettivamente nell'intero campione in esame (38,77% come già detto), nel gruppo di pazienti SARS-CoV2+ al parto (41,1%) e in quello delle SARS-CoV2- al parto (35,7%).

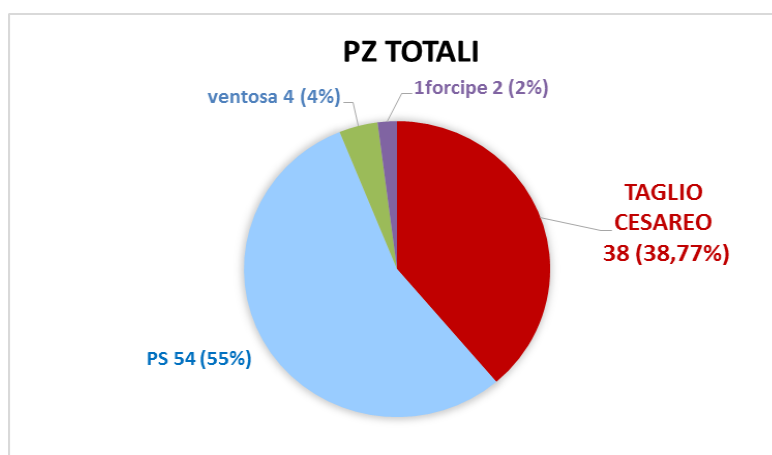
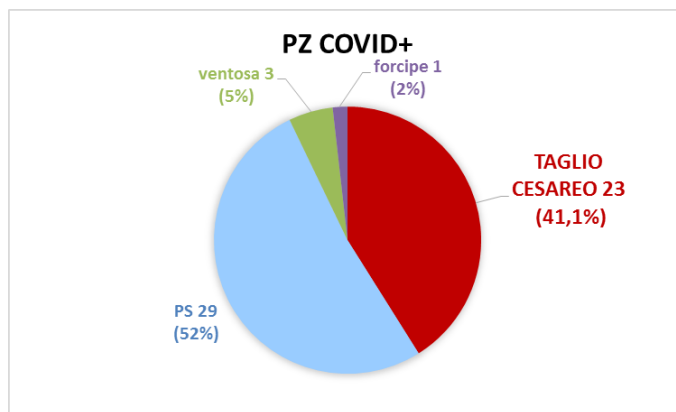
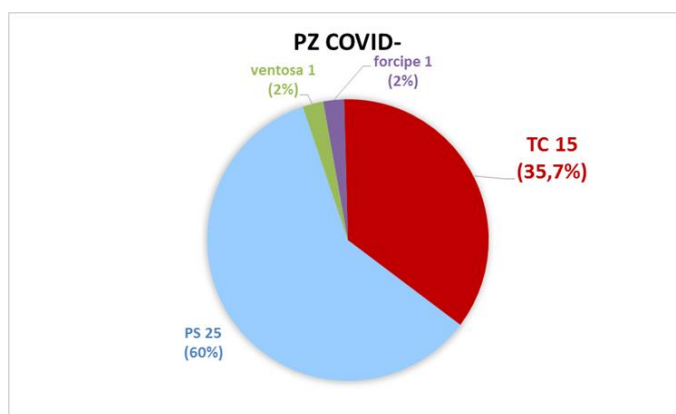


Grafico 8a.

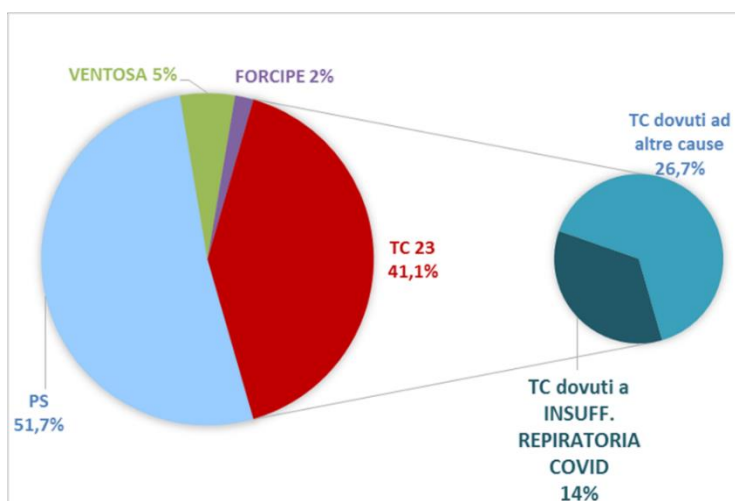


**Grafico 8b.**

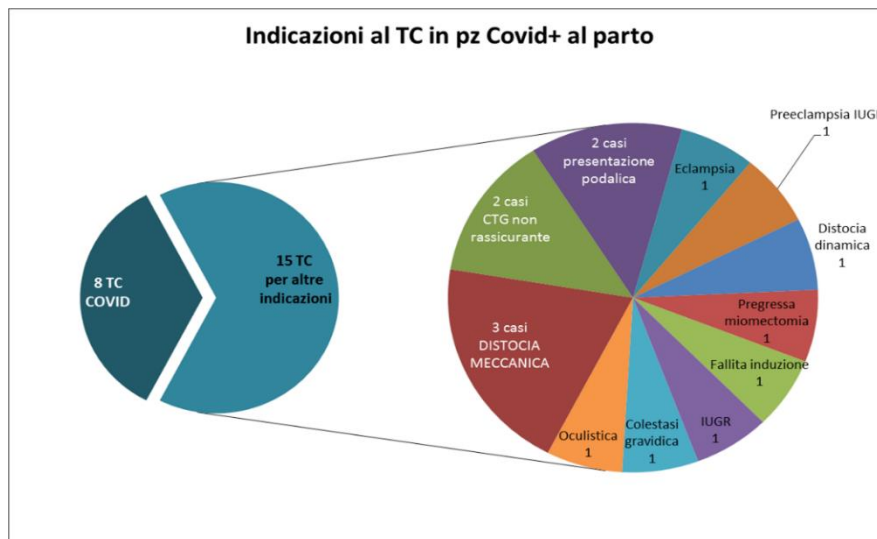


**Grafico 8c.**

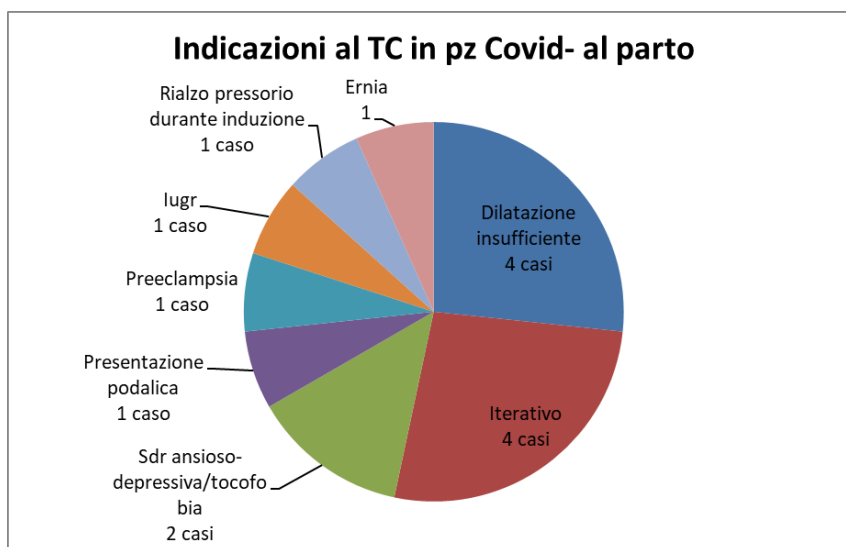
Il tasso di cesarizzazione più elevato nel secondo gruppo (grafico 8b) è dovuto all'esecuzione di 23 tagli cesarei su 56 parti, dei quali 8 dovuti alle gravi condizioni cliniche materne per insufficienza respiratoria da Covid-19, come evidenziato dal grafico seguente 8b1. I restanti 15 tagli cesarei (grafico 8b2), così come i 15 TC del gruppo SARS-CoV2- al parto (elencati nel grafico 8c1), sono stati dovuti a indicazioni ostetrico-ginecologiche.



**Grafico 8b1.**



**Grafico 8b2.**



**Grafico 8c1.**

Nella tabella 2, sono riassunti i dati delle 8 pazienti con sintomatologia grave, tutte sottoposte a taglio cesareo tra la 28<sup>°</sup> e la 33<sup>°</sup> settimana di gestazione. Solo due pazienti su 8 presentavano patologie ostetriche, una preeclampsia e l'altra diabete gestazionale in trattamento con insulina.

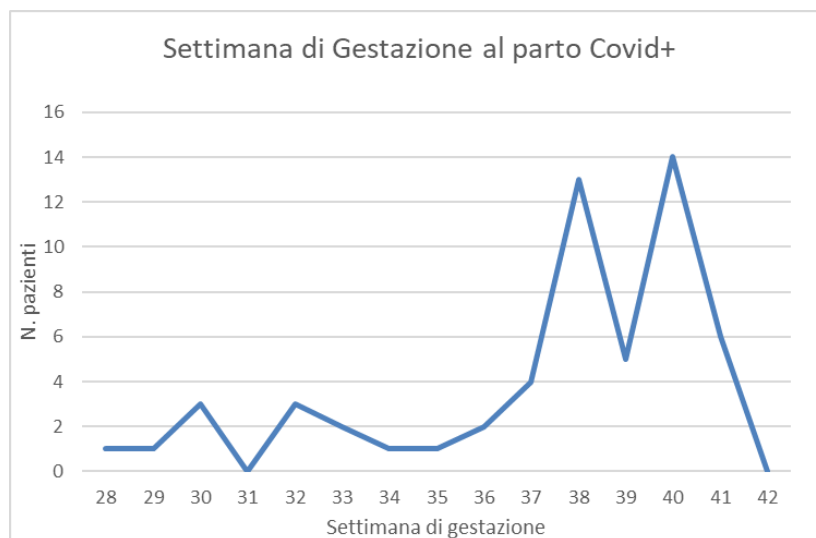
Il grafico 9 rappresenta le età gestazionali al momento del parto delle pazienti SARS-CoV2+. Come evidenziato in figura, i parti pretermine in tale popolazione sono stati 14, dei quali 11 eseguiti con taglio cesareo. 8 tagli cesarei su 11 hanno trovato come indicazione l'insufficienza respiratoria materna (grafico 10).

Nell'istogramma 11 è raffigurata la distribuzione delle pazienti SARS-CoV2- al momento del parto, in base alla settimana di gestazione al parto. I parti pretermine

sono stati 5 (1 taglio cesareo, 4 parti per via vaginale), dei quali 1, avvenuto alla 26° settimana di gestazione per via vaginale in seguito a PROM, in una paziente intubata per grave quadro polmonare Covid, sebbene non più positiva al virus. Il neonato è morto a due giorni di vita.

Pz	Età	BMI	POSITIVIT A' (EG)	PARTO (EG)	PATOLOGIE OSTETRICHE
T. V. (I)	31	27,3	28	30	NO
Q. C. Y.A. (S)	26	22,8/26,4	29+6	30+3	NO
M. A. (I)	29	/	29+6	30+2	PREECLAMPSIA
L. S. (S)	37	35,1/36,1	29+1	29+2	NO
Z. R. (S)	37	27,5/31,5	32+1	33	NO
H. N. (S)	26	/	/	28+3	NO
A. R. (S)	28	/	/	32+6	DIABETE GEST. INSULINA
A.C. (S)	38	25,3/26,5	32+1	32+6	NO

**Tabella 2.**



**Grafico 9.**

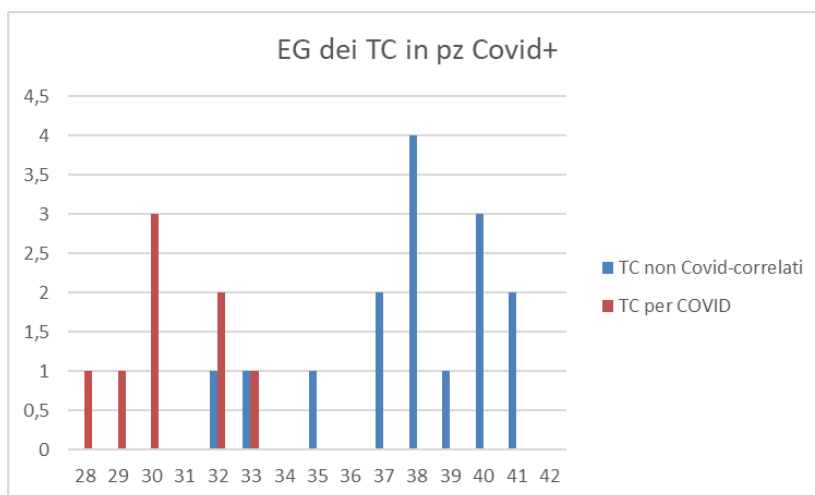


Grafico 10.

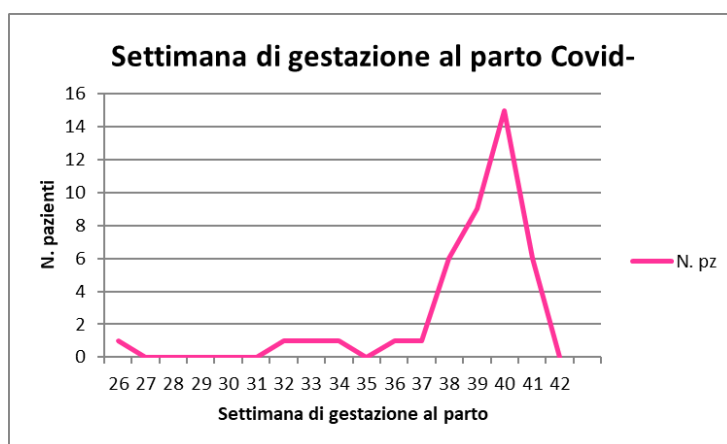


Grafico 11.

NOME PZ	TV POS.	Modalità parto	TNF NEONATO	SIEROLOGIA NEONATO	SIEROLOGIA MAMMA	SINTOMATOLOGIA PZ
R.S.	DEBOLM.+	PS CON VENTOSA	NEG.	IgG neg IgM neg	/	Anosmia
J. H.	DEBOLM.+	PS	NEG.	IgG neg IgM neg	IgG neg IgM neg	Febbre, tosse
N. M.	DEBOLM.+	PS	NEG.	IgG neg IgM neg	IgG neg IgM neg	Febbre
B. F.	+	PS	NEG.	IgG neg IgM neg	/	Febbre
L. G.	+	PS	NEG.	IgG neg IgM neg	IgG neg IgM neg	Ageusia
A. E.	+	PS	NEG.	IgG neg IgM neg	/	Asintomatica

Tabella 3.

I tamponi vaginali (TV) effettuati sono stati 68, dei quali 62 negativi, 3 debolmente positivi e 3 positivi. Tutte le pazienti con tampone vaginale positivo erano SARS-CoV2+ al momento del parto e quando è stato eseguito il TV. Pur avendo tutte le 6 pazienti partorito per via vaginale, i neonati non hanno contratto l'infezione da SARS-CoV2 (TNF- alla nascita). Nella tabella 3 sono elencati i dati delle 6 gravide.

Degli 81 tamponi placentari, 80 sono risultati negativi mentre 1 positivo. Il tampone nasofaringeo del neonato alla nascita era negativo, così come gli anticorpi virus-specifici. Nella tabella 4 qui a lato vi sono le caratteristiche della donna e del neonato.

TAMPONE PLACENTARE	+
TNF MADRE AL PARTO	+
TNF NEONATO ALLA NASCITA	-
SIEROLOGIA NEONATO ALLA NASCITA	IgG - IgM -
SIEROLOGIA MADRE AL PARTO	IgG+ IgM -
PESO NEONATO	3310 g
Tampone vaginale e liquido amniotico	Non eseguiti
Sintomatologia pz	Asintomatica
Indice di Apgar 1 e 5 min neonato	9, 10
Modalità parto	TC elettivo

**Tabella 4.**

Infine, i 24 prelievi di liquido amniotico sono risultati negativi alla ricerca del virus.

I risultati delle 63 sierologie realizzate sono riassunti nella tabella 5. Trattandosi di dati estemporanei, non sono tuttavia di facile interpretazione.

Sierologie pz Covid+ al parto(32)	Sierologie pz Covid- al parto(30)
19 IgG- IgM-	8 IgG- IgM-
8 IgG+ IgM+	4 IgG+ IgM+
5 IgG+ IgM-	17 IgG+ IgM-
0 IgG- IgM+	1 IgG- IgM+

**Tabella 5.**

Nella tabella 6, sono invece raccolti gli esiti della ricerca sierologica di Ab virus-specifici nei neonati al momento della nascita.

Neonati da madri COVID+ al parto(38)	Neonati da madri COVID- al parto(26)
33 IgG- IgM-	6 IgG- IgM-
5 IgG+ IgM- (madri tutte con IgG+)	19 IgG+ IgM- (madri tutte con IgG+)
0 IgG+ IgM+	<b>1 IgG+ IgM+</b>
0 IgG- IgM+	0 IgG- IgM+

**Tabella 6.**

Degno di nota il riscontro di Ab IgM+ (esame ripetuto due volte) al momento della nascita in un neonato con tampone naso-faringeo negativo alla ricerca del virus (madre SARS-Cov2- e IgG+/IgM- al momento del parto). Il neonato aveva un Apgar score al minuto 1 e 5 rispettivamente di 9 e 10 e peso di 3660g. Il parto, eutocico, è stato espletato alla 41+3 settimana di gestazione. I tamponi vaginale, placentare e il liquido amniotico sono risultati negativi alla ricerca del virus.

## 4. DISCUSSIONE

Con il diffondersi globale dell'infezione da SARS-CoV2, considerando le complicanze che spesso si verificano in corso di altre infezioni virali in gravidanza, si è ritenuto di primaria importanza stabilire l'impatto del Covid-19 sulla salute materna e fetale e l'occorrenza di trasmissione verticale.

A tale proposito, nell'ultimo anno sono stati avviati numerosi studi in tutto il mondo con il fine di analizzare le casistiche degli ospedali che hanno accolto pazienti gravide positive al Sars-CoV2. Per maggiori informazioni circa le più recenti evidenze emerse in letteratura, si rimanda all'introduzione.

Per quanto riguarda l'esperienza dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, dal 17 marzo 2020 al 17 aprile 2021 sono state prese in carico 103 gestanti con infezione da SARS-CoV2 in corso. Di queste, 98 hanno espletato il parto presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica e l'Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia del Policlinico San Martino. Delle 98 pazienti, 56 hanno partorito con l'infezione in corso, mentre 42 una volta negativizzatesi al virus.

Analizzando la popolazione presa in esame, l'età media delle pazienti era di 31,6 anni, simile pertanto all'età media delle gravide italiane.<sup>(84)</sup> Il 35% del campione generale era di nazionalità straniera, principalmente ecuadoriana e bangladesi, arrivando fino ad un 43% nel campione di pazienti Covid+ al momento del parto, contro un 24% per quello delle pazienti negativizzatesi prima. Questa differenza potrebbe essere spiegata dalla minore tendenza delle donne straniere a rivolgersi alle cure sanitarie per sintomi lievi o per monitorare il normale decorso gravidico, con quindi mancanza di diagnosi di infezione da SARS-CoV2 nei casi più lievi o asintomatici occorsi non al momento del parto. Ad ogni modo, questi risultati si discostano in maniera rilevante dalla percentuale di donne straniere residenti in Liguria, che si attesta attualmente al 9,2%.<sup>(85)</sup> Sebbene queste differenze possano essere in parte dovute ad una maggiore natalità tra i soggetti di nazionalità non italiana e sebbene sarebbe stato opportuno effettuare un confronto con un gruppo di controllo di donne gravide SARS-CoV2-, una percentuale così alta di donne straniere potrebbe comunque indicare una maggiore tendenza di questa parte di



popolazione ad infettarsi con SARS-CoV2. Una possibile spiegazione potrebbe essere trovata in fattori socioeconomici. Molti sono stati gli studi, infatti, che hanno evidenziato come l'appartenenza ad etnie non caucasiche sembrerebbe essere un fattore di rischio per contrarre l'infezione.(63)

Il 39% del campione era sovrappeso (BMI>25), il 14% obeso (BMI>30). Questi dati sembrano anch'essi essere elevati rispetto ai dati liguri di prevalenza di soggetti sovrappeso (27%) e obesi (9%) nella popolazione generale. Ancora una volta, la mancanza di un braccio di controllo non ci permette di effettuare una valutazione precisa e appropriata. Dalla letteratura, tuttavia, un BMI elevato e l'obesità non sono risultati essere fattori di rischio per contrarre l'infezione da SARS-CoV2.(63)

Interessante invece analizzare la distribuzione dei casi all'interno del Comune di Genova, secondo il CAP di residenza. Come mostrato dalla figura n.1 presente nel capitolo "Risultati", il maggior numero di casi è stato registrato nella zona del centro storico e di Sampierdarena ovvero tra i quartieri a più alta densità abitativa di Genova.

Relativamente alla distribuzione nel tempo dei parti delle 98 pazienti in questione, vi sono stati due picchi principali: uno a marzo/aprile/maggio 2020, ovvero in corrispondenza della prima ondata di contagi in Italia, e un altro verso i mesi di ottobre/novembre/dicembre in corrispondenza della seconda ondata. È possibile osservare come i picchi dei parti delle pazienti SARS-CoV2- al momento del parto (avendo contratto l'infezione precedentemente) siano ritardati di circa un mese rispetto a quelli delle pazienti con infezione in corso al termine della gravidanza. La riduzione nel numero dei casi a partire da gennaio 2021 e il mancato rialzo nei mesi di marzo e aprile durante la terza ondata è dovuto alla decisione di dirottare i casi SARS-CoV+ a basso rischio verso l'Ospedale Galliera, riservando il Policlinico San Martino ai casi più gravi.

Entrando nel vivo della discussione, in merito agli outcomes materni, ad oggi, dai dati raccolti durante questi mesi di emergenza sanitaria, sembra sempre più evidente il fatto che le donne gravide costituiscano una categoria a rischio per il Covid-19. Diversi studi hanno difatti evidenziato un aumento nell'incidenza di forme severe

di Covid-19 tra le donne in gravidanza, con un rischio del 1,1% di necessitare di un ricovero in terapia intensiva secondo un report dei CDC. Facendo riferimento alla casistica dell'Ospedale San Martino, il 9,7% (10/103) delle gestanti seguite dal Policlinico nei primi tredici mesi di pandemia è stato ricoverato in terapia intensiva per insufficienza respiratoria causata da polmonite bilaterale Covid-19. Una percentuale così elevata rispetto a quelle ottenute in letteratura potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che l'Ospedale San Martino di Genova è il centro di riferimento per i casi gravi di Covid-19 del Comune di Genova e dell'intera regione Liguria.

Il tasso di letalità materno nella nostra casistica è risultato essere pari a 0%, contro lo 0,2% riscontrato dai CDC. È doveroso tuttavia sottolineare la differenza nella grandezza del campione analizzato.

Per quanto riguarda le 10 pazienti che hanno sviluppato sintomatologia grave, una è divenuta sintomatica durante il puerperio, mentre le altre 9 durante la gravidanza. Per otto di loro la severità del quadro clinico ha portato alla decisione da parte dei medici di espletare il parto con taglio cesareo, nonostante le età gestazionali di tutte queste pazienti spaziassero dalla 28<sup>o</sup> alla 32<sup>o</sup> settimana. I neonati di queste donne non sono andati incontro a particolari complicanze, escluse quelle legate allo stato di prematurità, e sono tutti risultati negativi alla ricerca del virus mediante tampone nasofaringeo alla nascita. L'ultima gestante ha espletato invece il parto spontaneamente per via vaginale alla 26<sup>o</sup> settimana di gestazione, mentre era ventilata meccanicamente in terapia intensiva per polmonite bilaterale Covid-19, nonostante si fosse già negativizzata. La neonata, risultata anch'essa negativa al SARS-CoV2 alla nascita, è deceduta a due giorni di vita.

Analizzando le caratteristiche delle 8 pazienti sottoposte a taglio cesareo per le gravi condizioni cliniche materne, è emerso che 6 su 8 erano straniere (75%), sebbene le donne di nazionalità estera costituissero solo il 35% del nostro campione totale e il 43% della popolazione di pazienti SARS-CoV2+ al momento del parto. Ciò potrebbe essere spiegato in parte da fattori socioeconomici.

Quattro pazienti su 8 inoltre presentavano un valore di BMI pregravidico superiore a 25, mentre un'altra donna aveva in anamnesi diabete gestazionale in insulinoterapia. Di tre donne, compresa quest'ultima, non ci è noto il BMI, trattandosi di pazienti giunte in urgenza per le quali non è stato possibile effettuare uno studio anamnestico completo. Sebbene la mancanza di dati non ci permetta di fare un'analisi precisa sull'argomento, è comunque possibile supporre che la percentuale di donne sovrappeso fosse più elevata tra le pazienti con sintomatologia severa (4 su 5, 80%), rispetto al nostro campione (39% della popolazione in esame aveva BMI>25). Infine, una donna aveva la preeclampsia, patologia anch'essa risultata essere, secondo studi recenti, un possibile fattore di rischio per Covid-19 severo. La distribuzione delle età delle pazienti non si discostava da quella del nostro campione generale.

Pertanto, facendo riferimento alla nostra casistica, la nazionalità non italiana e un BMI elevato sembrerebbero essere correlati a forme più gravi di Covid-19. Questi risultati vanno a confermare ciò che numerosi studi di diversi paesi nel mondo hanno rilevato durante quest'ultimo anno; obesità, BMI elevato, ipertensione preesistente, diabete, sia gestazionale sia preesistente, età materna avanzata e etnia non caucasica sono difatti fattori di rischio ormai associati per Covid-19 severo e per il ricovero in terapia intensiva.(63)

Un fattore rilevante accomunante le 8 pazienti è l'età gestazionale al momento della positività e al parto. Tutte le donne difatti si trovavano all'inizio del terzo trimestre quando hanno sviluppato insufficienza respiratoria. Dai dati analizzati dallo studio UKOSS (86), risulta che la maggior parte delle donne con forme severe di Covid-19 si trovava nel terzo trimestre di gravidanza. Questi dati sembrerebbero suggerire una maggiore suscettibilità allo sviluppo di sintomatologia grave durante il terzo trimestre di gravidanza. Ciò potrebbe essere dovuto, almeno in parte, alle modifiche dell'organismo materno che occorrono in maniera più accentuata verso il termine della gestazione, come l'elevazione del diaframma per la pressione esercitata dall'utero gravido.

Per quanto riguarda il resto delle pazienti, in particolare facendo riferimento alle gestanti positive al parto, il 53% (30/56) era asintomatico mentre il 30% (17/56)

presentava sintomi quali febbre, dispnea lieve, tosse, ageusia e anosmia. L'assenza di un gruppo di controllo non ci ha permesso tuttavia di effettuare un'analisi più approfondita circa le differenze di sintomatologia del Covid-19 tra donne gravide e non. Alcuni studi recenti hanno tuttavia dimostrato una minore tendenza nelle pazienti in gravidanza a sviluppare sintomi, in particolare sintomi quali febbre, dispnea e mialgie.(62) Non è stato invece possibile ottenere informazioni adeguate circa la qualità e la gravità dei sintomi manifestati in corso di infezione da SARS-CoV2, da parte delle pazienti che avevano già superato l'infezione.

Per mancanza di dati, non si è riusciti inoltre ad analizzare l'incidenza, nel nostro campione, di patologie ostetriche quali preeclampsia, diabete gestazionale e PROM. Tuttavia pare opportuno ricordare come uno studio, condotto negli USA su circa 700 donne gravide con Covid-19, abbia evidenziato un aumento dell'incidenza di preeclampsia/eclampsia nelle donne infette da SARS-CoV2.(66)

Per quanto riguarda gli outcomes neonatali, nessun neonato ha necessitato di cure avanzate. È stato tuttavia registrato un aumento dell'incidenza di neonati prematuri per cause iatrogene. Delle nove donne aventi sviluppato insufficienza respiratoria in corso di gravidanza, tutte hanno difatti dato alla luce neonati gravemente prematuri. L'aumento di parti prematuri in corso di Covid-19 è un dato condiviso da molti studi. Mentre la maggior parte di questi ha rilevato un incremento di quelli iatrogeni, le evidenze circa un possibile aumento dei parti prematuri spontanei sono controverse.

In merito alla possibilità di trasmissione verticale dell'infezione da SARS-CoV2, alla luce dei dati presenti in letteratura, il contagio da madre a feto sembra essere un evento raro, seppur possibile. Al fine di valutare il rischio di trasmissione transplacentare e a livello del canale del parto, a 68 donne del nostro campione è stato eseguito tampone vaginale durante il travaglio, a 81 tampone placentare e a 24 prelievo del liquido amniotico al momento del parto. Tutti i neonati sono stati sottoposti alla nascita a test "molecolare" su tampone nasofaringeo e 64 a ricerca di Ig specifiche. Tutti i neonati sono risultati negativi alla presenza di SARS-CoV2 a livello delle alte vie aeree, così come tutti i prelievi di liquido amniotico. Ciò suggerirebbe la rarità di trasmissione da madre a feto. Tuttavia sono emersi alcuni

dati di particolare interesse, che potrebbero sostenere l'ipotesi di occorrenza di trasmissione verticale. Tra questi:

- Un tampone placentare su 81 effettuati è risultato positivo per SARS-CoV2. La donna era asintomatica, positiva al tampone nasofaringeo al momento del parto, avvenuto alla 39° settimana di gestazione, e con IgG specifiche sieriche. Il neonato (peso alla nascita: 3310 g) alla nascita aveva un APGAR score a 1 e 5 minuti rispettivamente di 9 e 10, è risultato negativo alla presenza di SARS-CoV-2 su tampone nasofaringeo ed anche le Ig specifiche sieriche sono risultate assenti. (81)
- È stata rilevata la presenza di IgM specifiche (oltre che di IgG), in un neonato, con tampone nasofaringeo negativo, nato da donna risultata positiva al tampone nasofaringeo alla 22° settimana gestazionale e poi negativizzata al momento del parto. Tampone placentare e vaginale e ricerca su liquido amniotico sono risultati negativi. Non potendo le IgM passare la barriera ematoplacentare, tale risultato può essere rilevante in argomento di trasmissione verticale. È opportuno comunque considerare anche la possibilità che si tratti di un falso positivo, essendo risultato negativo il test RT-PCR su TNF, il quale può vantare una sensibilità e una specificità maggiore rispetto al test sierologico. Anche altri studi hanno ottenuto risultati simili.(78,79)

Per quanto riguarda il rischio specifico di contagio a livello del canale del parto per ingestione da parte del feto di secrezioni cervicovaginali infette, nel nostro studio 6 tamponi vaginali sono risultati positivi a SARS-CoV2, così come altri 2 tamponi vaginali di uno studio israeliano, uno di una donna non gravida in premenopausa e l'altra in postmenopausa.(80)

Sebbene tutte e 6 le pazienti con tampone vaginale positivo abbiano espletato il parto per via vaginale, i tamponi nasofaringei neonatali alla nascita, a 7 e a 30 giorni sono risultati tutti negativi. Alla nascita nessun neonato aveva Ig sieriche specifiche. A 30 giorni un neonato tuttavia presentava IgG virus specifiche positive, indicando un possibile contagio a livello del canale del parto o nei giorni successivi. Non è possibile inoltre escludere un errore di laboratorio. In uno studio italiano di E. Ferrazzi et al (2021), su 24 neonati partoriti per via vaginale da donne SARS-

CoV2+, 1 neonato (4,17%) era positivo alla nascita.(87) Questi dati suggeriscono pertanto che il parto vaginale si associ ad un basso rischio di trasmissione intrapartum dell'agente patogeno del Covid-19.

All'inizio della pandemia tuttavia, non conoscendo ancora il rischio effettivo di trasmissione dell'infezione da SARS-CoV2 dalla madre al feto a livello del canale del parto, molti ospedali hanno preferito effettuare tagli cesarei nelle donne positive al virus. Per questo motivo, molti studi condotti su popolazioni di donne gravide SARS-CoV2+ hanno registrato dei tassi di cesarizzazione elevati.(65,88) Le evidenze più recenti tuttavia non hanno mostrato differenze tra parto cesareo e parto eutocico circa il rischio di contagio fetale.(89) Pertanto ad oggi l'infezione da SARS-CoV2 non è un'indicazione per espletare il parto con taglio cesareo. In merito a ciò, l'Ospedale Policlinico San Martino ha fin da subito adottato la condotta di effettuare taglio cesareo solo ove effettivamente indicato, indipendentemente dalla positività al SARS-CoV2. Il tasso di cesarizzazione della nostra casistica (38,77%) non si presenta pertanto molto elevato rispetto al tasso abituale del nostro ospedale. Tuttavia, è stato registrato un lieve aumento in particolare per quanto concerne il campione di donne con infezione in corso al momento del parto. Ciò è dovuto agli 8 casi di parti cesarei prematuri eseguiti nelle pazienti con quadro Covid-19 severo.

Infine, relativamente ai risultati dei test sierologici materni e fetali, è giusto sottolineare l'impossibilità di compiere valutazioni puntuali a riguardo, trattandosi di dati estemporanei. È tuttavia possibile osservare come alcune pazienti, che avevano contratto e superato l'infezione naturale alcuni mesi prima del prelievo ematico, non presentavano né IgG né IgM virus-specifici.

Interessante anche il confronto tra sierologia materna e neonatale: in 2 casi, madri con TNF- al parto e IgG- (infezione materna contratta da più di 2 mesi prima del parto) hanno partorito neonati (3 neonati in quanto un parto era gemellare) con IgG+/IgM- e TNF- alla nascita. Prendendo ovviamente in considerazione solo le coppie madre-neonato con disponibili entrambe le sierologie, di 18 madri con IgG+, 14 neonati presentavano anch'essi IgG+ alla nascita mentre 4 erano IgG-. Di questi 4, in tre casi le sierologie materne erano state effettuate il giorno del

parto. Si può quindi sospettare che la mancata trasmissione delle IgG da madre a feto sia dovuta ad una recente sieroconversione materna. Nel restante caso invece, la sierologia materna risaliva a 4 settimane prima del parto. L'assenza di IgG nel sangue fetale si potrebbe attribuire pertanto ad una mancata trasmissione delle immunoglobuline per via transplacentare o ad una precoce negativizzazione degli anticorpi nel neonato.

## 5. CONCLUSIONE

Nel periodo tra il 17 marzo 2020 e il 17 aprile 2021, l'Ospedale Policlinico San Martino ha preso in carico 103 gravide risultate positive al SARS-CoV2 in corso di gravidanza o al momento del parto. La maggior parte dei casi si è concentrata in corrispondenza delle ondate di contagi della pandemia in Italia, ovvero nei mesi di marzo/aprile e ottobre/novembre 2020.

Analizzando tale casistica, l'appartenenza ad una etnia non caucasica è risultato essere associato ad un maggior rischio di contrarre l'infezione. Tale dato si pone in linea con ciò che è emerso da diversi studi internazionali.(63)

Per quanto riguarda gli esiti materni in corso di infezione da SARS-CoV2 in gravidanza, il suddetto studio va a supporto delle più recenti evidenze in letteratura che mostrano un maggior rischio per le donne gravide di sviluppare quadri gravi di Covid-19. Il 9,7% (10 su 103 pazienti) del campione è stata ricoverata in terapia intensiva e ha necessitato di ventilazione meccanica. Molti studi(63) inoltre hanno dimostrato come valori elevati di BMI, la presenza di comorbidità, l'età avanzata e l'appartenenza ad etnie non caucasiche costituissero dei fattori di rischio per Covid-19 severo, dati che sembrerebbero nuovamente confermati da ciò che è emerso dall'analisi delle caratteristiche delle 10 pazienti di cui sopra. 9 di queste donne si trovavano all'inizio del terzo trimestre di gestazione. Questo dato potrebbe suggerire pertanto una maggiore suscettibilità negli ultimi mesi di gravidanza a presentare insufficienza respiratoria e dovrebbe pertanto essere indagato maggiormente nei prossimi studi. L'espletamento del parto, mediante taglio cesareo, in 8 di queste donne, che si trovavano tutte all'inizio del terzo trimestre di

gravidanza, ha condotto a un aumento dei parti pretermine su base iatrogena. Il tasso di cesarizzazione complessivo si è attestato pertanto al 38,77%.

Relativamente al rischio di trasmissione verticale, il quale ad oggi appare essere molto basso sebbene non nullo, nessun neonato è risultato positivo alla ricerca del virus a livello nasofaringeo alla nascita. Tuttavia un neonato ha presentato subito dopo il parto IgM+ per SARS-CoV2. Questo dato, già riportato in letteratura in alcuni rari casi (78,79), potrebbe essere suggestivo di trasmissione dell'infezione per via transplacentare.

SARS-CoV2 è inoltre stato isolato in un tampone placentare del nostro campione. Gli esami realizzati sul neonato hanno però permesso di escludere il passaggio del virus da madre a feto.

Infine, mentre tutti i prelievi di liquido amniotico sono risultati negativi alla ricerca di SARS-CoV2, in 6 tamponi vaginali, eseguiti al momento del travaglio di parto, è stato rilevato il virus. Sebbene tutte e 6 le pazienti abbiano espletato il parto per via vaginale, nessun neonato ha contratto l'infezione. Questi risultati potrebbero incoraggiare ulteriormente l'espletamento del parto per via vaginale, modalità già fortemente consigliata dalla comunità scientifica.



## 6.BIBLIOGRAFIA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [citato 18 maggio 2021]. Disponibile su: <https://covid19.who.int/>
2. La Rosa G, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Iaconelli M, Bonadonna L, et al. SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. *Sci Total Environ.* 1 gennaio 2021;750:141711.
3. Amendola A, Bianchi S, Gori M, Colzani D, Canuti M, Borghi E, et al. Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an Oropharyngeal Swab Specimen, Milan, Italy, Early December 2019. *Emerg Infect Dis.* febbraio 2021;27(2):648–50.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* giugno 2016;24(6):490–502.
5. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* giugno 2020;127:104357.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 aprile 2020;181(2):271-280.e8.
7. EpiCentro. Coronavirus | Istituto Superiore di Sanità [Internet]. [citato 26 maggio 2021]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>
8. EpiCentro. Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali [Internet]. [citato 26 maggio 2021]. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>
9. Unim B, Palmieri L, Lo Noce C, Brusaferrò S, Onder G. Prevalence of COVID-19-related symptoms by age group. *Aging Clin Exp Res.* aprile 2021;33(4):1145–7.
10. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* agosto 2020;584(7821):430–6.
11. Cagnacci A, Xholli A. Age-related difference in the rate of coronavirus disease 2019 mortality in women versus men. *Am J Obstet Gynecol.* settembre 2020;223(3):453–4.
12. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* novembre 2020;21(11):e13128.
13. Vera-Zertuche JM, Mancilla-Galindo J, Tlalpa-Prisco M, Aguilar-Alonso P, Aguirre-García MM, Segura-Badilla O, et al. Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national

- observational study. *Epidemiology & Infection* [Internet]. ed 2021 [citato 26 maggio 2021];149. Disponibile su: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/obesity-is-a-strong-risk-factor-for-shortterm-mortality-and-adverse-outcomes-in-mexican-patients-with-covid19-a-national-observational-study/30A4E59D646FA3023AFA491999EF0F0D>
14. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 22 marzo 2021;1–18.
  15. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
  16. Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission | *PNAS* [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.pnas.org/content/118/8/e2015482118>
  17. de Man P, Paltansing S, Ong DSY, Vaessen N, van Nielen G, Koeleman JGM. Outbreak of COVID-19 in a nursing home associated with aerosol transmission as a result of inadequate ventilation. *Clin Infect Dis* [Internet]. 28 agosto 2020 [citato 16 giugno 2021]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499506/>
  18. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
  19. Marquès M, Domingo JL. Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review. *Environ Res.* febbraio 2021;193:110559.
  20. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* agosto 2020;26(8):1920–2.
  21. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1176>
  22. Dee K, Goldfarb DM, Haney J, Amat JAR, Herder V, Stewart M, et al. Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium: implications for COVID-19 epidemiology. *J Infect Dis.* 23 marzo 2021;
  23. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* [Internet]. 8 maggio 2020 [citato 26 maggio 2021];368(6491). Disponibile su: <https://science.sciencemag.org/content/368/6491/eabb6936>

24. Guidance for discharge and ending of isolation of people with COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
25. Zullo F, Di Mascio D, Saccone G. Coronavirus disease 2019 antibody testing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. agosto 2020;2(3):100142.
26. Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet*. giugno 2020;149(3):273–86.
27. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. giugno 2020;222(6):521–31.
28. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. aprile 2020;99(4):439–42.
29. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 6 maggio 2020 [citato 8 giugno 2021]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262324/>
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. luglio 2020;191:145–7.
31. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. aprile 2021;27(4):601–15.
32. COVID-19 Clinical management: living guidance [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
33. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 | University of Oxford [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>
34. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report | NEJM [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2007764>
35. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184>

36. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ*. 2 marzo 2021;372:n526.
37. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial | medRxiv [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.10.20245944v1>
38. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial - *The Lancet* [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00897-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00897-7/fulltext)
39. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 18 febbraio 2021;384(7):610–8.
40. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>
41. Phase 3 Trial Shows REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab) Antibody Cocktail Reduced Hospitalization or Death by 70% in Non-hospitalized COVID-19 Patients | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>
42. Lilly's bamlanivimab and etesevimab together reduced hospitalizations and death in Phase 3 trial for early COVID-19 | Eli Lilly and Company [Internet]. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>
43. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 gen* [citato 5 giugno 2021]. Disponibile su: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.30.20249034>
44. Li Q, Nie J, Wu J, Zhang L, Ding R, Wang H, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell*. 29 aprile 2021;184(9):2362-2371.e9.
45. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 21 maggio 2021;372(6544):815–21.
46. Kupferschmidt K. U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic [Internet]. *Science | AAAS*. 2020 [citato 6 giugno 2021].

Disponibile su: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic>

47. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 21 aprile 2021;
48. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 25 marzo 2021 [citato 6 giugno 2021];0(0). Disponibile su: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00187-3/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00187-3/abstract)
49. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*. 18 maggio 2021;325(19):2013–4.
50. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 1 gennaio 2021;101(1):303–18.
51. Schjenken JE, Tolosa JM, Paul JW, Clifton VL, Smith R. Mechanisms of Maternal Immune Tolerance During Pregnancy [Internet]. *Recent Advances in Research on the Human Placenta*. IntechOpen; 2012 [citato 29 maggio 2021]. Disponibile su: <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/mechanisms-of-maternal-immune-tolerance-during-pregnancy>
52. Silasi M, Cardenas I, Kwon J-Y, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. marzo 2015;73(3):199–213.
53. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* [Internet]. 13 marzo 2020 [citato 30 maggio 2021]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108005/>
54. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*. agosto 2003;9(4):347–57.
55. Yang M, Yang L, Wang X, Wang Y, Wei Y, Zhao Y. Decline of Plasmacytoid Dendritic Cells and Their Subsets in Normal Pregnancy Are Related with Hormones. *J Reprod Med*. ottobre 2015;60(9–10):423–9.
56. Vanders RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark PAB. Plasmacytoid dendritic cells and CD8 T cells from pregnant women show altered phenotype and function following H1N1/09 infection. *J Infect Dis*. 1 ottobre 2013;208(7):1062–70.
57. Druckmann R, Druckmann M-A. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. dicembre 2005;97(5):389–96.
58. Hall OJ, Nachbagauer R, Vermillion MS, Fink AL, Phuong V, Krammer F, et al. Progesterone-Based Contraceptives Reduce Adaptive Immune Responses and Protection against Sequential Influenza A Virus Infections. *J Virol* [Internet]. 29

marzo 2017 [citato 8 giugno 2021];91(8). Disponibile su:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5375688/>

59. Hall OJ, Klein SL. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol.* settembre 2017;10(5):1097–107.
60. Wh G, De S. Pneumonia in pregnancy. *Critical care medicine* [Internet]. ottobre 2005 [citato 8 giugno 2021];33(10 Suppl). Disponibile su:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16215363/>
61. Di Renzo GC, Giardina I. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* luglio 2020;223(1):135.
62. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 1 settembre 2020;370:m3320.
63. Zambrano LD. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citato 10 giugno 2021];69. Disponibile su:  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm>
64. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattison K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* agosto 2020;223(2):296–7.
65. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 8 giugno 2020;369:m2107.
66. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 22 aprile 2021;
67. Hedermann G, Hedley PL, Bækvad-Hansen M, Hjalgrim H, Rostgaard K, Poorisrisak P, et al. Changes in premature birth rates during the Danish nationwide COVID-19 lockdown: a nationwide register-based prevalence proportion study. *medRxiv.* 23 maggio 2020;2020.05.22.20109793.
68. Philip RK, Purtill H, Reidy E, Daly M, Imcha M, McGrath D, et al. Unprecedented reduction in births of very low birthweight (VLBW) and extremely low birthweight (ELBW) infants during the COVID-19 lockdown in Ireland: a 'natural experiment' allowing analysis of data from the prior two decades. *BMJ Global Health.* 1 settembre 2020;5(9):e003075.

69. Harvey EM, McNeer E, McDonald MF, Shapiro-Mendoza CK, Dupont WD, Barfield W, et al. Association of Preterm Birth Rate With COVID-19 Statewide Stay-at-Home Orders in Tennessee. *JAMA Pediatr.* 1 giugno 2021;175(6):635–7.
70. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* giugno 2021;9(6):e759–72.
71. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [citato 16 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/>
72. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2 giugno 2020;323(21):2198.
73. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics.* febbraio 2020;9(1):510–60.
74. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of 2019 Coronavirus Disease–Associated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Should We Worry? *Clinical Infectious Diseases.* 1 marzo 2021;72(5):862–4.
75. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology.* gennaio 1998;57(1):1–7.
76. Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* novembre 2003;67(11):911–8.
77. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn* [Internet]. 17 aprile 2020 [citato 12 giugno 2021]; Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264605/>
78. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 12 maggio 2020;323(18):1846–8.
79. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 12 maggio 2020;323(18):1848–9.
80. Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, Alpern S, Many A, Yousovich R, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2021;128(1):97–100.

81. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone VG, Godano E, et al. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 22 giugno 2020 [citato 13 giugno 2021];56(6). Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353888/>
82. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* [Internet]. 1 agosto 2020 [citato 16 giugno 2021];2(3). Disponibile su: [https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333\(20\)30076-8/abstract](https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333(20)30076-8/abstract)
83. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757–8.
84. Istat.it Madri [Internet]. [citato 14 giugno 2021]. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/archivio/madri>
85. Stranieri residenti al 1° gennaio [Internet]. [citato 14 giugno 2021]. Disponibile su: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_POPSTRRES1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPSTRRES1)
86. Pregnancy C-19 in, Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: a national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *medRxiv*. 5 gennaio 2021;2021.01.04.21249195.
87. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, Vergani P, Prefumo F, Barresi S, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG*. agosto 2020;127(9):1116–21.
88. Mirbeyk M, Saghazadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*. luglio 2021;304(1):5–38.
89. Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, et al. Cesarean Section or Vaginal Delivery to Prevent Possible Vertical Transmission From a Pregnant Mother Confirmed With COVID-19 to a Neonate: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:634949.