

# Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni

A. Ciavattini, M. Vichi, A. Rinci, D. Tsiroglou

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

La Colposcopia in Italia Anno XXI – N. 2 pagg. 11-16

## Introduzione

Le infezioni acquisite in gravidanza rappresentano oggi uno dei problemi principali dell'ostetricia moderna. Il basso tratto dell'apparato genitale femminile rappresenta il punto d'ingresso della maggior parte degli agenti patogeni responsabili di una serie di infezioni conosciute come malattie sessualmente trasmesse (STD's). Le infezioni sessualmente trasmesse acquisite durante il periodo gravidico, siano esse virali e non, possono ripercuotersi sul feto o sul neonato determinando quadri clinici di intensità e durata variabili in grado di determinare effetti dannosi sul feto e sul neonato. La molteplicità delle interazioni tra difesa immunitaria materna notevolmente abbassata ed agente patogeno, la non completa conoscenza dei meccanismi patogenetici di alcune infezioni, le diverse modalità di trasmissione verticale ed il progressivo sviluppo del sistema immunitario fetale spiegano l'ampia varietà di manifestazioni dell'insulto infettivo. Le infezioni virali in gravidanza colpiscono circa il 6-8% dei nati vivi, di fronte al 2% di quelle batteriche, costituendo un'importante causa di morbilità e mortalità perinatale con la possibilità di sequele a lungo termine.

Le principali infezioni virali acquisite in gravidanza sono:

- 1 l'infezione da HSV
- 2 l'infezione da HPV
- 3 l'infezione da HIV

## INFEZIONE DA HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)

L'infezione erpetica è causata dall'Herpes Virus Simplex (HSV) un DNA-virus; l'herpes genitale è causato in circa l'80-90% dei casi dall'HSV-2 e nel 10-20% dei casi dall'HSV-1.

Dal punto di vista epidemiologico la sieroprevalenza dell'HSV-2 nella popolazione generale mondiale varia dal 6 al 30%, questa percentuale aumenta nei gruppi a

rischio. Sono fattori di rischio: l'elevato numero di partners sessuali, il basso livello socio-economico, la scarsa igiene, l'attività omosessuale maschile, l'HIV. La frequenza di acquisizione dell'HSV in gravidanza per donne suscettibili è circa del 3%, con rischio relativamente costante durante tutta la durata della gestazione. L'infezione erpetica genitale nelle donne in gravidanza risulta essere asintomatica in più del 75% dei casi. In assenza di sintomi sistemici la distinzione tra primo episodio ed infezione erpetica ricorrente si basa sulla sierologia. Esistono 3 diversi stadi:

- 1 nell'infezione primaria sono assenti sia gli anticorpi HSV-1 che HSV-2
- 2 nell'infezione successiva al primo episodio gli anticorpi HSV-1 sono presenti nelle donne che hanno una infezione da HSV-2 e gli anticorpi HSV-2 sono presenti nelle donne che hanno una infezione da HSV-1
- 3 nelle infezioni ricorrenti sono presenti gli anticorpi omologhi.

L'infezione sintomatica, associata a dolore e disuria, invece si presenta con vescicole vulvari, vaginali e della cervice che divengono ulcere, croste per poi proseguire la completa restituzione ad integrum. Si può osservare linfoadenopatia inguinale (sede della replicazione del virus stesso) e sintomi sistemici (malessere, mialgia e febbre). Le vescicole insorgono dopo 2-14 giorni dall'esposizione al virus e solitamente si risolvono in 3 settimane in assenza di terapia.

Per quanto riguarda la trasmissione materno-fetale, circa il 5% di tutte le infezioni neonatali da HSV consegue alla trasmissione in utero (50% dopo l'infezione primaria; 33% dopo l'infezione successiva al primo episodio; 0-3% dopo l'infezione ricorrente). Le vie di diffusione dell'infezione materna al feto o al neonato sono essenzialmente la via ematogena transplacentare (rara) la via ascendente favorita dalla rottura delle membrane prima del travaglio di parto, ed infine il contatto diretto con le mucose materne infette sia in presenza di lesioni clinicamente visibili che in corso di escrezione virale asintomatica.

La trasmissione dell'infezione al neonato è in funzione dell'età gestazionale; se l'infezione primaria genitale

viene contratta entro la 20° settimana di gestazione il 25% delle gravidanze esita in un aborto, probabilmente più per effetto della salute generale materna che per effetto diretto del virus sul concepito. Nel II e III trimestre l'infezione aumenta il rischio di parto pretermine e di trasmissione del virus al feto. La trasmissione al parto è la modalità più frequente (80-90% dei casi). L'infezione neonatale si manifesta tra il 5° ed il 17° giorno di vita e tende a generalizzarsi nel 75% dei casi con interessamento poliviscerale, emorragie diffuse ed interessamento del sistema nervoso centrale; il tasso di mortalità sfiora il 70%. Nei bambini che sopravvivono all'infezione sistemica possono reliquare gravi lesioni neurologiche ed oftalmiche permanenti. Quando invece l'infezione è limitata alla cute ed alle mucose, la mortalità è molto bassa e la guarigione spesso è completa e senza esiti.

### Gestione e raccomandazioni

La sierologia per HSV è il metodo più accurato per determinare la suscettibilità della donna alle infezioni erpetiche in gravidanza. Il metodo più sensibile ed adeguato, al di là dell'osservazione clinica, per fare la diagnosi di infezione genitale da HSV è l'esame colturale (sensibilità: 70%; specificità: 100%; risposta in 7 giorni); il campione va prelevato dalle vescicole e dalle pustole raschiandone accuratamente il fondo. La PCR, come la coltura virale è in grado di distinguere l'HSV-1 dall'HSV-2 (risposta in 1 giorno).

In caso di infezione primaria acquisita nella prima fase della gravidanza, è opportuno eseguire esami colturali sulle secrezioni genitali a partire dalla 32° settimana; se 2 colture consecutive risultano negative e non ci sono lesioni genitali evidenti, è possibile l'espletamento del parto per via vaginale.

Ai fini preventivi, dato che il rischio maggiore di trasmissione materno-fetale si colloca nel momento del parto vaginale, l'American College of Obstetricians and Gynaecologists raccomanda l'esecuzione settimanale, a partire dalla 36 settimana, dell'esame colturale del secreto cervico-vaginale in tutte le gravide con sintomi recenti oppure con dati anamnestici di esposizione al virus. In caso di positività colturale è necessario ricorrere al taglio cesareo, così come nei casi con lesioni evidenti in atto (livello di evidenza tipo B).

La rottura delle membrane espone il feto al rischio elevato di contaminazione intrapartum, pertanto in tali casi, sempre in presenza di lesioni evidenti, il taglio cesareo va effettuato al più presto o comunque entro quattro ore dal momento dell'avvenuta rottura; è opinione comune che trascorso tale tempo, il parto addominale non riduca comunque le probabilità di infezione fetale. In caso di parto vaginale inarrestabile, il trattamento

materno-fetale con acyclovir è opportuno.

La profilassi ideale è quella che evita l'esposizione a lesioni materne durante il parto. È importante, inoltre, limitare il contagio all'interno della coppia attraverso l'educazione delle pazienti e la diffusione delle conoscenze in ambito sanitario; in caso di positività del partner, dovrebbe essere istruita la coppia ad utilizzare metodi di prevenzione (astensione dai rapporti, uso del profilattico) per evitare l'acquisizione dell'infezione durante l'ultimo periodo della gravidanza.

L'acyclovir è il farmaco d'elezione nella terapia dell'Herpes Simplex, sia nelle forme di infezione primaria che in quelle di infezione ricorrente e può essere somministrato per bocca, in vena e come topico. L'acyclovir (dose giornaliera durante le ultime 4 settimane gestazionali - livello di evidenza Ib) viene indicato per tutte le donne che presentano un primo episodio di herpes genitale durante la gravidanza perché riduce la durata e la severità dei sintomi e la durata della viremia. Infine è un farmaco ben tollerato in gravidanza e non esistono evidenze cliniche o di laboratorio di tossicità materna o fetale.

Il trattamento parenterale trova indicazione solamente nei casi di grave infezione primaria in gravidanza; nei casi di ricorrenza il trattamento orale, eventualmente associato a quello topico, è sufficiente alla dose di 400 mg per 5 volte al giorno per circa 5 giorni.

Il rischio di herpes neonatale nei feti nati con parto vaginale in presenza di insorgenza di lesioni erpetiche vaginali in prossimità del parto è circa del 41%, prevalentemente associato ad una rottura delle membrane avvenuta da più di 4 ore:

- insorgenza di lesioni erpetiche in prossimità del parto: taglio cesareo (livello di evidenza III)
- insorgenza di lesioni erpetiche durante il primo o il secondo trimestre: parto vaginale (livello di evidenza III)
- insorgenza di lesioni erpetiche entro 6 settimane dal parto in donne che optano per un parto vaginale: aciclovir ev intrapartum alla madre e successivamente al neonato (livello di evidenza IV)
- storia di herpes genitale ricorrente: dose giornaliera di Aciclovir durante le ultime 4 settimane gestazionali (livello di evidenza Ib).

Sono stati inoltre introdotti nuovi farmaci antivirali di seconda generazione (Tabella 1).

### INFEZIONE DA HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

Gli HPV rappresentano un genere eterogeneo di biotipi virali di oltre 100 DNA-virus appartenenti al genere A della famiglia delle Papovaviridae che infettano la cute e le mucose; circa 77 infettano il tratto genito-urinario e

sono responsabili della comparsa di lesioni elementari come conditomi e di lesioni preneoplastiche e neoplastiche.

L'infezione da HPV è senza dubbio la più frequente malattia virale trasmessa per contagio sessuale. La reale prevalenza è tuttavia di difficile stima per l'elevata frequenza di forme sub-cliniche e asintomatiche. Si calcola che circa il 75% della popolazione sessualmente attiva è infettata nel corso della vita da 1 o più tipi di HPV, con un picco di incidenza dell'infezione tra i 20-25 anni di età.

In gravidanza, la prevalenza dell'HPV è variabile dallo 0,5 al 3% ed è probabilmente sottostimata come per la popolazione generale.

Le motivazioni per le quali l'HPV sembra prevalere nelle gravide sono riconducibili a diversi elementi; innanzitutto la gravidanza rappresenta un momento fisiologico di più attiva replicazione virale; la replicazione virale viene probabilmente attivata sia dallo stato di immunodepressione T mediato che da una diretta influenza esercitata dagli ormoni sessuali (progesterone) sugli elementi regolatori del DNA virale; si ha inoltre un aumento della carica virale indipendentemente dal numero di cellule infettate. La gravidanza, pertanto, si associa ad un rischio di progressione delle lesioni produttive con incremento delle dimensioni dei condilomi, aumento del loro numero e modificazioni della loro morfologia con tendenza alla frammentazione ed al sanguinamento soprattutto in caso di lesioni grandi. Al contrario le lesioni displastiche del collo dell'utero e della vagina, legate ai sottotipi virali oncogeni, non subiscono una modificazione significativa nell'ambito della loro storia naturale,

La presenza di condilomi ano-genitali esterni o interni implica la ricerca di displasie o neoplasie a livello del collo dell'utero, della vulva, della vagina e dell'ano: in effetti esiste un'associazione frequente (circa il 30%) tra gli HPV di tipo 6, 11 e 42 responsabili di condilomi acuminati e gli HPV di tipo 16 e 18 ad alto potere oncogeno.

In gravidanza, tuttavia, esiste anche il problema della trasmissione dell'infezione al neonato. L'infezione è essenzialmente trasmessa al neonato durante il transito nel canale del parto o dopo la rottura prematura delle membrane. Nel neonato l'infezione da HPV, generalmente causata dai tipi 6 ed 11, può provocare la papillomatosi respiratoria ricorrente (recurrent respiratory papillomatosis) o papillomatosi laringea giovanile (juvenile laryngeal papillomatosis) che in genere si manifesta entro il quinto anno di età. Questa patologia, a differenza della papillomatosi respiratoria dell'adulto, risulta molto aggressiva e di difficile risoluzione. L'incidenza della papillomatosi laringea giovanile è di circa 1 su

1500 nati vivi.

## Gestione e raccomandazioni

Secondo le linee guida della SIGO e SICPCV aggiornata nel 2006, in caso di CIN in gravidanza non è indicato alcun trattamento, che viene procrastinato 6-12 settimane dopo l'espletamento del parto. Questa condotta di attesa caratterizzata da controlli seriati citologici e colposcopici è giustificata dal fatto che la gravidanza non modifica in alcun modo la storia naturale della lesione. Pertanto in presenza di un referto citologico anormale in gravidanza è raccomandata l'esecuzione della colposcopia con eventuale biopsia mirata al fine di escludere una eventuale infiltrazione. La sola indicazione alla conizzazione, da espletare alla 16a settimana è il sospetto di carcinoma invasivo preclinico.

L'approccio terapeutico alla lesione condilomatosa viene sostanzialmente stabilito in base alle caratteristiche cliniche e morfologiche della stessa. Le lesioni asintomatiche non richiedono alcuna modificazione della condotta ostetrica né alcun trattamento; si procede con una rivalutazione clinico-diagnostica dopo l'espletamento del parto. Durante il I e II trimestre è consigliato intervenire solo su lesioni di piccole e medie dimensioni, con tecniche escissionali o distruttive. Nell'approccio terapeutico è sconsigliato sia l'uso di sostanze caustiche (podofillina), sia citostatiche (5-fluorouracile), sia immunostimolanti (imiquimod). Nel III trimestre, il trattamento è limitato a condilomatosi di medie dimensioni per le quali il trattamento potrebbe consentire un parto vaginale; per condilomatosi piccole-piane, si preferisce adottare un atteggiamento di attesa, posticipando il trattamento a dopo l'espletamento del parto per via vaginale. In presenza di una condilomatosi vulvo-vaginale gigante è indicato il taglio cesareo per ridurre il rischio di distocie meccaniche al momento della fase espulsiva del travaglio di parto e la trasmissione, se pur rara, dell'infezione virale sottoforma di papillomatosi respiratoria del neonato. In caso di condilomatosi cervicale e del fornice, piccola e piana, è indicato un atteggiamento di attesa, posticipando il trattamento a dopo l'espletamento del parto.

## INFEZIONE DA HUMAN IMMUNO DEFICIENCY VIRUS (HIV)

Da studi retrospettivi nazionali e internazionali sembra che l'HIV-1 sia trasmesso dalla madre al feto o al neonato nel 13-48% dei casi, mentre l'HIV-2 (diffuso nel continente africano) sarebbe trasmesso con frequenza minore. Si possono nondimeno individuare delle categorie esposte a un rischio minore (pazienti "long survival", con antigenemia p24 ripetutamente negativa, CD4

>500/mm<sup>3</sup>, precedenti figli non infetti) rispetto a donne ad alto rischio (AIDS, antigenemia p24 ripetutamente positiva, CD4 <200/mm<sup>3</sup>, precedenti figli infetti).

Le attuali conoscenze non permettono ancora conclusioni definitive riguardo l'impatto della gravidanza sulla storia naturale dell'infezione da HIV materna. La gravidanza impone all'organismo un periodo di immunodepressione finalizzata alla tolleranza del feto, fatto che non sembrerebbe accelerare la progressione della malattia in donne asintomatiche in buon compenso immunitario. Diversa è la situazione per le donne in stadio già avanzato di malattia; la gravidanza può compromettere una situazione clinica già precaria, precipitando o aggravando un AIDS conclamato. Il virus HIV può essere trasmesso dalla madre al bambino nel corso della gravidanza, durante il parto, o con l'allattamento al seno. Nella trasmissione verticale dell'infezione da HIV, oltre a fattori relativi al rapporto virus/ospite, sono determinanti condizioni propriamente ostetriche. E' attualmente oggetto di studio, il ruolo della placenta con le sue funzioni di barriera e di trasporto selettivo. La presenza di coinfezioni (in particolare toxoplasma, CMV, HCV, HSV), oltre a comportare un rischio relativo specifico per il feto e il neonato, sembra aumentare la probabilità di passaggio verticale dell'HIV. Determinanti sembrano essere i fattori legati al parto, sia per quanto riguarda la possibilità che si verifichino contatti tra il sangue materno e quello fetale attraverso microtrasfusioni possibili nel corso del travaglio, in particolare se prolungato, sia per le possibilità di risalita del virus e/o esposizione prolungata, come nel caso di rottura prematura delle membrane. L'allattamento al seno costituisce un fattore di rischio per la trasmissione dell'HIV nel neonato indipendente dai fattori pre- e perinatali.

## Gestione e raccomandazioni

Le gravidanze di donne HIV-positivo dovrebbero essere seguite presso centri che abbiano la possibilità di eseguire controlli seriati del numero di CD4, dell'antigenemia p24 e il controllo della viremia materna con PCR quantitativa. Numerosi studi convergono nell'indicare che uno dei fattori prognostici più importanti per la trasmissione verticale è la viremia. Benchè il contenuto del virus possa anche significativamente cambiare nei diversi distretti dell'organismo, per esempio nel sangue periferico e nel canale vaginale, si ritiene che la quantità di virus circolante rifletta in maniera accettabile la carica virale dell'individuo infetto. Pertanto la valutazione della carica virale nella madre è effettuata mediante determinazione delle copie di HIV-RNA nel plasma. E' stato stimato che per ogni aumento di 1 logaritmo della viremia materna il rischio di trasmissione aumenta da 2 a 3,5 volte. In nessuno studio emerge una dose soglia

sotto la quale la trasmissione del virus non avviene: infatti madri con livelli di virus nel plasma al di sotto della soglia misurabile (<200 HIV-RNA copie/ml) possono trasmettere l'infezione così come madri con livelli maggiori (>1.000.000 HIV-RNA copie/ml) possono non trasmetterla.

Lo screening per l'HIV è previsto nel programma degli esami prenatali e le pazienti devono essere testate all'inizio della gravidanza. Qualora il test risultasse positivo o la paziente gravida fosse già HIV-positiva prima dell'inizio della gravidanza, dovrebbero essere valutati seguenti aspetti:

- anamnesi remota dettagliata, includendo la storia sessuale e gli abusi di sostanze stupefacenti, le pregresse vaccinazioni, la eventuale presenza di malattie sessualmente trasmesse e notizie specifiche riguardanti l'infezione da HIV precedentemente contratta;
- esame obiettivo, inclusa una visita ginecologica;
- tampone cervico-vejivale completo con ricerca di *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, e PAP-test;
- emocromo completo con formula leucocitaria e conta delle piastrine;
- toxo test e ricerca anticorpi per CMV;
- HCV, HBV, HAV, HSV1-2;
- VDRL, TPHA;
- Conta dei linfociti CD4-T e determinazione della carica virale HIV
- Tine-test (test alla tubercolina);
- Esame urine con urinocoltura.

Donne con infezione da HIV sono maggiormente suscettibili all'infezione da HSV genitale. Il trattamento per l'infezione sintomatica da HSV dovrebbe essere effettuato durante la gravidanza e va instaurata una adeguata terapia per le forme ricorrenti. Se la donna ha un herpes genitale in fase attiva o solamente sintomi prodromici di una infezione imminente al momento del parto o in caso di rottura prematura delle membrane, è indicato l'epletamento del parto mediante taglio cesareo. La profilassi con acyclovir nel terzo trimestre al fine di prevenire la trasmissione neonatale non è raccomandata di routine.

È importante ricordare che l'infezione da HIV è associata ad una maggior prevalenza di infezioni cervicali da HPV, con un aumento di otto volte del rischio di sviluppare tumore cervicale uterino. La prevenzione delle forme invasive prevede un Pap test semestrale in tutte le donne HIV-positivo eseguendo senza indugio colposcopia e biopsia di ogni lesione sospetta. Ragionevole, ma non di provata utilità, è la identificazione del genotipo HPV per mantenere controlli più serrati su pazienti con alto potenziale oncogeno (tipi 16, 18 e 33).

Le pazienti sieropositive presentano elevata frequenza di infezioni genitali che devono essere indagate median-



te tamponi specifici per *Neisseria g.*, *Chlamydia t.* e *Mycoplasma*. L'identificazione ed il trattamento riducono il rischio di parto prematuro, di rottura prematura delle membrane, di corioamniosite che aumentano il rischio di trasmissione verticale del virus HIV. Particolare attenzione è da riservare allo studio della situazione polmonare: è frequente nelle gravide HIV-positivo un interessamento polmonare da parte di virus o parassiti, in particolare da *Pneumocystis carinii*. La malattia è particolarmente insidiosa in gravidanza con elevata mortalità, pertanto nelle gestanti sieropositive è necessario iniziare la terapia specifica anche sulla base del solo sospetto diagnostico. Sospetto clinico, diagnosi tempestiva, immediato inizio della terapia sono necessari per offrire qualche possibilità di sopravvivenza. L'obiettivo della terapia farmacologica è quello di impedire la replicazione virale nell'organismo così da ridur-

re i danni provocati al sistema immunitario. Tutt'ora non esiste una terapia che permetta la completa guarigione dall'infezione, di conseguenza è di fondamentale importanza la prevenzione.

Il primo farmaco utilizzato a questo scopo è la zidovudina (AZT), attualmente raccomandata in gravidanza, in considerazione della sua non teratogenicità, degli scarsi effetti collaterali finora dimostrati nel lattante e nel bambino e delle caratteristiche farmacocinetiche con passaggio transplacentare del farmaco e raggiungimento di livelli terapeutici nei tessuti fetali.

A tutt'oggi, la donna HIV sieropositiva in gravidanza va profilassata a partire dalla 12a-14a settimana con schemi terapeutici che prevedono l'impegno dell'AZT. E' raccomandato l'espletamento del taglio cesareo elettivo al di fuori del travaglio. L'allattamento è controindicato.

**Tabella 1. - Farmaci antivirali di seconda generazione**

<b>Indicazione</b>	<b>Aciclovir</b>	<b>Valaciclovir</b>	<b>Fameiclovir</b>
Episodio Primario	400 mg tre volte / die (for 7-14 gg)	1000 mg due volte / die (for 7-14 gg)	250 mg tre volte / die (for 7-14 gg)
Ricorrente	400 mg tre volte / die (for 5 gg)	500 mg due volte / die (for 7-14 gg)	125 mg due volte / die (for 7-14 gg)
Soppressione giornaliera	400 mg due volte / die	500 mg / die o 1000 mg / die (se > 9 ricorrenze / anno)	250 mg due volte / die

## Riferimenti bibliografici

- Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico – Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee Guida Edizione 2006.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of genital herpes in pregnancy Clinical Guideline No. 30 - March 2002.
- ACOG: ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999.
- Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2000 Feb; 68(2): 165-73.
- Richard Fischer, MD Genital Herpes in Pregnancy. Last Updated: April 11, 2006.
- Merrit AO, Mead PB. Incidence of genital herpes simplex at the time of delivery in women with known risk factors. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:1303.
- Rudnick CM, et al. Neonatal Herpes Simplex virus infections. Am Fam Physician 2002; 65: 1138-42.
- Clinical Effectiveness Group: National Guidelines for the management of genital herpes. Sex Transm Inf 1999; 75 (suppl 1): S24-28.
- ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Human Papillomavirus; n°61, Aprile 2005.
- EITAN R., ABU-RUSTUM N.R. Management of cervical carcinoma diagnosed during pregnancy. Prim care Update OB/Gins 2003;10:196-200.
- ROBOVA H. ET AL. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26(6):611-4.
- GOLDBERG G.L., ALTARAS M.M., BLOCK B. Cone cerclage in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77:315-17.
- DUNN T.S., GINSBURGV, WOLF D. Loop-cone cerclage in pregnancy. A 5 year review Gynecol oncol 2003;90:577-580.
- SAMSON SA, ET AL. Effetto della resezione cervicale con ansa diatermica (LEEP) sull'esito delle gravidanze successive. Obstet Gynecol 2005; 105:325-332.
- SOPRACORDEVOLLE F., GIORDA G., DE PIERO G. E GRUPPO COLLABORATIVO SICPCV. Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina. Stato dell'arte e dati preliminari sul management in Italia. In :Boselli F.: Linee guida e controllo di qualità in colposcopia. Atti del XVIII Congresso Nazionale SICPCV. Mediacom Ed, Modena, 2003. pagg 54-64.
- WATTS DH, ET AL.: Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: result from a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol, 1998; 178 (2): 365-73.
- Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines, 2006.
- Clinical manual for management of the HIV-infected adult, 2006 edition: Care of HIV-infected pregnant women, July 2006.
- ACOG – Guidelines for Perinatal Care, October 2002.
- Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2005.