

# **MALATTIE INFETTIVE IN GRAVIDANZA**

# AGENTI INFETTIVI POSSIBILI CAUSE DI INFEZIONE FETALE

VIRUS	PROTOZOI	BATTERI
Rubeovirus	Toxoplasma g.	Treponema pall.
Cytomegalovir	Plasmodium spp.	Myc. Tubercol.
Varicella- zoster	Trypanosoma c.	Listeria monoc.
Herpes Simplex		
Parvovirus		
Poliovirus		
HBV		
HIV		

# **MODALITA' DI TRASMISSIONE**

- **Via ascendente**
- **Passaggio transplacentare**
- **Infezione del liquido amniotico**
- **Contaminazione di cute e mucose durante il passaggio nel canale del parto.**

# INFEZIONE FETALE E NEONATALE

## ➤ INTRAUTERINA

### – TRANSPLACENTARE

- **BATTERI:** listeria, sifilide.
- **VIRUS:** varicella-zoster, parvovirus, rosolia, cytomegalovirus, HIV, altri.
- **PROTOZOI:** toxoplasmosi, malaria.

### – INFEZIONI ASCENDENTI

- **BATTERI:** Streptococco gr. B, coliformi, altri.
- **VIRUS:** herpes simplex.

## ➤ **INTRAPARTO**

### – **ESPOSIZIONE MATERNA**

- **BATTERI:** gonorrhea, chlamydia, streptococco gr. B, tubercolosi.
- **VIRUS:** Herpes simplex, HPV, HIV, HBV.

### – **CONTAMINAZIONE ESTERNA**

- **BATTERI:** staphylococco, coliformi, altri.
- **VIRUS:** herpes simplex.

## ➤ **NEONATALE**

- **TRASMISSIONE UMANA:** staphylococco, herpes simplex.
- **ALTRO**

➤ **DIFFUSIONE DIAPLACENTARE**

➤ **REPLICAZIONE NEI TROFOBLASTI PLACENTARI**

– Rosolia, CMV, Parvovirus B19.

➤ **DIFFUSIONE PER VIA EMATOGENA**    HIV, HCV.

➤ **DIFFUSIONE PER VIA ASCENDENTE**

– Herpes virus, papillomavirus

## Perché è un problema non ancora risolto?

- È la più comune causa di infezione congenita nell'uomo
- Non vi sono strategie di prevenzione
- Non vi è una concorde strategia di screening
- All'infezione acquisita in utero seguono quadri clinici feto-neonatali molto diversi per gravità
- Non vi è una terapia attualmente proponibile per prevenire la trasmissione materno fetale o per “curare” il feto

# INFEZIONE CONGENITA DA CITOMEGALOVIRUS

**INCIDENZA**

*in Italia*  
*(1997-98)*

1.1% cioè 11 su 1000 nati

# **sieroprevalenza**

- **70% delle donne in età feconda sono sieropositive, quindi il 30% sono a rischio di contrarre l'infezione in gravidanza**
- **Eseguire sierologia per CMV prima della gravidanza**

# Tipi di infezione da CMV

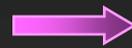
Virus esogeno



Infezione primaria

individuo sieronegativo

Virus esogeno



Infezione non primaria  
*reinfezione*



Individuo sieropositivo



Virus endogeno



Infezione non primaria  
*riattivazione*

# **La placenta svolge un ruolo importante nella trasmissione del virus dalla madre al feto**

---

**BARRIERA**

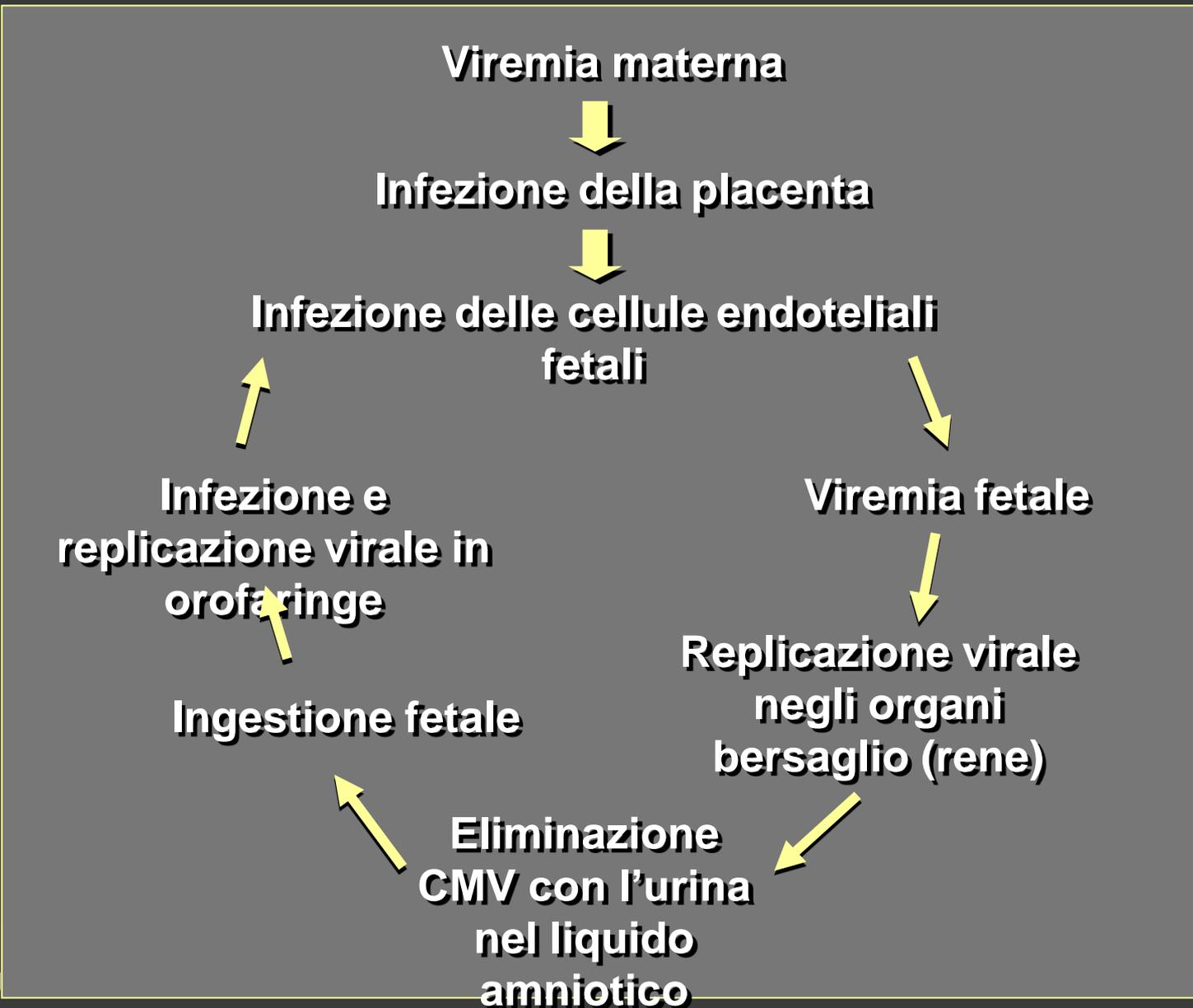
**NON BARRIERA**

**Infatti in caso di infezione materna primaria**

**-la trasmissione avviene nel 30-50% dei casi**

**- e alcuni casi clinici lo dimostrano...**

# INFEZIONE INTRAUTERINA DA CMV



# Monitoraggio ecografico

## LIMITI



- **Identifica non più del 5-15% dei casi**
- **Un reperto normale è rassicurante ma non predittivo di normalità alla nascita**
- **Un reperto anormale è un segno prognostico di outcome clinico severo**
- **Un'anomalia strutturale può diventare manifesta solo in epoca tardiva di gravidanza**
- **Un reperto anormale borderline non trova necessariamente conferma al controllo postnatale**

# Il rischio di danno fetale grave sembra ascrivibile all'infezione contratta nella prima metà della gravidanza

	ETÀ GESTAZIONALE		
Infezione congenita	51%	60%	46%
Sintomi alla nascita	12%	16%	0%
Handicap significativi	29%	0%	0%

Stagno et al. 1986

# Infezione congenita: gli esiti sono diversi se primaria o reinfezione?

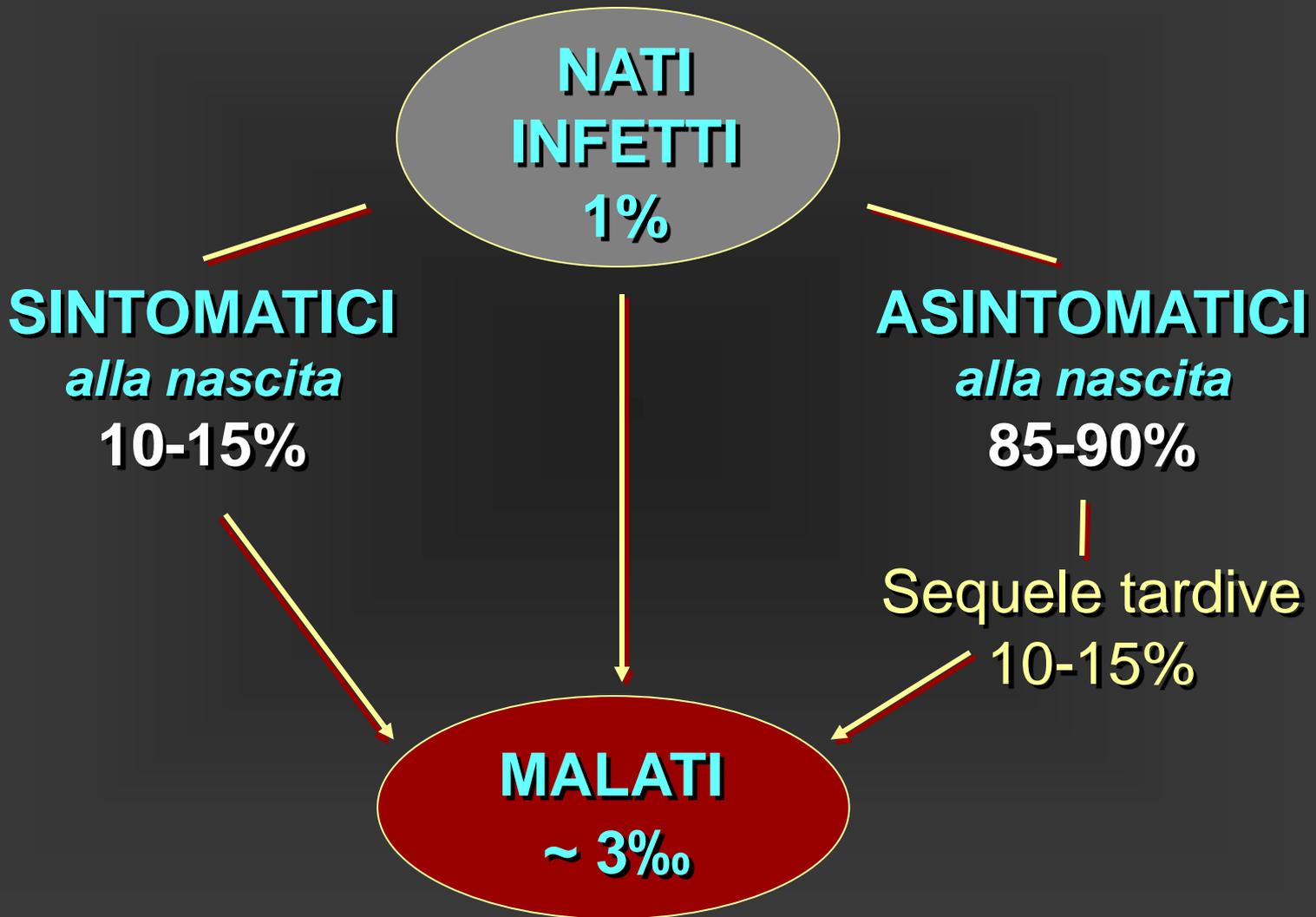
*Università di Bologna*

	<b>Infezione primaria 350</b>	<b>Infezione non primaria 241</b>
<b>Infetti</b>	<b>100</b>	<b>4</b>
<b>Infezione sintomatica</b>	<b>46</b>	<b>1</b>
	<b>45.1%</b>	
<b>Sequela</b>	<b>23</b>	<b>1</b>
	<b>23.0%</b>	

Tiziana Frusca

Giugno 2005

# INFEZIONE CONGENITA DA CITOMEGALOVIRUS



# INFEZIONE DA CMV IN GRAVIDANZA

IgG positive IgM negative

Infezione pregressa



L'eventualità di reinfezione/riattivazione, pur non escludibile, comporta - a fronte di alti costi - un rischio prospettico di danno fetale non superiore a quello riscontrabile nella cosiddetta gravidanza "fisiologica"



*\* in presenza di un dato preconcezionale di sieropositività lo screening sierologico in gravidanza non è raccomandato*

# INFEZIONE DA CMV IN GRAVIDANZA

## Interpretazione dei dati di laboratorio, gestione e counselling

- ⌘ Indice di bassa avidità (IgG)
- ⌘ WB (IgG, IgM) positivo



***Infezione primaria verosimilmente contratta in gravidanza***

- ⌘ *Alto rischio di trasmissione verticale*

- ⌘ Indice di alta avidità (IgG)
- ⌘ WB (IgG, IgM) positivo
- Profilo di reattività IgM compatibile con infezione non primaria



***Infezione non primaria***

- ⌘ *Basso rischio di trasmissione verticale*

- ⌘ Indice di alta avidità (IgG)
- ⌘ WB (IgG) positivo
- WB (IgM) negativo
- ⌘ Virologia negativa



***Infezione pregressa***

# Alto rischio di trasmissione Verticale Amniocentesi

- Isolamento del virus
- Valutazione quantitativa del DNA virale (qPCR)

Infezione primaria  
materna

Reperto  
US  
anomalo

qPCR = quantitative polymerase chain reaction

# The Disease

- **GBS emerged as an important pathogen in the 1970s**
- **Over 7500 cases of GBS sepsis and meningitis in newborns annually**
- **Perinatal GBS disease burden**
  - neonatal illness/death, long-term disability
  - maternal morbidity
- **Neonatal direct costs -- \$300 million/yr**



# GBS Maternal Colonization

- **GBS Carriers**
  - 10% - 30% of women
  - higher in African Americans and nonsmokers
  - clinical signs not predictive
  - dynamic condition
- **When to culture?**
  - culture at delivery -- too late
  - prenatal cultures predict delivery status

# Prevention of Perinatal GBS Disease

- **Intrapartum antibiotics**
  - Highly effective at preventing early-onset disease in women at risk of transmitting GBS to their newborns
- **Challenge: How best to identify women at risk?**

# Screening Strategies

- Risk factor based
- Bacteriological screening
- Bacteriological screening+Clinical risk factor

# Bacteriological Screening

**All women carrying GBS and all women who labour before swabs are taken are offered antibiotic prophylaxis.**

**Women who do not have swabs taken, or for whom results are not available at the time of labour, are offered antibiotic prophylaxis if they have any of the clinical risk factors already defined.**

# Which Antibiotics Should Be Given?

Broad-spectrum antibiotics such as **ampicillin should be avoided if possible**, as concerns have been raised regarding increased rates of neonatal Gram negative sepsis

Moore MR Schrag SJ Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group B streptococcal disease on the incidence and ecology of early onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 201-13.



# Breastfeeding

**Breastfeeding does not increase the risk of neonatal GBS diseases**

Women concerned about late-onset disease should be given the usual advice about breastfeeding.

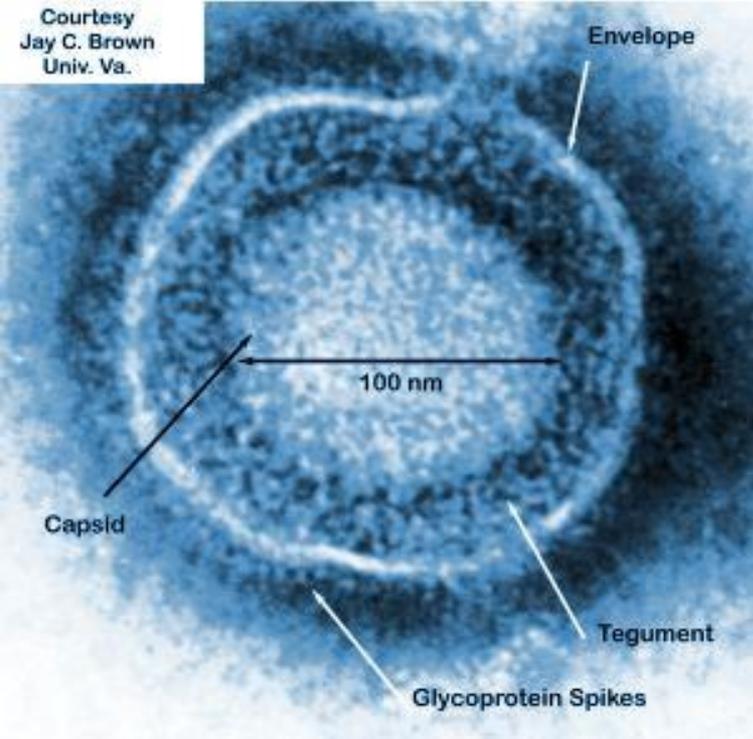
RCOG, November 2003



# Key GBS Resources

- **2002 GBS guidelines**
  - <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm>
- **RCOG Guideline No. 36**
  - [www.RCOG.org](http://www.RCOG.org)
- **American College of Obstetricians and Gynecologists**
  - <http://www.acog.org>
- **American Academy of Pediatrics**
  - <http://www.aap.org>
- **Public Health Foundation**
  - <http://www.phf.org>
- **CDC's GBS Internet page**
  - <http://www.cdc.gov/groupbstrep>

Courtesy  
Jay C. Brown  
Univ. Va.

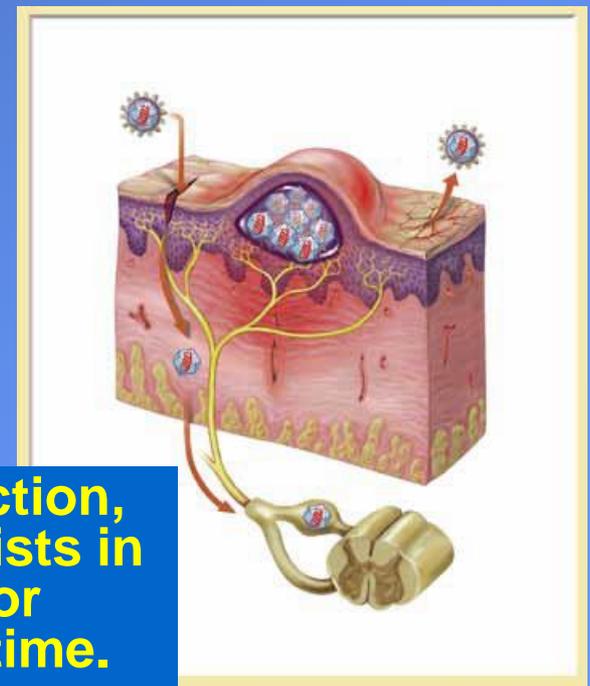
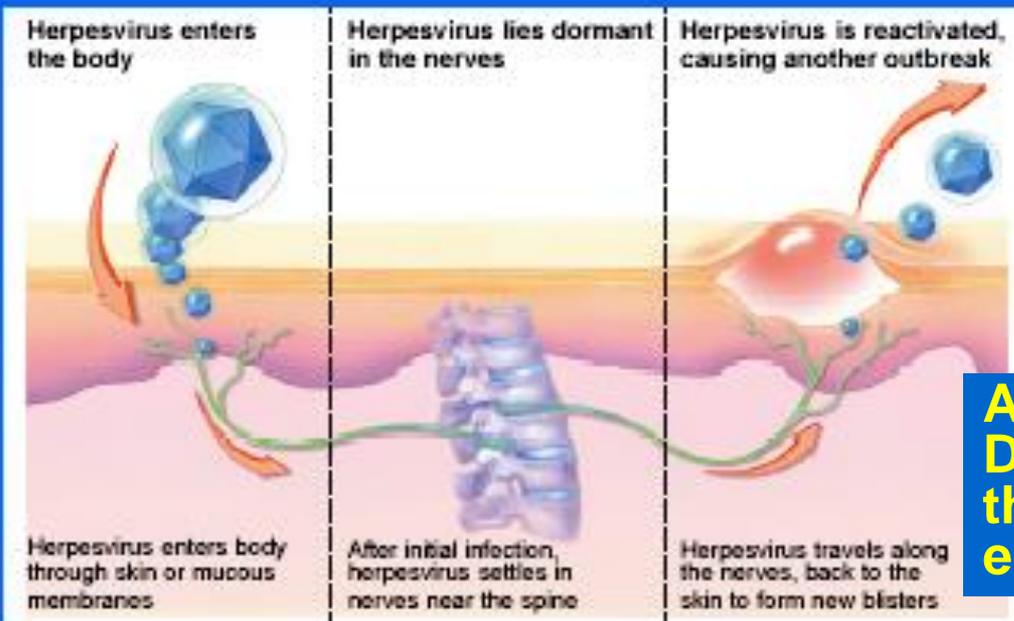


# HSV

- Double stranded DNA
- Icosahedral capsid with 162 capsomers
- Aderent tegument
- Glycoproteic and lipidic envelope



HSV 1 and HSV 2 genome overlap for 80%



**After infection, DNA persists in the host for entire lifetime.**



# 1) Prevention of acquisition of genital herpes during pregnancy

Primary genital herpes rate: 0.5-10/100/y

*(Prober et al., CID 1992)*

HSV-2 discordant couples = 10%

annual risk HSV-2 transmission

31.9% (HSV-1 neg.)

9.1% (HSV-1 pos)

*(Mertz et al., Ann Intern Med 1992).*

Regular use of condoms: efficacy 50-75%

*(Wald et al., 2002 National STD Prevention Conference, San Diego)*

Acyclovir suppressive treatment of sex partner:

efficacy 80%

*(Wald et al., J Clin Invest 1997; 99:1092-7)*

## Identify woman at risk

**specific couple questionnaire**

**serological screening**

## Couple counselling

**condom**

**abstinence**

**no oral sex**

## Acyclovir suppressive treatment of

**infected partner**

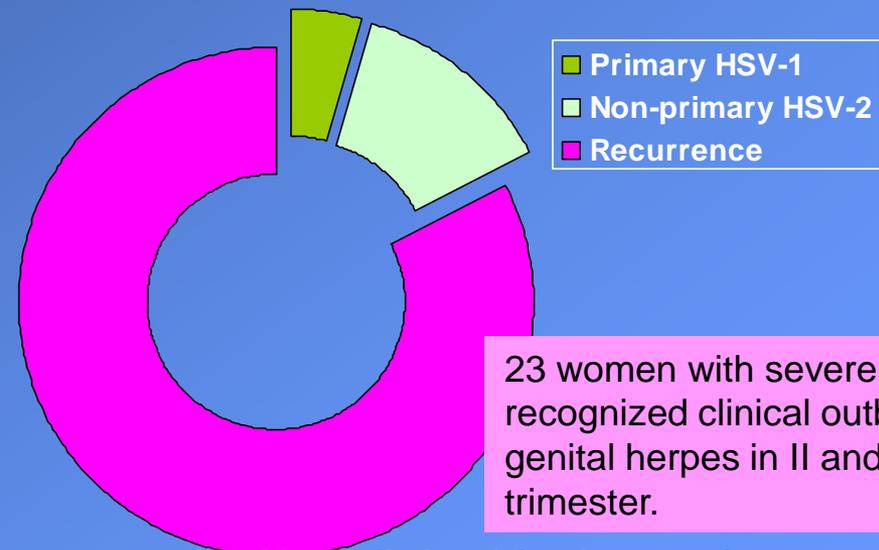


## 2) Diagnostic and drug management of first herpes genitalis in pregnancy

- Try any effort to characterize a first episode of genital herpes

Culture/Ag

+ acute and convalescent type specific serology



23 women with severe first-recognized clinical outbreaks of genital herpes in II and III trimester.

Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically

Hensleigh et al., Obstet Gynecol 1997



## 4) Modality of delivery: cesarean section ?

### First genital herpes in pregnancy

ACOG guidelines 1999

IHMF 1999

Royal College of O. and G. 2000

Société Française de Dermatologie. 2001

**Strongly recommended only with active genital lesions** or symptoms of an impending outbreak

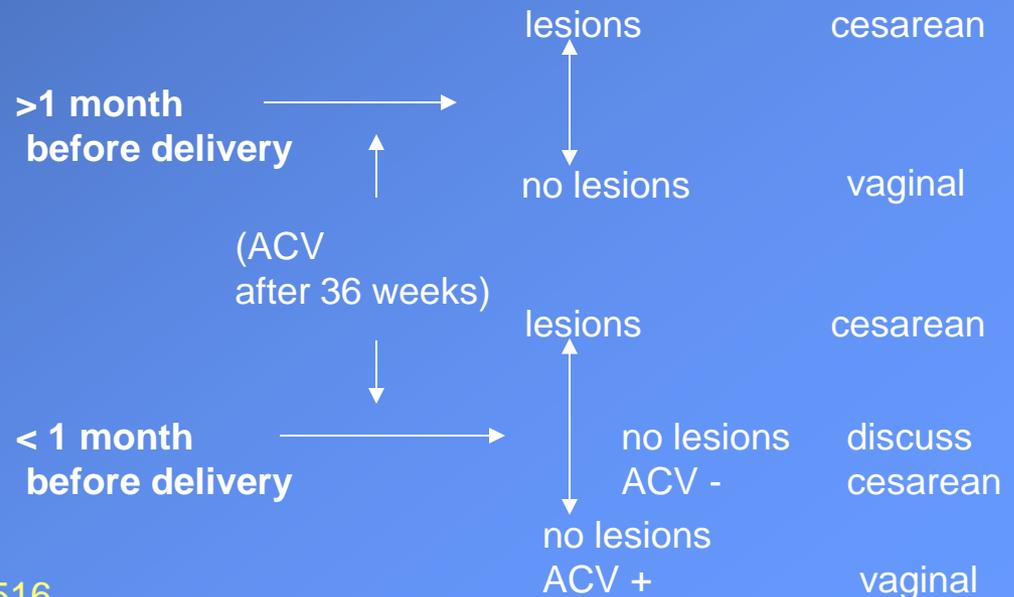
Consider if first genital HSV after **34 weeks** also without active lesions

**recommended** if first episode at delivery  
**considered** if in previous 6 weeks (intravenous ACV, no invasive procedures)

Braig, Chanzy J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002

7046 pregnant women: 94 (2.1%) seroconverted

	Neonatal transmission
Mother completed seroconversion at labor	0/94
HSV infection shortly near labor (seroconversion not completed)	4/9 P < 0.001



## Conclusions

1. **Neonatal HSV: severe but fortunately rare, despite high seroprevalence rate in general population**
2. **RISK: primary infection late in pregnancy**
3. **Primary prevention**  
**Couple serological screening: effective but expensive**
4. **Secondary prevention**  
**Cesarean section recommended only in case of primary lesions at delivery**  
**Use of suppressive ACV still controversial**
5. **Tertiary prevention**  
**ACV prophylaxis for baby of mother with primary HSV lesion at labor**

# INFEZIONE DA VIRUS DELLA ROSOLIA

- *Definizione e prevalenza*
- Il virus della rosolia è un virus ad RNA non correlato sierologicamente ad altri patogeni virali noti e l'uomo ne rappresenta l'unico ospite
- Nei paesi occidentali, il 5-20% circa delle donne in età riproduttiva è suscettibile al virus. In caso di esposizione al virus, il tasso di infezione è del 100% per familiari conviventi o in caso di comunità chiuse
- In epoca post-natale, l'infezione è asintomatica nel 25-50% dei casi.

# PATOGENESI

- *Il danno fetale è di origine multifattoriale*
- Danno cellulare indotto dal virus
- Effetto del virus sulla divisione cellulare.
  - Aree di necrosi placentare e nelle cellule endoteliali dei capillari: emboli di cellule infettate.
  - Le cellule infettate hanno vita inferiore: effetto pro-apoptotico.
- Dopo il primo trimestre il feto è protetto dal progressivo sviluppo della risposta umorale e cellulo-mediata e dal passaggio passivo degli anticorpi materni.

# PROBABILITA' DI INFEZIONE FETALE E DI SVILUPPARE LA SINDROME DA ROSOLIA CONGENITA IN RAPPORTO ALL'ETA' GESTAZIONALE

Età gest.	R. di trasmissione	R. di rosolia cong.
0-12	81%	75-100%
13-16	54%	30-50%
17-20	36%	10-20%
> 20	30% (21-30w) 60% (31-36w) 100% (>36w)	1-2%

- **Morte e riassorbimento dell'embrione**
- **Aborto spontaneo**
- **Nascita di feto morto**
- **Sindrome da rosolia congenita**
- **Nascita di neonato infetto ma asintomatico (specie dopo le 18 w)**

# SINDROME DA ROSOLIA CONGENITA

- **Lesioni oculari**
  - cataratta, microftalmia, glaucoma, corioretinite
- **Cardiache**
  - dotto arterioso pervio, stenosi polmonare, difetto inter-atriale ed inter-ventricolare
- **Cerebrali**
  - sordità neurosensoriale, microcefalia, ritardo mentale
- **Ritardo di accrescimento, epato-splenomegalia e trombocitopenia.**

# DIAGNOSI

- test di inibizione dell'emoagglutinazione (*Hemagglutination Inhibition Test, HAI*)
- Test ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*)

(scarsa correlazione tra i diversi kit per test ELISA disponibili sul mercato, pertanto, nel caso in cui si debba eseguire una valutazione longitudinale dei titoli Ab è bene che il test venga ripetuto sempre nello stesso laboratorio).

- In caso di infezione, le **IgM** compaiono a brevissimo tempo dal contatto con il virus, raggiungono **un picco a 7-10 giorni** e persistono in genere fino a **4 settimane** dalla comparsa dell'esantema (quando presente). Talvolta le IgM possono persistere sino a 60 giorni, rendendo l'identificazione del periodo del contagio alquanto difficoltosa. Le **IgG** compaiono nel siero a partire dalla **2a settimana** e persistono indefinitamente conferendo l'immunità.
- Nel feto, **IgM** specifiche vengono evidenziate a partire dalle **22 w di gestazione** ed il loro riscontro permette la diagnosi certa di infezione fetale mediante funicolocentesi.
  - *Prima delle 22 settimane, l'assenza di IgM specifiche su sangue fetale non rappresenta assolutamente un indice di non infezione.*

- **tecniche di biologia molecolare -PCR-** permettono di evidenziare il genoma virale in vari tessuti fetali (amniociti e sangue).
  - Al contrario, relativamente poco utile si è rivelata la valutazione mediante PCR su villi coriali dal momento che è stata riscontrata presenza del virus anche in assenza di infezione fetale (infezione limitata alla placenta) .
- **isolamento del virus da cellule in coltura** (tecnica altamente specifica ma indaginosa e lenta).

# DIAGNOSI IN UTERO

- *in utero* è possibile diagnosticare solo alcune cardiopatie congenite (non la pervietà del dotto di Botallo ed alcuni DIA)
- alcuni casi di cataratta e di microftalmia (quando severi).
  - *L'ecografia non è di nessun ausilio nel riscontro delle lesioni cerebrali da rosolia, in quanto sordità e ritardo mentale non sono diagnosticabili e la microcefalia si sviluppa, di solito, solo nel III trimestre di gestazione.*

# Opzioni diagnostico-terapeutiche per infezione da rosolia in gravidanza

## INFEZIONE RUBEOLICA - COSA FARE IN CASO DI:

Donna non gravida	⇒	Prescrivere sierologia ed ev. vaccinaz.
Suscettibilità in gravidanza iniziale	⇒	Prescrivere sierologia mensilmente nelle categorie a rischio.
Sieroconversione 3-12 w	⇒	<ul style="list-style-type: none"><li>•Possibilità di CVS per PCR, con evidenti limiti.</li><li>•Attendere le 15 settimane per PCR su liquido amniotico.</li></ul>
Sieroconversione 13-21 w	⇒	<ul style="list-style-type: none"><li>•PCR su liquido amniotico e/o su sangue fetale.</li><li>•Ecografia di II livello ed ecocardiografia fetale.</li></ul>

**Sieroconversione  
22-24 w**



- PCR su liquido amniotico e/o su sangue fetale e sierologia su sangue fetale (IgM)\*.
- Ecografia di II livello ed ecocardiografia fetale.

**Sieroconversione  
dopo le 24 w**



Sconsigliata la diagnosi prenatale per la bassa incidenza di infezione fetale

\*Elevata attendibilità dalle 15 settimane in poi (IgM dalle 22 settimane).

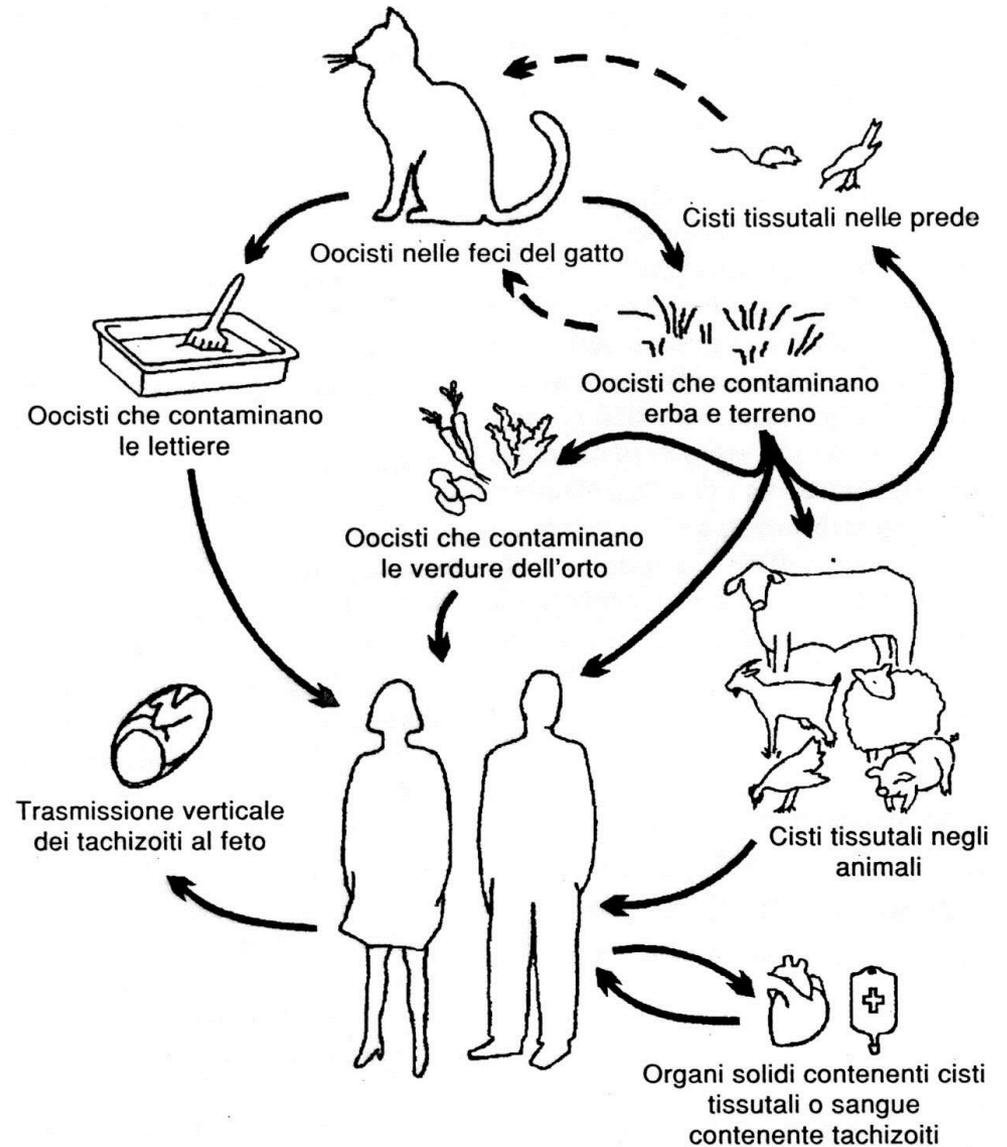
# ROSOLIA

**IN ERA PREVACCINALE SI VERIFICAVANO EPIDEMIE DI ROSOLIA OGNI 6-9 ANNI; DOPO L'INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE, ALLA FINE DEGLI ANNI '60, LA FREQUENZA DELLA MALATTIA SI È DRASTICAMENTE RIDOTTA.**

**IN ITALIA, DOVE LA COPERTURA VACCINALE È STIMATA INTORNO AL 50%, IL NUMERO DEI CASI DI ROSOLIA SEMBRA SEGUIRE UN ANDAMENTO NON CONDIZIONATO DALLA VACCINAZIONE, CON EPIDEMIE OGNI 5-7 ANNI E CON UNA SUSCETTIBILITÀ ALL'INFEZIONE NELLE DONNE IN ETÀ FERTILE STIMATA INTORNO AL 5-15%.**

# Ciclo biologico di *Toxoplasma gondii*

da Lynfield R & Guerina G,  
Pediatrics in Review, 1997



## ***T. gondii* seroprevalence in young adults**

### ***T. gondii* seroprevalence**

<b>USA</b>	<b>&lt;30%</b>
<b>Europe</b>	<b>30-50%</b>
<b>Developing countries</b>	<b>40-70%</b>

*Intern. Conf. HIV and T. gondii*/TORCH and AIDS agents; Brescia 1993

## Sieroprevalenza di *Toxoplasma gondii* in Italia 1993 - 1995



Age	IgG anti- <i>T.gondii</i>	
	%	N°
18-19	16	(8/50)
20-24	30	(42/140)
25-29	48.2	(54/112)
30-34	56.4	(75/133)
35-39	65.1	(69/106)
<b>Total</b>	<b>45.8</b>	<b>248/541</b>

• Global seroprevalence in women of reproductive age in various Italian regions:

**41.1%** in Sicily (*Condorelli, 1993*)

**42%** in Campania (*Buffolano, 1993*)

**44.6%** in Emilia (*Chezzi, 1993*).

(Castelli F et al., *Rivista di Parassitologia* 1995; vol.XII(3))

Annual risk of seroconversion: **1.3%**

# Trasmissione del Toxoplasma

- Trasmissione transplacentare
- Alimentare: carne, verdure
- Trasfusione

## Sieroprevalenza

20-30% ed aumenta con l'età

Il rischio di sieroconversione dell'anno è di 1, 3% (YSI)

Dov'è il parassita circola molto ( Madagascar) o molto poco (paesi nordici) YSI è basso.

In Italia il rischio è alto.

# Trasmissione in gravidanza

- Infezione primaria
- Parassitemia
- Placenta
- Feto

**IL RISCHIO CHE IL FETO SI INFETTI è  
basso nel primo trimestre  
e alto nel terzo trimestre**

# DIAGNOSI IN UTERO

- Sono innumerevoli gli esami eseguibili su sangue fetale e su amniociti. Non esiste un singolo test che permetta una diagnosi certa di infezione fetale.
- I risultati ottenuti sul sangue fetale sono pressoché sovrapponibili a quelli ottenuti sul liquido amniotico, sia per ciò che concerne la sierologia sia per ciò che concerne l'isolamento del parassita
  - *Dopo almeno 20-30 giorni dal contagio, per evitare falsi negativi, andrebbe effettuata una amniocentesi con ricerca del DNA mediante PCR.*

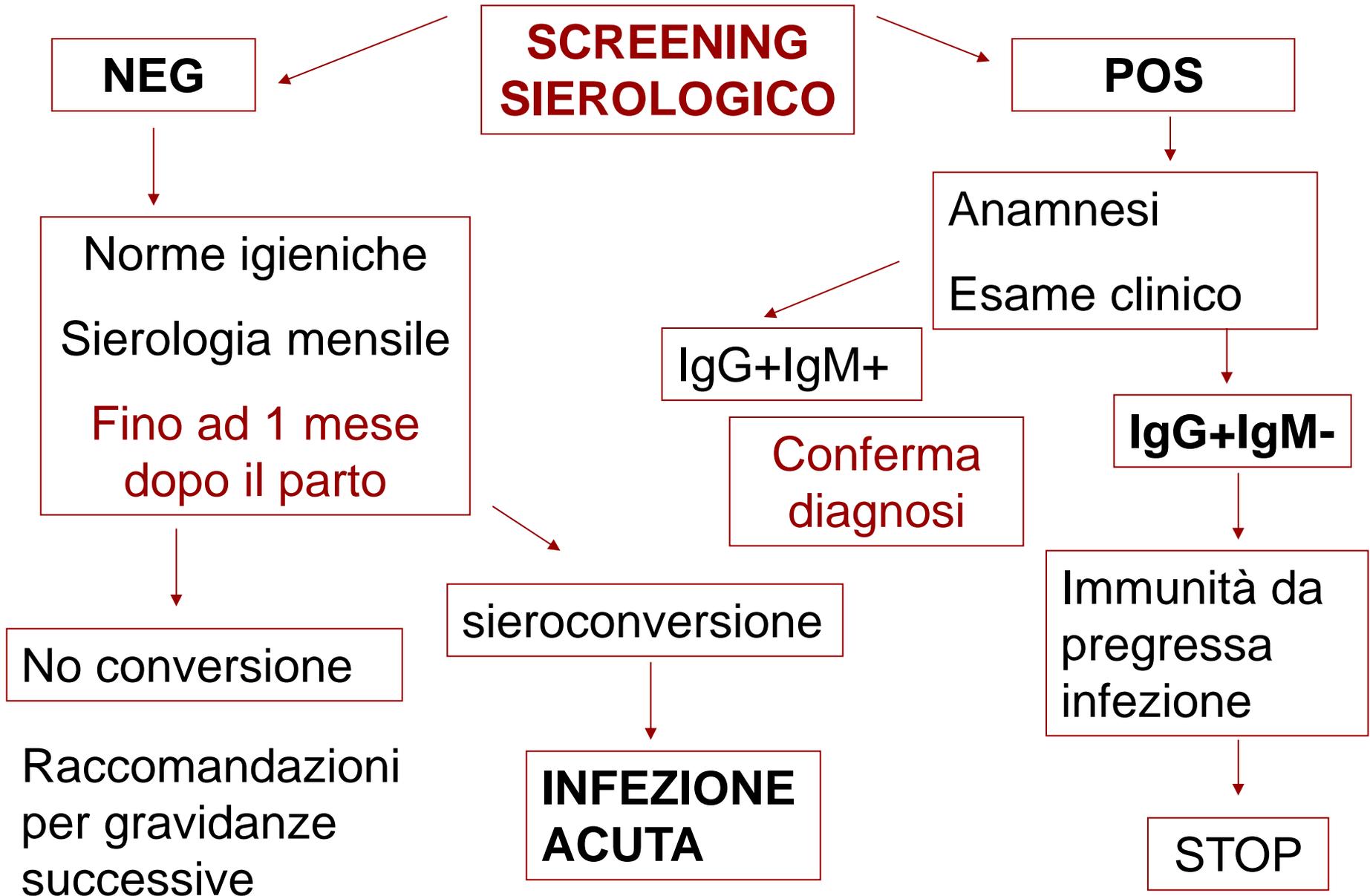
# DIAGNOSI ECOGRAFICA

- alcune lesioni cerebrali:
  - idrocefalia, calcificazioni focali da necrosi, microcefalia (che però insorge tardivamente)
- calcificazioni epatiche, ascite e versamenti nelle altre sierose
- La placenta, se infetta, talvolta diviene ispessita ed in alcuni casi iperecogena.

# Strategia per la prevenzione della Toxoplasmosi congenita

- **Prevenzione primaria:** impedire l'infezione durante la gravidanza ( norme igienico alimentare)
- **Prevenzione secondaria :** diminuire la frequenza di trasmissione e la gravità dell'infezione fetale (sorveglianza sierologica delle gravide non immuni, trattamento dell'infezione materna, diagnosi prenatale, trattamento dell'infezione fetale)
- **Prevenzione terziaria:** ridurre la gravità delle sequele dell'infezione (diagnosi e trattamento dell'infezione del neonato). Riduzione d'incidenza e gravità della malattia

# PREVENZIONE SECONDARIA



# IgG neg-IgM neg

- Assenza di immunità
- Profilassi igienico alimentare
- Controllo mensile della sierologia e un controllo ad 1 mese dal parto
- Nessun follow-up neonatale

# IgG pos-IgM neg

- Immunità da pregressa infezione
- No profilassi
- No ulteriori controlli
- NB: utile controllo dopo 1 mese per verificare (test di conferma) soprattutto per titolo IgG basse
- Fare esami sempre nello stesso laboratorio

# IgG neg-IgM pos

- Falsa positività
- Sieroconversione
- Ripetere il prelievo a distanza di 20 giorni per verificare la comparsa di IgG (in assenza di terapia)
- La terapia modifica l'assetto immune e ritarda la comparsa di IgG

# IgG pos-IgM pos

- Infezione acuta ( in gravidanza?)
- Persistenza di IgM
- Controllo a 20 gg
- IgA? Servono poco in gravidanza
- Test di avidità:

**Avidità alta:**

infezione vecchia: almeno 4 mesi prima

**Avidità intermedia**

**Avidità bassa**

# Quando è utile il test di avidità

- Per escludere un'infezione in gravidanza (diagnosi precoce e in assenza di trattamento)
- Nel follow-up terapeutico in gravidanza
- Per discriminare riattivazioni e persistenze di infezioni acute (avidità alta)

# Quando non è utile il test di avidità

- In gravidanza (diagnosi tardiva e/o a trattamento iniziato)
- Per discriminare aspecificità da infezioni in fase iniziale

# Diagnosi prenatale invasiva

- L'**amniocentesi** è l'esame di scelta da effettuare ad almeno **4-6 settimane** dall'infezione materna (isolamento, PCR)
- La **cordocentesi** può essere eseguita dopo le 20 settimane, rischio di perdita fetale di circa 2%

# Limiti della diagnosi prenatale

- Contaminazione con sangue materno
- Precocità della diagnosi
- Anergia?
- Scarsa standardizzazione dei metodi
- Terapia materna

La PCR dà buoni risultati per infezione contratta tra 17-21 w.

Nb va eseguita dopo 6 w da infezione

# Farmaci e dosi per il trattamento della toxoplasmosi in gravidanza

**SPIRAMICINA**  
**9.000.000 UI/die**

• **PIRIMETAMINA**

**25-50 mg/die**

Sospese 2 w  
prima del parto

• **SULFADIAZINA**

**3-4 g/die**

• **ACIDO FOLINICO**

**10-15 mg/die fino a 1 settimana  
dopo la sospensione della  
terapia**

La spiramicina si concentra nella placenta è ottimo come farmaco di barriera, non è più efficace se c'è infezione fetale

Nessuno dei farmaci utilizzabili in gravidanza è attivo contro le cisti da Toxo

# Riflessioni conclusive

- Nonostante l'incertezza sulle strategie da adottare per la prevenzione della toxoplasmosi congenita e i dubbi sulla reale efficacia delle terapie in gravidanza possiamo affermare che non vi sono per il momento motivi per modificare gli attuali schemi terapeutici
- Nessuno dei regimi in uso risulta completamente terapeutico come nessuno dei farmaci utilizzabili in gravidanza mostra un'efficace attività contro le cisti da toxoplasma
- E' sempre necessario un attento monitoraggio della gravidanza e del neonato che richiede la continua e stretta collaborazione tra specialisti di diverse discipline