

volume 5

ISSUE 6

2017 giugno



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Roberto Nardi

Problematiche internistiche in corso di gravidanza

Guest Editors: P. Gnerre, G. Pinna, R. Nardi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

PAST PRESIDENT

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

SEGRETARIO

Micaela La Regina, *La Spezia, Italy*

SEGRETARIO VICARIO

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

<i>Comunicazione</i>	Paola Gnerre, <i>Savona, Italy</i>
<i>Ricerca</i>	Roberta Re, <i>Novara, Italy</i>
<i>Formazione</i>	Maurizia Gambacorta, <i>Todi (PG), Italy</i>

TESORIERE

David Terracina, *Roma, Italy*

STAFF DI TESORERIA

Francesco D'Amore, *Roma, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA
"CENTRO STUDI FADOI"**

<i>Direttore</i>	Giancarlo Agnelli, <i>Perugia, Italy</i>
<i>Direttore vicario</i>	Francesco Dentali, <i>Varese, Italy</i>

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE
E AGGIORNAMENTO**

Direttore Mauro Silingardi, *Guastalla (RE), Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO-NORD**

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE
AREA CENTRO SUD**

Uomo Generoso, *Napoli, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Flavio Tangianu, *Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

"ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE"

Editor in Chief Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI QUADERNI DELL'IJM
E EDIZIONI ON LINE**

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

RAPPORTI CON EFIM

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE
E COMUNICAZIONE**

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE

Nino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA

Francesco Cipollini, *Ascoli Piceno, Italy*
Marcello Romano, *La Spezia, Italy*

RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi, *Isernia, Italy*

RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE

Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*
Luciano Tramontano, *Praia a Mare (CS), Italy*

RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE

Giovanni Iosa, *Cesenatico (FC), Italy*
Stefano De Carli, *Udine, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



Fondazione FADOI - Organigramma

PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, Novara, Italy

COORDINATORE

Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy

DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA "CENTRO STUDI FADOI"

Direttore Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy
Direttore vicario Francesco Dentali, Varese, Italy

SEGRETERIA

Grazia Panigada, Pescia (PT), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, Assisi (PG), Italy

STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, Perugia, Italy
Pierpaolo Di Micco, Napoli, Italy
Fernando Gallucci, Napoli, Italy
Alessandro Squizzato, Varese, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, Verona, Italy

STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, Verona, Italy - (Non FADOI)
Gianluca Giuri, Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy
Matteo Giorgi Pierfranceschi, Piacenza, Italy
Carlo Tascini, Pisa, Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, Reggio Emilia, Italy
Gaetano Cabibbo, Modica (RG), Italy - (Non FADOI)
Francesco Corradi, Firenze, Italy
Francesco Ventrella, Cerignola (FG), Italy

RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, Reggio Emilia, Italy

STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Paola Faggioli, Legnano (MI), Italy
Laura Morbidoni, Senigallia (AN), Italy
Nicolò Pipitone, Reggio Emilia, Italy
Tito D'Errico, Napoli, Italy - (Non FADOI)

RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, Padova, Italy

STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, Agrigento, Italy
Giovanni Gulli, Savigliano (CN), Italy
Ada Maffettone, Napoli, Italy
Maurizio Nizzoli, Forlì, Italy

RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, San Giovanni Rotondo (FG), Italy

STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, Jesi (AN), Italy
Valentino Moretti, San Daniele del Friuli (UD), Italy
Filomena Pietrantonio, Brescia, Italy
Elisa Romano, La Spezia, Italy

DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, Guastalla (RE), Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, La Spezia, Italy

COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO SUD

Generoso Uomo, Napoli, Italy

STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Marco Grandi, Sassuolo (MO), Italy

SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, Voghera (PV), Italy

BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, Reggio Calabria, Italy
Fabrizio Colombo, Milano, Italy
Giuseppe De Mattheis, Città Sant'Angelo (PE), Italy
Massimo Giusti, Torino, Italy
Luca Masotti, Cecina (LI), Italy
Nicola Mumoli, Livorno, Italy
Maurizio Ongari, Porretta Terme (BO), Italy
Ruggero Pastorelli, Collesferro (RM), Italy
Fulvio Pomeroy, Savigliano (CN), Italy
Roberto Risicato, Siracusa, Italy
Antonio Sacchetta, Conegliano (TV), Italy
Giancarlo Tintori, Pisa, Italy

COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione in Medicina Interna
Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy

STAFF

Francesco Dentali, Varese, Italy
Andrea Montagnani, Grosseto, Italy
Filippo Pieralli, Firenze, Italy

DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, Grosseto, Italy

REFERENTI SLOW MEDICINE

Roberto Frediani, Domodossola (VB), Italy
Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy

RESPONSABILE AREA DOLORE

Domenico Panuccio, Bologna, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

PROBLEMATICHE INTERNISTICHE IN CORSO DI GRAVIDANZA

Guest Editors: P. Gnerre, G. Pinna, R. Nardi

RASSEGNE

L'internista in ostetricia	1
<i>V. Donvito, A. Maina, L. Balbi, D. Manfellotto</i>	
Tromboembolismo venoso in gravidanza	7
<i>A. Fontanella, M. Gino</i>	
Cardiopatie e gravidanza	12
<i>R. Gerloni, D. Panuccio</i>	
Iperensione arteriosa in gravidanza e preeclampsia	30
<i>F. Saladini, N. Lazzarin, D. Manfellotto</i>	
Trombocitopenia in gravidanza	36
<i>R. Mestroni, A. Civardi</i>	
Malattie broncopolmonari in gravidanza	
Gravidanza ed apparato respiratorio in fisiologia e patologia	41
<i>O. Para, A. Sacchetta</i>	
Management del diabete mellito in gravidanza	
Parte 1: Gestante con diabete pregravidico	48
<i>I. Ambrosino, T.M. Attardo, G. Augello</i>	
Management del diabete mellito in gravidanza	
Parte 2: Il diabete mellito gestazionale	55
<i>T.M. Attardo, I. Ambrosino, G. Augello</i>	
Tireopatie in gravidanza	64
<i>E. Barbagelata</i>	
Malattie del fegato e gravidanza	69
<i>P. Crispino, L. Fontanella, M. Visconti, P. Gnerre</i>	
Hyperemesis gravidarum	79
<i>M.S. Montini, P. Gnerre</i>	
Batteriuria asintomatica e infezioni delle vie urinarie sintomatiche in gravidanza	86
<i>P. Gnerre, M. Giusti</i>	
Terapia antibiotica in gravidanza	92
<i>P. Gnerre, M. Giusti</i>	
Conclusioni:	
Learning points per chi richiede (e per chi esegue) la consulenza . . .	98
<i>G. Pinna, R. Re</i>	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Non-commercial use only

L'internista in ostetricia

Valentina Donvito,¹ Aldo Maina,¹ Luigi Balbi,¹ Dario Manfellotto²

¹Servizio di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino; ²Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, UOC Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italia

Introduzione

Questo quaderno FADOI nasce da una serie di esperienze cliniche che molti medici internisti acquisiscono quotidianamente in ospedale, trovandosi a essere chiamati in consulenza nei reparti di ostetricia.

In queste situazioni le competenze e la cultura dell'internista vengono messe a dura prova.

Mai come in ostetricia una condizione di urgenza può trasformarsi in una grave e, talora drammatica, emergenza. D'altra parte la consulenza internistica in gravidanza deve tenere conto delle notevoli modificazioni fisio-patologiche legate alla gravidanza ed alle conseguenze cliniche che esse possono provocare.

L'internista deve conoscere bene cosa accade nell'organismo della donna nel corso delle 40 settimane di gravidanza e nel puerperio, per saper affrontare al meglio le varie problematiche cliniche che si possono creare.

Vi sono malattie tipiche della gravidanza, come la preeclampsia, che vanno affrontate con sapienza e prudenza clinica.

Vi sono poi malattie pre-esistenti alla gravidanza nelle quali si possono verificare: i) modificazioni della malattia legate alla gravidanza; ii) effetti della malattia sulla gravidanza.

Il medico internista per la sua cultura, esperienza e competenza, è il primo consulente ed interlocutore dell'ostetrico-ginecologo, come accade del resto nella gran parte dei nostri ospedali.

Questo Quaderno FADOI ha quindi lo scopo di fare il punto sui temi più comuni e rilevanti nella medicina materna e nella patologia ostetrica, per aiutare gli internisti più o meno giovani ad affrontare con sapienza e nel modo migliore le varie problematiche che la consulenza in ostetricia può proporre alla loro attenzione.

Le gravidanze a rischio di complicanze per cause mediche sono in aumento.

È oggi ben chiaro che le malattie di interesse medico che complicano la gravidanza sono a livello mondiale una delle principali cause di mortalità e morbilità materna. Globalmente le cause indirette sono responsabili di un terzo delle morti materne. In UK le cause indirette di mortalità materne superano quelle dirette sia a livello complessivo che in ogni fase della gravidanza e del post-partum. I dati italiani più recenti relativi al periodo 2006-2012 riportano una mortalità pari a 8,9 per 100.000 gravidanze che per i 2/3 è riferibile a cause dirette.¹ Nell'ultimo studio di sorveglianza relativo agli anni 2012-2014 in UK e Irlanda, 2/3 delle morti materne si sono verificate per cause indirette mediche e psichiatriche (Figura 1). In due terzi dei casi era presente una comorbidità e la patologia era preesistente alla gravidanza.² Lo stesso studio di sorveglianza anglosassone conduce un'osservazione sui *case report* di mortalità materna e conclude che più della metà dei casi di mortalità da cause indirette è legata ad assistenza inadeguata, inappropriata, ritardata od omissiva. In alcuni casi la terapia è stata omessa nella convinzione errata che il trattamento fosse dannoso per la gravidanza o il feto.

In presenza di comorbidità aumenta anche il rischio di complicazioni e di morte materna da cause dirette per complicanze ostetriche. Analizzando i fattori di rischio legati alle 5 principali cause di morte materna (eclampsia, embolia polmonare sepsi grave, embolia amniotica, emorragia peripartum) ed effettuando un'analisi multivariata, le comorbidità materne sono il principale fattore di rischio per mortalità materna da cause dirette.² In Italia i dati ufficiali ISTAT del 2012 risultano in una considerevole sottostima dei dati di mortalità materna rispetto a quelli reali.³

C'è la netta percezione che la gravidanza agisca come una sorta di stress test che evidenzia le situazioni subcliniche e risulti al tempo stesso predittiva del ri-

Corrispondente: Valentina Donvito, SSD Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Ostetrico Ginecologico Sant'Anna, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Corso Spezia 60, 10126 Torino, Italia.
Tel.: +39.011.3135734 - Fax: +39.011.3134744.
E-mail: vdonvito@cittadellasalute.to.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Donvito et al., 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):1-6

schio clinico negli anni successivi, anche a lungo termine.^{4,5} Il diabete gestazionale è predittivo del rischio di sviluppare il diabete nei 5-10 anni successivi, la preeclampsia è associata ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari nel lungo periodo, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio clinico. Queste situazioni mediche non solo richiedono un intervento immediato ma offrono la possibilità di azioni di prevenzione secondaria.⁵

La richiesta di migliorare l'assistenza medica alle donne, prima, durante e dopo una gravidanza è seriamente motivata e richiede un approccio e una preparazione multidisciplinare. È una questione di grande interesse preventivo che richiede competenze mediche e organizzative che devono essere adattate alle risorse dei diversi sistemi sanitari.

La valutazione della donna in gravidanza comporta sempre anche una valutazione sul benessere fetale, che, ovviamente, va effettuata con l'aiuto dello specialista ostetrico. In molti casi può essere *terapeutico* per la donna l'espletamento del parto, se l'epoca di gravidanza e le condizioni fetali lo consentono. In altri casi sarà più opportuno cercare di consentire la prosecuzione della gravidanza, attuando le opportune

misure terapeutiche per migliorare il benessere materno e conseguentemente fetale. In casi estremi potrà essere necessario decidere per l'interruzione della gravidanza, nelle rare situazioni in cui il benessere materno e la sopravvivenza fetale risultino incompatibili.

La medicina materna serve ad ottimizzare la salute delle donne con patologie preesistenti rendendo possibile la gravidanza e a ridurre o prevenire l'insorgenza di situazioni patologiche prevedibili e il numero di urgenze/emergenze a queste conseguenti. Gli interventi dovrebbero precedere l'inizio della gravidanza (counseling preconcezionale) ed essere riprogrammati per tutto il decorso della gravidanza stessa, modificando dove necessario l'intervento farmacologico senza improvvise sospensioni dei trattamenti, utili e possibili anche in gravidanza. Solo raramente e per condizioni critiche per la salute materna, il consiglio potrebbe essere quello di evitare o rinviare la gravidanza. Il beneficio di un intervento appropriato sulla salute materna riduce il rischio di complicanze della gravidanza, incide sul benessere fetale e migliora gli *outcomes* a lungo termine ben oltre i 9 mesi della gravidanza e il parto.

Ad aumentare l'incidenza delle malattie di interesse internistico e la vulnerabilità nella sfera ostetrica

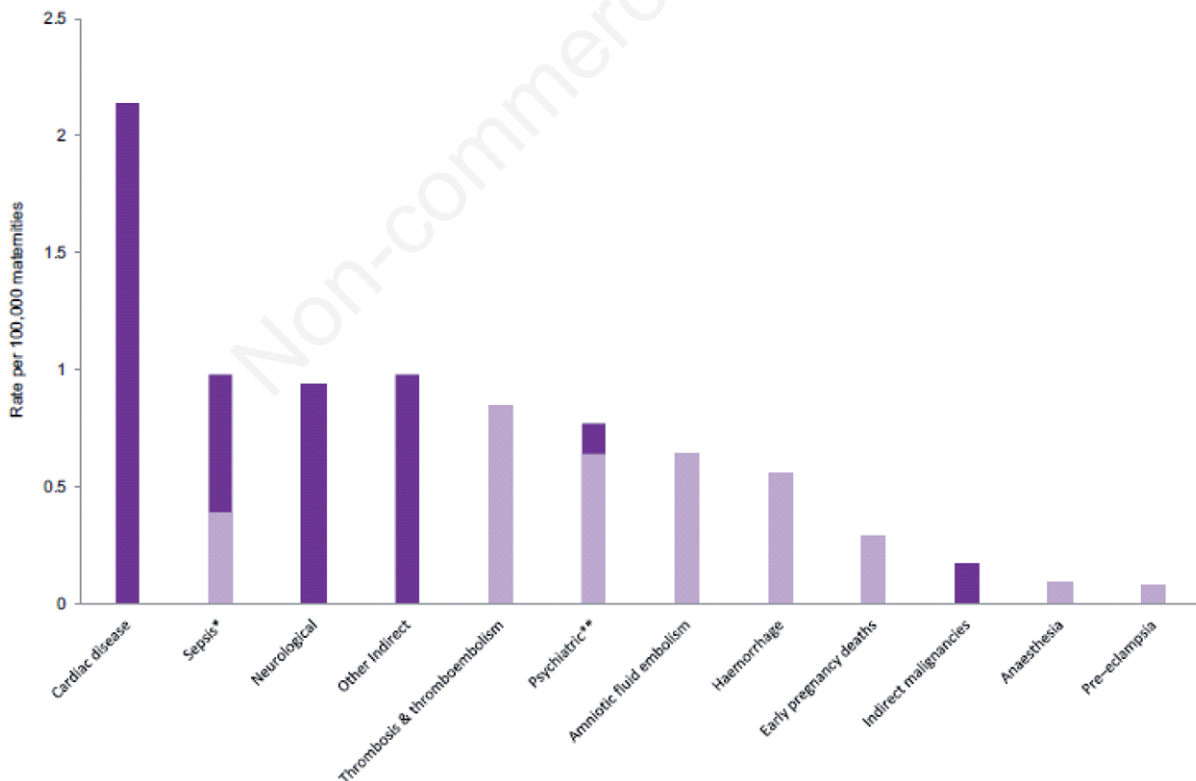


Figura 1. La mortalità materna nel Regno Unito 2012-2014. Le barre scure rappresentano le cause indirette, quelle chiare le cause dirette. *Tassi di sepsi da cause dirette (sepsi del tratto genitale e correlate alla gravidanza) in chiaro, da cause indirette (polmoniti e altro) in scuro; **tassi di mortalità per suicidio in chiaro, da altre cause (farmaci/alcool) in scuro. Fonte: MMBRACE-UK.

concorrono diversi fattori: i) l'aumento dell'età delle donne in gravidanza: età media al primo figlio 32 anni, età materna media 34 anni, ma in Italia più del 30% ha un'età superiore a 35 anni e il 6% è superiore a 40; ii) la crescente prevalenza del sovrappeso e dell'obesità; iii) le gravidanze sempre più frequenti in donne con malattie croniche invalidanti quali insufficienza cronica d'organo, patologie autoimmuni sistemiche, cardiopatie congenite operate, pazienti sottoposte a trapianto d'organo;⁵ iv) l'immigrazione di donne provenienti da Paesi con scarsa assistenza sanitaria. Queste pazienti con patologie croniche anche gravi (ipertensione, esiti di cardite reumatica, pielonefrite cronica, epatiti croniche, sifilide, HIV ecc.) ma misconosciute, e in fase asintomatica all'inizio della gravidanza, possono andare incontro nel corso della gestazione ad un'accelerazione della storia naturale della malattia con aggravamento del quadro clinico; v) la mancanza di informazioni sull'effetto e il profilo di sicurezza di molti farmaci in gravidanza, che induce in non pochi casi alla sospensione - o alla autosospensione - della terapia ed al conseguente peggioramento delle manifestazioni cliniche; vi) l'aumento del ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) che amplificano le sollecitazioni fisiologiche proprie della gravidanza; vii) l'aumento del numero di gravidanze gemellari legato alle tecniche di PMA.

Alcune complicanze mediche della gravidanza comportano inoltre un aumento dei rischi ostetrici (soprattutto la prematurità) e del numero dei parti con taglio cesareo per indicazione materna. Tutto questo coinvolge anche il medico d'urgenza perché una parte di queste patologie concomitanti o concausate dalla gravidanza possono essere causa di accesso in Pronto Soccorso per situazioni acute.

Il trattamento di una patologia acuta in una donna in stato di gravidanza è una situazione impegnativa in quanto aumenta il numero delle variabili: la condizione gravidica comporta automaticamente ricadute su due pazienti, la madre e il feto, e, se da un lato modifica la reattività della paziente alla malattia e alle cure, dall'altro vi è da tener conto delle ripercussioni della malattia e delle cure sulla gravidanza.

Gli schemi di valutazione diagnostica e le modalità di azione del medico d'urgenza possono essere considerevolmente modificati dall'apprendere che la paziente è in stato di gravidanza.⁶ Viene a mancare l'abituale confidenza con i mezzi diagnostici e terapeutici, l'eccesso di cautela rischia di bloccare il processo decisionale, la tempestività di azione lascia spazio a un comportamento rinunciatario o talora omissivo. Ma, in condizioni di urgenza, omettere o ritardare una diagnosi o un trattamento in una paziente gravida comporta rischi uguali o anche superiori perché la salute materna è in stretta relazione col benessere fetale.

In fase diagnostica è consigliabile procedere prima con i mezzi meno invasivi e rischiosi, passando poi senza troppe incertezze, quando la situazione lo richiede per gravità, anche alla diagnostica radiologica che, con i mezzi moderni ed alcune limitazioni, è praticabile anche in gravidanza con adeguate protezioni.

Lo stato di gravidanza richiede all'organismo della donna una grande risposta di adattamento a livello di tutti i sistemi ed organi. Se questo adattamento avviene, la gravidanza procede in modo fisiologico; se non si verifica in modo adeguato scaturiscono situazioni patologiche.⁴ È necessario ricordare che per lo stesso motivo lo stato di gravidanza modifica alcuni dati obiettivi (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, edemi, ecc...), e che i parametri fisiologici e i valori di riferimento per la gravidanza di molti dati di chimica clinica non sono quelli usuali. Questo fatto ha considerevole importanza in fase diagnostica anche perché i laboratori normalmente non forniscono i dati adattati per lo stato di gravidanza e l'epoca gestazionale. Alcuni valori biochimici di riferimento quindi perdono il significato diagnostico e/o predittivo oppure non sono validati per la gravidanza. Analoghe considerazioni vanno applicate alla diagnostica strumentale.

La cronologia di evoluzione di alcune patologie cambia notevolmente per effetto della gravidanza a causa degli adattamenti fisiologici sull'organismo materno e per effetto dell'approssimarsi della data del parto. Questa dinamica vale per l'ipertensione, le patologie cardiache, renali, metaboliche. Il messaggio è quello di richiedere controlli clinici più ravvicinati, con intervalli di giorni-settimane anziché di settimane-mesi.

Prescrizione dei farmaci in gravidanza

In ambito terapeutico la somministrazione di farmaci deve tener conto di: i) passaggio transplacentare ed eventuali danni embriofetali, diversi a seconda del tipo di farmaco, delle modalità e dei tempi di somministrazione e dell'epoca di gestazione; ii) alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche legate alla gravidanza (legame con proteine plasmatiche, volume di distribuzione, filtrazione renale ed epatica): di fatto la clearance del farmaco è aumentata e i livelli ematici e tissutali di molte sostanze terapeutiche, a parità di dose, risultano inferiori; iii) interferenza con le modalità di assistenza al parto (esempio: necessità di sospensione/riduzione temporanea della terapia anticoagulante).

Passaggio transplacentare e rischio teratogeno

La diffusione dei farmaci attraverso la placenta avviene con un meccanismo di diffusione facilitata passiva che richiede la presenza di un *carrier* proteico. I farmaci liposolubili, quelli non ionizzati, quelli a basso peso molecolare (<1000 daltons) passano più

facilmente di quelli con caratteristiche opposte.

L'esposizione è minima o assente per effetto di un'unica somministrazione di certe molecole. Al contrario in caso di somministrazioni ripetute a medio-lungo termine, il passaggio transplacentare è praticamente inevitabile, anche se in taluni casi minimo.

I rischi connessi all'esposizione a farmaci in gravidanza sono riconducibili alla potenzialità teratogena, ma non solo a questa. È importante se il periodo di esposizione coincide con la finestra di maggior suscettibilità al danno. Le sostanze teratogene vengono classificate in teratogeni ad alto rischio (talidomide, isotretinoina: le malformazioni compaiono in ¼ dei soggetti esposti) e teratogeni a rischio moderato come l'acido valproico, la carbamazepina, la pseudoefedrina, i dicumarolici (aumentano considerevolmente il rischio malformativo specifico ma con un rischio assoluto <10%).

Esistono anche rischi legati a meccanismi di embrio- o fetotossicità che comportano un danno funzionale (es. ototossicità da aminoglicosidi, oligoamniosi e danno renale da ACE inibitori). È noto che alcune forme di danno neurologico funzionale si possono evidenziare solo a distanza di qualche tempo dalla nascita, come nel caso dell'esposizione all'alcool.

Molto più recente è la segnalazione che alcuni farmaci presenti nel seme maschile possono determinare un danno (griseofulvina, finasteride).

D'altra parte il rischio malformativo esiste (il 2% dei nati presenta una malformazione maggiore) ed è legato anche ad altri fattori: alterazioni genetiche, infezioni, patologie materne e contaminazioni ambientali sono probabilmente più importanti.

Modificazioni della farmacodinamica e farmacocinetica dei farmaci in gravidanza

Si assiste ad un notevole aumento del volume di distribuzione del farmaco (6-8 litri) per effetto dell'aumento dell'acqua corporea. Le proteine plasmatiche sono in generale soggette a considerevole calo: l'albumina scende fisiologicamente di 1 g/dl e questo comporta una riduzione della quota di farmaco legata alle proteine mentre resta invariata la quota libera.

La clearance epatica dei farmaci può essere modificata e aumentata per effetto dell'attivazione dei si-

stemi enzimatici (citocromi), mentre il flusso epatico resta invariato.

Aumenta considerevolmente il flusso plasmatico renale, fino a raddoppiare nel corso del terzo trimestre: l'eliminazione dei farmaci metabolizzati per via renale è più rapida (penicilline, cefalosporine, digossina) e i dosaggi vanno sovente aumentati.

La prescrizione di farmaci in gravidanza deve rispondere a criteri di reale necessità e comprovata efficacia; a questi si aggiungono dei requisiti di sicurezza di impiego che presuppongono una conoscenza degli effetti di una certa sostanza sul prodotto del concepimento.

Le conoscenze scientifiche sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza sono piuttosto limitate. Ad esse si frappongono considerazioni di ordine etico, legale ed emotivo.

Molte delle conoscenze disponibili sono derivate da studi di sorveglianza post-marketing in donne esposte e non da studi sperimentali veri e propri. Gli studi post-marketing permettono di cogliere aspetti e conseguenze in teoria poco prevedibili dell'esposizione a farmaci.

Per non sbagliare è utile mantenere un atteggiamento di cautela e di rigore prescrittivi sfruttando al meglio le conoscenze e le risorse disponibili, anche a livello interdisciplinare.

Questo atteggiamento di prudenza non deve trasformarsi in astensionismo terapeutico che può danneggiare la donna o lo stesso andamento della gravidanza. Al contrario un atteggiamento prescrittivo troppo liberale e la cattiva informazione possono causare danni la cui portata è valutabile solo a posteriori.

La decisione deve essere centrata sulla donna (fase di gestazione e indicazione al trattamento, dose e durata della terapia) e non sul farmaco in sé. In ogni caso sarà importante la valutazione rischio/beneficio nel singolo caso.

È consigliabile prescrivere farmaci su cui esista più esperienza (e quindi presenti da più tempo sul mercato) e di ragionare sempre per molecola e non per classe di farmaci, anche se alcuni tipi di danno sono classe specifici.

La lista di farmaci controindicati in modo assoluto è molto breve ed è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1. Farmaci con evidenza di danno embrio-fetale.

ACE inibitori	Ciclofosfamide	Metotrexate	Ribarivina
Acido valproico	Chinino	Micofenolato	Talidomide
Aminoglicosidi	Finasteride	Miltefosina	Tetraciclina
Bosentan	Isotretinoina	Misoprostolo	Warfarin
Carbamazepina	Leflunomide	Paroxetina	Tiocolchicoside
Vitamina A (>10.000 U/die)			

Come reperire le informazioni

La scheda tecnica di registrazione del farmaco presenta evidenti limiti ed è di fatto un ostacolo all'informazione e alla corretta prescrizione nelle donne in stato di gravidanza. È chiaro che al momento della registrazione del farmaco nessun produttore ha sperimentato il farmaco in gravidanza (se non in casi eccezionali) e molto spesso l'impiego ha le caratteristiche dell'*off-label* con tutte le implicazioni che ne derivano.

I motori di ricerca e le banche dati (Pubmed, Embase, Teris, Reprotox) sono sicuramente di aiuto. Alcuni siti online (RCOG, SaperiDoc, Agenzia del farmaco, ICBD) offrono informazioni basate sui dati pubblicati e recensiti.

Informazioni complete ed aggiornate sui farmaci in gravidanza sono reperibili sul sito dell'AIFA: www.agenziafarmaco.it.

Dieci regole ostetriche per il non-ostetrico

- i) Contattare un ostetrico nel processo decisionale il più presto possibile per avere consigli sulla diagnostica o su particolari precauzioni per il feto e condividere la decisione su quali farmaci usare con più confidenza o quali alternative terapeutiche siano possibili e preferibili, rispetto alla scelte più consolidate.
- ii) Eseguire i test ritenuti più indicati se la paziente non fosse gravida. Se la mamma non sta bene anche il feto non sta bene: quindi imparare a non essere astensionisti in fase diagnostica introducendo correttivi per ridurre i rischi (es. protezioni per diagnostica radiologica).
- iii) Nel valutare i risultati dei test richiesti chiedersi sempre qual è il riferimento normale per la gravidanza. Una valutazione che non tenga conto di questi adattamenti può essere pericolosamente fuorviante dal punto di vista diagnostico. Le modificazioni fisiologiche della gravidanza possono essere vistose e i risultati considerati normali sono molto diversi da quelli attesi per la paziente non gravida. Per esempio, la iperventilazione causata dal progesterone comporta alcalosi respiratoria con PaCO_2 che si riduce fino a 28-30 mmHg, anziché i 40 dello standard. Per tale motivo, una PaCO_2 di 40 mmHg in gravidanza va seguita con molta attenzione, per verificare eventuali problemi respiratori.
- iv) Il tromboembolismo venoso e l'embolia polmonare sono fra le cause più frequenti di mortalità materna e i dubbi diagnostici devono essere fuggiti, la prevenzione attuata e la terapia considerata irrinunciabile.
- v) Prima della 20° settimana valutare il sintomo

principale e decidere la pertinenza specialistica o meno. Pensare sempre prima alla madre, perché il feto che nasce in questa epoca gestazionale di regola non sopravvive.

- vi) Dopo la 20° settimana nelle gravidanze singole (e anche prima nelle gemellari) tener conto della compressione cavale da parte dell'utero ed evitare la posizione supine: meglio sul fianco sinistro. Questa considerazione è utile per l'interpretazione dei sintomi, per la posizione da tenere durante la degenza o durante gli interventi chirurgici.
- vii) Durante la gravidanza si possono usare quasi tutti i farmaci in situazioni acute o sub-acute. Nelle situazioni di urgenza emergenza possono essere accettabili anche farmaci non adatti per l'uso cronico, per poi rivedere la prescrizione in caso di impiego protratto in modo da bilanciare rischi e benefici per madre e feto. Inoltre alcuni farmaci possono essere poco sicuri solo in alcune precise fasi della gestazione in relazione a sviluppo embrionale o imminenza del parto. Alcune terapie apparentemente poco compatibili con lo stato di gravidanza (es. chemioterapia per leucemie o carcinoma mammario) possono in realtà essere modulate e praticate con vantaggio per la madre e senza danni per il feto (se non un certo grado di prematurità o un basso peso alla nascita). La domanda da porsi non è centrata sul farmaco (es. se quel farmaco può essere usato in gravidanza) ma sulla donna, cioè se per quella patologia e a quell'epoca di gestazione è possibile usare quel farmaco a quella dose.
- viii) È possibile determinare l'epoca di gestazione misurando la posizione del fondo uterino: di regola, nelle gravidanze singole, il fondo dell'utero arriva all'ombelico alla 20° settimana; poi sale di 1 cm per ogni settimana in più fino alla 36° settimana.
- ix) Le modificazioni fisiopatologiche della gravidanza non durano soltanto quaranta settimane: molte complicanze materne legate alla gravidanza si manifestano nei primi mesi dopo il parto.
- x) Se una patologia materna cronica è già presente prima della gravidanza, con poche eccezioni, tenderà a dare problemi anche in gravidanza. Se compare in gravidanza, in genere tende a manifestarsi anche negli anni successivi.

Bibliografia

1. Donati S, et al. Sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna in Italia 27 Maggio 2016 Istituto Superiore di Sanità.
2. Knight M, Nair M, Tuffnell D, et al., eds.; on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers'

- Care - Surveillance of maternal deaths in the UK 2012-14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
3. Donati S, Senatore S, Ronconi A. Regional maternal mortality working group. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study. *BJOG* 2011;118:872-9.
 4. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:465-71.
 5. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA* 2005;294:2751-7.
 6. Neuberger F, Nelson-Piercy C. Acute presentation of the pregnant patient. *Clin Med* 2015;15:372.

Non-commercial use only

Tromboembolismo venoso in gravidanza

Andrea Fontanella,¹ Miriam Gino²

¹Dipartimento di Medicina, Ospedale del Buon consiglio Fatebenefratelli, Napoli; ²Dipartimento di Medicina, Ospedale degli Infermi di Rivoli (TO), Italia

Introduzione

L'emorragia peripartum è la principale causa di mortalità materna nel mondo in via di sviluppo, e riflette la sfida emostatica del parto. Lo stato d'ipercoagulabilità materna è una fisiologica preparazione per il parto; tuttavia, questa ipercoagulabilità è associata ad un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV). Anzi, nel mondo sviluppato, dove la sfida emostatica del parto è mitigata dalle moderne pratiche ostetriche, il TEV è la principale causa di mortalità materna.¹

La prevenzione, la diagnosi e la gestione terapeutica dell'embolia polmonare (EP) in donne gravide sono resi complessi da una carenza di approcci validati in questa popolazione unica. Il rischio relativo di tromboembolismo venoso è approssimativamente da quattro a cinque volte più alto nelle donne gravide rispetto a quelle non gravide di pari età a causa dell'ipercoagulabilità e dalla stasi venosa che si realizzano durante la gravidanza. Il *rischio assoluto* è comunque basso, 1-2 casi su 1000 gravidanze.²

La stasi venosa è indotta dal progesterone, che favorisce la vasodilatazione e dalla compressione venosa pelvica da parte dell'utero, oltre che dall'iperafflusso di sangue refluo dall'utero stesso nel sistema cavale inferiore. Il sistema emocoagulativo, inoltre, è progressivamente attivato in previsione del parto: l'attività della proteina S è ridotta e la resistenza alla proteina C attivata è progressivamente più elevata. Durante la gravidanza i più alti livelli di fibrinogeno, del fattore V, IX, X, VII, del complesso trombina-antitrombina, della fibrina e della protrombina determinano uno stato pro-coagulante (Tabella 1).³

Gli eventi trombotici si distribuiscono omogeneamente nei tre trimestri.⁴

Periodo ulteriormente e spiccatamente a rischio per lo sviluppo di eventi trombotici è il *puerperio* (fase che va dal parto alle sei settimane successive), probabilmente per il danno endoteliale delle vene pelviche che si realizza durante il parto, oltre che per il persistente stato d'ipercoagulabilità. Durante questo intervallo di 6 settimane, la condizione d'ipercoagulabilità materna ritorna progressivamente allo stato ante-gravidanza, come mostrato da un graduale rientro dei marcatori di attivazione della coagulazione alle concentrazioni pregravidiche. Come risultato, il rischio clinico elevato di TEV diminuisce e ritorna ai livelli basali dopo la sesta settimana post-partum.³ Dati recenti indicano che un incremento del rischio relativo persiste fino a 12 settimane dopo il parto.⁵

Nelle donne gravide gli eventi di trombosi venosa profonda sono per lo più prossimali (ileo-femorali) e interessano più frequentemente la parte sinistra rispetto alle donne non gravide.⁶

Multipli fattori di rischio coesistono nelle donne che sviluppano TEV in gravidanza e uno dei più importanti è rappresentato da un precedente evento di TEV correlato alla gravidanza.⁷ Ricordiamo, inoltre, che l'immobilizzazione associata a un BMI >25 aumenta il rischio di TEV in modo esponenziale (Tabella 2).⁵

Screening trombofilico

Tra le donne con tromboembolismo venoso in gravidanza la presenza di trombofilia ereditaria è stata riscontrata in un numero variabile di casi, con un rischio di complicanze trombotiche da 3 a 41 volte secondo il tipo di difetto associato.⁸ La trombofilia si associa anche a un aumentato rischio di complicanze ostetriche (morte endouterina fetale, ritardo di crescita intrauterino, sindrome HELLP, pre/eclampsia). La prevalenza e la forza di queste associazioni varia a seconda delle complicanze e del difetto considerato.⁹

La particolarità dell'argomento trattato e la bassa prevalenza di alcune anomalie trombofiliche determinano un'oggettiva difficoltà a eseguire studi clinici prospettici e spiegano i limiti della letteratura sull'argomento.

Corrispondente: Miriam Gino, Dipartimento di Medicina, Ospedale degli Infermi di Rivoli (TO), Italia.
Tel.: +39.011.9551313.
E-mail: miriam.gino@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Fontanella e M. Gino, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):7-11

Attualmente l'utilità dello screening trombofilico rimane incerta, perché non è in grado di identificare tutte le donne a rischio di sviluppare complicanze trombotiche e perché non vi sono adeguati studi che supportino una specifica strategia d'intervento nelle donne positive allo screening. In una donna portatrice di FVL in forma eterozigote il rischio assoluto di TEV è pari a 0,8% e il rischio assoluto di complicanze ostetriche è anche più basso.

Lo screening trombofilico, quindi, non è suggerito nelle donne asintomatiche senza storia familiare di tromboembolismo venoso, invece è da proporre alle donne asintomatiche con storia familiare di complicanze ostetriche o con storia familiare di tromboembolismo venoso o con familiarità per trombofilia ereditaria.¹⁰

Lo screening trombofilico è anche suggerito in donne con pregresso TEV, in quelle con aborti ricorrenti e con pregresse complicanze ostetriche (sindrome HELLP, pre/eclampsia, ritardo di crescita intrauterino).¹¹

Lo screening trombofilico, quando indicato, dovrebbe essere eseguito prima dell'inizio della gravidanza e dovrebbe includere i seguenti test: *antitrombina, proteina C, proteina S, fattore V di Leiden, Mutazione G20210A della protrombina, omocisteina, anticorpi antifosfolipidi.*

Diagnosi

Nelle donne gravide una diagnosi di tromboembolismo venoso può non essere facile, in quanto sintomi quali la dispnea e il gonfiore degli arti possono essere facilmente presenti in una gravidanza con decorso fisiologico.

In alcuni casi la donna può manifestare dolore ai

quadranti addominali inferiori, se si verifica un'estensione della trombosi prossimale a livello delle vene pelviche, ma il sintomo è alquanto specifico.

Nel caso di sospetto di un evento tromboembolico devono essere effettuate immediatamente le indagini diagnostiche per ridurre al minimo il rischio di embolia polmonare o di sua estensione.

Nel sospetto di trombosi venosa profonda agli arti inferiori l'*ecodoppler venoso* è l'esame di prima scelta e dovrebbe anche indagare la regione ileo-femorale.¹² Nei casi in cui la trombosi ileo-cavale è sospetta, ma l'*ecodoppler* non riesce a evidenziare il trombo, si può considerare l'esecuzione di una risonanza magnetica o, eventualmente, di una venografia.¹³

Se l'*ecodoppler* è positivo per una trombosi venosa prossimale, la paziente può iniziare una terapia anticoagulante e non sono necessarie ulteriori indagini radiologiche a livello toracico.¹⁴

La concentrazione ematica del *D-Dimero* aumenta progressivamente durante la gravidanza, scende rapidamente dopo il parto e torna a un valore di normalità dopo 4-6 settimane dal parto.¹⁵ Per questo motivo la specificità del D-Dimero è bassa nella gravidanza e

Tabella 1. Modifiche della bilancia emocoagulativa durante la gravidanza.

Nessuna variazione Fattori II, V, IX e proteina C
Incremento dei Fattori VII, VIII, X e vWF e fibrinogeno
Riduzione della proteina S
Incremento dei livelli degli inibitori dell'attivazione del plasminogeno
Incremento della produzione della PAI-2 da parte della placenta
Incremento della produzione della trombina

Tabella 2. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza.

Pre-esistenti	Transitorie	Ostetriche
Precedente TEV	Iperemesi gravidica	Gravidanze multiple
Trombofilia ereditaria	Sindrome dell'iperstimolazione ovarica	Pre-eclampsia
Trombofilia acquisita	Procedure chirurgiche	Parto cesareo
Storia familiare di TEV	Immobilità	Parto prolungato
Comorbidità	Disidratazione	Emorragia post-partum (>1 litro)
Età >35 anni	Infezioni sistemiche	Trasfusione di emazie
BMI >30	Travaglio di durata superiore alle 4 ore	
Gravidanze >3		
Fumo		
Vene varicose		
Paraplegia		

nel post-partum. Le linee guida attuali, quindi, non consigliano di utilizzare il D-Dimero come test nel sospetto di un evento di tromboembolismo venoso durante la gravidanza.¹⁶

Gli score utilizzati nella popolazione normale per calcolare la probabilità pretest di TEV, ad esempio quello di Wells modificato, in gravidanza non sono stati validati ed hanno un basso valore predittivo.¹⁵

In gravidanza è stato proposto uno score specifico (il *LEFT rule*) per predire la probabilità di trombosi venosa profonda: i) interessamento dell'arto sinistro (differenza di circonferenza tra i due polpacci \geq di 2 cm); ii) edema; iii) presentazione nel primo trimestre di gravidanza.

Bisogna ricordare, tuttavia, che questo score è stato valutato solo in pochi studi e ulteriori studi prospettici dovranno essere effettuati affinché possa essere utilizzato nella pratica clinica.

Nel sospetto di embolia polmonare la *radiografia del torace* può essere utile nella diagnosi differenziale con altre patologie (es. pneumotorace o polmonite).

Altri esami che possono essere validi per indirizzarci verso una diagnosi sono: l'*emogasanalisi arteriosa* (tuttavia nelle donne gravide con embolia polmonare solo il 3% ha una Sat O₂ <90%),¹⁷ l'ECG (es. per differenziare un quadro d'ischemia cardiaca) e l'*ecocardiogramma TT* (per valutare le cavità cardiache destre, la pressione polmonare, la presenza di un versamento pericardico, la funzione delle valvole, la presenza di eventuali aree d'ipo/acinesia).

Per giungere a una diagnosi oggettiva di embolia polmonare le indagini radiologiche che si possono utilizzare sono sostanzialmente due: la *scintigrafia polmonare ventilo/perfusionale* o l'*angio tomografia assiale del torace*.

In gravidanza è importante considerare il rischio correlato all'esposizione delle radiazioni nella madre e nel feto.

Nelle donne gravide l'esame di prima scelta per diagnosticare l'embolia polmonare è la *scintigrafia polmonare ventilo/perfusionale* in quanto ha un elevato valore predittivo negativo a causa della bassa prevalenza di coesistenti patologie polmonari che possono dare risultati indeterminati o falsi positivi. Inoltre, spesso, si può evitare la componente ventilatoria riducendo al minimo la dose di radiazione che giunge al feto.

L'*angio TC polmonare* ha un'alta sensibilità e specificità per diagnosticare l'embolia polmonare ed è solitamente l'esame di prima scelta nei pazienti non in gravidanza, inoltre permette di effettuare diagnosi differenziali come la dissecazione aortica. Tuttavia la dose di radiazione che raggiunge la mammella di una donna gravida è da 20 a 100 volte più alta rispetto a una scintigrafia ventilo/perfusionale determinando un incremento del rischio di sviluppare successivamente un tumore della mammella.¹⁸ L'utilizzo di scudi di bi-

smuto a livello toracico riduce l'esposizione alle radiazioni del 40%.¹⁹ L'angio TC polmonare viene effettuata in gravidanza quando coesistono patologie polmonari o quando abbiamo dei risultati indeterminati alla scintigrafia polmonare ventilo-perfusionale.¹⁸

L'esposizione del feto alle radiazioni, in qualsiasi età gestazionale, in corso di una radiografia del torace è assolutamente trascurabile (<0,1 mGy).²⁰ Per quanto riguarda l'esposizione del feto durante un'angio TC (0,1-0,5 mGy) si stima essere simile all'esposizione durante una scintigrafia ventilo-perfusionale toracica (0,5 mGy).²¹ Stime su modelli suggeriscono che l'incremento di rischio di tumori fatali nei bambini con questo tipo di esposizione alle radiazioni è molto piccolo (0,006% per mGy di esposizione in utero) (Tabella 3).

Terapia

Il trattamento del tromboembolismo venoso in gravidanza si basa sull'eparina non frazionata e sull'eparina a basso peso molecolare (EBPM), la quale non attraversa la placenta e non viene escreta nel latte materno. Al contrario dei derivati dei cumarinici, ad esempio il *warfarin*, che attraversano la placenta e possono determinare malformazioni fetali.

Il *warfarin*, anche se viene escreto in minima quantità nel latte materno, può essere utilizzato nelle donne che allattano dopo il parto.¹⁵

Le EBPM vengono preferite all'eparina non frazionata per trattamento del TEV per la loro maggior maneggevolezza e per il minor rischio di sanguinamento.²¹

EBPM sono sicure e facili da usare sia nella monosomministrazione giornaliera sia nella bi-somministrazione giornaliera. Le eparine comunemente utilizzate sono la *dalteparina* (alla dose di 100 U per chilogrammo in bi-somministrazione giornaliera), *enoxaparina* (1,5 mg per chilogrammo in mono-somministrazione giornaliera o 1 mg per chilogrammo in bi-somministrazione giornaliera) e *tinzaparina* (175 U per chilogrammo in mono-somministrazione).⁶

Tabella 3. Esposizione fetale stimata per differenti tipi di indagini radiologiche.

	Dose di Radiazioni (Gy)
Radiografia del torace	0,000001
Angio TC torace	0,000003-0,000131
Scintigrafia perfusionale (Tecnezio-99)	0,00014-0,00025
Scintigrafia ventilatoria	0,00028-0,00051
CT venografia	>0,05
Venografia convenzionale	0,006

Tabella 4. Tromboembolismo venoso in gravidanza.**Punti chiave**

Il tromboembolismo venoso è la principale causa di mortalità nei paesi sviluppati nelle donne gravide

Lo screening trombofilico non deve essere eseguito di routine in tutte le donne in età fertile, ma solo in casi selezionati

Il rischio di TEV aumenta durante la gravidanza (gli eventi si distribuiscono equamente nei tre trimestri) e ancora di più nel puerperio

Le trombosi venose profonde in gravidanza interessano con maggiore frequenza l'arto di sinistra e sono soprattutto prossimali, determinando un incremento delle complicanze tromboemboliche

La CUS è indicata nel sospetto di TVP, se è necessario escludere il sospetto di embolia polmonare in una gravida si preferisce effettuare una scintigrafia polmonare ventilo-perfusionale

La terapia di prima scelta in gravidanza durante un evento di tromboembolismo venoso è rappresentata da EBPM

Gli antagonisti della vitamina K sono da evitare in gravidanza in quanto attraversano la placenta e posso essere teratogeni

I DOAC sono da evitare in gravidanza in quanto attraversano la placenta

Il monitoraggio dei livelli anti-Fattore Xa durante l'utilizzo dell'EBPM in gravidanza non è raccomandato nella pratica giornaliera, ma è suggerito in caso di peso corporeo agli estremi (inferiore ai 50 kg o superiore ai 90 kg) o in caso di fattori complicanti quali l'insufficienza renale o in caso di episodi ricorrenti di TEV nonostante un'appropriata terapia.⁶

Gli *anticoagulanti orali diretti* (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban) possono attraversare la placenta e dovrebbero essere evitati in gravidanza.⁶

Il *fondaparinux* è suggerito come alternativa all'eparina nel trattamento del TEV in gravidanza quando si hanno intolleranze all'EBPM (es: orticaria o necrosi cutanea) o quando si verifica la piastrinopenia indotta da eparina (HIT).²²

La trombolisi in gravidanza è riservata ai casi di embolia polmonare massiva emodinamicamente instabili o in caso di trombosi venosa prossimale dell'arto con rischio di perdita dell'arto. La streptochinasi e probabilmente anche gli altri agenti trombolitici non attraversano la placenta. Il rischio di complicanze emorragiche materne è stimato intorno al 6%, ossia simile alle pazienti non gravide.⁶

I filtri cavali sono raramente necessari e dovrebbero essere posizionati solo in quelle donne che continuano ad avere episodi di embolia polmonare da TVP nonostante siano sottoposte ad una terapia anti-coagulante adeguata. Filtri cavali temporanei sono stati utilizzati nel periodo perinatale in pazienti con trombosi venose profonde dei vasi iliaci, ma con risultati non soddisfacenti (Tabella 4).⁶

Bibliografia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice bulletin No. 124. *Obstet Gynecol* 2011;118:730-40.
2. Calderwood C, Dobbie R, Morris CA, et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:223-9.
3. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
4. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-9.
5. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370:1307-15.
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology* 2012;203-7.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-736S.
8. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-5.
9. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: Systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 2006;10:1-110.
10. SISET. Linee Guida: screening di trombofilia e indicazioni alla profilassi farmacologica in gravidanza; 2008.
11. Greer I, Thomson AJ. Green-top Guidelines N° 37b-thrombo-embolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist; 2015.
12. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e351S- 418S.
13. Stravros VK, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-80.
14. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding

- pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
15. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels thought pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1202-4.
 16. Rodger NA, Le Gal G, Wells P, et al. Clinical decision rules and D-Dimer in venous thromboembolism: current controversies and future research priorities. *Thromb Res* 2014;134:763-8.
 17. Green-top Guideline No. 37b - Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; April 2015.
 18. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1223-7.
 19. Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, et al. Radiation dose saving for adult pulmonary embolus 64-MDCT using bismuth breast shields, lower peak kilovoltage, and automatic tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:244-53.
 20. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:4-10.
 21. Simcox LE, Ormisher L, Tower C, Greer IA. Pulmonary thrombo-embolism in pregnancy: diagnosis and management. *Breathe* 2015;11:282-9.
 22. De Carolis S, di Pasquo E, et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of literature. *Thromb Res* 2015;135:1049-51.

Cardiopatie e gravidanza

Riccardo Gerloni,¹ Domenico Panuccio²

¹Medicina d'Urgenza, Ospedale di Cattinara, Trieste; ²Medicina Interna, Bologna, Italia

Introduzione

Le cardiopatie possono raramente complicare il decorso di una gravidanza (circa 1-4% delle gravidanze negli Stati Uniti), tuttavia rimangono ancor oggi la causa più frequente di mortalità e morbilità materna per cause non ostetriche.¹

Durante la gravidanza la donna può presentare scompenso cardiaco per una cardiopatia o preesistente o correlata alla gravidanza. Approssimativamente il 2% delle gravidanze decorrono in donne affette da cardiopatia e, ai nostri giorni, la maggioranza di queste presenta cardiopatia congenita (CC).² Infatti l'evoluzione della cardiocirurgia negli ultimi 50 anni ha permesso un maggior numero di sopravvissuti. Invece, nel passato, la cardiopatia reumatica era la prima causa di scompenso cardiaco in gravidanza.^{3,4} Inoltre, con l'avanzare dell'età materna, altre eziologie di cardiopatia non devono essere dimenticate e tra queste in particolare la cardiopatia ischemica ed ipertensiva dovrebbero essere considerate in una donna gravida quarantenne.⁵

Messaggi chiave

- La cardiopatia quale prima causa di mortalità e morbilità materna per cause non ostetriche.
- Scompenso cardiaco in gravidanza per cardiopatia o preesistente o correlata alla gravidanza.
- La cardiopatia congenita è la più frequente cardiopatia nella gravida.

Fisiologia della gravidanza

Durante la gravidanza avvengono rilevanti alterazioni emodinamiche, che sono responsabili dei quadri

di scompenso cardiaco nelle donne con cardiopatia preesistente. Tali alterazioni si manifestano già nelle prime 8 settimane, raggiungono la loro massima espressione nel tardo secondo trimestre, per poi rimanere relativamente stabili fino al parto.⁶ Il volume plasmatico e la quantità di globuli rossi circolanti sono le prime importanti modifiche che si verificano, iniziando già nella ottava settimana e raggiungendo il loro picco nella trentesima settimana, quando si assiste mediamente ad un aumento netto di volume plasmatico pari a 1000-1600 ml, corrispondente ad un valore del 30-50% superiore a quello basale.⁷ L'aumento di volume plasmatico non è proporzionale a quello dei globuli rossi, tanto che si verifica un'anemia da diluizione. Questo aspetto accade generalmente alla 30-34 settimana, quando si manifesta anche ritenzione di sodio e di acqua. Effettivamente 1000 mEq di sodio e 6 litri di acqua sono trattenuti e si distribuiscono tra liquido amniotico, feto, spazi intra ed extracellulari.⁸ La gittata cardiaca aumenta per soddisfare l'incremento del metabolismo materno e fetale, attestandosi al di sopra del 30-50% rispetto alle condizioni di base durante l'intera gravidanza, ma all'ottava settimana tale alterazione si è già verificata per metà. Tutto è dovuto all'aumento del volume circolante, la riduzione del post-carico e l'incremento della frequenza cardiaca.⁹ Le resistenze vascolari sistemiche sono ridotte a causa del circuito ad alto flusso e bassa resistenza che caratterizza la circolazione utero-placentare. La vasodilatazione è verosimilmente secondaria alla ridotta sensibilità per la noradrenalina e l'angiotensina, l'aumento di produzione di ossido nitrico e prostaciclina, la ridotta rigidità dell'aorta. Tutte le alterazioni descritte fanno parte della normale fisiologia della gravidanza e, se il cuore è sano, non comportano aumenti della pressione venosa centrale e di quella di incuneamento capillare.¹⁰

Il momento più critico per il sistema cardiovascolare restano il travaglio e il parto, quando si verificano improvvise alterazioni emodinamiche. Infatti ogni contrazione uterina emette 500 ml di sangue nel circolo materno, provocando aumento della gittata cardiaca che raggiunge durante il parto vaginale un incremento fino all'80% rispetto al basale. Una volta espletato il parto, la decompressione dell'utero sul sistema venoso comporta un aumento del ritorno venoso, che compensa una perdita ematica stimabile in

Corrispondente: Riccardo Gerloni, Medicina d'Urgenza, Ospedale di Cattinara, Trieste, Italia.
E-mail: riccardogerloni@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Gerloni e D. Panuccio, 2017

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):12-29

400 mL durante il parto vaginale e in 800-1000 mL durante quello cesareo.¹¹ La perdita ematica più rilevante e le conseguenze negative dell'anestesia necessaria per il parto cesareo inducono a preferire il parto vaginale nei soggetti affetti da cardiopatia.

Messaggi chiave

La gravidanza rappresenta un insulto emodinamico per i cardiopatici perchè comporta: i) un aumento del volume plasmatico (1000-1600 mL); ii) un'anemia da diluizione; iii) un aumento della portata cardiaca (per aumento della frequenza e del volume plasmatico); iv) improvviso incremento del volume plasmatico (500 mL) durante ogni contrazione uterine durante il travaglio e il parto; v) perdita ematica (400 ml per parto vaginale, 800-1000 ml per parto cesareo).

Predittori di eventi cardiovascolari materni

Molti fattori di rischio per eventi cardiovascolari materni sono apparsi in letteratura. I più noti sono derivati dallo studio CAPREG e da quello ZAHARA.^{4,12} I fattori di rischio afferenti al CAPREG (Tabella 1) sono stati convalidati in diversi studi e sembrano utili nel predire il rischio materno, sebbene talvolta sovrastimino il rischio.^{12,13} I fattori di rischio tratti dallo studio ZAHARA (Tabella 2) non sono stati invece validati in altri studi.¹² Va sottolineato che i fattori di rischio di questi due importanti studi sono altamente connessi a specifiche popolazioni nel senso che lo studio CAPREG includeva pazienti con cardiopatie congenite ed acquisite, mentre lo studio ZAHARA includeva solo pazienti con cardiopatia congenita. Inoltre fattori di rischio importanti come la severa ipertensione polmonare o la severa dilatazione aortica non comparivano in nessuno di questi due studi, limitando l'utilità di questi score di rischio.

Il migliore e più attendibile score di rischio resta quello della classificazione World Health Organization (WHO),¹⁴ che ci fornisce il più promettente modello per stimare il rischio (Tabella 3). Stratifica il rischio in 4 classi.^{14,15} Alla classe prima afferiscono tutte quelle gravide che hanno un rischio estremamente ridotto e necessitano di un follow-up limitato ad una o due visite al massimo. La classe II include i pazienti con rischio lieve-moderato che richiedono un follow-up trimestrale. Le gravide in classe III sono invece considerate ad alto rischio di complicanze e necessitano visite cardiologiche ed ostetriche frequenti, anche ogni mese. Alle donne in classe IV dovrebbe essere suggerito di evitare di restare incinta. Qualora divenissero gravide, avrebbero indicazione ad abortire. Nel caso queste si rifiutassero, sarebbe assolutamente necessaria una rivalutazione mensile o al massimo ogni 2 mesi.

Messaggi chiave

- Ci sono tre score di rischio: CAPREG, ZAHARA and WHO.
- Il più affidabile resta il WHO, che stratifica le gravide in 4 classi.
- Ogni classe WHO presenta un rischio differente e una diversa opportunità di follow-up durante la gravidanza.
- Alcune cardiopatie possono appartenere alla classe II o III a seconda del loro stato clinico.

Counselling

Il rischio della gravidanza dipende dalla specifica cardiopatia e dallo stato clinico dell'individuo. Pertanto il counselling individuale condotto da un esperto è raccomandato.¹⁵ Le donne con cardiopatia, che intendono divenire gravide, dovrebbero sottoporsi ad un'attenta valutazione con stima del rischio prima di intraprendere la gravidanza. I farmaci utilizzati dalle donne cardiopatiche dovrebbero essere rivalutati al fine di sospendere quelli controindicati in gravidanza e magari sostituiti con altri se possibile. L'organizzazione del follow-up dovrebbe essere discussa con la paziente ed eventualmente con il suo partner. Le donne cardiopatiche dovrebbero essere seguite da un

Tabella 1. Score di rischio CARPEG.

Evento cardiaco precedente (scompenso cardiaco, attacco ischemico transitorio, ictus or aritmia).

Classe funzionale NYHA >II o cianosi

Ostruzione al flusso del cuore sinistro (area valvolare mitralica <2 cm², area valvolare aortica <1,5 cm², gradiente del tratto di efflusso del VS >30 mmHg)

Ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione d'eiezione <40%)

Un punto per ogni fattore di rischio (0 punti=5%, 1 punto=27%, >1 punto=>75%). VS, ventricolo sinistro; NYHA, New York Heart Association.

Tabella 2. Score di rischio ZAHARA.

Precedente evento aritmico

Classe funzionale NYHA >II

Ostruzione del cuore sinistro (gradiente di picco della valvola aortica >50 mmHg)

Protesi valvolare meccanica

Insufficienza valvolare moderato/severa

Utilizzo di farmaci cardiologici prima della gravidanza

Cardiopatie cianotizzanti corrette

Cardiopatie cianotizzanti non corrette

NYHA, New York Heart Association.

cardiologo ed un ostetrico esperti nella gestione di gravide con cardiopatie sin dall'inizio della gravidanza e quelle più a rischio richiedono un team multidisciplinare esperto che operi in un centro specialistico di riferimento.¹⁵ Tutte le donne con cardiopatia dovrebbe essere valutate al minimo una volta prima della gravidanza e una volta durante la gravidanza.

L'anamnesi, l'esame obiettivo, l'elettrocardiogramma (ECG) e l'ecocardiogramma costituiscono la base della valutazione cardiologica per tutte le pazienti.

La maggior parte delle pazienti ha un ECG normale. Il cuore è normalmente ruotato a sinistra con una deviazione di circa 15-20 gradi. Alterazioni fisiologiche di comune riscontro a carico del tratto ST e dell'onda T ed in particolare la presenza di onda Q con onda T invertita nella derivazione III, una ridotta onda Q in AVF, un'onda T invertita in V1, V2 e occasionalmente anche in V3.¹⁵ Le modificazioni dell'ECG possono essere ascritte alla diversa inclinazione del cuore e possono essere confuse con l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e altre cardiopatie strutturali, che devono essere messe sempre in diagnosi differenziale. Il monitoraggio con Holter dovrebbe essere eseguito nei pazienti con aritmie parossistiche o persistenti note e documentate come la tachicardia ventricolare, la fi-

brillazione atriale o il flutter, o in quelle pazienti che lamentano cardiopalmo.

La prova da sforzo è utile per verificare oggettivamente la capacità funzionale, la risposta cronotropa e pressoria, le aritmie indotte dallo sforzo. È un esame considerato essenziale nei pazienti con cardiopatia congenita e valvolare asintomatici.^{16,17} Dovrebbe essere eseguito nelle donne cardiopatiche prima della gravidanza a scopo di stratificarne il rischio. Le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) raccomandano di eseguire prova da sforzo con obiettivo di raggiungere l'80% della frequenza cardiaca massima predetta nelle donne gravide asintomatiche.¹⁵ Non c'è evidenza che questo esame aumenti il rischio di aborto spontaneo.¹⁸

L'ecocardiografia da sforzo può venir in aiuto per scoprire ischemia inducibile in pazienti ad alto rischio per coronaropatia.¹⁵ Questo esame può essere utile per valutare la riserva miocardica nelle donne con storia di cardiomiopatia peripartum (CP) e funzione ventricolare sinistra normale, cardiopatia valvolare o CC, altre cardiopatie con lieve o borderline disfunzione ventricolare sinistra.

La scintigrafia nucleare dovrebbe essere evitata in gravidanza per l'esposizione del feto alle radiazioni.

Tabella 3. Score di rischio WHO.

Classe I

Lieve e non complicata:

- stenosi polmonare
- dotto di Botallo pervio
- prolasso valvolare mitralico

Semplici difetti corretti (difetto setto interatriale o ventricolare, dotto di Botallo pervio, drenaggio anomalo delle vene polmonari)

Battiti ectopici isolati atriali o ventricolari

Classe II o III

Difetto setto interatriale o ventricolare non corretto (classe II se clinicamente bene)

Tetralogia di Fallot (classe II se clinicamente bene)

Aritmie frequenti

Disfunzione ventricolare sinistra non severa

Cardiomiopatia ipertrofica

Cardiopatia valvolare congenita e non che non rientra nella classe I o IV

Sindrome di Marfan senza dilatazione aortica o con dilatazione aortica inferiore a 45 mm associata a valvola aortica bicuspid

Coartazione aortica corretta

Classe III

Protesi valvolare meccanica

Ventricolo destro sistemico

Circolazione di Fontan

Cardiopatie cianotizzanti non corrette

Altre cardiopatie congenite complesse

Dilatazione aortica di 40-45 mm nella sindrome di Marfan o di 45-50 mm associata a valvola aortica bicuspid

Classe IV

Ipertensione arteriosa polmonare di ogni causa

Disfunzione ventricolare sinistra severa (FEVS <30%, NYHA III-IV)

Cardiomiopatia Peripartum nota con residua disfunzione ventricolare sinistra

Stenosi mitralica severa, stenosi aortica severa e sintomatica

Dilatazione aortica >45 mm nella sindrome di Marfan o >50 mm se associata a valvola aortica bicuspid

Coartazione severa

NYHA, New York Heart Association; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Cardiopatia ischemica

Con l'innalzamento dell'età media delle gravidanze, diventa sempre più frequente la possibilità che una donna in tale stato abbia lesioni aterosclerotiche misconosciute, legate ai tradizionali fattori di rischio, due dei quali, tra l'altro, il diabete e l'abitudine al fumo, sono in costante aumento nel sesso femminile negli ultimi decenni ed un terzo, l'ipercolesterolemia, nel corso della gravidanza subisce abitualmente un peggioramento con incremento nella componente delle lipoproteine ad alta densità. Diventa quindi sempre più frequente il rischio di comparsa di manifestazioni acute di cardiopatia ischemica durante la gravidanza.

Due recenti ed accurate review hanno fatto il punto della situazione su questo argomento di crescente interesse.^{19,20}

L'incidenza di infarto miocardico acuto (IMA) è un'evenienza rara, circa 0,6-1 caso ogni 10.000 gravidanze, ma può avere prognosi severa essendo gravato da una mortalità tra il 5,1% ed il 37%. Nei casi non letali, il feto non subisce conseguenze di rilievo.

Nella maggior parte dei casi l'IMA si manifesta nel terzo trimestre della gravidanza, quando maggiore è la richiesta di ossigeno da parte del miocardio in seguito al sovraccarico di lavoro legato alle fisiologiche modificazioni cardiocircolatorie della gravidanza (aumento del volume circolante, del volume sistolico e della frequenza cardiaca), cui si associa l'anemia tipica di tale fase della gravidanza.

Il rischio di IMA è più alto nelle multipare ed aumenta con l'età (8,8, 19,0 e 30,2 per 100.000 parti rispettivamente per donne con età di 30-34, 35-39 e 40 anni ed oltre).

Il sospetto che una donna gravida abbia un IMA è in genere molto basso, sia per l'età, sia perché alcuni segni e sintomi possono essere riferiti alla condizione di base, sia ancora perché in gravidanza si verificano modificazioni dell'ECG pseudo-ischemiche (prima descritte) che abitualmente non hanno alcun substrato patologico.

Poco si sa relativamente alla migliore terapia dell'IMA in gravidanza, che comunque deve tener conto degli effetti sulla donna e sul feto. In generale tra i farmaci della cardiopatia ischemica, beta-bloccanti ed aspirina a basso dosaggio sembrano essere ben tollerati, mentre non si hanno informazioni relativamente agli altri antiaggreganti piastrinici; ACE inibitori, sartani e statine sono controindicati. Tra i calcio-antagonisti la nifedipina sembra ben tollerata, poco si sa invece per verapamil e diltiazem. La gravidanza è una controindicazione relativa alla trombolisi per l'elevato rischio emorragico. L'angioplastica con eventuale posizionamento di stent (preferibile quello metallico che richiede minore durata della doppia antiaggregazione

piastrinica) è un intervento da privilegiare rispetto alla trombolisi, soprattutto dopo il primo trimestre, ma anche nei periodi successivi, quando il rischio di radiazione per il feto è particolarmente elevato.

La gravidanza dopo un infarto miocardico e/o dopo interventi di rivascolarizzazione non è controindicata in assoluto, ma è necessario sottoporre la donna ad accurata valutazione per accertare lo stato della funzione ventricolare, l'assenza di ischemia residua, la stabilità elettrica, l'assenza di restenosi. È opportuno lasciar trascorrere un tempo sufficiente dopo l'infarto o la rivascolarizzazione prima di avere una gravidanza.

Aritmie

Le aritmie sono il disturbo cardiaco più frequente durante la gravidanza sia in donne con cuore indenne che in portatrici di cardiopatie. In genere si tratta di extrasistoli atriali o ventricolari isolate, oppure in forma ripetitiva (coppie, triplette, run di tachiaritmie non sostenute), mentre le forme sostenute non sono più frequenti nelle donne gravide rispetto alle non gravide.

Le donne, che in precedenza abbiano avuto aritmie, hanno maggior probabilità di averne in corso di gravidanza.

La genesi delle aritmie in gravidanza è multifattoriale. Vi contribuiscono: eventuali cardiopatie organiche; l'aumentata attività adrenergica conseguente all'iper-increzione estrogenica; il sovraccarico di volume con conseguente stiramento delle pareti atriali e ventricolari; una lieve ipokaliemia relativamente frequente in tale stato; prolungamento dell'intervallo QT (da causa metabolica o farmacologica).

Una cardiopatia che predispone ad aritmie ventricolari maggiori, morte improvvisa e scompenso cardiaco è la displasia aritmogena del ventricolo destro (DAVD), una cardiomiopatia caratterizzata da infiltrazione fibro-adiposa del miocardio prevalentemente di questo ventricolo, ma non solo. Una recente revisione di 39 gravidanze in 26 donne portatrici di DAVD ha dimostrato che la maggior parte delle gravidanze (82%) sono state portate a termine senza problemi cardiaci maggiori (aritmie ventricolari o scompenso cardiaco); nel 13% si sono verificate tachicardie ventricolari sostenute e nel 5% uno scompenso cardiaco: percentuali queste non dissimili rispetto al gruppo di controllo di donne in età fertile, ma non gravide, portatrici anch'esse di DAVD. Tutti i neonati erano in buone condizioni.²¹

Una discreta percentuale di donne (20-44%) durante la gravidanza riferisce sintomi come palpitazioni, vertigini e sincopi. Tuttavia la correlazione di tali disturbi con la presenza di aritmie è piuttosto scarsa, intorno al 10%.²² Da ciò ne deriva che, sebbene in teoria l'ECG Holter sia l'esame ideale nelle gravide

con quei disturbi, esso va riservato ai casi in cui i sintomi si presentano con frequenza quotidiana o almeno biquotidiana, soprattutto se è presente una cardiopatia nota, pena il rischio d'inutilità dell'esame.

La gestione delle aritmie in gravidanza deve essere improntata al fare meno per fare meglio. Vanno ricercate e corrette eventuali cause di aritmie (squilibri elettrolitici, patologie tiroidee, fumo, abuso di alcool, caffè o droghe). I farmaci antiaritmici dovrebbero essere evitati nelle prime settimane di gestazione e sempre riservati ai casi più gravi con disturbi invalidanti. Vari farmaci sono stati utilizzati per trattare con successo aritmie in gravidanza (digossina, adenosina, flecainide, procainamide, beta-bloccanti), ma i dati sono troppi scarsi per poter esprimere un giudizio su ciascuno di essi.²³ Alcuni problemi segnalati con l'uso di antiaritmici in gravidanza riguardano il feto. L'amiodarone aumenta il rischio di ipotiroidismo, prematurità e ritardo della crescita, andrebbe quindi evitato. I calcioantagonisti verapamil e diltiazem sono considerati relativamente sicuri. Anche i beta-bloccanti sono abbastanza sicuri, anche se sono stati segnalati casi di parto prematuro e di basso peso dei neonati.²⁴

Cardiopatia valvolare

Stenosi mitralica

Essa rappresenta la prima causa di morte in gravidanza per cardiopatia reumatica. La stenosi mitralica moderata e quella severa sono generalmente sintomatiche in gravidanza e l'ergometria può rilevare sintomi anche in quelle donne apparentemente asintomatiche all'inizio della gravidanza.¹⁵ La mortalità arriva fino al 3%.²⁵ La frequenza di neonati prematuri si stima attorno al 20-30%, i ritardi di crescita intrauterina tra il 5 e il 20%, e gli aborti tra il 1 e il 3%.²⁶ Tutti le donne con stenosi mitralica moderata o severa (anche quando asintomatiche) dovrebbero essere consigliate di non intraprendere una gravidanza sino a che non si sottopongono ad un intervento di correzione.²⁷ Le gravide con stenosi mitralica moderata o severa dovrebbero seguire un follow-up clinico ed ecocardiografico molto ravvicinato, con visite mensili o ogni 2 mesi. Per quelle invece con stenosi mitralica lieve è sufficiente un controllo ogni tre mesi e prima del parto.¹⁵ Un intervento percutaneo di commissurotomia mitralica con schermo protettivo piombato per l'addome va considerate in caso di classe NYHA III/IV e/o pressione sistolica arteriosa polmonare superiore a 50 mmHg, misurata con ecocardiografo, nonostante una terapia medica ottimale, in assenza di controindicazioni.^{27,28}

Messaggi chiave

- Non intraprendere una gravidanza se la stenosi mitralica è moderata o severa.

- La frequenza del follow-up va programmata secondo la tolleranza emodinamica.
- Commisurotomia percutanea mitralica con schermatura protettiva quale ultima chance.

Insufficienza mitralica e aortica

I rigurgiti valvolari sono solitamente meno preoccupanti che le stenosi, perché le diminuite resistenze periferiche riducono il volume rigurgitante. Tuttavia le insufficienze valvolari severe sono mal tollerate e un corretto counselling prima della gravidanza dovrebbe includere una prova da sforzo per poter saggiare la capacità funzionale.¹⁵ Le dimensioni e la funzionalità del ventricolo sinistro sono altri due importanti parametri per stratificare il rischio in gravidanza.²⁷ Il diametro dell'aorta ascendente dovrebbe essere misurato nella donna con insufficienza aortica, specialmente se sono portatrici di valvola bicuspidale.¹⁵

Lo scompenso cardiaco è il maggior rischio per le gravide con insufficienza severa e sintomi o diminuita funzionalità ventricolare sinistra, mentre le aritmie sono il più frequente problema per le gravide asintomatiche con funzione di pompa conservata.²⁹ Non è mai stato segnalato un rischio aumentato di complicanze ostetriche, sebbene i neonati da donne con insufficienza valvolare sintomatica abbiano un rischio aumentato di complicanze.⁴ Le donne con insufficienza severa e sintomi o funzionalità ventricolare depressa o dilatazione del VS dovrebbero essere trattate chirurgicamente prima di intraprendere la gravidanza.²⁷

Il follow-up dipende dalle condizioni cliniche del paziente e può essere programmato ogni tre mesi nella insufficienza lieve/moderata, più spesso in quella severa.

Messaggi chiave

- L'insufficienza valvolare sopporta meglio della stenosi il carico emodinamico della gravidanza.
- La valutazione si basa sulla severità dell'insufficienza, la presenza di sintomi (va considerata sempre l'ergometria), la funzionalità e la dilatazione del VS.

Cardiopatie congenite

La popolazione di pazienti con CC continua a crescere ad una velocità impressionante, perché queste persone sopravvivono grazie ai progressi della chirurgia e della medicina. La gravidanza per questi pazienti richiede un team multidisciplinare con grande esperienza, che include cardiologo, anestesista e ostetrico, oltre alla possibilità di essere sempre in contatto con un centro specializzato in CC.³⁰ È necessario un colloquio informativo per la gravida, che illustri le prospettive a lungo termine per la madre e in alcuni casi

la possibilità di andar incontro ad una riduzione della longevità. Inoltre un team multidisciplinare dovrebbe informare le pazienti riguardo il rischio di aborto spontaneo e scarsa crescita fetale.³¹ Se la gravidanza non è raccomandabile, va edotta la paziente riguardo alle tecniche contraccettive.^{32,33}

Messaggi chiave

La popolazione con CC è in continuo aumento e richiede un corretto counselling per stratificare il rischio, discutere la possibilità di abortire, programmare i controlli.

Fattori di rischio

Una serie di fattori di rischio per la madre e il feto sono stati individuati.^{12,34-38} L'ipertensione polmonare, la cianosi, la classe funzionale New York Heart Association (NYHA) e i livelli di peptide natriuretico sono quelli più accreditati.

L'ipertensione polmonare rappresenta la condizione più seria e preoccupante, in particolare la sindrome di Eisenmenger.³⁹ Questi pazienti hanno difficoltà a tollerare le alterazioni della emodinamica in corso di gravidanza e, particolarmente, durante il travaglio, il parto e il post parto. Infatti la maggior parte delle morti materne in gravidanza si verifica durante il parto o il periodo successivo. I pazienti con Eisenmenger mal sopportano l'emorragia che si verifica nel post parto e tutte le variazioni dell'emodinamica. Infatti le resistenze vascolari sistemiche calano, producendo un peggioramento dello shunt destro-sinistro e quindi favorendo la cianosi estrema. L'ipossiemia può essere fatale e la mortalità per le donne con sindrome di Eisenmenger raggiunge il 50%.⁴⁰ D'altra parte un eccessivo aumento delle resistenze periferiche può ridurre drammaticamente la portata cardiaca, causando sincope, anche fatale. Sebbene le nuove terapie abbiano migliorato l'aspettativa di vita, portando la mortalità delle gravide con ipertensione polmonare dal 38 al 25%, gli eventi fatali restano inaccettabilmente alti.⁴¹

Il parto pretermine e la scarsa crescita fetale sono altri due aspetti da tener presenti nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger e tali problemi si manifestano nel 50% dei casi, e solo circa 15-25% delle gravidanze si portano a compimento. Quindi il counselling dovrebbe puntare a evitare gravidanze nelle donne con sindrome di Eisenmenger per l'alta mortalità materna, gli importanti rischi per il feto e le note complicanze tromboemboliche. Nel caso la donna rimanga incinta e rifiuti l'aborto terapeutico, la somministrazione di eparina deve essere presa in considerazione dopo la ventesima settimana.

La cianosi è uno dei più importanti fattori di rischio,

perchè è predittore di importanti esiti materni e fetali.^{35,36,42,43} Infatti Whittemore e coll.³⁴ dimostrò in un gruppo di 44 donne gravide con cardiopatia congenita cianotizzante che solo il 43% di 96 gravidanze si concludeva in nati vivi, 15 dei quali erano però pretermine. Further Shime e coll.³⁵ dimostrò che il 90% delle donne gravide con cianosi presenta rilevanti complicanze postpartum, contrariamente alle gravide senza cianosi, che sviluppano complicanze solo nel 19%.

Le cardiopatie congenite cianotizzanti sviluppano eritrocitosi che può portare a iperviscosità con cefalea, perdita di concentrazione, fatica e mialgia. I salassi sono indicati solo in caso di ematocrito superiore a 65% e sintomi.

La classe funzionale NYHA e i peptidi natriuretici sono due altri fattori di rischio correlati a morte materna. Il primo rimane un importante predittore di mortalità anche nelle gravide affette da CC come è evidente dalla letteratura.^{36,44,45} McFaul⁴⁴ analizzò un gruppo costituito da 405 gravide cardiopatiche (di cui 31% era affetto da CC) e dimostrò che le uniche tre morti materne si erano verificate in quelle donne con classe funzionale NYHA III o IV.

Il peptide natriuretico N-terminal pro-B-type (NT-proBNP) è considerato un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari durante la gravidanza a 20 settimane di gestazione⁴⁵ e lo studio prospettico osservazionale multicentrico ZAHARA II⁴⁶ corrobora tale affermazione, analizzando 213 gravidanze in 203 donne con CC. Infatti da questa pubblicazione è emerso che un livello di NT-proBNP >128 pg/mL alla ventesima settimana è fattore di rischio indipendente per eventi avversi con valore predittivo positivo di 18,3%, mentre un valore di NT-proBNP <128 pg/mL rappresenta un fattore predittivo negativo pari a 96,9%.

Non ci sono, invece, dimostrazioni scientifiche dell'utilità del peptide natriuretico di tipo B (BNP) come fattore di rischio per le donne gravide con CC. È noto che il livello medio del BNP nel plasma durante la gravidanza raddoppia.⁴⁷ Tanous e coll. dimostrarono infatti che un piccolo gruppo di 66 gravide con cardiopatia sia congenita che acquisita presentavano un livello medio di BNP doppio rispetto al gruppo di controllo, costituito da 12 donne gravide sane.⁴⁸ Sebbene questo lavoro si basi su pochi pazienti e non consideri solo gli affetti da CC, permette di ipotizzare che il BNP correli fortemente con avventi avversi nei pazienti con CC. Infatti in questo lavoro tutte le donne che andavano incontro a complicanza cardiovascolare (definita come aritmia richiedente trattamento, ictus, arresto cardiaco, morte cardiaca, edema polmonare, peggioramento della classe funzionale NYHA di almeno 2 classi, o necessità di procedura invasiva cardiaca durante gravidanza o nei sei mesi successive al parto) presentavano un livello di BNP elevato (>100 pg/mL). Inoltre un terzo di donne con

BNP elevato avevano manifestato una complicanza cardiovascolare.

Messaggi chiave

- L'ipertensione polmonare, la cianosi, i peptidi natriuretici e la classe funzionale NYHA sono 4 fattori di rischio estremamente importanti nelle gravide affette da CC.
- Eisenmenger è la condizione peggiore di ipertensione polmonare e presenta un rischio inaccettabile.
- L'utilizzo di NT-proBNP è supportato da una maggior quantità di lavori rispetto al BNP.

Counselling

Nel setting delle gravide con CC la prova da sforzo si dimostra particolarmente utile, perchè fa emergere sintomi in donne con una vita sedentaria, che pensano erroneamente di essere asintomatiche.

Il counselling genetico si dovrebbe svolgere in presenza anche del partner, analizzando attentamente la storia familiare. Se la CC non è stata ereditata, la possibilità di trasmetterla alla prole si attesta attorno al 3-4%. Questa percentuale raggiunge il 10% se più di un fratello è ammalato. La valvola aortica bicuspidale e l'ostruzione del ventricolo sinistro sono le patologie con una maggior facilità di trasmissione.⁴⁹ Alcune forme di CC come le anomalie cono-troncali (il truncus arteriosus, l'atresia polmonare e la tetralogia di Fallot) sono associate ad una delezione 22q11.2 ed ereditate come patologie autosomiche dominanti. Un test è in grado di identificare i portatori di anomalie cromosomiche. Anche il Marfan o la sindrome di Noonan possono essere ricercate con test genetico.

L'ecocardiografia fetale dovrebbe essere raccomandata a circa 20 settimane di gestazione.³¹

Messaggi chiave

- La prova da sforzo è particolarmente utile nelle gravide affette da CC.
- Il counselling genetico e l'ecocardiografia fetale a 20 settimane devono essere eseguite.

Stenosi aortica

La stenosi aortica congenita è frequente, colpisce 1-2% della popolazione generale ed è generalmente dovuta a valvola aortica bicuspidale. La gran parte delle donne è asintomatica e per questo motivo dovrebbe essere sottoposta ad ergometria, per valutare la capacità funzionale. In caso di sintomi o disfunzione ventricolare sinistra si dovrebbe consigliare alla gravida di interrompere la gravidanza e si dovrebbe procedere con una valvuloplastica o con una sostituzione valvolare.³⁰

La stenosi aortica congenita è solitamente associata ad aortopatia tanto che una valutazione radiologica dell'aorta ascendente dovrebbe essere eseguita prima di intraprendere una gravidanza. Le donne con un calibro dell'aorta superiore a 4,5 cm. non dovrebbero restare incinta fino a quando un intervento di correzione non sia stato realizzato.^{2,50}

Se una donna con stenosi aortica severa decide di non interrompere la gravidanza, i rischi principali sono rappresentati dall'angina e dallo scompenso cardiaco, poiché il calo delle resistenze periferiche causa un peggioramento del gradiente aortico. Inoltre la ridotta portata cardiaca provoca complicanze fetali come il ritardo di sviluppo fetale, la nascita pretermine, il basso peso alla nascita e la morte fetale.⁵¹

La valvuloplastica aortica percutanea è stata eseguita in alcuni centri con grande esperienza, avendo cura di apporre una schermatura piombata per proteggere il feto. Tale procedura si può utilizzare solo nel caso in cui la valvola non sia calcifica e il rigurgito associato sia solo lieve. La sostituzione valvolare invece rimane l'ultima possibilità in quei soggetti con valvola calcifica e refrattari alla comune terapia medica.⁵²

Messaggi chiave

- Malattia frequente, di solito dovuta a bicuspidia e associata ad aortopatia.
- L'ergometria e l'imaging dell'aorta sono elementi di valutazione fondamentali.
- Evitare la gravidanza in caso di disfunzione ventricolare, sintomi o aorta superiore a 45 mm.

Coartazione dell'aorta

Questa condizione provoca diminuito flusso all'utero con possibile ritardo di crescita fetale ed ipertensione per la madre che può portare a dissezione dell'aorta. Infatti le variazioni ormonali della gravidanza rendono più fragile il vaso, favorendone la dilatazione e successivamente la dissezione. Tuttavia l'ipertensione va corretta con cautela, perché il controllo aggressivo può danneggiare il feto. È raramente necessario trattare la coartazione durante la gravidanza, quando il pallone e l'applicazione dello stent possono più facilmente disseccare il vaso proprio per la sua fragilità prima descritta.³¹

Messaggi chiave

- Le criticità della coartazione sono rappresentate da ritardo di crescita fetale per diminuito flusso, ipertensione arteriosa e dissezione dell'aorta.
- L'ipertensione favorisce la dissezione, ma dovrebbe essere trattata con cautela perchè il trattamento aggressivo può danneggiare il feto.

Tetralogia di Fallot

I pazienti già trattati chirurgicamente, senza disfunzione ventricolare sinistra, episodi aritmici o fasi di scompenso cardiaco sono in grado di tollerare bene la gravidanza. Tuttavia dovrebbero essere seguiti da un centro con esperienza nella gestione delle gravide affette da CC.³⁰ Le pazienti che non sono state sottoposte ad intervento di correzione, dovrebbero farlo prima di intraprendere gravidanze. Le complicanze cardiache come le aritmie e lo scompenso (la più frequente), il tromboembolismo, la dilatazione progressiva della radice aortica e le endocarditi sono state segnalate in 12% delle pazienti.⁵³ La disfunzione ventricolare destra e/o l'insufficienza polmonare moderata o severa sono fattori di rischio significativi per complicanze cardiovascolari. Una storia di ablazione e la dimensione cardiaca alla radiografia del torace sono predittori di eventi avversi.⁵⁴

Le donne gravide con tetralogia di Fallot presentano un rischio maggiore di aborto spontaneo e anomalie congenite tanto che un'ecocardiografia fetale è caldamente raccomandata.⁵³

La frequenza del follow-up dipende dallo stato clinico del paziente e dalla presenza di insufficienza polmonare severa. Varia da un controllo trimestrale ad uno mensile nelle pazienti a più alto rischio.¹⁵

Messaggi chiave

- Evitare la gravidanza se non è stato eseguito intervento di correzione.
- Lo scompenso cardiaco, la funzionalità ventricolare, l'insufficienza polmonare, una storia di aritmie e di ablazione sono gli elementi su cui basarsi per stratificare il rischio e programmare un follow-up.

Sindrome di Marfan

È una malattia autosomica dominante con mutazione a carico della fibrillina-1 e coinvolgimento cardiaco frequente (80%).³⁰ Il counselling pre gravidanza rappresenta un importante momento per illustrare alla paziente le modalità di trasmissione, i rischi materni e fetali, e gli esiti.

Le rotture dell'aorta rimangono la prima causa di morte e le dissezioni aortiche tipicamente si verificano nell'ultimo trimestre o nel post-partum.³⁰ Un diametro aortico inferiore a 4 cm presenta un rischio lieve di dissezione (1%).⁵⁵ Anche se non c'è sufficiente letteratura sull'argomento, la gravidanza dovrebbe essere evitata in pazienti con diametro aortico superiore a 45 mm.¹⁵ Se un paziente presenta un diametro dell'aorta di 40-45 mm, il clinico dovrà valutare altri fattori di rischio per dissezione (una storia familiare di dissezione, una crescita rapida del diametro aortico) prima

di fornir suggerimenti riguardo una possibile gravidanza.⁵⁶ Va tenuta sempre in considerazione la superficie corporea, specialmente nelle donne di bassa statura. Dopo sostituzione della radice aortica in elezione, la paziente rimane sempre a rischio di dissezione nei residui tratti aortici non sottoposti a sostituzione.⁵⁷

Messaggi chiave

- Le malattie geneticamente trasmesse richiedono counselling genetico pre gravidanza.
- La dimensione della radice aortica in relazione alla superficie corporea condiziona il rischio di rottura e quindi l'opportunità di intraprendere una gravidanza (evitare se il diametro è >45 mm!).
- La sostituzione della radice aortica non elimina il rischio di dissezione aortica negli altri tratti.

Pervietà del setto interatriale ed interventricolare

La gravidanza in donne con pervietà del setto interatriale, anche se con alto shunt sinistro-destro, è in genere ben tollerata.⁵⁸

Analoghe considerazioni per la pervietà del setto interventricolare, sebbene in queste pazienti sia stata riportata maggiore incidenza di aritmie e riferito qualche caso di scompenso cardiaco.⁵⁸

Dal 4 all'11% dei figli nati da donne portatrici di pervietà del setto interventricolare avranno lo stesso problema.³⁶

L'endocardite in queste pazienti è rara, per cui la profilassi antibiotica non è indicata.

Altre forme di cardiopatie congenite

Ci sono molte altre anomalie congenite (anomalie di Ebstein, trasposizione delle grandi arterie, tronco arterioso, atresia polmonare) che abbiamo deciso di non trattare stante la loro rarità. Un internista dovrebbe avere un'infarinatura generale delle più frequenti forme di cardiopatia in gravidanza.

Messaggi chiave

Altre forme di CC non sono considerate in questa breve trattazione per la loro rarità e gli intenti del lavoro.

Profilassi dell'endocardite batterica nelle donne gravide con cardiopatie congenite

L'endocardite batterica nelle donne in gravidanza portatrici di cardiopatie congenite, corrette chirurgicamente o meno, è un'evenienza piuttosto rara. Il tema della profilassi antibiotica in questa situazione è molto

dibattuto e la letteratura specifica è piuttosto carente, per cui le raccomandazioni fatte sono basate prevalentemente sul parere di esperti. C'è chi non la ritiene necessaria, almeno nei difetti interatriali,⁵⁹ chi la ritiene *ragionevole* nelle pazienti ad *alto rischio* (precedente endocardite infettiva, difetti residui dopo la correzione chirurgica; nei primi sei mesi dopo la correzione chirurgica)⁶⁰ e chi la consiglia anche in situazioni di rischio non eccessivamente elevato.⁶¹ Un altro aspetto non particolarmente chiaro riguarda il momento della pratica della profilassi, se va fatta in coincidenza con il parto (vaginale o cesareo) o meno. Sembra condivisibile l'opinione espressa dagli autori di un recente UpToDate in merito che ritengono che anche per le gravide ad alto rischio non sia necessaria la profilassi antibiotica in corrispondenza del parto (vaginale o cesareo), a meno che non sussistano altre indicazioni, mentre è raccomandata in occasione di procedure chirurgiche odontoiatriche o del tratto respiratorio superiore.⁶²

Anestesia e parto

Nelle donne con CC l'induzione del travaglio è solitamente sicuro e non associato ad una più alta incidenza di parti cesarei. L'anestesia ed il parto rappresentano il momento più rischioso della gravidanza e di solito vanno programmati con una équipe esperta di specialisti. Il parto vaginale dovrebbe essere preferito a meno che non ci sia un motivo ostetrico per preferire quello cesareo.³⁰ Tuttavia le gravide con CC ad alto rischio, che dovrebbero essere state consigliate di abortire, possono trarre vantaggio dal parto cesareo. Per limitare i rischi della madre, il momento del parto va programmato in una struttura altamente specializzata, dove un team multidisciplinare, composto da esperti in cardiologia, anestesia, neonatologia, ostetricia si prendano cura della paziente. Si possono adottare una serie di monitoraggi e procedure per limitare il rischio materno.^{30,31} Per esempio il monitoraggio ECG della madre dovrebbe essere adottato per mettere in luce aritmie potenzialmente pericolose, un catetere venoso centrale dovrebbe essere applicato per mantenere stabile l'emodinamica nei soggetti a rischio di instabilizzazione, il rilievo continuo della pulsossimetria dovrebbe essere usato nelle cardiopatie congenite cianotizzanti per rilevare rapidamente desaturazioni, un defibrillatore esterno andrebbe posto sul torace di quelle pazienti con una storia di tachiaritmie mal tollerate e/o minacciose per la vita, una misurazione invasiva della pressione arteriosa dovrebbe essere disponibile prima dell'induzione dell'anestesia per monitorare costantemente l'andamento pressorio in quelle pazienti instabili o ad alto rischio di instabilizzazione. La durata e il tipo di monitoraggio da effettuarsi una volta espletato il parto va deciso individualmente, ma se la gravida presenta una classe

funzionale III o IV, dovrebbe continuare per almeno 24 ore in una terapia intensiva.³¹

L'anestesia più utilizzata resta quella epidurale o spinale-epidurale a basso dosaggio.⁶³

Messaggi chiave

- Il travaglio e il parto sono i momenti più a rischio della gravidanza e andrebbero programmati in un centro altamente specializzato per le pazienti a più alto rischio.
- Il parto vaginale è da preferirsi rispetto a quello cesareo eccetto nei casi di pazienti ad alto rischio o quando esistano indicazioni ostetriche.
- Una serie di procedure e monitoraggi possono limitare il rischio materno.
- Quando l'anestesia è richiesta, quella epidurale è preferibile.

Altre cardiopatie

Cardiomiopatia ipertrofica

Non c'è molta letteratura sulla donna con cardiomiopatia ipertrofica (CI). Tuttavia Schinkel⁶⁴ analizzò 9 coorti, che includevano 237 donne e 408 gravidanze, e dimostrò che gli eventi avversi accadono raramente. Infatti la mortalità materna si attestava attorno allo 0,5% e il 29% delle pazienti aveva lamentato peggioramento dei sintomi o aveva manifestato qualche complicanza. La mortalità fetale era simile a quella della popolazione generale ed era dovuta ad aborto spontaneo nel 15% dei casi, aborto terapeutico nel 15%. I nati morti erano il 2%. Quindi la diagnosi di CI non preclude la possibilità di una gravidanza, ma le pazienti andrebbero comunque valutate prima di iniziare una gravidanza per valutare il rischio materno a cui andrebbero incontro.

Messaggi chiave

- Letteratura scarsa su questa patologia.
- La mortalità materna e fetale simili a quella della popolazione generale, ma le gravide dovrebbero essere valutate per stimare il rischio materno.

Fisiopatologia durante gravidanza nella cardiomiopatia ipertrofica

L'aumento della portata cardiaca nel primo e secondo trimestre è dovuto ad aumento della gittata cardiaca per incremento del volume circolante. Questa modificazione fisiologica può comportare inizialmente aumento della cavità ventricolare, che potrebbe ridurre l'ostruzione e il gradiente.⁶⁵ Tuttavia, con il proseguire della gravidanza, l'eccesso di volume neutralizza questo effetto e il gradiente di ef-

flusso ventricolare sinistro aumenta, portando a distensione dell'atrio sinistro con un alto rischio di comparsa di fibrillazione atriale. Durante il terzo trimestre la portata cardiaca aumenta ancora per effetto dell'aumento della frequenza cardiaca. Tutte queste alterazioni descritte non sono ben tollerate dai pazienti con CI, che possono così andare incontro a scompenso cardiaco.⁶⁵

Durante il travaglio e il parto la situazione emodinamica peggiora ancora, perché la portata cardiaca si accresce ulteriormente per l'autotrasfusione di sangue proveniente dalle contrazioni uterine e per l'incremento delle catecolamine circolanti. Queste variazioni comportano un ulteriore peggioramento del gradiente di efflusso del VS e una riduzione del periodo di riempimento diastolico con un conseguente rischio di scompenso cardiaco ed edema polmonare.⁶⁵

Messaggi chiave

L'ingrandimento della cavità ventricolare è l'unico meccanismo di compenso all'aumento del gradiente di efflusso ventricolare sinistro causato in gran parte dall'aumento del volume circolante.

Stima del rischio nella cardiomiopatia ipertrofica

Anche se la gravidanza nelle pazienti con CI viene tollerata discretamente bene, un gruppo di donne manifesta complicanze. Il gruppo di gravide, che manifesta problematiche più gravi, è rappresentato da quelle con significativa disfunzione ventricolare sinistra o con ostruzione sintomatica e severa dell'efflusso.⁶⁶ Le pazienti con gradiente a riposo o durante sforzo >50 mmHg presentano un rischio superiore e dovrebbero essere seguite con follow-up a scadenze ravvicinate da un team multidisciplinare esperto nella gestione di tali pazienti.⁶⁴ Le gravide che presentano scompenso cardiaco sintomatico e avanzato dovrebbero accettare il consiglio di indurre un aborto terapeutico, poiché queste hanno un rischio di mortalità e morbilità eccessivo. Ovviamente la chirurgia e l'ablazione del setto possono eliminare l'ostruzione e ridurre quindi il rischio materno. Per i motivi descritti la valutazione della paziente con CI si deve basare su dati clinici, ecocardiografici ed ergometrici, ponendo attenzione alla funzione sistolica e diastolica, alla localizzazione e severità dell'ipertrofia, al gradiente di efflusso a riposo e sotto sforzo, alle dimensioni del VS, alla severità dell'insufficienza mitralica e alle dimensioni dell'atrio sinistro.^{66,67}

Il counselling genetico è indicato prima della gravidanza e dovrebbe basarsi anche sulla possibilità di eseguire un test genetico di conferma della mutazione causante malattia, sul rischio di trasmettere la malattia

alla prole, sulla penetranza variabile della patologia, sull'analisi della severità e della prognosi della CI.⁶⁴

Messaggi chiave

- La funzionalità ventricolare e il gradiente del tratto di efflusso a riposo e sotto sforzo sono gli elementi più importanti su cui basare la stratificazione del rischio e la frequenza del follow-up.
- Il counselling genetico è raccomandabile.

Gestione clinica del paziente con cardiomiopatia ipertrofica

I pazienti vanno seguiti in maniera differente. Quelli in classe WHO I infatti hanno bisogno di un controllo clinico ed ecocardiografico ogni 3 mesi, a differenza di quelli in classe III, che necessitano di controlli frequenti, mensili o ogni 2 mesi al massimo.⁶⁶ Durante e dopo il travaglio un incremento del gradiente di efflusso del VS può essere dovuto ad emorragia.⁶⁴ Quindi la ipovolemia va rapidamente corretta con somministrazione di fluidi o di emazie concentrate se necessario. Le aritmie cardiache possono essere pericolose, perché possono peggiorare il riempimento ventricolare sinistro e conseguentemente il gradiente di efflusso. Per questo motivo tutti i fattori che possono favorire aritmie come l'ipovolemia, l'anemia, i disturbi elettrolitici dovrebbero essere evitati.⁶⁴ La cardioversione elettrica è considerata sicura per il feto e potrebbe essere necessaria in caso di fibrillazione atriale con instabilità emodinamica.⁶⁸ L'anestesia e in particolare quella epidurale, che comportano vasodilatazione, possono peggiorare il gradiente di efflusso ventricolare sinistro e produrre instabilità emodinamica.

Messaggi chiave

- Ogni noxa che possa peggiorare il gradiente di efflusso del VS va prontamente eliminata.
- La cardioversione elettrica è una procedura sicura in gravidanza.
- La frequenza del follow-up dipende dalla classe di rischio.

Cardiomiopatia dilatativa

È caratterizzata da dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra. Di solito è patologia scoperta prima della gravidanza così da venir facilmente distinta dalla CP. Infatti solitamente ha una storia familiare e può rapidamente peggiorare nel corso della gravidanza per il sovraccarico emodinamico.^{15,69} Le donne con cardiomiopatia dilatativa dovrebbero essere avvertite del rischio materno, in particolar modo quando la FEVS è inferiore al 40% e dovrebbero essere incoraggiate ad

abortire in caso di FEVS inferiore al 20%. Se la donna con grave disfunzione ventricolare sinistra rifiuta di abortire, va seguita da un team multidisciplinare esperto che fa capo ad un centro specializzato.¹⁵

Messaggi chiave

- La cardiomiopatia dilatativa è difficile da differenziare dalla CP quando la gravidanza è in corso. Fortunatamente è spesso già nota e presenta storia familiare.
- Il rischio materno nelle gravide affette da cardiomiopatia dilatativa si stratifica con la FEVS.
- La gravidanza va evitata se la FEVS è inferiore a 20%.

La cardiomiopatia peripartum

È una patologia potenzialmente letale che si manifesta nel periodo prossimo al parto e provoca scompenso cardiaco per disfunzione sistolica. Non esiste tuttavia una definizione precisa e l'ESC recentemente ha fornito una definizione di CP, in cui si dice che è una cardiomiopatia caratterizzata da ridotta FEVS, generalmente inferiore a 45%, che si sviluppa al termine della gravidanza o nei mesi successivi al parto e che colpisce le donne senza storia di cardiopatia nota.⁷⁰ Quindi non è facile distinguere la cardiomiopatia dilatativa dalla CP in una donna gravida ed una pubblicazione, che ha analizzato 23 pazienti con cardiomiopatia dilatativa resasi manifesta prima dell'ultimo mese di gravidanza, ha dimostrato come queste pazienti siano clinicamente indistinguibili da quelle affette da CP.⁷¹ Una storia familiare chiara certo può suggerire la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, ma la realtà clinica generalmente non è sempre così semplice.

Messaggi chiave

- La CP è una malattia pericolosa per la vita che si manifesta nel periodo prossimo al parto.
- La definizione dell'ESC non riesce ad identificare solo i pazienti con CP.

Epidemiologia della cardiomiopatia peripartum

La CP è relativamente poco frequente, ma la sua incidenza sta aumentando, perché siamo più consapevoli della sua esistenza e quindi più capaci di diagnosticarla. Inoltre l'aumento dell'età materna e delle gravidanze gemellari, nonché i cambiamenti demografici sembrano essere fattori favorevoli all'insorgenza di tale patologia.⁷² Infatti la multiparità, la storia familiare, l'etnicità, il fumo, il diabete, l'ipertensione e la preeclampsia sono

tutti fattori associati all'insorgenza della CP.⁷³ >50% di casi si manifestano in donne con età maggiore di 30 anni,^{72,74,75} con un rapporto superiore a 10 se le paragoniamo alle gravide di età inferiore a 20 o superiore a 40.⁷⁶ L'incidenza è notevolmente superiore nelle donne di pelle nera e Gentry e coll.⁷⁷ dimostrarono un'incidenza 16 volte superiore nelle donne negre rispetto a quelle bianche. Inoltre le donne di pelle nera si ammalavano di CP ad un'età più giovane, avevano una maggior prevalenza di ipertensione arteriosa e presentavano una normalizzazione della FEVS in un minor numero di casi.⁷⁸ Una recente meta-analisi, coinvolgente 979 casi di CP, ha riscontrato una più ampia prevalenza di preeclampsia (22%), che è circa 4 volte superiore alla prevalenza del 3-5% presente nella popolazione generale.⁷⁹ Tuttavia queste condizioni hanno fisiopatologia differente e la CP non può essere semplicemente considerata una conseguenza della preeclampsia. L'abuso di sostanze, l'anemia, l'asma, la prolungata tocolisi, il diabete mellito, l'obesità e la malnutrizione sembrano condizioni favorevoli all'insorgenza di CP, ma le dimostrazioni scientifiche a tale riguardo sono scarse e insufficienti.⁸⁰

L'incidenza di CP negli Stati Uniti varia da 1 ogni 1000 a 1 ogni 4000 nati vivi.^{72,74,76} Tuttavia ci sono alcuni luoghi dove l'incidenza è particolarmente elevata: in Haiti l'incidenza è di 1 ogni 300 nati vivi⁸¹ e questa differenza potrebbe essere dovuta a differenze razziali, malnutrizione o alta prevalenza di eclampsia. Nelle regioni più a nord della Nigeria l'incidenza si attesta a 1 ogni 100 nati vivi.⁸²

Messaggi chiave

L'incidenza della cardiopatia sta aumentando ed è dovuta a molti fattori.

Eziopatogenesi della cardiomiopatia peripartum

Molte ipotesi sono state pronunciate, ma rimane molta incertezza sulla fisiopatologia di questa cardiopatia. Tuttavia alcune recenti ricerche suggeriscono che la CP è una malattia vascolare, innescata dalla secrezione di potenti fattori anti angiogenetici dalla placenta e dall'ipofisi.⁸³ Questa ipotesi è stata già avanzata in passato, ma le dimostrazioni sperimentali a sostegno ci sono state offerte solo di recente. In particolare modo uno squilibrio dei fattori angiogenetici sistemici⁸⁴ è stato verificato nei topi mancanti di PGC-1 alfa, un regolatore di fattori pro angiogenetici come il VEGF. Questi ratti sviluppavano CP, che era responsiva alla terapia pro-angiogenica^{79,85,86} (VEGF più bromocriptina). Inoltre questa ipotesi spiegherebbe perché la preeclampsia e le gestazioni multiple siano considerati fattori di rischio per CP. È infatti la placenta a secernere normal-

mente una solubile fms-like tirosin chinasi (sFLt1), un inibitore del VEGF. In caso di preeclampsia sFLt1 si ritrova in concentrazione più elevata e correla con la disfunzione ventricolare cardiaca.⁸⁴

Un altro studio, che sostiene la tesi dello squilibrio di fattori angiogenetici, è quello di Hilfiker-Kleiner e coll. Questi autori hanno dimostrato che il topo knockout per un segnale di trasduzione e attivazione della trascrizione (STAT3), specifico per il tessuto cardiaco, sviluppa CP.⁸⁷ La mancanza di STAT3 provoca un aumento del clivaggio della prolattina in un'isoforma antiangiogenetica e proapoptotica da parte della catepsina D. Questo frammento di prolattina è anche responsabile di danno endoteliale e disfunzione miocardica.⁸⁸ Una ridotta quantità di STAT3 è stata anche trovata nei cuori terminali di pazienti affetti da CP,⁸⁷ ma questo rilievo è aspecifico, essendo stato scoperto anche nei cuori end-stage per cardiomiopatia dilatativa.⁸⁹ La bromocriptina, un inibitore della secrezione di prolattina, protegge il ratto dalla comparsa di CP. Questo farmaco è stato testato anche nell'uomo e due lavori hanno dimostrato risultati positivi, anche se la qualità di questi lavori era molto scarsa: pochi pazienti arruolati, trial non in cieco, pesanti bias di selezione.^{90,91}

Un'altra ipotesi fisiopatologica è basata sullo stress emodinamico, infatti il sovraccarico di volume potrebbe essere causa del remodelling cardiaco e di una ridotta FEVS.⁸⁰

Un'altra ipotesi si basa su una risposta immune anormale. La cellula fetale, una volta raggiunto il tessuto cardiaco materno, stimolerebbe una risposta immune anormale.^{92,93} A corroborare la forza di questa ipotesi sono gli anticorpi contro proteine del comune tessuto cardiaco umano (inclusa la miosina), translocatori di nucleotide adenina, enzimi come la deidrogenasi di chetoacidi a catena ramificata,⁹⁴ che si riscontrano in quantità elevate solo nei pazienti affetti da CP e non nei controlli. Invece vi sono dati discordanti sulle immunoglobuline, che in uno studio risultano più elevate rispetto ai controlli,⁹⁵ nell'altro in quantità identica ai controlli.⁹⁶

L'ultima ipotesi fisiopatologica considera la miocardite come evento scatenante e tale ipotesi è sorta sulla base dei frequenti rilievi di infiltrati infiammatori nelle biopsie endomiocardiche del cuore destro in soggetti con CP. La specificità di tali riscontri è debole e il ruolo della miocardite rimane tuttora molto controverso.^{97,98}

Messaggi chiave

- Ancora oggi è sconosciuta l'eziologia.
- L'ipotesi vascolare/ormonale resta la più accreditata.
- Lo stress emodinamico, la risposta immune anomala e la miocardite sono ulteriori ipotesi, ma i dati a loro favore non convincono.

Decorso clinico e gestione del paziente con cardiomiopatia peripartum

La maggior parte delle CP è diagnosticata dopo il parto, per lo più nella settimana immediatamente successiva, e solo una piccola parte emerge nel secondo e terzo trimestre.^{71,99,100} Sebbene i sintomi di queste gravide possano essere confusi con quelli di una gravidanza fisiologica, i segni di scompenso cardiaco si possono facilmente rilevare all'esame obiettivo e, in questi casi, l'ecocardiografia è essenziale per differenziare questa cardiopatia dalle altre. Essa generalmente dimostra dilatazione del VS di vario grado, disfunzione sistolica del VS, ingrandimento biatriale e del ventricolo destro, insufficienza mitralica e tricuspidaica ed ipertensione polmonare.^{101,102} Il recupero della funzionalità ventricolare avviene generalmente entro i 6 mesi con scarso recupero della FEVS nei mesi successivi.

I dati disponibili sulle aritmie ventricolari sono scarsi e contraddittori.¹⁰³⁻¹⁰⁸ Solo il 20% delle donne con CP riceve un impianto di defibrillatore (ID) per la persistenza e gravità della disfunzione ventricolare. ID non dovrebbe essere applicato precocemente, perché circa il 50% di queste pazienti recupera la sua funzionalità ventricolare. Sfortunatamente non sono noti indicatori che possano predire quali pazienti si dimostreranno insensibili alle terapie mediche.⁸⁰

Un team multidisciplinare composto da cardiologo ed ostetrico dovrebbe valutare quando e come espletare il parto. Il peso medio alla nascita, le dimensioni e lo score di Apgar dei neonati da madri affette da CP sono generalmente inferiori, probabilmente per un'età gestazionale diversa al momento del parto.¹⁰⁹

Messaggi chiave

- I sintomi possono essere effimeri: le pazienti vanno visitate!
- FEVS può normalizzarsi, generalmente entro i 6 mesi. Per questo motivo ID non deve essere applicato precocemente.
- I dati sulle aritmie ventricolari sono scarsi e controversi.

Terapia

Il trattamento delle gravide con scompenso cardiaco non è poi così differente: i principi generali sono sempre validi, ma bisogna stare attenti ad evitare farmaci e procedure che possano ledere il feto.¹⁵ Infatti gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i sartani e gli antagonisti dell'aldosterone sono teratogeni e non dovrebbero essere utilizzati in corso di gravidanza, sebbene questi farmaci abbiano dimostrato una certa utilità in caso di scompenso car-

diaco sostenuto da disfunzione ventricolare sinistrale.^{109,110} Al contrario non ci sono certezze scientifiche sulla gestione farmacologica dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica, poiché i dati in letteratura sono molto limitati.^{109,110} Tutti gli altri suggerimenti che solitamente valgono nel trattamento dello scompenso cardiaco sono validi anche nel contesto gravidico e in particolare il trattamento dei fattori sistemici, le modificazioni dello stile di vita, le vaccinazioni (pneumococco e influenza) e l'utilizzo di device. Se è indicato l'impianto di un defibrillatore o di un pace-maker per terapia di resincronizzazione, la procedura andrebbe eseguita preferibilmente prima o dopo la gravidanza, per evitare al feto il rischio di radiazioni. Non c'è molta letteratura sulle gravide che richiedano assistenza ventricolare per scompenso cardiaco grave ed intrattabile.¹¹¹ A tal riguardo le preoccupazioni per la madre e il feto provengono dal rischio tromboembolico, la necessità di anticoagulazione e il conseguente rischio di sanguinamento.

Ogni farmaco dovrebbe essere utilizzato con attenzione e il dosaggio potrebbe essere qualche volta superiore a quello utilizzato abitualmente, perché nella gravidanza vi è alterazione del volume di distribuzione e della clearance.¹¹²

Messaggi chiave

- I principi generali del trattamento dello scompenso cardiaco sono validi, ma vanno evitati i farmaci teratogeni.
- Il dosaggio dei farmaci va qualche volta aumentato per l'alterato volume di distribuzione e clearance.

ACE inibitori e sartani

Gli ACE inibitori e i sartani sono controindicati in gravidanza per il loro dimostrato effetto dannoso sul feto in ogni trimestre ed in particolare nel secondo e terzo trimestre. Insufficienza renale fetale e morte fetale sono stati segnalati.¹¹³⁻¹¹⁵

Se una donna con scompenso cardiaco, in cura con ACE inibitori o sartani, programma una gravidanza, dovrebbe prima interrompere tale terapia e verificare i possibili effetti sullo stato clinico, la dilatazione del VS o la FEVS. In caso la FEVS peggiori, l'opportunità della gravidanza va riconsiderata. Se la donna ha assunto ACE inibitore o sartano durante il primo trimestre, il farmaco va immediatamente sospeso e un monitoraggio che includa l'ecografia fetale è caldamente raccomandato.¹⁵

Gli ACE inibitori sono presenti in bassa concentrazione nel latte materno così da non essere ritenuti responsabili di effetti dannosi sul neonato.¹¹⁶ Non esistono dati invece sui sartani e quindi non dovrebbero essere mai assunti.

Messaggi chiave

- Gli ACE inibitori e i sartani sono teratogeni e non vanno utilizzati in gravidanza.
- Se si programma una gravidanza, questi farmaci andrebbero sospesi e la paziente andrebbe rivalutata sia clinicamente che con ecocardiografia.
- Gli ACE inibitori possono essere assunti durante l'allattamento, mentre non esistono dati per i sartani.

Beta-bloccanti

Questi farmaci sono di solito sicuri e utili durante la gravidanza, sebbene siano stati segnalati ritardi di crescita fetali,^{117,118} in particolare per l'atenololo.¹¹⁹ È preferibile quindi utilizzare un beta-1 selettivo come il metoprololo, dal momento che questi interferiscono di meno con il rilassamento uterino mediato dai beta-2 e con la vasodilatazione periferica. Tuttavia è raccomandato di sottoporre le donne a follow-up ecografico per monitorare la crescita fetale. I neonati di madri in trattamento con beta-bloccanti dovrebbero essere sorvegliati per 72-96 ore dopo il parto. I beta-bloccanti sono presenti in basse concentrazioni nel latte materno con l'eccezione dell'atenololo.¹²⁰ Il metoprololo resta quindi il beta-bloccante da preferire in corso di gravidanza, anche perché carvedilolo e bisoprololo non hanno evidenze sufficienti in letteratura.¹¹⁶

Messaggi chiave

- I beta bloccanti beta-1 selettivi possono essere assunti durante la gravidanza, facendo attenzione alla crescita fetale.
- L'utilizzo del metoprololo è sorretto da una più vasta letteratura ed è possibile anche durante l'allattamento.

Digossina

La digossina è farmaco sicuro in gravidanza, anche se alcuni effetti avversi sono stati descritti in letteratura.^{121,122} La dose di digossina può essere aumentata in gravidanza per ottenere un effetto terapeutico. La decisione va presa sulla base dell'adeguatezza all'atteso effetto terapeutico piuttosto che solamente al livello sierico del farmaco.¹²³

È stato descritto il trattamento di tachiaritmie fetali con digossina, possibile grazie alle proprietà farmacocinetiche della sostanza.¹²⁴

La concentrazione di digossina nel latte materno è bassa tanto da non essere stati mai descritti effetti avversi nei lattanti.¹¹⁶

Messaggi chiave

- La digossina può essere utilizzata in gravidanza e durante l'allattamento.
- Il dosaggio può essere aumentato monitorando l'effetto terapeutico piuttosto che basandosi solamente sul livello plasmatico del farmaco.
- La digossina può essere assunta durante l'allattamento.

Idralazina più nitrato

La combinazione di idralazina e nitrato (isosorbide dinitrato) è terapia vasodilatatoria raccomandata nelle gravide con scompenso cardiaco,^{15,70} sebbene questa associazione non abbia mai dimostrato una forte evidenza di utilità come per gli ACE inibitori e i sartani. L'idralazina è stata usata per molti anni nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza e sembra essere sicura sia per il feto che per la madre.^{125,126}

L'idralazina si può assumere anche durante l'allattamento, perché si trova in basse concentrazioni nel latte materno.¹¹⁶ Non vi è evidenza dell'uso di isosorbide dinitrato durante l'allattamento. Tuttavia, essendo possibile riassumere ACE-inibitore una volta espletato il parto, questo non rappresenta un limite rilevante.

Messaggi chiave

- L'associazione idralazina-nitrato può sostituire l'utilizzo di ACE inibitore e sartano durante gravidanza.
- Idralazina può essere assunta durante l'allattamento, mentre non ci sono dati convincenti per quanto riguarda il nitrato.

Diuretici e antagonisti dell'aldosterone

I diuretici sono ben tollerati in gravidanza e possono essere utilizzati sia per trattamenti cronici per via orale che in acuto per via endovenosa.

Lo spironolattone, un antagonista dell'aldosterone, causa femilizzazione del feto maschio come evidenziato in studi sull'animale, mentre non vi sono dati sull'uomo in grado di contestare questa evidenza sperimentale.

Pochi dati supportano l'utilizzo dello spironolattone durante l'allattamento, dimostrando che il livello di farmaco nel latte materno è basso.¹¹⁶

Messaggi chiave

- I diuretici sono ben tollerati in gravidanza e possono essere utilizzati sia per trattamenti cronici per via orale che in acuto per via endovenosa.
- Lo spironolattone non dovrebbe venir utilizzato durante la gravidanza, ma può venir utilizzato durante l'allattamento.

La terapia endovenosa

La nitroglicerina per via endovenosa può essere utilizzata nelle gravide con scompenso cardiaco, in modo particolare per il trattamento della pressione arteriosa elevata.¹²⁷ Il nitroprussiato più che la nitroglicerina si rende utile quando un rapido e notevole calo dell'afterload è richiesto. Esempi di queste situazioni sono rappresentati dalla emergenza ipertensiva, dalla insufficienza aortica acuta, dalla insufficienza mitralica acuta, dalla dissezione aortica, dal difetto acuto del setto interventricolare. Tuttavia la dose e la durata della terapia dovrebbero essere ridotte al massimo, perché il metabolismo di tale farmaco produce tiocianato e cianuro, che hanno determinato avvelenamento fetale in modelli animali.¹²⁸

Se il nitroprussiato è necessario, l'allattamento va interrotto, perché il tiocianato è secreto nel latte materno.¹¹⁶

Gli inotropi come la dobutamina possono essere utilizzati nelle donne gravide con scompenso cardiaco a bassa portata per disfunzione sistolica, non responsivo alla terapia medica.

Non ci sono dati riguardo l'uso della dopamina e della dobutamina durante l'allattamento.¹¹⁶ L'infusione endovenosa di dopamina può ridurre la produzione di latte materno, ma non ci sono evidenze chiare al riguardo.

Messaggi chiave

- La nitroglicerina per via endovenosa è utilizzata per trattare la pressione elevata, mentre il nitroprussiato è ideale quando è richiesto un rapido ed importante calo dell'afterload
- Il nitroprussiato dovrebbe essere utilizzato il meno possibile per possibile avvelenamento fetale da cianuro e, in caso di allattamento, la somministrazione di questo farmaco va interrotta.
- La dobutamina trova indicazione nello scompenso cardiaco a bassa portata, non responsiva alla comune terapia.

Anticoagulanti

Per quanto riguarda la terapia con anticoagulanti si rimanda ad altri capitoli specificamente dedicati.

Bibliografia

1. CEMACH. CEMACH Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer—2003—2005: The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Centre for Maternal and Child Enquiries; 2008.
2. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al.

- ACC/AHA Guidelines for the management of adults with congenital Heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 118:2395
3. Stangl V, Schad J, Gossing G, et al. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2008;10:855
 4. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515
 5. Rutherford JD. Heart failure in pregnancy. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:277
 6. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54:2056.
 7. Pritchard, J.A. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26, 393
 8. Van Oppen, A.C.; Stigter, R.H.; Bruinse, H.W. Cardiac output in normal pregnancy: A critical review. *Obstet. Gynecol.* 1996; 87:310
 9. Curran-Everett, D.; Morris, K.G., Jr.; Moore, L.G. Regional circulatory contributions to increased systemic vascular conductance of pregnancy. *Am. J. Physiol.* 1991, 261, H1842–H1847.
 10. Geva, T.; Mauer, M.B.; Striker, L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am. Heart J.* 1997;133:53
 11. Fernandes SM, Arendt KW, Landzberg MJ, et al. Pregnant women with congenital heart disease: Anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:439
 12. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124
 13. Jastrow N, Meyer P, Khairy P, et al. Prediction of complications in pregnant women with cardiac diseases referred to a tertiary center. *Int J Cardiol* 2011;151:209
 14. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520
 15. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32:3147
 16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915
 17. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828
 18. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 2002;32:273
 19. Kennedy BB, Baird SM. Acute Myocardial Infarction in Pregnancy: An Update. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016; 30(1): 13-24.
 20. Kealey AJ. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol.* 2010; 26(6): 185-9.
 21. Hodes AR, Tichnell C, te Riele ASJM, et al. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 2016; 102(4): 303–312.
 22. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol.* 1997 15; 79(8): 1061-4.
 23. Adamson DL, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Heart* 2007; 93(12): 1630–1636.
 24. Joglar JA, Page RL. Antiarrhythmic drugs in pregnancy. *Curr Opin Cardiol.* 2001; 16(1): 40-5.
 25. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893
 26. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1382
 27. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230
 28. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:223
 29. Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases-maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004;94:15
 30. Bhatt AB, DeFaria Yeh D. Pregnancy and adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2015; 33:611
 31. Warnes CA. Pregnancy and delivery in woman with congenital heart disease. *Circ J* 2015;79:1416
 32. Silversides CK, Sermer M, Siu SC. Choosing the best contraceptive method for the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:298
 33. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520
 34. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982;50:641.
 35. Shime J, Mocarski EJ, Hastings D, et al. Congenital heart disease in pregnancy: short- and long-term implications. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:313.
 36. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2789.
 37. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006;113:517.
 38. Siu S, Chitayat D, Webb G. Pregnancy in women with congenital heart defects: what are the risks? *Heart* 1999;81:225.
 39. Child, JS.. Management of Pregnancy and contraception in Congenital Heart Disease. In: *Congenital Heart Disease in Adults*, 3rd ed, Perloff, JK, Child, JS, Aboulhosn, J (Eds), Saunders/Elsevier, 2009
 40. Kahn ML. Eisenmenger's syndrome in pregnancy. *N Engl J Med* 1993; 329:887.
 41. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among

- women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256.
42. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89:2673.
 43. Weiss BM, Atanassoff PG. Cyanotic congenital heart disease and pregnancy: natural selection, pulmonary hypertension, and anesthesia. *J Clin Anesth* 1993; 5:332.
 44. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:861.
 45. Selzer A. Risks of pregnancy in women with cardiac disease. *JAMA* 1977;238:892.
 46. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35:708.
 47. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, et al. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009; 32:E60.
 48. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247.
 49. Nora A, Nora J, Optiz J, Reynolds J. Update on counseling the family with a first-degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet* 1988;29:137
 50. Hiratzka L, Bakris G, Beckman J et al. Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* 2010;121:e266
 51. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Early and intermediate term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1386
 52. Bhargava B, Agarwal R, Yadav R, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: Use of Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45:422
 53. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:174
 54. Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R et al. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circulation* 2012;76:957
 55. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784
 56. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914
 57. Pacini L, Digne F, Boumendil A, et al. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009;136:156
 58. Siu SG, Colman JM. Heart disease and pregnancy. *Heart* 2001; 85: 710-15.
 59. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In Braumwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. 2001.
 60. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2008;118:e714-e833.
 61. Bianca I, Geraci G, Gulizia MM, et al. Documento di consenso ANMCO/SICP/SIGO: Gravidanza e cardiopatie congenite. *G Ital Cardiol* 2016;17(9):687-755.
 62. DJ Sexton, SB Calderwood, EL Baron. Antibiotics before procedures (Beyond the Basics). *UpToDate* 2016, Jul 25.
 63. Rex S, Devroe S. Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29(3): 273-81.
 64. Schinkel AFL. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in Review* 2014;22:217
 65. Pieper PG, Walker F. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2013;21:14
 66. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:3147
 67. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:e153
 68. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJM, et al. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J*. 2011;19:134
 69. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45
 70. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:767
 71. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111:2050
 72. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1765
 73. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687
 74. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:302
 75. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(pt 1):182
 76. Kolte D, Khera S, Aronow WS, et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001056
 77. Gentry MB, Dias JK, Luis A, et al. African American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:654
 78. Goland S, Modi K, Hatamizadeh P, et al. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Card Fail*. 2013;19:214
 79. Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1715

80. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. 2016;133:1397
81. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1602
82. Isezuo SA, Abubakar SA. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. *Ethn Dis.* 2007;17:228
83. Bello N, Arany Z. Molecular mechanisms of peripartum cardiomyopathy: a vascular/hormonal hypothesis. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:499
84. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333.
85. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376:631.
86. Sliwa K, Mebazaa A. Possible joint pathways of early pre-eclampsia and congenital heart defects via angiogenic imbalance and potential evidence for cardio-placental syndrome. *Eur Heart J* 2014;35:680.
87. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589.
88. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:2143.
89. Podewski EK, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, et al. Alterations in Janus kinase (JAK)-signal transducers and activators of transcription (STAT) signaling in patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;107:798.
90. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366
91. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof of concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-73
92. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183.
93. Nelson JL. Pregnancy, persistent microchimerism, and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:31.
94. Ansari AA, Fett JD, Carraway RE, et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:301.
95. Bültmann BD, Klingel K, Nábauer M, et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363
96. Cénac A, Beaufils H, Soumana I, et al. Absence of humoral autoimmunity in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *Int J Cardiol* 1990;26:49.
97. Cenac A, Gaultier Y, Devillechabrolle A et al. Enterovirus infection in peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 1988;2:968
98. Fett JD. Viral particles in endomyocardial biopsy tissue from peripartum cardiomyopathy patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:330
99. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44:1053
100. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:659
101. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1303
102. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1999;94:311
103. Diao M, Diop IB, Kane A, et al. Electrocardiographic recording of long duration (Holter) of 24 hours during idiopathic cardiomyopathy of the peripartum [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2004;97:25
104. Tokuda M, Stevenson WG, Nagashima K, et al. Electrophysiological mapping and radiofrequency catheter ablation for ventricular tachycardia in a patient with peripartum cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:1299
105. DeBenedetti Zunino ME, Schuger C, Lahiri M. High rate of ventricular arrhythmias in women with peripartum cardiomyopathy and implanted cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63. doi: 10.1016/S0735-1097(14)60313-2.
106. Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1331
107. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail.* 2012;18:21
108. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;118:583
109. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787.
110. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:1810.
111. Sims DB, Vink J, Uriel N, et al. A successful pregnancy during mechanical circulatory device support. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1065.
112. Lee W. Clinical management of gravid women with peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18:257.
113. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73:123.
114. Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997; 76:235.

115. Schubiger G, Flury G, Nussberger J. Enalapril for pregnancy-induced hypertension: acute renal failure in a neonate. *Ann Intern Med* 1988;108:215.
116. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACTMED> (Accessed on July 01, 2014).
117. Easterling TR, Carr DB, Brateng D, et al. Treatment of hypertension in pregnancy: effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery, and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2001;98:427.
118. Bayliss H, Churchill D, Beevers M, et al. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for "pharmacological programming" in the first trimester? *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:161.
119. Lydakakis C, Lip GY, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541.
120. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85.
121. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 1999;20:85.
122. Widerhorn J, Rubin JN, Frishman WH, et al. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 1987;5:651.
123. Lees KR, Rubin PC. Treatment of cardiovascular diseases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:358.
124. King CR, Mattioli L, Goertz KK, et al. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with maternal digoxin therapy. *Chest* 1984;85:573.
125. Vink GJ, Moodley J, Philpott RH. Effect of dihydralazine on the fetus in the treatment of maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1980;55:519.
126. Kuzniar J, Skret A, Piela A, et al. Hemodynamic effects of intravenous hydralazine in pregnant women with severe hypertension. *Obstet Gynecol* 1985;66:453.
127. Hall JB, Schmidt GA. Critical illness. In: *Medical Disorders During Pregnancy*, Barron WM, Lindheimer MD (Eds), Mosby Inc, St. Louis 2000. p.240
128. Palmer RF, Lasseter KC. Drug therapy. Sodium nitroprusside. *N Engl J Med* 1975;292:294.

Ipertensione arteriosa in gravidanza e preeclampsia

Francesca Saladini, Natalia Lazzarin, Dario Manfellotto

Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, UOC Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italia

Introduzione

I disordini ipertensivi della gravidanza costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità materna, fetale e neonatale sia nei Paesi avanzati che in quelli in via di sviluppo.¹ L'ipertensione in gravidanza rappresenta, inoltre, la complicanza più comune della gravidanza con un'incidenza che raggiunge il 10% ed è responsabile di circa un quarto dei parti prematuri.¹ Nella maggior parte dei casi l'ipertensione gestazionale si risolve dopo la gravidanza, generalmente entro 42 giorni dal parto. È noto, tuttavia, che in una vasta percentuale di casi l'ipertensione persiste dopo il parto determinando un aumento del rischio di patologie cardiovascolari a distanza nei 10-30 anni successivi al parto.²

Negli ultimi anni molte importanti Società scientifiche internazionali hanno pubblicato linee guida sulla gestione dei disturbi ipertensivi della gravidanza tra cui di grande rilevanza sono le linee guida del 2011 della Società Europea di Cardiologia, le linee guida Inglesi (NICE) del 2013, le linee guida della Società Americana di Ginecologia e Ostetricia del 2013 (ACOG) e le recenti linee guida della International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).³⁻⁶ A fronte di questa imponente mole di pubblicazione non è possibile, tuttavia, evincere una linea di condotta univoca e rimangono, a tutt'oggi, notevoli controversie circa la classificazione, la gestione e la terapia dei disturbi ipertensivi della gravidanza.⁷

Diagnosi

L'inquadramento clinico della paziente con ipertensione in gravidanza rappresenta il cardine fondamentale per la corretta gestione della malattia. Durante la gravidanza si definisce ipertensione la presenza di valori sistolici superiori a 140 mmHg e valori diastolici maggiori di 90 mmHg anche in una sola misurazione. Alcune linee guida raccomandano però che tali valori siano confermati in una serie di misurazioni successive sottolineando l'importanza di una corretta rilevazione dei valori pressori.³ In particolare, per eseguire una corretta misurazione si suggerisce di rimuovere gli indumenti che possano costringere l'arto e mantenere il braccio a livello del cuore. Si consiglia quindi di gonfiare la camera d'aria fino a 20-30 mmHg al di sopra della pressione sistolica che viene rilevata palpando il polso e di sgonfiare il bracciale lentamente. Nel caso in cui, come può accadere nella donna gravida, non si verifichi la scomparsa dei toni di Korotkoff, la pressione diastolica va considerata nella IV fase dei toni.¹ È inoltre raccomandato l'utilizzo di apparecchi validati in donne gravide.^{1,8} Da questo punto di vista lo sfigmomanometro a mercurio rimarrebbe lo strumento di elezione ma questi apparecchi non sono ormai più disponibili. Le Società scientifiche consigliano, dunque di utilizzare apparecchi che sono stati testati durante la gravidanza.⁹

Tra gli strumenti utilizzabili nel percorso diagnostico dell'ipertensione gestazionale il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM) rappresenta un presidio di grande utilità. Attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore è possibile svelare forme di ipertensione da camice bianco ma anche riconoscere precocemente pazienti a rischio aumentato, identificando l'ipertensione caratterizzata da una preponderante componente notturna.⁸⁻¹⁰ È noto che tale forma di ipertensione gestazionale si correla con un aumentato rischio di complicanze materno-fetali e sia presente in misura maggiore nelle donne che svilupperanno la preeclampsia rispetto a quelle con ipertensione gestazionale non complicata.^{1,8,9} Per quanto riguarda i valori di riferimento ottenuti con il monitoraggio ambulatoriale da utilizzare in gravidanza la Società Europea dell'ipertensione arteriosa ha proposto valori pressori di normalità delle 24 ore, diurni

Corrispondente: Francesca Saladini, Dipartimento Discipline Mediche, Centro Ipertensione arteriosa e gestazionale, UOC Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma, Italia.
E-mail: saladinifrancesca@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright F. Saladini et al., 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):30-35

e notturni nella diverse settimane di gravidanza. Tali valori di riferimento sono riportati nella Tabella 1.^{5,8}

È necessario, infine, non tralasciare la possibilità che anche l'ipertensione in gravidanza possa essere una forma di ipertensione secondaria, renale o endocrina.¹¹

Classificazione

In gravidanza si parla di ipertensione in presenza di una pressione sistolica superiore a 140 mmHg ed una pressione diastolica maggiore di 90 mmHg.¹² Diverse linee guida suggeriscono di distinguere forme di ipertensione gestazionale diverse in base ai valori pressori. In particolare le linee guida europee suggeriscono di considerare due forme di ipertensione gestazionale una moderata, caratterizzata da valori pressori di 140-159/90-109 mmHg ed una grave in presenza di valori pressori superiori a 160/110 mmHg.¹ Le linee guida inglesi invece, prevedono una classificazione dell'ipertensione gestazionale in tre gradi: lieve 140-149/90-99 mmHg, moderata 150-159/100-109, grave $\geq 160/110$ mmHg.³

La patologia ipertensiva in gravidanza viene comunemente divisa in diversi sottogruppi la definizione dei quali presenta notevoli differenze nelle diverse linee guida.

La più recente revisione delle linee guida della ISSHP, pubblicata nel 2014, propone di suddividere l'ipertensione gestazionale nei quattro gruppi riportati nella Tabella 2.⁶

Ipertensione cronica o preesistente alla gravidanza

L'ipertensione preesistente interessa l'1-5% delle gravidanze. Si definisce preesistente l'ipertensione diagnosticata prima della gravidanza o evidenziata entro le prime 20 settimane di gestazione. Talvolta,

donne con ipertensione cronica vengono erroneamente considerate come affette da ipertensione gestazionale per la presenza, nel primo trimestre, di valori pressori normali secondari al fisiologico abbassamento pressorio che caratterizza il primo trimestre.^{1,3-6}

Ipertensione gestazionale

Si parla di ipertensione gestazionale quando l'aumento della pressione compare dopo la 20^o settimana di gravidanza. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione gestazionale ha un decorso benigno con normalizzazione dei valori pressori dopo il parto. L'ipertensione gestazionale complica il 6-7% delle gravidanze.^{1,3-6}

Preeclampsia

La preeclampsia è una sindrome correlata alla gravidanza, presenta un'incidenza del 3-5% e si associa ad un numero significativo di complicanze materne, fetali e neonatali. La preeclampsia, se non correttamente diagnostica e trattata, espone la madre a complicanze gravi, potenzialmente mortali, quali l'eclampsia, la rottura del fegato, l'ictus, l'edema polmonare e l'insufficienza renale e si associa ad un aumentato rischio di complicanze fetali, come il ritardo di crescita intrauterino e la nascita prematura. Inoltre, il parto pretermine che spesso si associa a questa condizione determina nel neonato un aumentato rischio di displasia broncopolmonare e paralisi cerebrale.^{6,12} Va infine sottolineato che la preeclampsia è causa, nel postpartum, di un significativo peggioramento della qualità della vita materna con conseguente aumento del rischio di depressione postpartum.

Classicamente la preeclampsia viene definita come la presenza di ipertensione e proteinuria (>300 mg nelle 24 ore).^{1,3-5}

Tabella 1. Valori pressori medi ottenuti col monitoraggio ambulatorio nelle diverse settimane di gravidanza.

Settimane	Pressione delle 24 ore				Pressione notturna			
	9-17	18-22	26-30	31-40	9-17	18-22	26-30	31-40
PAS mmHg	101-110	96-127	97-133	103-136	93-109	88-120	87-125	85-131
PAD mmHg	60-71	56-78	56-84	57-85	50-64	46-68	46-76	47-77

Tabella 2. Criteri classificativi secondo la ISSHP.

Ipertensione cronica, preesistente alla gravidanza

Ipertensione gestazionale

Preeclampsia insorta *de novo* o sovrapposta ad ipertensione cronica

White coat hypertension (ipertensione da camice bianco in gravidanza)

Nel 2014, tuttavia, la ISSHP ha modificato i criteri diagnostici della preeclampsia suggerendo di definirla come la presenza di ipertensione associata a proteinuria significativa o ad altre disfunzioni d'organo, come insufficienza epatica o renale, complicanze ematologiche o neurologiche, insufficienza placentare o ritardo di crescita intrauterino (Tabella 3).⁶

Risulta quindi evidente che utilizzando questa nuova classificazione la proteinuria non sarebbe considerata più un elemento essenziale per la definizione della malattia,^{6,13-15} anche se tale affermazione è ancora molto criticata e discussa in ambito internistico e nefrologico.

Per tale motivo la ISSHP propone di distinguere due forme di preeclampsia, con proteinuria e senza proteinuria. È stato dimostrato che il grado di proteinuria non determina una stratificazione del rischio di una evoluzione sfavorevole della malattia l'importante è la presenza o l'assenza di proteinuria. Circa questa ultima condizione studi recenti suggeriscono, inoltre, l'esistenza di proteinuria gestazionale definita come l'insorgenza di proteinuria in gravidanza senza altre caratteristiche evidenti di preeclampsia o malattia renale. Non è chiaro, tuttavia quanto questa condizione possa condizionare l'esito della gravidanza. La ISSHP suggerisce che la proteinuria gestazionale possa rappresentare sia un evento legato alle modificazioni dello stato gravidico che persiste durante la gravidanza senza evolvere in preeclampsia e scompare dopo il parto, sia un segno precoce di preeclampsia. Per tale motivo viene comunque raccomandato che per queste pazienti venga istituito un programma di stretto controllo clinico e di laboratorio.⁶ Va sottolineato, comunque, come in questo documento ISSHP sia raccomandato di non considerare né la presenza di iperuricemia, né il livello della proteinuria di per se stessi come una indicazione al parto.

In presenza di ipertensione preesistente alla gravidanza, la ISSHP sconsiglia la diagnosi di preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica sulla base di un aumento della sola pressione arteriosa. In questi casi appare più corretto parlare di preeclampsia in presenza di almeno uno degli elementi già elencati. La diagnosi può essere più complessa in presenza di ipertensione cronica e patologia renale preesistente alla gravidanza quali la riduzione del filtrato glomerulare e la proteinuria. In tali casi la diagnosi di preeclampsia si pone qualora com-

paia un altro elemento come un danno epatico, la trombocitopenia o una sintomatologia neurologica.

White coat hypertension

(ipertensione da camice bianco in gravidanza)

È noto che un quarto dei pazienti durante una visita ambulatoriale mostra valori pressori erroneamente elevati. Tale condizione viene indicata come *White coat hypertension*. La diagnosi differenziale con l'ipertensione essenziale si può ottenere effettuando diverse misurazioni della pressione arteriosa o effettuando la rilevazione delle pressione arteriosa delle 24 ore. L'utilizzo di questa metodica permette di escludere casi in cui il trattamento ipertensivo non sia necessario. Non ci sono evidenze sufficienti tuttavia per stabilire quale sia la prognosi in queste pazienti. Alcuni studi sembrano infatti suggerire che in queste pazienti vi sia comunque un rischio aumentato di sviluppare la preeclampsia.

Trattamento

Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antipertensivo né sugli obiettivi da raggiungere. Non ci sono inoltre dimostrazioni che la normalizzazione dei valori pressori elimini i rischi di comparsa e/o di evoluzione della preeclampsia e alcuni studi suggeriscono persino che i farmaci antipertensivi potrebbero compromettere la crescita fetale modificando la perfusione placentare.^{16,17} Per tali motivi esistono notevoli discrepanze nelle indicazioni proposte dalle diverse linee guida. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia e di Ipertensione Arteriosa suggeriscono di non intraprendere il trattamento farmacologico in caso di ipertensione lieve-moderata (140-160/90-109 mmHg) in assenza di proteinuria o di altri segni di danno d'organo.¹ Anche le linee guida ACOG suggeriscono di iniziare il trattamento farmacologico in presenza di valori sistolici di 160 mmHg e valori diastolici di 105 mmHg.⁴

È inoltre interessante segnalare un recente studio randomizzato che sembra dimostrare che non vi siano differenze significative, in termini di esiti avversi fetali

Tabella 3. Criteri diagnostici della preeclampsia secondo la ISSHP.6

Proteinuria: >300 mg nelle 24 ore o almeno 1 g/L [2+]

Danno d'organo materno:

Insufficienza renale: creatinina > 2,3 mg/dL

Danno epatico: transaminasi elevate, almeno due volte i valori normali, dolore al quadrante superiore destro o epigastrio

Complicanze neurologiche: eclampsia, alterazione dello stato mentale, cecità, ictus, iperreflessia accompagnata da cloni, grave cefalea con iperreflessia, scotomi

Complicanze ematologiche: trombocitopenia (<150.000 /dL, CID, emolisi)

Disfunzione placentare: riduzione accrescimento fetale

e neonatali in donne sottoposte ad un più rigido controllo dei valori pressori rispetto a donne con un minor controllo dei valori pressori. In questo stesso studio tuttavia viene evidenziato come il minor controllo dei valori pressori si associ ad un aumentato rischio di ipertensione materna grave.¹⁸

Non c'è consenso neppure riguardo la strategia terapeutica di elezione. Per quando riguarda l'approccio non farmacologico l'analisi della letteratura dimostra che nessuna delle strategie sinora utilizzate si associa a benefici significativi. In particolare, è ormai noto che approcci quali la riduzione di peso o il controllo dell'apporto di sodio, efficaci nel ridurre la pressione al di fuori della gravidanza, in presenza di ipertensione gestazionale risultano privi di effetti antiipertensivi ed il loro utilizzo viene persino sconsigliato. Anche per altre strategie come la somministrazione di calcio, magnesio e agenti antiossidanti, ampi studi clinici hanno dimostrato che nessuno di questi trattamenti è efficace sia sul piano della prevenzione che su quello terapeutico.^{19,20}

Tra i farmaci antipertensivi l'alfametildopa è stato il primo utilizzato in gravidanza ed è stato a lungo considerato il farmaco di scelta, non perché sia migliore ma perché il più studiato e sicuro. La sicurezza dell'alfametildopa è stata confermata da studi di follow-up condotti su bambini nati da donne trattate con questo farmaco durante la gravidanza. Tuttavia, l'efficacia terapeutica è modesta ed il controllo pressorio si ottiene con dosaggi elevati.

Una recente revisione Cochrane della letteratura che includeva 22 trials e 1732 donne ha infatti dimostrato che, rispetto ai farmaci antipertensivi più utilizzati in gravidanza quali i calcioantagonisti e beta-bloccanti, l'alfametildopa presenta la minore efficacia nella prevenzione dell'ipertensione grave.^{19,21} I calcioantagonisti, in particolare la Nifedipina, rappresentano per molti

la classe di farmaci di prima scelta nella terapia dell'ipertensione gestazionale.²² La nifedipina induce una importante vasodilatazione periferica con riduzione delle resistenze e del lavoro cardiaco. Il farmaco, inoltre, agisce rapidamente e può essere utilizzato per lunghi periodi per il trattamento dell'ipertensione gestazionale. È sicuro per la madre ed il feto e si associa a modesti effetti collaterali materni quali tachicardia ed edemi alle estremità. È stato inoltre dimostrato che non determina modificazioni a livello del flusso ombelicale fetale suggerendo che non influenzi la perfusione placentare. Diversi recenti ampi studi hanno dimostrato che la somministrazione di questi farmaci in gravidanza non si correla ad una aumentata incidenza di eventi malformativi fetali. Alcuni, tuttavia, segnalano un aumentato rischio di convulsioni neonatali. Questo ultimo evento sembra, tuttavia, correlato all'ipocalcemia neonatale secondaria al trattamento.

I betabloccanti, soprattutto il Labetalolo, sono considerati da alcuni autori i farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipertensione in gravidanza. Sono stati tuttavia pubblicati diversi lavori che a fronte dell'assenza in un aumento di malformazioni fetali, dimostrano un aumento dell'incidenza di bambini con ritardo di crescita intrauterino.²¹⁻²³ ACE inibitori e Sartani infine sono controindicati in gravidanza poiché l'assunzione di questi farmaci sembra correlarsi con una maggiore incidenza di aborti, morte intrauterina, ridotto accrescimento fetale, danno renale fetale, persistenza del dotto arterioso e ipotensione neonatale.

Risulta quindi evidente la difficoltà nel fornire indicazioni circa la linea di condotta ottimale per la gestione dei disturbi ipertensivi della gravidanza. Da questo punto di vista può essere utile tenere in considerazione le raccomandazioni della ISSHP riassunte nella Tabella 4.

Tabella 4. Indicazioni della ISSHP nella gestione della paziente con preeclampsia.⁶

1. Le donne con preeclampsia dovrebbero essere ricoverate o seguite in regime ambulatoriale solo in centri specializzati.
2. La valutazione clinica delle donne con preeclampsia dovrebbe includere la misurazione della pulsossimetria, ove possibile.
3. La rilevazione dei parametri ematochimici dovrebbe essere effettuata almeno due volte a settimana o in presenza di un cambiamento clinico. La valutazione dell'acido urico, benché controversa, dovrebbe essere inclusa, ma non utilizzata per valutare l'indicazione all'espletamento del parto.
4. La terapia antipertensiva va istituita urgentemente con valori superiori a 160-170/110 mmHg. I farmaci di prima scelta nell'emergenza sono la nifedipina, il labetalolo e l'idralazina. Nella gestione a lungo termine la metildopa e la nifedipina rimangono i farmaci più comunemente utilizzati. Gli ACE-inibitori dovrebbero essere evitati.
5. Non c'è accordo su quali siano i valori pressori ottimali. ISSHP ritiene che i dati esistenti non permettano di dare indicazioni certe. Le linee guida canadesi raccomandano di ottenere valori al di sotto di 130-155/90-105 mmHg in assenza di condizioni di comorbidità e le linee guida NICE consigliano di mantenere la pressione sistolica al di sotto di 150mmHg e la pressione diastolica tra 80 e 100 mmHg. La ISSHP ritiene che sia importante mantenere la pressione arteriosa sistolica superiore a 110 mmHg e la pressione diastolica sopra 80 mmHg al fine di evitare una ridotta perfusione placentare.
6. Ci sono evidenze sufficienti circa l'utilità del solfato di magnesio nella prevenzione dell'eclampsia.
7. La ISSHP ritiene che la preeclampsia lieve e la preeclampsia grave debbano essere trattate con la stessa attenzione.

Effetti a lungo termine dell'ipertensione gestazionale

Dopo il parto vi è indicazione a misurare la pressione arteriosa, quotidianamente nei primi 2 giorni post-parto, almeno una volta tra il 3 e il 5 giorno post-parto, se invece viene cambiata la terapia come da indicazione clinica.² Inizialmente vi è indicazione a continuare lo stesso trattamento che può essere ridotto se la pressione scende al di sotto 140/90 mmHg e va sicuramente ridotto se scende sotto 130/80 mmHg. Viceversa se la donna con ipertensione gestazionale non assumeva trattamento, ma dopo il parto viene riscontrata una pressione >149/99 mmHg, vi è indicazione a iniziare trattamento (NICE). Durante l'allattamento sono controindicati i diuretici, non presenta controindicazioni l'uso di labetalolo, nifedipina, enalapril, captopril, atenololo, metoprololo, mentre non ci sono profili di sicurezza sufficienti per le seguenti molecole: ARBs, amlodipina, altri ACE-I eccetto enalapril e captopril. Le donne che hanno sperimentato un'ipertensione gravidica sono a rischio aumentato di sviluppare ipertensione in una gravidanza successiva tanto maggiore quanto più precoce è stata l'insorgenza dell'ipertensione alla precedente.¹ Inoltre le donne con gravidanza complicata da ipertensione gestazionale presentano un rischio aumentato di ictus, malattia ischemica, tromboembolismo venoso. L'ipertensione gravidica diventa quindi un fattore di rischio cardiovascolare.^{1,24}

Bibliografia

1. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Jung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147-3197.
2. Hermes W, Tamsma JT, Grootendorst DC, Franx A, van der Post J, van Pampus MG, Bloemenkamp KW, Porath M, Mol BW, de Groot CJ. Cardiovascular risk estimation in women with a history of hypertensive pregnancy disorders at term: a longitudinal follow-up study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, 13:126.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. guidance nice.org.uk/cg107. London: NICE, 2013.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
5. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1): IX-XIV.
6. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 97-104.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-35.
8. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731-68.
9. Nouwen E, Snijder M, van Montfrans G, Wolf H. Validation of the Omron M7 and Microlife 3BTO-A blood pressure measuring devices in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31: 131-39.
10. Booker C, Dodson W, Kunselman AR, Repke J, Legro R. Twenty-four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitor Heart Rate: A Potential Marker for Gestational Hypertension in at-Risk Women. *Am J Perinatol.* 2012 May; 29(5): 339-346.
11. Casey Berry, Mohamed G Atta. Hypertensive disorders in pregnancy *World J Nephrol* 2016 September 6; 5(5): 418-428.
12. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357:131-135.
13. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1):44-7.
14. Ben W J Mol, Claire T Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmeyr Pre-eclampsia. *The Lancet* 2015
15. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre- eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26(2):295-302.
16. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E,

- Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17
17. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(12):1635-1642.
 18. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):407-17. doi: 10.1056/NEJMoa1404595.
 19. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD002252
 20. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7): CD001449 Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy K, et al. The Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) randomised controlled trial – are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG* 2015. doi: 10.1111/1471-0528.13568.
 21. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; DOI: 10.1111/1471-0528.13463.
 22. Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, et al. b-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG* 2014;121:1090–6.
 23. Lei Q1, Zhou X1, Zhou YH1, Mai CY1, Hou MM1, Lv LJ1, Duan DM1, Wen JY1, Lin XH1, Wang PP1, Ling XB1, Li YM2, Niu JM2. Prehypertension During Normotensive Pregnancy and Postpartum Clustering of Cardiometabolic Risk Factors: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):455-63.

Trombocitopenia in gravidanza

Rosalba Mestroni,¹ Antonio Civardi²

¹SOC di Medicina Interna, Ospedale di Palmanova-Latisana, Palmanova (UD), AAS2 Bassa Friulana - Isontina; ²Hospice di Borgonovo Val Tidone (PC), ASP Azalea, Italy

Introduzione

La trombocitopenia, definita come una conta piastrinica $<150 \times 10^9/L$, è seconda solo all'anemia come disordine ematologico più frequentemente riscontrato in gravidanza.¹ Dai dati della letteratura che prendevano in esame oltre 26.000 donne gravide la prevalenza di piastrinopenia al termine della gestazione è stimata tra 6,6% e il 11,6%.²⁻⁴ Tuttavia, una conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$, come definita dall'International Working Group,⁵ viene riscontrata solo nell'1% delle donne in gravidanza. La piastrinopenia gestazionale, del tutto benigna, nella quale raramente la conta piastrinica scende al di sotto delle $80 \times 10^9/L$ piastrine, va distinta dalla piastrinopenia immune primaria (ITP), da piastrinopenie secondarie non specifiche della gravidanza, e da alcune piastrinopenie specifiche della gravidanza quali quelle che si osservano nella pre-eclampsia, nella sindrome HELLP (*hemolysis, elevated liver function tests and low platelets*) e nell'insufficienza grassa acuta del fegato AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*). La maggior parte dei report disponibili in letteratura si basano su studi osservazionali, che o esaminano i dati epidemiologici disponibili o quelli relativi ad un unico approccio terapeutico. Studi randomizzati, tuttavia, sono in gran parte assenti. Le raccomandazioni delle Società Scientifiche che abbiamo preso in esame sono quelle dell'ASH (American Society of Hematology 2013)⁶ e le linee guida dell'Associazione Italiana Pre Eclampsia (2013).⁷ Non vi sono ad oggi linee guida della Società Italiana di Ematologia, ma solo raccomandazioni di singoli esperti.

Conta piastrinica in gravidanza normale

Molti lavori descrivono come non vi siano alterazioni significative nella conta piastrinica in una gra-

vidanza fisiologica;⁸⁻¹² essa può essere leggermente inferiore nelle gravidanze gemellari rispetto a quelle singole, a causa di un notevole incremento della produzione di trombina.¹³

Trombocitopenia gestazionale

Il riscontro occasionale di piastrinopenia in gravidanza viene definito dai seguenti 5 criteri:¹⁴ i) piastrinopenia lieve nei 2/3 dei casi con piastrine pari a $130-150.000 \times 10^9/L$ ed asintomatica;¹⁵ ii) anamnesi negativa per piastrinopenia (eccetto durante una precedente gravidanza); iii) comparsa tardiva durante la gravidanza; iv) nessuna associazione con la piastrinopenia fetale; v) risoluzione spontanea entro sei settimane dopo il parto.

È spesso una diagnosi di esclusione ed in letteratura viene considerato un cut off di $50-80.000 \times 10^9/L$ per eseguire ulteriori accertamenti.¹⁶

Visto quanto detto, la trombocitopenia gestazionale è una condizione benigna che non deve costituire cambiamenti nella routine ostetrica.^{14,17-19}

Si raccomanda una conta piastrinica di almeno $50-80 \times 10^9/L$ per poter inserire un catetere epidurale in caso sia desiderata un'anestesia per il parto per questa via.²⁰⁻²⁴

Dai dati della letteratura non vi è associazione rilevante con il rischio di emorragia intracranica nel neonato.²

Non vi sono evidenze sufficienti sul timing della conta piastrinica, nella piastrinopenia gestazionale. L'indicazione degli esperti è quella di effettuare un emocromo ad ogni visita programmata e dopo il parto ogni 1-3 mesi fino a verificata risoluzione della stessa.¹⁶

Esami diagnostici

Indicati⁶ sono la conta dei reticolociti sierici, l'esecuzione delle prove emogeniche complete con fibrinogeno e D-dimero, degli indici di funzionalità epatica (bilirubina totale e diretta ed indici di citonecrosi epatica), Sono, altresì, suggeriti lo screening virale (HIV, sierologie per epatite da virus C e B ed *Helicobacter pylori*).

La visione dello striscio di sangue periferico rimane la procedura diagnostica principale, che permette subito, innanzitutto, di escludere una piastrinopenia spuria dettata dalla presenza di aggregati piastrinici. In caso di

Corrispondente: Rosalba Maestroni, SOC di Medicina Interna, Ospedale di Palmanova-Latisana, via Natisone 56, Frazione Jalmicco, Palmanova, (UD), AAS2 Bassa Friulana - Isontina
E-mail: albames76@hotmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright R. Mestroni e A. Civardi, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):36-40

piastrinopenia vera la documentazione di schistociti deve porre il sospetto di una porpora trombotica trombocitopenica, di una sindrome uremico-emolitica e/o della coagulazione intravascolare disseminata.

La presenza di cellule blastiche e/o di precursori della serie rossa può essere la spia di una patologia primitiva midollare sottostante con indicazione ad eseguire, solo in questo caso un esame citologico/istologico midollare. Il riscontro di linfociti atipici, unitamente alla clinica ed all'obiettività può orientare verso una forma secondaria ad una infezione virale.

La piastrinopenia isolata può essere, però, espressione di molteplici condizioni: ITP, infezioni virali da virus C e B, da *H. pylorii*, indotta da eparina etc.

Tra i test da eseguirsi se clinicamente indicato, secondo le linee guida dell'ASH, vi sono: la determinazione degli anticorpi antifosfolipidi e del lupus anticoagulans, lo studio dell'autoimmunità (anticorpi anti nucleo), lo studio della funzionalità tiroidea, la determinazione delle immunoglobuline sieriche, che va riservata in pazienti che hanno storia di frequenti infezioni, la ricerca del Von Willebrand factor, che va inclusa nella diagnosi differenziale in donne con piastrinopenia e storia familiare e/o personale di anomalie sanguinamenti.

Ricordiamo che, come nelle pazienti non gravide, la ricerca degli anticorpi anti piastrine test diretto ed indiretto non è né sensibile né specifica per ITP e tantomeno predittiva di una piastrinopenia neonatale e pertanto non ne è indicata l'esecuzione.^{25,26}

Trombocitemia immune primaria

L'ITP è la seconda causa, pari all'1-4%, di piastrinopenia isolata in gestazione, con manifestazioni che possono avvenire ad ogni età gestazionale. Va distinta dalla piastrinopenia gestazionale; diagnosi differenziale non sempre semplice se non vi è storia personale e/o familiare di piastrinopenia immune e se la conta piastrinica prima della gravidanza era normale. Un calo progressivo della conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$ nel corso della gestazione è maggiormente suggestivo di una ITP. Nella diagnosi differenziale vanno ricordate le piastrinopenie secondarie non specifiche della gravidanza e le piastrinopenie specifiche della gravidanza quali quelle che si osservano nella pre-eclampsia, nella sindrome HELLP e nella insufficienza grassa acuta del fegato. Gli anticorpi anti-piastrine attraversano la placenta e possono, pertanto, indurre piastrinopenia nel feto. Dall'analisi di grandi casistiche il rischio di severa trombocitemia $<50 \times 10^9/L$ nel neonato è pari al 10-15%,^{6,14,27-30} mentre conte $<20 \times 10^9/L$ si possono riscontrare nel 4% circa dei neonati. Lo scopo della terapia è quello di prevenire i sanguinamenti nella madre, e un trattamento non è generalmente richiesto nella gestante asintomatica in presenza di conte piastriniche $\geq 30 \times 10^9/L$ fino alla 36° settimana o prima se il parto è ritenuto imminente.⁶ Si suggerisce una conta piastrinica

di almeno $50 \times 10^9/L$ qualora si preveda di procedere a un parto cesareo, conta che andrà mantenuta durante le ultime settimane di gravidanza se il parto cesareo non risultasse programmabile. I trattamenti di prima linea che si ritengono sicuri includono i corticosteroidi, in particolare il prednisone ed il prednisolone. Infatti, a causa dell'incapacità del feto di convertire il prednisone in prednisolone (metabolita attivo del prednisone), e della capacità della placenta di inattivare attraverso la 11-beta-idrossilasi il prednisolone, sia il prednisolone che il prednisone sono i farmaci di prima scelta nella donna gravida che richieda terapia corticosteroidica. I corticosteroidi non inducono malformazioni congenite ed è dubbio un loro effetto favorente la poliabortività. Possibili effetti avversi sono rappresentati dalle infezioni perinatali e dalla insufficienza surrenalica nel neonato.³¹ Vengono consigliate dosi di partenza di prednisone di 0.25-0.5 mg/kg/die,⁶ anche per evitare particolari tossicità quali l'osteoporosi, l'ipertensione, il diabete e i disturbi psichiatrici, più frequenti in gravidanza. Inoltre è importante ricordare che i corticosteroidi non passano nel latte materno se non a concentrazioni prive di ogni effetto biologico, per cui non esiste alcuna controindicazione all'allattamento nella donna che li assume.³² Anche le Ig per via endovenosa vengono impiegate in gestazione, soprattutto quando è necessario far salire rapidamente la conta piastrinica, alla dose iniziale di 1 grammo/kg. Non vi è, però, evidenza che né la somministrazione materna di prednisone né Ig vena incrementi la conta piastrinica fetale.³³⁻³⁵ Ricordiamo che la splenectomia per via laparoscopica, in caso di mancata risposta al trattamento di prima linea, è pericolosa nel primo trimestre per aumento dell'incidenza di aborto o di morte intrauterina fetale e che nel terzo trimestre può risultare tecnicamente difficile per l'aumento di volume uterino. Vi sono esperienze di impiego di anticorpi monoclonali anti CD20 (rituximab) in caso di fallimento terapeutico, ma per ora non vi sono indicazioni sufficienti di sicurezza ed efficacia al suo impiego in gestazione. Sono, ad oggi, parimenti, controindicati gli agonisti del recettore della trombopoietina (romiplostim, eltrombopag) in quanto l'assenza di effetti teratogeni non è dimostrata. Sono sconsigliate la cordocentesi o il prelievo dallo scalpo fetale, non utili ma anzi potenzialmente pericolose, al fine di predire la conta piastrinica nel neonato.⁶ Vi è unanime consenso al procedere del parto cesareo soltanto se vi è un'indicazione ostetrica indipendente dall'ITP materna, essendo il rischio di emorragia intracranica nel neonato $\leq 1,5\%$ e di mortalità $<1\%$.^{6,16,29} Si consiglia il monitoraggio della conta piastrinica nel neonato, nel cordone ombelicale al momento della nascita e poi per almeno 5 giorni su sangue venoso. Il nadir della conta piastrinica avviene, infatti, generalmente attorno al 2-5° giorno dopo il parto con risalita attorno al 7° giorno. Nei casi con piastrinopenia è prescritta l'ultrasonografia transcranica per escludere un'emorragia intracranica. Va ricordato che le donne affette da ITP hanno un elevato rischio di tromboemboli-

smo venoso, e che, pertanto, è indicato pensare alla profilassi nel puerperio.⁶

Pre eclampsia, *HELLP syndrome* ed AFLP

La pre eclampsia viene definita come la comparsa di pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg che compare dopo la 20^a settimana di gestazione in una donna precedentemente normotesa e di proteinuria $>0,3$ g di proteine nelle 24 ore.^{36,37}

L'incidenza stimata è del 5-10% delle gravide, con maggior rischio nelle nullipare sotto i 20 anni.^{2,37} Insorge tipicamente nel II e III trimestre o anche nel post partum. La piastrinopenia si osserva fino nel 50% delle gravidanze complicate da pre eclampsia ed è un criterio di severità della stessa e può precedere l'insorgere della pre eclampsia.

La sindrome HELPP spesso compare associata alla pre eclampsia o all'eclampsia. Nel 15% di casi non è associata ad ipertensione. Nel 70-80% compare durante la gravidanza e tra questi nel 70% dei casi insorge tra la 27^a sett. e la 37^a sett. e nel 20-30% dei casi si manifesta nel post-partum.

Viene generalmente definita secondo i criteri di SIBAI 1993^{38,39} ovvero presenza di schistociti, LDH >600 U/L, bilirubina $>1,2$ mg/dL, incremento delle transaminasi con AST >70 U/L e piastrinopenia $<100 \times 10^9/L$.

Nella sdr HELPP o nelle forme severe di pre eclampsia la piastrinopenia e l'anemia emolitica microangiopatica possono produrre danno d'organo che mima un disordine tipo la porpora trombotica trombocitopenica e ne diviene indistinguibile da essa. Solitamente in tali pazienti un aiuto nella diagnosi differenziale viene dato dall'assenza di severi segni neurologici, dall'assenza di un quadro di coagulazione intravascolare disseminata in presenza di alterazioni ematologiche che si mantengono per tre giorni dopo il parto, anche se questo intervallo di tempo non è confermato da evidenze scientifiche.⁴⁰

L'AFLP⁴¹ è una condizione rara con incidenza stimata $<0,01\%$ ma contraddistinta da mortalità elevata (circa 10%). Si caratterizza per un'insufficienza epatica acuta con aumento degli enzimi epatici e della bilirubina diretta con associate ipoglicemia severa e coagulopatia severa (nell'80% dei casi la piastrinopenia è severa). Clinicamente si manifesta con dolore addominale all'ipocondrio di destra, ittero, nausea e/o vomito ed encefalopatia epatica.

Tipica è l'insorgenza nel III trimestre, anche se alcuni casi sono descritti nelle 72 h post partum.

Per quanto riguarda la *gestione ostetrica* della pre eclampsia, della sdr HELPP e dell'AFLP le linee guida dell'ASH⁶ raccomandano: in primis il parto se la gestazione è ≥ 34 settimane. Il trattamento steroideo (per favorire la maturità polmonare fetale) viene consigliato con desametasone alla dose di 10 mg/die nei

2-4 giorni pre parto e nei 2 giorni post parto solo se la conta piastrinica è $<50 \times 10^9/L$. Se, invece, la gravidanza è ≤ 34 settimane e le condizioni materne e fetali sono rassicuranti, viene suggerito l'impiego della terapia steroidea, con le modalità di cui sopra e l'espletazione del parto in 48 ore. Vengono consigliati, altresì, magnesio per prevenire le contrazioni e terapia anti ipertensiva. Per quanto concerne la *gestione ematologica* viene raccomandata la terapia steroidea, il supporto trasfusionale ed il plasma exchange se la trombocitopenia, l'emolisi e la funzione renale continuano a peggiorare dopo 48-72 ore dal parto.

Porpora trombotica trombocitopenica

Le microangiopatie trombotiche, definite da Symmers nel 1852⁴² come *histopathological entity of several disorders*, sono causate all'esame istologico dalla presenza di fibrina e/o di trombi piastrinici occludenti la circolazione dei piccoli vasi di vari organi. Si accomunano per la presenza di caratteristiche cliniche comuni: l'anemia emolitica microangiopatica con presenza di schistociti allo striscio di sangue periferico, la trombocitopenia ed un variabile danno d'organo.⁴³

L'insorgenza durante la gravidanza è stimata pari allo 0.01% ed il timing del suo sviluppo può essere variabile anche se in uno studio su 166 gravidanze complicate da porpora trombotica trombocitopenia l'insorgenza mediana era attorno alle 23-24 settimane.⁴⁴ Essa può verificarsi anche nel puerperio.⁴⁵ Clinicamente può essere difficile la diagnosi differenziale con la pre eclampsia o con la sdr HELPP. La presenza di severe alterazioni neurologiche o di danno renale acuto possono supportare la diagnosi di TTP. La diagnosi di laboratorio prevede il riscontro di anemia con indici di emolisi (aumento della bilirubina, dell'LDH, della creatinina), di piastrinopenia, di test di coagulazione normali (per la diagnosi differenziale con la coagulazione intravascolare disseminata), la visione dello striscio di sangue periferico con la documentazione della presenza degli schistociti e la determinazione dell'attività dell'ADAMTS 13. La ricerca di inibitori (anticorpi anti ADAMTS 13) viene effettuata se l'attività è inferiore al 10%. La diagnosi iniziale di TTP viene posta sul riscontro di anemia emolitica microangiopatica e piastrinopenia, in assenza di altre cause che ne motivino la presenza, in un contesto clinico coerente. Ricordiamo che le linee guida internazionali pongono, comunque, indicazione chiara al trattamento d'urgenza della TTP, che deve essere effettuato con il plasma Exchange, anche in assenza del risultato di laboratorio relativo all'attività dell'ADAMTS 13.

La TTP in gravidanza può essere fatale e, quindi, sono fondamentali una diagnosi precoce, un adeguato monitoraggio ed il tempestivo avvio della terapia.

Il trattamento d'elezione nella TTP acquisita in gravidanza è il *plasma exchange*, parimenti alle donne

non gravide. Qualora la diagnosi non sia chiara, il quadro clinico sia severo e vi sia rischio di vita per la madre ed il bambino è indicato il parto. Se, invece, vi è risposta al trattamento va proseguita la gravidanza.

Altre cause di piastrinopenia

Vanno, poi, ricordate altre cause seppur meno frequenti di piastrinopenia in gravidanza. La piastrinopenia può essere dovuta all'assunzione costante o intermittente di farmaci prescritti o assunti spontaneamente o altresì di prodotti erboristici. Può insorgere in ogni periodo della gestazione e l'anamnesi in questo caso è fondamentale. Consigliata è la sospensione del medicamento. Solitamente la piastrinopenia è reversibile nei 7 giorni seguenti.

Vi è la piastrinopenia dovuta all'assunzione di eparina. L'incidenza è rara pari all'1%. Anche qui l'anamnesi positiva per lo sviluppo di piastrinopenia dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco nei 5-10 giorni precedenti è di grande aiuto. Solitamente sono presenti trombosi arteriose e/o venose. Laboristicamente si caratterizza per la presenza di anticorpi anti piastrine indotti dall'eparina e da una moderata riduzione della conta piastrinica o da una riduzione inferiore al 50% della conta basale.

Va tenuta in considerazione anche la piastrinopenia legata alla sindrome da anticorpi anti fosfolipidi. L'incidenza è pari all'1%. Può insorgere in ogni periodo della gestazione. Possono essere presenti trombosi arteriose e/o venose. La diagnosi viene posta con 1 criterio clinico ed 1 laboratoristico. I criteri clinici sono: presenza di piastrinopenia, di un precedente aborto (≥ 3 aborti < 10 sett. o ≥ 1 aborti ≥ 10 sett.) o di un precedente parto < 34 sett. per pre eclampsia o insufficienza placentare e presenza di trombosi arteriose e/o venose. I criteri di laboratorio sono dettati dalla presenza persistente di: lupus anti coagulant, anticorpi anti cardiolipina e anticorpi anti $\beta 2$ glicoproteina 1.

Conclusioni

Come abbiamo visto non esistono linee guida italiane, ma solo internazionali, in particolar modo, abbiamo fatto riferimento a quelle dell'ASH del 2013 ed a raccomandazioni di singoli esperti.

In sintesi possiamo affermare che fisiologicamente vi può essere una riduzione della conta piastrinica, con prevalenza al termine della gravidanza, di solito lieve ed asintomatica.

Di fronte ad una gravida con riscontro di trombocitopenia in anamnesi dobbiamo verificare la presenza di una eventuale pre esistente o precedente piastrinopenia, di una familiarità per la stessa o di un calo delle piastrine in una precedente gestazione. Obiettivamente va dato particolare rilievo ad una valutazione attenta della pressione arteriosa, della comparsa di edemi declivi e/o di una sindrome emorragica muco cutanea. Vanno, poi,

considerati sia l'accrescimento fetale che l'andamento ostetrico della gestazione stessa. Gli esami di laboratorio suggeriti dalle linee guida ASH in primis sono l'emocromo con formula leucocitaria, lo striscio di sangue periferico, la determinazione dei reticolociti, lo studio della funzione epatica e ricordiamo, anche, quella renale con la ricerca di proteinuria. Altri esami vanno eseguiti solo se clinicamente indicato.

La trombocitopenia gravidica costituisce la maggior parte delle piastrinopenie della gravidanza, è una patologia benigna, che non richiede trattamento e che non implica conseguenze sul feto. La sua diagnosi è di esclusione ed è definita dai 5 criteri che abbiamo precedentemente analizzato. Tra le altre cause di piastrinopenia correlate alla gestazione ricordiamo, in ordine di incidenza, la preeclampsia, l'HELLP syndrome, la necrosi epatica acuta gravidica e la coagulazione intravascolare disseminata. Le trombocitopenie non correlate alla gestazione riconoscono uguale eziologia che all'infuori della gravidanza stessa. Tra queste di particolare rilievo è la trombocitemia immune primaria, spesso difficile da distinguere dalla piastrinopenia gravidica.

In caso di piastrinopenia immune ricordiamo che le donne asintomatiche fino alla 36^a settimana con conta piastrinica $\geq 30.000 \times 10^9/L$ non devono essere trattate (a meno di un parto prematuro). In prima linea vanno trattate, se le piastrine sono $\leq 30.000 \times 10^9/L$ o se vi è sanguinamento clinicamente rilevabile, con steroidi a basse dosi e/o immunoglobuline per via endovenosa.

Nella sfortunata eventualità di trovarci dinanzi ad una microangiopatia correlata alla gravidanza è indicato il parto se la gravida ha superato la 34^a settimana. Se la gravidanza è a meno di 34 settimane e le condizioni materne e fetali sono rassicuranti è raccomandato l'impiego della terapia steroidea per favorire la maturità polmonare fetale e poi l'espletamento del parto nell'arco di 48 ore.

Bibliografia

1. Sullivan CA, Martin JN Jr. Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol. 1995;38(3):521-534.
2. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med. 1993;329(20):1463-1466.
3. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol. 2000; 95(1):29-33.
4. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79(9):744-749.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113(11): 2386-2393.
6. ASH website: www.hematology.org/practiceguidelines. © 2013 by the American Society of Hematology

7. AIPE 2013 www.quotidianosanita.it/allegati/allegato_2652019.pdf
8. Stirling Y, Woolf L, North WR, et al. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52:176.
9. Sill PR, Lind T, Walker W. Platelet values during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:480.
10. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, et al. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:883.
11. Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, et al. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:216.
12. Minakami H, Kuwata T, Sato I. Gestational thrombocytopenia: is it new? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1676.
13. Tsunoda T, Ohkuchi A, Izumi A, et al. Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:840.
14. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.
15. Burrows RF, Kelton JG. Platelets and pregnancy. In: *Current Obstetric Medicine*, Lee RV (Ed), Mosby-Year Book, St Louis 1993. Vol 2, p.83.
16. Gernsheimer T, James AH and Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):38-47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944. Epub 2012 Nov 13.
17. Ballem PJ. Diagnosis and management of thrombocytopenia in obstetric syndromes. In: *Obstetric Transfusion Practice*, Sacher RA, Brecher ME (Eds), American Association of Blood Banks, Bethesda 1993. p.49.
18. Anteby E, Shalev O. Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of < 100,000/microliters. *Am J Hematol* 1994; 47:118.
19. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996; 95:21.
20. Shalev O, Anteby E. Epidural anesthesia can be safely performed in gestational thrombocytopenia of >50,000/uL (abstract). *Blood* 1996; 88:62a.
21. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102:4306.
22. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120:556.
23. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.
24. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190.
25. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(3):1014-1018.
26. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol*. 1999;93(2):169-173.
27. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:781.
28. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003; 102:4306.
29. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168.
30. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37:275.
31. Ostesen M, (1994)PubMed.
32. Berlin CM, Briggs GG, (2005)PubMed.
33. Moise KJ Jr. Autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:51.
34. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, von dem Borne AE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: a randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:893.
35. Marti-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007722.
36. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):159-167.
37. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 76:133.
38. Sibai BM et al. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000-1006.
39. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:125.
40. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001; 16:202.
41. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340:1723.
42. Symmers WSC: *Br Med J* 1952;2:897-903.
43. George JN and Nester CM *N Engl J Med* 2014;371:654-66.
44. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:98.
45. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:662.

Malattie broncopolmonari in gravidanza - Gravidanza ed apparato respiratorio in fisiologia e patologia

Ombretta Para,¹ Antonio Sacchetta²

¹Medicina ad alta complessità assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze; ²Dipartimento di Area Medica, Distretto di Pieve di Soligo ULSS 2 Veneto, Medicina Ospedale di Conegliano (TV), Italia

Un po' di fisiologia...

Il sistema respiratorio subisce numerosi cambiamenti anatomici e fisiologici durante il decorso di una gravidanza normale.¹ Alcune di queste modifiche possono predisporre la donna allo sviluppo di molte patologie acute polmonari, quali aspirazione, edema polmonare, malattia tromboembolica ed embolismo di liquido amniotico, che sono trattate in apposite sezioni della presente monografia. Altre patologie respiratorie acute in corso di gravidanza necessitano di comportamenti diagnostici ed attenzioni terapeutiche particolari, quali la polmonite, la malattia tubercolare, l'ARDS, che qui verranno accennate.

La gravidanza condiziona inoltre il decorso di alcune patologie croniche broncopolmonari, soprattutto l'asma e la sarcoidosi. D'altro canto queste medesime affezioni, se mal controllate, interferiscono negativamente sulla gravidanza medesima.

Le *modifiche anatomiche* della gravidanza interferiscono sulla funzione polmonare. Con l'ingrandimento dell'utero si ha un sollevamento del diaframma fino a 4 cm, ma anche i diametri anteroposteriore e trasverso della gabbia toracica aumentano fino a 2 cm, compensando la perdita di volume legata alla sopraelevazione diaframmatica.^{2,3} Vi è quindi una diminuzione del volume residuo e del volume di riserva espiratorio, con conseguente diminuzione della capacità funzionale residua.^{4,5} D'altro canto, la capacità inspiratoria ed il volume corrente aumentano, cosicché la capacità vitale e la capacità polmonare totale riman-

gono invariate (Figura 1).^{6,7} Si ha un aumento dal 20% al 50% nella ventilazione minuto verso la fine del primo trimestre e rimane costante durante tutta la gravidanza; sembra che ciò sia dovuto all'aumento dei livelli di progesterone e legato più all'aumento del volume corrente rispetto alla frequenza respiratoria.⁸ Il conseguente aumento della ventilazione alveolare porta ad un'alcalosi respiratoria cronica, con livelli di pCO₂ di ca. 30 mmHg, conseguentemente si abbassano i bicarbonati.⁹

Dispnea e... non solo

La *dispnea* è un disturbo molto frequente in gravidanza, presente in 60-70% di donne senza precedenti patologie cardio-polmonari. E tale sensazione, presente all'inizio ed in miglioramento all'approssimarsi del termine, sembra sia proprio dovuta proprio all'iperventilazione.^{10,11} Anche la dispnea parossistica notturna, l'ortopnea e la sensazione di fastidio toracico, pur suggestivi di patologia cardiaca, sono spesso legate all'innalzamento del diaframma.¹²

Si ricorrerà all'esecuzione di un radiogramma del torace, schermato il feto, solo nel forte sospetto di una dispnea patologica, ma l'ecografia toracica, che noi internisti abbiamo appreso ed esercitiamo ormai di routine nei recenti anni, aiuta moltissimo, per sensibilità elevata, a valutare la presenza di un versamento pleurico, l'edema polmonare ed anche nel porre il sospetto di polmonite.

Polmonite

La polmonite l'infezione non ostetrica più comune e può causare complicazioni materne e fetali, aumentando la mortalità soprattutto in prossimità del parto.¹³ Gli agenti eziologici non sono specifici, ma le donne incinte sono più suscettibili ai microorganismi controllati da immunità cellulo-mediata, come virus, funghi e micobatteri. Il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) richiede appropriatezza antimicrobica, ma deve anche tenere conto della sicurezza per madre e feto.^{13,14} Per lo specifico nell'utilizzo

Corrispondente: Ombretta Para, Medicina ad alta complessità assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: ombretta.para@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright A. Sacchetta e O. Para, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):41-47

dell'antibioticoterapia in gravidanza si rimanda ad altro capitolo.

Febbre, brividi e tosse produttiva di catarro purulento sono i sintomi principali della polmonite batterica. I due germi prevalenti sono lo *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococco) e l'*Haemophilus influenzae*, mentre il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Legionella pneumophila*, e la *Chlamydia pneumoniae* hanno un'incidenza minore. Occorre pensare allo *Staphylococcus aureus* o ad organismi Gram-negativi se la polmonite batterica ne complica una virale.¹⁵

Sebbene la vaccinazione antinfluenzale non sia raccomandata per tutte le gestanti, possono essere vaccinate quelle ad alto rischio, dopo il primo trimestre di gravidanza.

Le donne in età fertile possono essere infettate dal virus dell'immunodeficienza (HIV),¹⁶ per cui occorre pensare in tal caso anche alla possibilità di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*.¹⁷ Il Trimetoprim-sulfametossazolo è il farmaco più attivo, ma ha molti effetti collaterali e, passando la placenta, espone il feto a rischi di tossicità.¹⁸

Tubercolosi

L'incidenza della malattia tubercolare e di altre micobatteriosi è incrementata negli anni recenti, verosimilmente per la presenza di infezione da HIV e per l'aumentato numero di immigrati ove la malattia ha ancora un'elevata prevalenza ed i reparti di ostetricia,

per la relativamente maggiore natalità in questi gruppi, hanno un'elevata incidenza di parti di queste giovani donne. Dobbiamo poi tener conto che non vi sono più nel nostro paese servizi dedicati, per cui l'allerta su tale malattia deve essere alta quando veniamo chiamati a valutare una gravida o una puerpera ricoverata per o con febbre di cui non è immediatamente evidente la causa e che appartenga a categoria a rischio di malattia.¹⁹ Comunque per la gravidanza in sé non sembra esservi un rischio sostanzialmente aumentato. La tubercolosi (TB) è causata dall'inalazione di goccioline che contengono il microrganismo. I bacilli si moltiplicano nei polmoni e migrano, tramite il sistema linfatico e cardiovascolare, in altri organi, compresi la milza, il fegato, le ossa, le meningi, le articolazioni, i genitali - l'endometrio in particolare - e la placenta. Come è noto, sviluppandosi l'immunità specifica, i tessuti colpiti guariscono, formano cicatrici e spesso calcificano. Nonostante questo processo riparativo, rimangono dei microrganismi vitali. I sintomi più comuni della TB polmonare sono tosse, perdita di peso, febbre, astenia intensa ed emottisi, ma ancora più subdola è la miliare tubercolare, con le conseguenze prevedibili per il feto e per il neonato: il sospetto deve essere perciò elevato nella categorie delle pazienti ad alto rischio, quali le conviventi con pazienti recentemente trattati, concomitanti patologie, quali diabete, malattie ematologiche e reumatiche, insufficienza renale avanzata, pregressa chirurgia bariatrica, malnutrizione o terapie che determinano un'immunosoppressione, oltre appunto alle donne

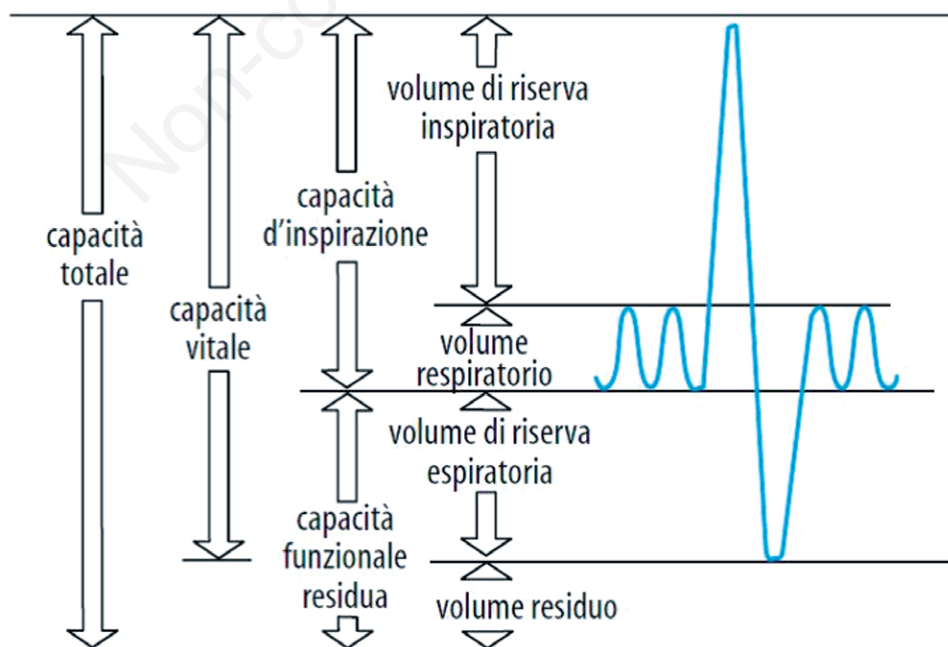


Figura 1. Rappresentazione grafica dei volumi polmonari fisiologici; il volume respiratorio viene anche definito come volume corrente.

HIV positive o più o meno recentemente immigrate.²⁰ In alternativa alla intradermorezione alla Mantoux o se questa è negativa nonostante elementi clinico-anamnestici di sospetto, abbiamo a disposizione il Quantiferon per valutare una TB attiva o latente. L'invio della paziente quindi presso un reparto specialistico deve essere assolutamente tempestivo, per le cure del caso. La TB congenita del neonato avviene per trasmissione tramite la vena ombelicale o per aspirazione di liquido amniotico infetto. La tubercolina è solitamente negativa nel neonato, ma si positivizza dopo uno-tre mesi. La tubercolosi congenita ha un'elevata mortalità, specialmente se vi è ritardo diagnostico e quindi la terapia adeguata non viene immediatamente instaurata.²¹

La *polmonite da aspirazione* è una causa significativa di morbilità e mortalità materna.²² I fattori che predispongono la gravida a termine ad aspirare nell'apparato respiratorio durante il travaglio ed il parto comprendono un aumento della pressione intragastrica causato dalla compressione addominale, la diminuzione del tono dello sfintere esofageo inferiore, legata anche al progesterone, un ritardato svuotamento gastrico, palpazioni addominali ripetute durante le visite ed obnubilamento dello stato di coscienza dovuto ad analgesia ed anestesia. La maggioranza dei casi di aspirazione avvengono se vi è necessità di anestesia generale con intubazione orotracheale, che, se ovviamente non complicata, ha il ruolo anche di proteggere le vie aeree. All'aspirazione di acido gastrico fa seguito una polmonite chimica ed edema polmonare dovuto ad aumentata permeabilità vascolare. La presentazione clinica comprende tachipnea, cianosi, ipossiemia, ipotensione, tachicardia e broncospasma. La radiografia del torace mostra un infiltrato isolato o diffuse opacità parenchimali. Il quadro clinico dipende dal volume aspirato: in caso di piccola quantità di aspirato i sintomi compaiono solitamente dopo cinque-otto ore dall'evento; volumi più abbondanti possono provocare asfissia immediata. Il danno è minore se l'aspirato ha un pH maggiore di 2,5.

Il trattamento è di supporto e consiste di ossigeno, broncodilatatori ed eventualmente ventilazione meccanica.²³ Se non si complica con polmonite batterica, si ha miglioramento nel giro di alcuni giorni, comunque vi può essere invece progressione ad insufficienza respiratoria ed a ARDS. In tal caso i batteri più comunemente originano dall'orofaringe e comprendono *S. aureus*, organismi Gram-negativi ed anaerobi, per cui il trattamento antibiotico deve essere assolutamente tempestivo.

Adult respiratory distress syndrome (ARDS)

L'ARDS è una forma di danno polmonare acuto caratterizzato da permeabilità vascolare aumentata ed

edema polmonare.²⁴ I criteri diagnostici comprendono: i) evidenza radiologica di edema polmonare; ii) esclusione di cause cardiache dell'edema polmonare (ad es. pressione di cuneo polmonare capillare minore di 12 mmHg); iii) ipossiemia che richieda una FiO₂ maggiore del 50%; e iv) compliance polmonare ridotta. Nella donna gravida vi sono alcuni fattori che la pongono a rischio di ARDS. Martin *et al.* hanno creato un acronimo, facile da ricordare: GESTOSIS: *G*estational complications; *E*mbolic events; *S*epsis; *T*ransfusion (rapida e massiva); *O*ther (chetoacidosi diabetica, crisi falciforme); *S*ubstance abuse; *I*rritants (aspirazione, ustioni); and *S*evere pregnancy-induced hypertension.²⁵ Il trattamento più efficace è il parto se la paziente lo può tollerare ed il bambino ha un'età gestazionale sicura.

Patologia pleurica

Piccoli versamenti pleurici possono essere presenti nell'immediato post-partum in puerpere senza patologie toraciche (cardiache o polmonari):²⁶⁻²⁸ si pensa ciò sia dovuto alla combinazione di diminuzione della pressione oncotica, aumento del volume ematico ed aumento della pressione intratoracica generate da ripetute manovre di Valsalva durante il travaglio ed il parto.²⁹ Occorre pensare allo pneumotorace spontaneo quando una gravida (50% ca. durante il primo ed il secondo trimestre, il 50% durante il travaglio) si presenta con dolore toracico e dispnea, che possono simulare una crisi asmatica. L'ecografia toracica risolve modernamente quelle perplessità sull'uso della radiografia del torace, che venivano affrontate nella letteratura meno recente. Anche il trattamento è divenuto col tempo meno invasivo, con la semplice aspirazione al posto del drenaggio con tubo, a meno che non si tratti di uno pneumotorace ipertensivo.

Asma bronchiale

Una delle patologie croniche più comuni che possono influenzare la gravidanza è l'asma con un'incidenza di 3,7-8,4% di tutte le gravidanze.³⁰ L'asma costituisce sicuramente una patologia rilevante sia per gli pneumologi che per gli internisti. Asma e gravidanza si influenzano reciprocamente, ma questa interazione e i sottostanti meccanismi immunologici finora non sono stati ancora chiariti. L'asma in gravidanza può associarsi a diverse complicanze, come parto prematuro, basso peso alla nascita, ritardo di crescita intrauterino, morte fetale, esacerbazione dell'asma, necessità di corticosteroidi e di ricovero ospedaliero, preeclampsia, parto cesareo.³¹⁻³⁶ L'esistenza di tale comorbidità richiede una maggior attenzione diagnostica, un trattamento adeguato e una

formazione specifica dello specialista in medicina interna. Una gestione ottimale ed un efficace controllo dell'asma durante la gravidanza può ridurre i rischi perinatali e le complicanze materne.^{37,38} Studi recenti condotti sulla base di un'analisi retrospettiva dei dati della European Respiratory Health Survey mostrano che dopo la pubertà l'asma è più frequente nelle donne, mentre diminuisce negli uomini. Questo dimostrerebbe il ruolo anche di altri fattori oltre quelli ormonali, come per esempio il diverso diametro delle vie aeree.³⁰

La gravidanza è caratterizzata da un quadro di tolleranza immunologica (immunosoppressione fisiologica) che attenua la risposta immunitaria materna contro gli antigeni paterni espressi dal feto.³⁹ Le cellule T hanno un ruolo chiave nel ridurre la reazione immunologica materna contro gli antigeni paterni.⁴⁰ Esse inibiscono i linfociti natural-killer e con conseguente esposizione alle infezioni virali frequenti,⁴¹ come osservato con l'influenza H1N1 in gravidanza.⁴² Inoltre, la riduzione delle cellule T può essere correlata allo sviluppo di pre-eclampsia o basso peso alla nascita a causa di un rigetto immunologico del feto.⁴³ L'iperreattività e l'ostruzione delle vie aeree che si osserva nell'asma sono riferibili ad un quadro flogosi allergica mediata da cellule T helper 2,⁴⁴ ma i meccanismi immunologici coinvolti nella donna asmatica in gravidanza non sono stati ancora chiaramente identificati. Probabilmente la gravidanza fisiologica induce una riduzione della risposta immunologica, mentre l'effetto immunosoppressivo caratterizzata da una riduzione di attivazione dei linfociti è tipico delle pazienti asmatiche.⁴⁵ Inoltre alcuni studi mostrano livelli più elevati di cellule γ (che producono interferone) nelle donne in gravidanza asmatiche sintomatiche e l'esistenza di un legame tra il numero di cellule γ ed il peso alla nascita dei neonati. In particolare, il ritardo di crescita fetale sembrerebbe dovuto proprio alle reazioni immunitarie che si verificano nelle donne asmatiche.⁴⁶ Si è osservato come la concentrazione di un marker infiammatorio, chiamato heat shock protein (HSP) -70, sia maggiore nelle donne gravide asmatiche rispetto a quelle sane.⁴⁷ Il fumo e l'obesità sono fattori aggiuntivi in grado di incrementare la mortalità delle pazienti asmatiche.³⁴ Un recente studio basato sul controllo dell'asma nelle donne in gravidanza ha analizzato i sintomi ed il loro effetto sulle attività quotidiane, la qualità del sonno, il tasso di ospedalizzazione e di riacutizzazioni asmatiche. L'incidenza di parto pretermine era più frequente nelle donne che in gravidanza avevano avuto un quadro di asma non controllata o storia di ospedalizzazione per asma.³⁷ Inoltre, i loro neonati avevano maggiori probabilità di diventare a oro volta soggetti asmatici.

Durante la gravidanza i sintomi dell'asma com-

paiono *de novo* in circa un terzo delle donne, aumentano in un altro un terzo e restano stabili nel rimanente terzo. Nelle donne asmatiche in gravidanza si osserverebbero inoltre un più alto tasso di ritardo di crescita intrauterina e sintomi peggiori in caso di feto di sesso femminile;^{48,49} questo dato dimostrerebbe ancora una volta un legame tra sesso fetale e asma. Durante la gravidanza anche l'obesità può influenzare il corso dell'asma, associandosi ad un più alto tasso di riacutizzazioni.

Al fine di evitare gli effetti negativi dell'asma sul feto ed il possibile peggioramento del quadro respiratorio, il medico deve continuamente monitorare la paziente durante la gravidanza per garantire un controllo ottimale del quadro asmatico.

In molti casi, l'asma è diagnosticata durante l'infanzia o dopo l'età della pubertà. Se i sintomi asmatici si verificano durante la gravidanza, la paziente deve effettuare le prove di funzionalità respiratoria con la valutazione della riduzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) o il rapporto tra FEV1 e capacità vitale forzata (FVC). Il miglioramento del FEV1 dopo somministrazione beta-agonista a rapida velocità di azione per via inalatoria è necessario per la conferma diagnostica, dal momento che i prick-test ed il test di iperreattività bronchiale sono controindicati durante la gravidanza (non ci sono dati disponibili in letteratura, possibile rischio di reazioni sistemiche).⁵⁰ Le pazienti in gravidanza sintomatiche in assenza di conferma spirometrica devono essere trattate come pazienti asmatiche. Possono essere dosati anche specifici anticorpi IgE.⁵¹ La concentrazione di ossido di azoto frazionato presente nel respiro esalato (FENO) è utilizzata per il monitoraggio del controllo dell'asma nelle donne sintomatiche in gravidanza e per valutare lo stato di infiammazione delle vie aeree in queste pazienti.⁵² La misurazione del FENO ha un'alta riproducibilità ed i suoi livelli sono legati al livello di controllo dell'asma.⁵³

La misurazione del FENO è inoltre utilizzata per stabilire la più bassa dose necessaria di corticosteroidi necessarie alle pazienti asmatiche in gravidanza.⁵⁴

Riguardo il trattamento, secondo le linee guida GINA,³⁶ le misure comportamentali sono fortemente raccomandate nelle pazienti asmatiche in stato di gravidanza. E' necessaria l'abolizione del tabagismo.⁵⁵

Secondo le linee guida GINA³⁶ le donne asmatiche in gravidanza non devono assolutamente interrompere il trattamento dell'asma ed il medico deve scegliere la dose più bassa di farmaci in grado di ottenere un controllo ottimale dell'asma.

Durante la gravidanza non ci sono rischi perinatali associati all'uso dei beta-agonisti per via inalatoria e dei corticosteroidi attualmente disponibili,⁵⁶⁻⁵⁹ mentre l'utilizzo di broncodilatatori per via sistemica durante la gravidanza è associato ad un aumentato rischio di

gastroschisi tra i neonati.⁶⁰ Inoltre la stessa riacutizzazione dell'asma in gravidanza può aumentare il rischio di malformazioni congenite.⁶¹

Sarcoidosi

Un breve commento, tra le patologie croniche che coinvolgono primariamente l'apparato respiratorio lo merita la *sarcoidosi*, sia per l'età di insorgenza, che interessa spesso l'età fertile,⁶² che per i risvolti terapeutici.⁶³ La sarcoidosi è una malattia di origine sconosciuta caratterizzata da infiammazione granulomatosa dei tessuti corporei, più comunemente i polmoni, i linfonodi, il fegato, gli occhi e la pelle. Le manifestazioni cliniche includono dispnea, tosse secca, dolore toracico, febbre, dolori articolari e muscolari, disturbi visivi, aritmie cardiache, sintomi neurologici ed eritema nodoso.⁶⁴ Il trattamento vede in prima battuta lo steroide e le indicazioni sono le medesime sia per le donne in gravidanza che non. Dopo un trattamento iniziale molti pazienti rimangono senza steroidi indefinitamente, altri, con interessamento cardiaco, del SNC od oculare rimangono in terapia steroidea od altra terapia immunosoppressiva a lungo termine.

Sebbene siano riportati in letteratura casi di aborto, parrebbe non vi sia un rischio aumentato di complicanze fetali o neonatali, addirittura durante la gravidanza la sarcoidosi, essendo una patologia Th1 mediata, migliora, sia per l'aumento degli estrogeni, come del cortisolo libero plasmatico, con valori da 2 a 3 volte maggiori rispetto allo stato non gravidico.⁶⁵ Ciò ha come conseguenza una diminuzione dell'infiammazione granulomatosa con miglioramento dei sintomi e dei parametri clinici; la maggioranza delle pazienti comunque hanno sostanziale stabilità di malattia. Non sembra inoltre vi sia un aumento di incidenza di complicazioni ostetriche o fetali.⁶⁶ Nel puerperio, quando i livelli di cortisolo libero tornano ai valori pregravidici, può avvenire una riattivazione della malattia. Solo un piccolo gruppo di gravide con sarcoidosi attiva possono sviluppare una malattia più progressiva durante la gestazione. I fattori indicativi di una prognosi peggiore in gravidanza sono la presenza di infiltrati parenchimali al radiogramma del torace, stadio della malattia, età materna avanzata, bassa attività infiammatoria, la necessità di farmaci immunosoppressori in aggiunta agli steroidi per controllare l'affezione e presenza di malattia extrapolmonare.⁶⁷

Conclusioni

Vi è una dispnea fisiologica nella condizione gravida, ma alta deve essere l'attenzione per individuare patologie polmonari, bronchiali o cardiache. Quando

siamo chiamati a valutare, da internisti, una gestante durante la gravidanza o quando la stessa è ricoverata per il parto oppure quando ha appena partorito, in base all'anamnesi patologica remota e prossima ci dobbiamo chiedere se abbiamo di fronte una donna asmatica, oppure si affacciano alla nostra mente patologie acute dell'apparato respiratorio, che necessitano attenzioni diagnostiche ed attenzioni terapeutiche particolari.

Messaggi chiave

- La gravidanza modifica la fisiologia toraco-polmonare.
- Patologie acute hanno gestione identica, ma attenzioni specifiche.
- Patologie respiratorie croniche hanno impatto e gestione dedicate.

Bibliografia

1. Fishburne JI: Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. *J Reprod Med* 22: 177, 1979
2. Elkus R, Popovich J: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 13: 555, 1992
3. Pulmonary Disease in Pregnancy. Leighton B, Fish J Glob. Libr. Women's med. ISSN 1776 – 2228, 2008
4. Contreras G, Guttierrez M, Beroiza T et al: Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 144: 837, 1991
5. Gee JBL, Packer BS, Millen JE, Robin ED: Pulmonary mechanics during pregnancy. *J Clin Invest* 46: 945, 1967
6. Zeldis SM: Dyspnea during pregnancy: Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 13: 567, 1992
7. Milne JA, Mills RJ, Coutts JR et al: The effect of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single breath method. *Clin Sci Mol Med* 53: 271, 1977
8. Skatrud JB, Bempsey JA, Kaisen DG: Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: Time course and mechanism. *J Appl Physiol* 44: 939, 1978
9. Lucius H, Gahlenbeck H, Kleine HO et al: Respiratory functions, buffer system, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy. *Respir Physiol* 9: 311, 1970
10. Khazin AF, Hon EH, Hehre FW: Effects of maternal hyperoxia on the fetus I: Oxygen tension. *Am J Obstet Gynecol* 109: 628, 1971
11. Tenholder MF, South-Paul J: Dyspnea in pregnancy. *Chest* 96: 381, 1989
12. Lederman MM: Cell-mediated immunity and pregnancy. *Chest* 86 (suppl): 6S, 1984
13. Veronica Brito, Michael S. Niederman: Pneumonia Complicating Pregnancy Clinics in Chest Medicine, 2011 Volume 32, Issue 1, Pages 121-132
14. Rodrigues J, Niederman MS: Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med* 13: 679, 1992
15. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services: Varicella-Zoster immune globulin for

- the prevention of chicken pox: Recommendations of the immunization practices advisory committee. *Ann Intern Med* 100:859, 1984
16. American College of Obstetricians and Gynecologists: Human immunodeficiency virus infections. *ACOG Obstet Gynecol* 2007;110:1473-8
 17. Albino JA, Shapiro JM: Respiratory failure in pregnancy due to *Pneumocystis carinii*: Report of a successful outcome. *Obstet Gynecol* 83: 823, 1994
 18. Ngwenya S.: *Pneumocystis carinii* pneumonia; lost lives in pregnancy: Chemoprophylaxis saves lives. *Pulm Res Respir Med Open J*. 2016; 3(3): 41-44.
 19. Vallejo JG, Starke JR: Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med* 13: 693, 1992
 20. American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *AJRCCM Vol.* 161, No. 4 | Apr 01, 2000
 21. Smith MHD, Teele DW: Tuberculosis. In Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, 7th ed, Chapter 18 pp 577- 600. Elsevier 2010
 22. Baggish MS, Hooper S: Aspiration as a cause of maternal death. *Obstet Gynecol* 43: 327, 1974
 23. Bynum LJ, Pierce AK: Pulmonary aspiration of stomach contents. *Am Rev Respir Dis* 114: 1129, 1976
 24. Hollingsworth HM, Pratter MR, Irwin RS: Acute respiratory failure in pregnancy. *J Intensive Care Med* 4: 11, 1989
 25. Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33:S269
 26. Hughson WG, Friedman PJ, Feigin DS et al: Postpartum pleural effusion: A common radiologic finding. *Ann Intern Med* 97: 856, 1982
 27. Heffner JE, Sahn SA: Pleural disease in pregnancy. *Clin Chest Med* 13: 667, 1992
 28. Udeshi UL, McHugo JM, Selwyn Crawford J: Postpartum pleural effusion. *Br J Obstet Gynecol* 95: 894, 1988
 29. McColgin SW, Glee L, Brian BA: Pulmonary disorders complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 19: 697, 1992
 30. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:1862-9.
 31. Williamson et al. Women's experiences of personalised support for asthma care during pregnancy: A systematic review of the literature, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2017, 17:69
 32. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct. 102(4):739-52.
 33. Bain E1, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, Crowther CA, Middleton P. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 21;(10).
 34. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Walker S, Smith CL, George J. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest.* 2014;145(5):1046-54.
 35. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma.* 2012;49 (5):474-9.
 36. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Assessed September 30, 2015.
 37. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013;120:812-22
 38. Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan. 135(1):123-30.
 39. Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, Romagnani S, Le Bouteiller P. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):9.
 40. Zhao JX, Zeng YY, Liu Y. Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4(+)/CD25(+) regulatory T cell pool during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2007;75(2):71-81.
 41. Lin YL, Shieh CC, Wang JY. The functional insufficiency of human CD4+CD25 high T-regulatory cells in allergic asthma is subjected to TNF-alpha modulation. *Allergy.* 2008;63(1):67- 74.
 42. Denise J Jamieson et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA *The Lancet Volume* 374, Issue 9688, 8-14 August 2009, Pages 451-458
 43. Bohacs A, Cseh A, Stenczer B, Muller V, Galffy G, Molvarec A, Rigo J, Jr., Losonczy G, Vasarhelyi B, Tamasi L. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(6):393-401.
 44. Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Muller V, Eszes N, Bohacs A, Bikov A, Rigo J, Jr., Vasarhelyi B, Losonczy G, Tamasi L. Peripheral T(h)1/T(h)2/T(h)17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol.* 2011;23(11):669-77.
 45. Bohacs A, Cseh A, Stenczer B, Muller V, Galffy G, Molvarec A, Rigo J, Jr., Losonczy G, Vasarhelyi B, Tamasi L. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(6):393-401
 46. Ostensen M, Sicher P, Forger F, Villiger PM. Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):318- 20
 47. Vanders RL, Gibson PG, Wark PA, Murphy VE. Alterations in inflammatory, antiviral and regulatory cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells from pregnant women with asthma. *Respirology.* 2013;18(5): 827-33
 48. Helen L. Kwon, Kathleen Belanger, Theodore R. Holford, Michael B. Bracken Effect of Fetal Sex on Airway Lability in Pregnant Women with Asthma *Am J Epidemiol* (2006) 163 (3): 217-221.
 49. Naomi M. Scott, Nicolette A. Hodyl, Vanessa E. Murphy, Annette Osei-Kumah, Hayley Wyper, Deborah M. Hodgson, Roger Smith and Vicki L. Clifton Placental Cytokine Expression Covaries with Maternal Asthma Severity and Fetal Sex *J Immunol* February 1, 2009, 182 (3) 1411-1420;

50. Lemiere C, Bai T, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet LP, et al. Adult Asthma Consensus Guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004;11(suppl A):9A-18A
51. Valérie Siroux, Florence Curt, Marie-Pierre Orszyszyn, Jean Maccario, Francine Kauffmann, Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol 114, Issue 3, Septembre 2004, pages 491-498.
52. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, Clifton VL, Gibson PG. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9795):983-90.
53. Petsky HL1, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 1;9
54. J.F. Donohue, N. Jain Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates *Respiratory Medicine* (2013) 107, 943e952
55. F. D. Gillilnad , Y. Li , J. M. Peters , Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 163, N.2, Feb 01, 2001
56. Blais L, Beaulac MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1229-34.
57. Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and perinatal outcomes: a systematic review. *Respir Med* 2014;108:9-33.
58. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91:937-47.
59. Blais L, Beaulac MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320-8.
60. Lin S, Munsie J, Herdt-Losavio M, Bell E, Druschel C, Romitti PA, Olney R. Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol*. 2008; 168:73-9.
61. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1379- 84, 84.
62. M.A. Judson, U. Costabel, M.Drent, A.Wells, L.Maier, L. Koth, H.Shigemitsu,nD.A. Culver, J.Gelfand, Valeyre,N. Sweiss, E. Crouser, A. S.Morgenthau, E.E. Lower, A. Azuma, M. Ishihara, S.Morimoto,T. Yamaguchi, N. Shijubo, J.C. Grutters,vM. Rosenbach, H.P. Li, P. Rottoli, Y. Inoue, A. Prasse, R.P. Baughman, The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument Investigators: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 19-27
63. Hadid V, Patenaude V, Oddy L, Abenhaim HA: Sarcoidosis and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 7 million births. *J Perinat Med*. 2015 Mar;43(2):201-7
64. Selroos O: Sarcoidosis and pregnancy: A review with results of a retrospective survey. *J Intern Med* 227: 221, 1990
65. Dominique Valeyre, Antje Prasse, Hilario Nunes, Yurdagul Uzunhan, Pierre-Yves Brillet, Joachim Müller-Quernheim . Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–67
66. Agha FP, Vade A, Amendola MA, Cooper RF: Effects of pregnancy on sarcoidosis. *Surg Gynecol Obstet* 155: 817, 1982
67. Robert P. Baughman, Daniel A. Culver, and Marc A. Judson: A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 183. pp 573–581, 2011

Management del diabete mellito in gravidanza

Parte 1: Gestante con diabete pregravidico

Immacolata Ambrosino,¹ Tiziana Marcella Attardo,² Giuseppe Augello²

¹Specialistica ambulatoriale in Geriatria, ASL Lecce, DSS Maglie (LE); ²UO Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicattì (AG) Asp 1 Agrigento, Italia

Fisiopatologia

La gravidanza nelle donne con normale metabolismo glicemico è caratterizzata da livelli della glicemia a digiuno più bassi rispetto allo stato non gravidico a causa dell'uptake del glucosio insulino-indipendente da parte della placenta e da più elevati livelli della glicemia post-prandiale indotta dall'ormone lattogeno placentare.¹

Nelle prime fasi della gravidanza si realizzano una maggiore sensibilità insulinica e più bassi livelli di glucosio per cui il fabbisogno insulinico si riduce e, di conseguenza, occorre ridurre la quantità di insulina nelle donne con diabete mellito di tipo 1.

Questa situazione cambia rapidamente con l'aumento della resistenza insulinica nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Mentre nelle donne con normale funzione pancreatica la produzione di insulina è in grado di far fronte alla fisiologica insulinoresistenza e a mantenere normali livelli glicemici, nelle donne con diabete pregravidico, se la terapia non è adeguata, si verifica scompenso glicemico.¹

Dati epidemiologici

La prevalenza del diabete in gravidanza risulta essere aumentata negli USA¹ e nel resto del mondo, in particolare si ha una maggiore prevalenza del diabete gestazionale e in misura minore del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.¹

Nel Regno Unito fino al 5% delle 700.000 donne

gravidie sono diabetiche: circa l'87,5% ha un diabete gestazionale, ma il restante 12,5% è affetta da diabete, il 7,5% di tipo 1 e il rimanente 5% di tipo 2.²

Il diabete mellito preesistente, sia di tipo 1 che di tipo 2, si associa ad un maggiore rischio materno e fetale, rispetto al diabete gestazionale.¹

L'aborto, la pre-eclampsia e la nascita pre-termine si verificano più comunemente e più frequentemente nelle donne con diabete preesistente² e la retinopatia diabetica può peggiorare rapidamente durante la gravidanza.²

Inoltre condizioni comuni nei bambini nati da madri con diabete preesistente sono: la morte intrauterina, le malformazioni congenite, la macrosomia, la mortalità peri-natale, l'ipoglicemia e l'iperbilirubinemia neonatale.²

Infine il diabete in gravidanza può aumentare il rischio di obesità e di comparsa di diabete nei figli con il progredire dell'età.^{3,4}

L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti, possibile solo con una programmazione della gravidanza.

Purtroppo, al momento, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata.

Counseling pre-concepimento

Tutte le donne in età fertile con diabete dovrebbero essere educate circa l'importanza di un buon controllo della glicemia prima del concepimento.¹

Gli studi osservazionali mostrano un aumentato rischio di embriopatia diabetica, soprattutto anencefalia, microcefalia, cardiopatia congenita e regressione caudale, rischio che è direttamente proporzionale all'incremento di emoglobina glicosilata (HbA1c) durante le prime 10 settimane di gravidanza.¹

La quantità e la consistenza dei dati supportano la raccomandazione di ottimizzare il controllo glicemico prima della procreazione con il raggiungimento di una HbA1c <6,5% (48 mmol/mol): target associato ad un rischio minore di anomalie congenite.^{5,6}

È necessario che tutte le donne in età fertile siano a conoscenza dei rischi legati ad una gravidanza non programmata e delle possibilità di migliorare gli out-

Corrispondente: Immacolata Ambrosino, ASL Lecce, DSS Maglie, via P. De Lorentis 29, 73024 Maglie (LE), Italia.
Tel.: +39.0836420308.
E-mail: imma-ambrosino@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Ambrosino, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):48-54

comes materni e fetali con una gravidanza programmata.⁷

Un corretto ed adeguato counseling pre-concepimento può portare ad ottimizzare gli outcomes materno - fetali e ciò impatta positivamente sui costi, comportando una loro notevole riduzione.⁸

Informazioni circa i rischi e gli outcomes materni e fetali

Risulta importante informare le donne diabetiche che hanno programmato una gravidanza sulla necessità di ottenere un adeguato controllo glicemico, sia prima del concepimento che dopo la gravidanza, al fine di ridurre - anche se non li elimina del tutto - i rischi di aborto, malformazioni congenite, morte intrauterina e neonatale.²

La Tabella 1 riassume le informazioni necessarie da fornire alla gestante diabetica.

Importanza della gravidanza programmata

Occorre informare le donne con diabete che intendono procreare che: i) i rischi associati alla gravidanza per le donne diabetiche aumentano con l'aumentare della durata della malattia; ii) i targets del controllo glicemico, il monitoraggio glicemico, i farmaci per il trattamento del diabete (inclusa l'insulina) e delle sue complicanze devono essere rivalutati prima e durante la gravidanza.²

Monitoraggio della glicemia e della chetonemia nel periodo pre-concepimento

È fondamentale: i) consigliare alle donne diabetiche che hanno programmato una gravidanza il controllo mensile dell'HbA1c; ii) fornire loro un

glucometro per l'automonitoraggio della glicemia; iii) alle donne con diabete mellito di tipo 1 prescrivere strisce reattive per chetonemia e chetonuria; iv) invitare la donna con diabete che ha in programma una gravidanza a potenziare l'automonitoraggio glicemico (inclusando anche la glicemia a digiuno e i livelli pre- e post-prandiali) ed ottimizzare la terapia al fine di ottenere un buon compenso glicemico pre-concepimento.

Targets dei livelli glicemici e di HbA1c nel periodo pre-concepimento

Nelle donne diabetiche che hanno programmato una gravidanza i targets raccomandati sono: i) glicemia a digiuno al mattino al risveglio: 90-126 mg/dL (5-7 mmol/L); ii) glicemia prima dei pasti: 72-126 mg/dL (4-7 mmol/L); iii) HbA1c <6,5% (48 mmol/mol).

Ogni riduzione dei livelli di HbA1c verso il target di 6,5% si associa ad una riduzione del rischio di malformazione congenita.

Bisogna sconsigliare fortemente una gravidanza nelle donne diabetiche con HbA1c >86 mmol/mol (10%) poiché i rischi di outcome negativi materni e fetali sono molto elevati.²

Targets glicemici in gravidanza

È raccomandato il monitoraggio glicemico pre- e post-prandiale per ottenere un buon controllo metabolico durante la gravidanza. In particolare il monitoraggio della glicemia post-prandiale è associato ad un miglior controllo glicemico e ad un più basso rischio di pre-eclampsia.⁹

Sebbene non ci siano dei trials clinici randomizzati tali da individuare targets glicemici a digiuno e post-prandiali nelle diabetiche gravide, la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹⁰

Tabella 1. Informazioni necessarie per la gestante diabetica.²

Educazione alimentare

Integrazione con acido folico (5 mg/die) fino alla 12^a settimana di gestazione per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale; Controllo del peso corporeo (BMI ≤27 kg/m²) per cui le donne con un BMI >27 kg/m² superiore devono perdere peso; Incoraggiare ad una attività fisica; saper riconoscere, prevenire e trattare un'ipoglicemia; Controllo della nausea e vomito che possono interferire sulla glicemia

Aumento del rischio di un feto più grande per età gestazionale con conseguente incremento della probabilità di trauma alla nascita, induzione del parto o parto cesareo

Necessità di valutare un'eventuale retinopatia diabetica (mediante esame del fondo oculare) prima e durante la gravidanza

Necessità di valutare un'eventuale nefropatia diabetica (mediante dosaggio della creatinina e della microalbuminuria) prima della gravidanza

Importanza del controllo della glicemia materna durante il parto e alla nascita e del precoce allattamento del neonato per ridurre il rischio di ipoglicemia neonatale

Possibilità di disturbi transitori del neonato che possono richiedere il ricovero in reparti di neonatologia

Rischio del bambino di sviluppare obesità o diabete in età adulta

raccomanda, nelle donne con diabete mellito di tipo 1 o 2 pre-gestazionale, di raggiungere i seguenti targets: i) glicemia a digiuno ≤ 90 mg/dL (5,0 mmol/L); ii) glicemia un'ora dopo pranzo ≤ 130 -140 mg/dL (7,2-7,8 mmol/L); iii) glicemia due ore dopo pranzo ≤ 120 mg/dL (6,7 mmol/L).

Questi valori rappresentano un controllo metabolico ottimale, se ottenuti senza rischi.

Nel caso in cui le donne non possono raggiungere questi targets per la comparsa di ipoglicemie importanti, l'American Diabetes Association (ADA) suggerisce di raggiungere targets meno rigidi, basati sull'esperienza clinica e sulla terapia individualizzata.¹

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA1c, effettuato ogni 1-2 mesi, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va, però, considerato che i valori di normalità dell'HbA1c nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza a causa del fisiologico incremento del turnover dei globuli rossi.¹¹ Secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 29 mmol/mol (4,8%) con range 13-39 mmol/mol (3,3-5,7%). Numerosi studi osservazionali mostrano, infatti, rischi più bassi di complicanze materno-fetali, con livelli di HbA1c $< 6,5\%$ (42-48 mmol/mol) nelle fasi precoci della gravidanza.^{1,6,12-14} Nel secondo e terzo trimestre livelli di HbA1c $< 6\%$ (42 mmol/mol) si associano ad un più basso rischio di feti macrosomici per età gestazionale, mentre per valori di HbA1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) aumenta il rischio degli altri outcomes fetali avversi.

In conclusione un livello di HbA1C pari a 6-6,5% (42-48 mmol/mol) risulta essere raccomandato, ma un target $< 6\%$ (42 mmol/mol) risulta essere ottimale con il progredire della gravidanza.

Ovviamente questi livelli devono essere raggiunti senza ipoglicemie che possono peggiorare gli outcomes fetali, per esempio il rischio di ridotto peso alla nascita del neonato.¹

Terapia nutrizionale

Obiettivi della terapia nutrizionale sono:¹⁵ i) assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale; ii) fornire un adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale garantendo un controllo glicemico ottimale; iii) non determinare la comparsa di chetonuria.

La dieta deve essere personalizzata in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico e al BMI pregravidico.¹⁵

Anche in caso di obesità grave, è controindicato l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche e, co-

munque, l'apporto calorico non deve essere mai inferiore a 1500 kcal/die.¹⁵

Scelte terapeutiche

Nelle donne con diabete tipo 2 in gravidanza nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica.

Gli antidiabetici orali non sono attualmente raccomandati in gravidanza.⁵

Per quanto riguarda l'utilizzo della metformina, bisogna tener presente che sebbene studi ne incoraggino l'utilizzo, altri hanno mostrato un aumentato rischio di prematurità ma, soprattutto, mancano ancora studi di ampio respiro sugli effetti a lungo termine dei nati da gravide trattate con metformina. È importante perciò che le pazienti vengano correttamente informate che l'attuale utilizzo è off-label.

Da sempre l'insulina è stata considerata l'unica opzione terapeutica possibile in gravidanza, quando un intervento basato sulla sola modificazione dello stile di vita non risulti sufficiente per raggiungere e mantenere gli stretti targets terapeutici raccomandati per una ottimizzazione dell'outcome materno fetale.¹⁵

Le donne con diabete pregestazionale tipo 1 necessitano di plurime somministrazioni secondo schemi di terapia insulinica (basal-bolus) o l'utilizzo del microinfusore (CSII).

Anche nel diabete pregestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso può rendere necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva multiniettiva.¹⁵

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina, lispro ed aspart, potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia postprandiale, con minor rischio di ipoglicemia. Non vi sono al momento sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale.¹

Per quanto riguarda gli analoghi lenti, glargine ha mostrato assenza di eventi avversi, tossicità fetale o neonatale o malformazioni in due studi osservazionali^{16,17} e caso-controllo retrospettivi.^{18,19} Inoltre la metanalisi, condotta su oltre 700 donne in gravidanza, ha dimostrato che glargine ha una sicurezza sul feto paragonabile a NPH.²⁰ Il passaggio transplacentare di glargine è risultato assente²¹ ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.

Sull'utilizzo di detemir, sono stati pubblicati due studi osservazionali italiani^{22,23} su piccole casistiche di donne in gravidanza col diabete di tipo 1 e, recentemente, uno studio controllato randomizzato multicentrico^{24,25} che non ha evidenziato differenze

statisticamente significative tra detemir e insulina lenta protaminata (NPH) per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite), i valori di emoglobina glicata e gli episodi ipoglicemici, ma un significativo miglioramento delle glicemie a digiuno con detemir. L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile a NPH. Non vi sono, ad oggi, evidenze sull'uso dell'insulina basale degludec in gravidanza.¹⁵

L'uso del CSII in gravidanza si è negli ultimi anni incrementato, soprattutto in fase di programmazione della gravidanza. I trials randomizzati non hanno evidenziato un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva sia sul controllo metabolico sia sull'esito della gravidanza. Di recente, studi retrospettivi e caso-controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina; inoltre ottima era l'accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita.²⁶

Un'indagine multicentrica italiana ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcomes gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile che comunque veniva raggiunto più precocemente con l'ausilio del microinfusore.²⁷

In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi device in gravidanza, ma possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicati e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.¹⁵

Management del diabete mellito di tipo 1 e 2 pregestazionale in gravidanza

La fisiologia della gravidanza richiede frequenti titolazioni dell'insulina: nel primo trimestre si assiste ad una riduzione della richiesta insulinica giornaliera e risultano molto frequenti le ipoglicemie, soprattutto nelle donne affette da diabete mellito di tipo 1. Nel secondo trimestre, per l'aumento della resistenza insulinica, sono necessari incrementi della dose insulinica settimanale. Una percentuale inferiore al 50% della dose giornaliera deve essere somministrata come analogo lento basale ed una percentuale superiore al 50% come insulina prandiale. Nel terzo trimestre c'è un livellamento o una piccola riduzione delle richieste di insulina.

Diabete mellito di tipo 1

Le donne con diabete mellito di tipo 1 hanno un aumentato rischio di ipoglicemia nel primo trimestre

di gravidanza. È molto importante educare i pazienti ed i familiari all'ipoglicemia prima e durante la gravidanza per prevenire e ridurre i rischi ad essa legati.

Inoltre le donne diventano molto sensibili all'insulina subito dopo il parto e possono inizialmente necessitare di dosi inferiori di insulina rispetto al periodo pre-parto.

Le donne gravide con diabete mellito di tipo 1 hanno un rischio maggiore di chetoacidosi diabetica a più bassi livelli di glucosio rispetto allo stato non gravidico, per cui è consigliato l'autocontrollo tramite l'utilizzo di strisce reattive per chetonemia e chetonuria.

Una chetosi frequente e prolungata può avere effetti negativi sul feto e deve essere evitata durante la gravidanza. A questo scopo, devono essere effettuati controlli frequenti della chetonuria e/o chetonemia al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori glicemici persistentemente >180 mg/dL.¹⁵

Diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 pre-gestazionale è spesso associato ad obesità. L'incremento ponderale massimo raccomandato durante la gravidanza è di 6-11 kg e per le donne obese di 4-9 kg.

Il compenso glicemico è spesso più semplice da raggiungere nel diabete di tipo 2 rispetto a quello di tipo 1, anche se talora possono essere necessarie dosi più elevate di insulina¹ a causa di un'elevata insulinoresistenza. Come accade nel diabete di tipo 1 le richieste di insulina si riducono drammaticamente dopo il parto. Sebbene l'ipertensione e le altre comorbidità associate rendino il diabete di tipo 2 a più alto rischio rispetto a quello di tipo 1, le gestanti con diabete 2 presentano una più breve durata della malattia e migliore controllo metabolico¹ rispetto a quelle con diabete di tipo 1.

Screening aggiuntivo in gestante diabetica

Monitoraggio della funzionalità tiroidea durante la gravidanza

Nelle pazienti con diabete mellito tipo 1 è strettamente raccomandato effettuare il dosaggio del TSH e di FT4 all'inizio della gravidanza.²⁸ In generale, infatti, le donne affette da diabete mellito tipo 1, mostrando una maggiore frequenza di tireopatia autoimmune, sono maggiormente a rischio di sviluppare alterazioni della funzione tiroidea in gravidanza e nel periodo post-partum.^{29,30} In particolare, la prevalenza di disfunzione tiroidea nelle donne in gravidanza con diabete mellito tipo 1 è circa tre volte più elevata rispetto alla popolazione femminile generale durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre e fino al primo anno dopo il parto.³¹

Non esistono, invece, evidenze univoche a favore di uno screening universale della disfunzione tiroidea nelle pazienti con diabete pregestazionale tipo 2. Alcuni dati di letteratura riguardanti genericamente i pazienti con diabete mellito tipo 2 indicherebbero una prevalenza doppia di disfunzione tiroidea rispetto alla popolazione generale.³² Tali dati, però, non sono confermati da altri studi longitudinali di popolazione.³³

In considerazione della crucialità della funzione tiroidea all'inizio della gravidanza, si ritiene tuttavia ragionevole suggerire il dosaggio del TSH a tutte le donne con diabete tipo 2 che desiderino una gravidanza.¹⁵

Controllo delle complicanze microangiopatiche

Richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della escrezione urinaria di albumina.

È importante effettuare un controllo della creatinina e della microalbuminuria all'inizio e durante la gravidanza; nelle donne con valore di proteinuria >5 g/die dovrebbe essere iniziata la tromboprofilassi.²

Controllo del fondo oculare

Nelle donne con diabete pre-esistente senza evidenza di retinopatia nei 3 mesi precedenti la gravidanza, un esame accurato del fondo oculare deve essere ripetuto alla 38^a settimana. Qualora sia presente una retinopatia diabetica all'inizio della gravidanza, il controllo deve essere ripetuto ulteriormente alla 16^a-20^a settimana.² Inoltre nelle donne in cui viene fatta diagnosi di retinopatia diabetica proliferante in gravidanza è necessario un follow-up sei mesi dopo il parto. Va segnalato che un più stretto controllo glicemico con il raggiungimento di targets più stringenti può associarsi ad un peggioramento della retinopatia.³⁴ Infatti, il rapido miglioramento dell'emoglobina glicata e l'ipertensione nella gravidanza di donne con diabete tipo 1 si associa a progressione della retinopatia³⁵⁻³⁷ e un trattamento più stretto dell'ipertensione può ridurre questa associazione.³⁸

Controllo dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione e/o la preclampsia si manifestano più frequentemente nelle donne gravide con diabete, soprattutto in presenza di microalbuminuria e/o alterata funzione renale o con elevati valori di emoglobina glicata nelle prime fasi della gravidanza o con elevato BMI nel diabete tipo 2.^{39,40} Sebbene nella gravidanza fisiologica i livelli di pressione arteriosa sono più bassi rispetto all'epoca pregravidica, tutte le principali società scientifiche pongono diagnosi di ipertensione arteriosa in gravidanza con valori di pressione arteriosa ≥ 140 e/o ≥ 90 mmHg.^{41,42}

Durante la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori e con bloccanti del recettore dell'angiotensina è

controindicato durante l'organogenesi in quanto associato a displasia renale, oligoidramnios e restrizione di crescita intrauterina.⁴³ Un alterato sviluppo del rene fetale e insufficienza renale neonatale sono stati osservati quando gli ACE-inibitori venivano usati durante il secondo e terzo trimestre.⁴⁴ Farmaci sicuri ed efficaci in gravidanza sono alfa-metildopa, calcioantagonisti, labetalolo, clonidina e prazosina. L'uso cronico dei diuretici non è raccomandato poiché associato a una restrizione del flusso utero-placentare.⁴⁵ Occorre evitare una riduzione eccessiva dei livelli di PA in quanto potrebbe essere associata a un rallentamento della crescita fetale. Uno studio su donne con diabete e microalbuminuria o escrezione urinaria di albumina ≥ 300 mg/24 ore ha registrato l'azzeramento della preclampsia e una riduzione del parto pretermine al 20% con terapia antipertensiva iniziata con valori di pressione arteriosa $\geq 135/85$ mmHg a prescindere dal tipo di diabete.⁴⁶

Controllo della funzione cardiaca con ECG ed ecocardiografia

Nelle donne diabetiche è necessario effettuare controlli ecografici: alla 20^a settimana per escludere anomalie strutturali fetali e alla 28^a, 32^a e 38^a settimana per controllare la crescita fetale e il volume del liquido amniotico.²

Tempi e modalità per la nascita

Nel caso di donne diabetiche senza altre complicazioni, tra la 38^a e la 39^a settimana di gestazione, si consiglia di indurre il parto o di effettuare il cesareo in elezione se vi è indicazione.

Invece nelle donne con complicazioni metaboliche e non, materne e/o fetali, viene considerata elettiva la nascita alla 37^a settimana.²

Controllo della glicemia durante e dopo la nascita

Nelle donne diabetiche bisogna monitorare la glicemia ogni ora, durante e dopo il parto.

La glicemia deve essere compresa tra 72 e 126 mg/dL (4-7 mmol/L) e bisogna infondere per via endovenosa destrosio e insulina all'inizio del travaglio, durante il parto e dopo la nascita, nel caso in cui la glicemia non sia compresa tra questi valori.²

Infine bisogna controllare la glicemia al neonato 2 e 4 ore dopo la nascita.²

Management del diabete mellito di tipo 1 e 2 nel post-partum

La sensibilità all'insulina aumenta con l'espulsione della placenta e successivamente ritorna ai livelli pre-gravidici nelle successive 1-2 settimane.¹

Pertanto le donne in trattamento insulinico necessitano di una riduzione della quantità di insulina giornaliera dopo il parto; è necessario monitorare accuratamente la glicemia² dal momento che il rischio di ipoglicemia è elevato, soprattutto se la donna allatta.

Durante l'allattamento la donna può ricominciare ad assumere metformina e glibenclamide, ma deve evitare gli altri ipoglicemizzanti orali.²

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Sec. 12. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S94-S98.
2. National Institute of Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE 2015.
3. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683-1688
4. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sib ships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211
5. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with pregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-1925 4.
6. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, et al. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-1048.
7. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36: 3870-3874 6.
8. Peterson C, Grosse SD, Li R, Sharma AJ, et al. Preventable health and cost burden of adverse birthout comes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:74.e1-74.e9.
9. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, et al. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:507-512.
10. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-416.
11. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-120.
12. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;2:1138-1143
13. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2612-2616.
14. Maresch MJA, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34-42.
15. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID Data di rilascio: 20 giugno 2016
16. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy.
17. Gallen IW, Jaap AJ, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:165-169
18. Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-457
19. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja RJ. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1171-1174
20. Lepercq J, Lin J, Hall GC, Wang E, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH Insulin during pregnancy. *Obstetrics and gynecology International* 2012; 2012:649070
21. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29-33
22. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, Dalfrà MG, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. *Diabet Med* 2009;26:1181-1182
23. Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, Tumminia A, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20 e15-e16
24. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, et al. Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-2017
25. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal. Obstetricians* 2014;27:7-1327
26. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 1283-1291
27. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, et al. Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Pregnancy. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin

- glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 2011;37:426-431
28. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118:419-423
 29. Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4042-4047
 30. Vestgaard M, Nielsen LR, Rasmussen AK, Damm P and Mathiesen ER. Thyroid peroxidase antibodies in pregnant women with type 1 diabetes: impact on thyroid function, metabolic control and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1336-1342
 31. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, Endert E, et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur J Endocrinol* 2002;147:443-451
 32. Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:1510-1514.
 33. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, et al. Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:e11-13
 34. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637
 35. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-637
 36. Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2007;3:85-93
 37. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1214-1218
 38. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, Rasmussen KL, et al. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:431-435.
 39. Napoli A, Sabbatini A, Di Biase N, Marceca M, et al. Twenty-four hour blood pressure monitoring in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic women during pregnancy. *J Diabetes Complications* 2003;17:292-296
 40. Colatrella A, Loguercio V, Mattei, L, Trappolini M, et al. Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:635-651
 41. Colatrella A, Braucci S, Festa C, Bianchi P, et al. Hypertensive disorders in normal/over-weight and obese type 2 diabetic pregnant women". *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:373-377
 42. www.preeclampsia.it/linee-guida-aipse
 43. www.acog.org
 44. Tabacova S, Little R, Tsong Y, Vega A, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:633-646
 45. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-265
 46. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-417

Management del diabete mellito in gravidanza

Parte 2: Il diabete mellito gestazionale

Tiziana Marcella Attardo,¹ Immacolata Ambrosino,² Giuseppe Augello¹

¹UO Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti (AG) Asp 1 Agrigento; ²Specialistica ambulatoriale in Geriatria, ASL Lecce, DSS Maglie (LE), Italia

Fisiopatologia

Nella gravidanza normale si verificano modificazioni dell'omeostasi endocrino-metabolica atte a favorire l'embriogenesi, lo sviluppo e la maturazione fetale.

Nella prima metà della gestazione l'incremento dei livelli di estrogeni e di progesterone stimola nella madre un'iperplasia delle β cellule pancreatiche e, conseguentemente, un aumento della produzione insulinica. Ne risulta un effetto prevalentemente anabolico, caratterizzato da aumento della glicogenosintesi tissutale, diminuzione della glicogenolisi epatica e riduzione della glicemia a digiuno. Nella seconda metà della gravidanza il metabolismo dei carboidrati è condizionato dai crescenti livelli di lattogeno placentare (HPL), nonché di prolattina e cortisolo che, esercitando un'attività contro-insulare, provocano una ridotta utilizzazione periferica del glucosio e ridotta glicogenosintesi epatica al fine di fornire, costantemente, prodotti nutritivi al feto in continua crescita. I livelli di steroidi e degli ormoni placentari (estrogeni, progesterone e somatomammotropina corionica) aumentano in modo lineare durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza e nel contempo aumenta la richiesta di secrezione insulinica, con livelli di insulinemia più alti del 50% rispetto alle donne non gravide.¹

Per quanto concerne il metabolismo lipidico materno si assiste, nella prima metà della gravidanza, ad aumento della lipogenesi, inibizione della lipolisi, con conseguente aumento di grassi. Nella seconda metà della gestazione la lipolisi è accelerata e si innalzano i livelli plasmatici di trigliceridi, acidi grassi liberi e

colesterolo che sono utilizzati a scopo energetico. Contemporaneamente aumenta la liberazione di proteine dal tessuto muscolare ed il trasporto di aminoacidi al feto.

In complesso le modificazioni endocrino-metaboliche indotte dalla gravidanza sono di tipo diabetogeno e sono caratterizzate da insulinoresistenza.^{2,3}

I fenomeni suddetti si riflettono sul feto per azione mediata della placenta che assume un ruolo chiave per le sue funzioni di filtro tra compartimento materno e fetale e di vero organo endocrino.

Il glucosio attraversa la placenta con un meccanismo di diffusione facilitata, mentre gli aminoacidi sono trasportati attivamente; gli acidi grassi liberi attraversano la placenta per un gradiente di diffusione e sono esterificati a livello fetale con produzione di lipoproteine e trigliceridi. Gli ormoni pancreatici, insulina e glucagone, non attraversano la placenta; il loro effetto è, pertanto, indiretto e mediato attraverso le modificazioni metaboliche indotte nel comportamento materno.³ Quando la secrezione insulinica è insufficiente a contrastare lo stato di insulinoresistenza indotto dalla gravidanza, si creano i presupposti per l'insorgenza di un diabete gestazionale. I livelli glicemici, ed in particolare quelli postprandiali, sono elevati; risultano inoltre elevate le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, acidi grassi liberi ed aminoacidi. Nelle pazienti con diabete pre-gravidico, le modificazioni metaboliche indotte dalla gravidanza sono ulteriormente aggravate dalla condizione di carenza insulinica assoluta o relativa.

La gravità dell'alterazione del metabolismo materno, l'epoca di insorgenza e la sua persistenza, condizionano il tipo e l'entità del danno teratogenico a carico del prodotto del concepimento.

Esso può esprimersi nelle prime settimane di gravidanza come patologia malformativa e/o, in fasi successive, come patologia antropometrico-metabolica (teratogenesi nutrizionale).¹

Definizione

Con il termine di diabete mellito gestazionale (*gestational diabetes mellitus*, GDM) si definisce un disturbo della regolazione del glucosio di entità variabile,

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, UO Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, via Giudice Saetta, Canicatti (AG), Italia.
Tel.: +39.0922.733212 - Fax: +39.0922.733395.
E-mail: claudia.fantucchio@alice.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright I. Ambrosino, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):55-63

che inizia o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza e, nella maggior parte dei casi, si risolve non molto tempo dopo il parto.⁴ Tale definizione veniva usata in passato anche per quelle forme di diabete pre-gestazionale che venivano identificate per la prima volta in gravidanza. Il riscontro di una iperglicemia per la prima volta durante la gravidanza, in realtà, pone la diagnosi di un diabete mellito di tipo 2 (*overt diabetes in pregnancy*) non diagnosticato in precedenza. Il notevole incremento del diabete tipo 2, anche in età fertile, ha reso frequente il riscontro di donne affette da *overt diabetes in pregnancy*, le quali hanno un rischio elevato di complicanze materne e fetali, comprese le malformazioni.⁵

La prevalenza del diabete gestazionale

La prevalenza di obesità e GDM negli ultimi anni è talmente aumentata da raggiungere proporzioni epidemiche: l'obesità di per sé aumenta il rischio di GDM⁶ e l'obesità e il diabete gestazionale insieme aumentano il rischio di complicanze per la gestante e per il feto.⁷⁻¹²

Non esistono stime attendibili sulla frequenza di diabete mellito gestazionale (GDM) nei diversi paesi, a causa della mancanza di standard uniformi nei test diagnostici e del possibile errore generato dalla presenza di diabete mellito di tipo 2 pre-gravidico non diagnosticato precedentemente.

Il diabete gestazionale colpisce circa 2-10% delle gravidanze negli Stati Uniti,¹³ con tassi di prevalenza variabili a seconda del sottogruppo di popolazione analizzato e del test diagnostico utilizzato. La prevalenza varia, infatti, in base alla etnia, andando da un minimo del 6,8% tra bianche non-ispatiche al 16,3% tra le asiatiche e le abitanti delle isole del Pacifico.¹⁴ Uno studio prospettico condotto negli Stati Uniti su oltre 200 mila donne gravide ha rilevato una prevalenza aggiustata per età pari a 4,2% nelle donne bianche non ispaniche e 11,1% nelle indiane d'Asia evidenziando come il GDM sia più frequente in alcune etnie.¹⁵ Le aree di origine associate a elevata prevalenza di GDM sono l'Asia meridionale (in particolare India, Pakistan e Bangladesh), Carabi (per le donne di origine africana) e il Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano e Egitto). Un altro studio condotto in Norvegia ha rilevato una prevalenza di GDM pari a 0,3% fra le donne norvegesi e 1,8% fra le donne provenienti da Asia e Africa.¹⁶ I dati epidemiologici suggeriscono che l'incidenza di GDM è in aumento negli Stati Uniti, in parallelo all'aumento della prevalenza del diabete di tipo 2.¹³ Negli USA si è passati dal 1,9% nel 1989-90 al 4,2% nel 2003-04.¹⁷ In Italia la maggior parte degli studi epidemiologici su GDM è stata condotta dopo il 1990 e spesso si riferisce a popolazioni di donne gravide a rischio. Una revisione dei dati italiani pubblicati,

relativi a 22 mila donne, stima la prevalenza di GDM nei gruppi studiati pari al 7,5%,¹⁸ anche se gli autori sottolineano il rischio di sovrastima legato alla selezione delle popolazioni studiate. Anche in Italia ci sono differenze geografiche: in Sardegna la prevalenza rilevata con una strategia di screening universale è risultata pari a 22,3%.¹⁹

Fattori di rischio

La revisione sistematica (136 studi) compresa nella linea guida *Diabetes in pregnancy*²⁰ - prodotta nel Regno Unito dal gruppo collaborativo *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH)* - riporta i seguenti fattori di rischio per lo sviluppo di diabete gestazionale: i) obesità pre-gravidica (indice di massa corporea - BMI>30); ii) età materna avanzata; iii) precedente GDM; iv) anamnesi familiare positiva per diabete mellito; v) attuale condizione di fumatrice; vi) precedente neonato macrosoma (peso >4500 grammi); vii) aumento di peso materno nella prima età adulta; viii) appartenenza ad alcune minoranze etniche.

Nella revisione sistematica i tassi di ricorrenza del GDM dopo una gravidanza indice variano da 30% a 84%. La probabilità di GDM in una gravidanza successiva a una con GDM trattato con insulina è di circa 75%. È stato osservato che, con l'avanzare dell'età della donna, si ritrovano, a partire dalla seconda metà della gravidanza, livelli glicemici proporzionalmente più elevati e una maggiore incidenza di intolleranza glucidica. L'incidenza di GDM, infatti, scarsamente rilevabile prima dei 20 anni, incrementa di 4 volte nelle donne con età compresa tra i 25 e 35 anni e di circa 10 volte in quelle con età superiore a 35 anni. A questi noti fattori di rischio per GDM si aggiungono un basso o alto peso materno alla nascita,²¹ la pluriparità,²² e fattori potenzialmente modificabili quali, oltre al sovrappeso o l'obesità, uno stile di vita sedentario²³ e una dieta a basso consumo di fibre e ad alto indice glicemico.²⁴

Nel 2015, inoltre, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), l'American College of Endocrinology (ACE) e l'Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AE-PCOS) hanno dichiarato congiuntamente che donne con sindrome dell'ovaio policistico sono a rischio di diabete gestazionale per molti motivi, inclusa una più alta prevalenza di IGT. Da qui l'importanza di eseguire già prima del concepimento, il counseling riguardo lo screening del diabete e dell'ipertensione e la necessità di calo ponderale.²⁵

Outcomes materno-fetali

Se il diabete gestazionale non è diagnosticato o trattato adeguatamente, si può andare incontro sia ad una

più elevata mortalità perinatale sia, più frequentemente, ad un aumento della morbilità perinatale. Infatti nei nati di donna con GDM si registrano più frequentemente outcomes avversi (problemi respiratori, ricovero in terapia intensiva neonatale, morte perinatale) rispetto ai nati di donne non affette da GDM.²⁶

Il diabete mellito gestazionale è associato ad aumento del rischio di macrosomia fetale, di neonati nati “large” per l’età gestazionale, di preeclampsia, di taglio cesareo,²⁷⁻²⁹ come anche a rischi a più lungo termine tra cui un più alto rischio di diabete di tipo 2 nella madre e di obesità,³⁰ di intolleranza agli idrati di carbonio (IGT ed IFG) e di sindrome metabolica nei figli nati da madri con GDM.³¹⁻³²

Infatti si è visto che le donne che manifestano il diabete gestazionale possono, nel tempo, sviluppare il diabete mellito.³³ I difetti metabolici presenti nelle donne con diabete mellito gestazionale (GDM) sono simili a quelli descritti nel diabete tipo 2, al di fuori della gravidanza, così che il diabete mellito tipo 2 e il GDM potrebbero costituire una medesima malattia anche se con nome diverso.³⁴ Una revisione sistematica di 20 studi osservazionali ha quantificato questo rischio: le donne con precedente diabete gestazionale hanno un rischio aumentato di sviluppare diabete mellito tipo 2 rispetto alle donne che durante la gravidanza erano normoglicemiche (RR: 7,43; IC 95%: 4,79, 11,51).³⁵ I fattori di rischio per lo sviluppo di diabete tipo 2 in donne con precedente GDM sono stati indagati in una revisione sistematica.³⁶ Nei 14 studi osservazionali inclusi, di diversa qualità, sono state considerate 9 categorie di fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in donne con precedente GDM. Obesità, misurata prima (3 studi), durante (3 studi) e dopo (4 studi) la gravidanza (con misure di associazione comprese fra 0,8 e 8,7) e metodo di controllo della glicemia (3 studi - insulina vs, dieta; insulina vs no insulina - con misure di associazione comprese 2,8 e 4,7) sono risultati i due fattori associati allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2. D’altra parte, in un numero limitato di donne affette da GDM sono stati trovati, in una percentuale più elevata rispetto ai controlli, elevati titoli di ICA (anticorpi anti cellule pancreatiche) e ANTIGAD (anticorpi per la decarbossilasi dell’acido glutammico), markers entrambi del diabete tipo 1, facendo supporre una predisposizione allo sviluppo di diabete di tipo 1 in una parte delle donne con GDM.³⁷

La LG *Diabetes in pregnancy*³⁸ ha identificato 7 studi osservazionali (coorte o caso controllo) che valutano l’associazione fra livelli di iperglicemia durante la gravidanza e esiti avversi materni e neonatali, dopo aver controllato per i fattori confondenti obesità e età materna.

Gli studi dimostrano che la correlazione fra livelli di glicemia e esiti avversi della gravidanza è continua

e non è possibile identificare una soglia che discrimini un livello glicemico patologico. Anche fra le donne classificate come affette da alterata tolleranza glucidica (IGT), infatti, si registrano maggiori rischi di esiti avversi materni o neonatali. Maggiori informazioni utili ad identificare una possibile soglia per orientare il trattamento del GDM erano attesi dallo studio osservazionale HAPO.¹⁰ Si tratta di uno studio multicentrico (15 centri coinvolti, 9 paesi) che ha coinvolto 23.316 donne sottoposte a test da carico con 75 grammi di glucosio somministrato a 24-32 settimane di gravidanza. Gli esiti primari considerati sono stati: i) peso alla nascita >90° centile; ii) taglio cesareo primario; iii) ipoglicemia clinica neonatale; iv) dosaggio del C peptide cordonale >90° centile.

Esiti secondari erano: i) parto pretermine (prima di 37 settimane di età gestazionale); ii) distocia di spalla; iii) trauma alla nascita; iv) ricovero in terapia intensiva neonatale; v) iperbilirubinemia; vi) preeclampsia.

I risultati sono stati mascherati per valori di glicemia a digiuno $\leq 5,8$ mmol/L (105 mg/dL) e per livelli di glicemia plasmatica dopo 2 ore dal carico $\leq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL). Lo studio ha misurato l’associazione, corretta per una serie di possibili fattori confondenti, fra esiti avversi della gravidanza e aumento di 1 deviazione standard (SD) dei livelli plasmatici di glicemia a digiuno (1 SD = 0,4 mmol/L o = 6,9 mg/dL), di glicemia a 1 ora (1 SD = 1,7 mmol/L o = 30,9 mg/dL), di glicemia a 2 ore (1 SD = 1,3 mmol/L o = 23,5 mg/dL). Per un incremento di 1 SD di questi parametri si è registrato un aumento del rischio di esiti avversi (Tabella 1). Lo studio ha confermato quindi la correlazione fra aumento della glicemia materna e frequenza degli esiti considerati, ma non ha consentito di identificare una soglia, un valore di cut-off oltre il quale il rischio di esiti avversi aumenti.

Screening per il GDM

In mancanza di informazioni derivate da studi prospettici o studi clinici controllati randomizzati, la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel* (IADPSGCP),³⁹ alla quale hanno partecipato 225 esperti provenienti da 40 paesi, ha utilizzato le informazioni dello studio HAPO come base per definire le nuove soglie diagnostiche per GDM. Queste soglie sono state poste, *per consenso*, ai valori di glucosio ai quali la probabilità di avere un nato con peso alla nascita >90° percentile, livelli di C-peptide nel siero del sangue del funicolo >90° percentile e percentuale di grasso corporeo >90° percentile è uguale a 1,75 volte la probabilità stimata di questi esiti con valori medi di glucosio, sulla base di modelli di regressione logistica aggiustata. In Italia, le conclusioni di IADPSGCP sono state assunte dalla *Conferenza nazio-*

nale di consenso per raccomandazioni (Tabella 2) e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM), riunitasi a Roma il 27 marzo 2010.⁴⁰⁻⁴²

La Figura 1 confronta sinteticamente le attuali modalità di screening per il GDM rispetto a quelli del passato.

Un rapporto di *technology assessment* (HTA)⁴³ ha criticato lo studio HAPO perché i criteri utilizzati dallo studio e adottati da IADPSGCP non sembrano rispon-

dere a numerosi dei requisiti (Tabella 3) di un programma di screening come sono definiti da UK *National Screening Committee* (UK NSC).⁴⁴ Entrambi questi documenti concludono che, nonostante l'HAPO studio abbia aumentato le conoscenze in questo campo, rimangono alcune aree di incertezza cruciali che potrebbero essere risolte da un'analisi ulteriore dei dati già disponibili. Pertanto raccomandano di non modificare la policy sullo screening prima di ottenere ulteriori informazioni.

	PRIMA	ORA
RISCHIO	Valutazione dei fattori di rischio	Valutazione dei fattori di rischio
BASSO	No Screening	No Screening
MEDIO	Minicarico alla 24°-28° settimana e se positivo OGTT con 100 g	OGTT con 75 g alla 24°-28° settimana
ALTO	Minicarico alla 1° visita e se positivo OGTT con 100 g, da ripetere alla 24°-28° settimana se positivo	OGTT con 75 g alla 16°-18° settimana, da ripetere alla 24°-28° settimana se negativo

Figura 1. Confronto tra attuali modalità di screening per il GDM e quelli del passato.

Tabella 1. Correlazione fra livelli di glicemia ed esiti avversi.¹⁰

Esiti	Livelli di glicemia		
	A digiuno	Glicemia a 1 ora	Glicemia a 2 ore
Primari	OR (IC95%)		
Peso >90° centile	1,38 (1,32, 1,44)	1,46 (1,39, 1,53)	1,38 (1,32, 1,44)
C-peptide cordone >90° centile	1,55 (1,47, 1,64)	1,46 (1,38, 1,54)	1,37 (1,30, 1,44)
Primo taglio cesareo	1,11 (1,06, 1,15)	1,10 (1,06, 1,15)	1,08 (1,03, 1,12)
Ipglicemia neonatale	1,08 (0,98, 1,19)	1,13 (1,03, 1,26)	1,10 (1,00, 1,12)
Secondari			
Parto prematuro	1,05 (0,99, 1,11)	1,18 (1,12, 1,25)	1,16 (1,10, 1,23)
Distocia di spalla/trauma	1,18 (1,04, 1,33)	1,23 (1,09, 1,38)	1,22 (1,09, 1,37)
Ricovero in terapia intensiva	0,99 (0,94, 1,05)	1,07 (1,02, 1,13)	1,09 (1,03, 1,14)
Iperbilirubinemia	1,00 (0,95, 1,05)	1,11 (1,05, 1,17)	1,08 (1,02, 1,13)
Preeclampsia	1,21 (1,13, 1,29)	1,28 (1,20, 1,37)	1,28 (1,20, 1,37)

Tabella 2. Raccomandazioni aggiornate per lo screening e la diagnosi di GDM.⁴⁰

1. Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti, va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza.

La diagnosi di diabete manifesto viene posta utilizzando gli stessi criteri impiegati al di fuori della gravidanza (Grado di evidenza B):^{41,42}

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL;
- glicemia random ≥ 200 mg/dL;
- o HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$), riconfermate in una successiva occasione.

Queste gestanti, essendo già diabetiche anche se non note, devono essere prontamente avviate a un monitoraggio metabolico intensivo, come raccomandato per il diabete pregestazionale, con le stesse modalità messe in atto al di fuori della gravidanza.

2. Il test con carico orale di glucosio deve essere eseguito al mattino, a digiuno, con 75 g di glucosio sciolti in 300 cc di acqua e il dosaggio della glicemia deve essere effettuato su plasma, utilizzando metodi enzimatici e non con i glucometri.

Durante il test la donna deve assumere la posizione seduta, a digiuno e deve astenersi dal fumo.

Nei giorni precedenti il test l'alimentazione deve essere libera e comprendere almeno 150 g di carboidrati/die. Il test con carico di glucosio non deve essere effettuato in presenza di malattie intercorrenti.

Il *minicarico* con 50 g di glucosio è da considerarsi superato ed è pertanto non raccomandato.

Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.

La curva da carico orale con 75 glucosio (OGTT 75 g) con dosaggio della glicemia ai tempi: 0, 60', 120' minuti deve essere eseguita.

2.1. A 16-18 settimane di gestazione, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente;
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30 ;
- riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l).

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica uguali o superiori alle soglie sotto riportate:

Glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/l
Digiuno	≥ 92	$\geq 5,1$
Dopo 1 ora	≥ 180	$\geq 10,0$
Dopo 2 ore	≥ 153	$\geq 8,5$

Un ulteriore OGTT 75 g a 28 settimane di gestazione deve essere eseguito se la prima determinazione è risultata normale.

2.2. A 24-28 settimane di gestazione, alle donne almeno uno dei seguenti fattori di rischio per il GDM:

- età ≥ 35 anni;
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²;
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg);
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16-18 settimane);
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2);
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto).

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie sotto riportate:

Glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/l
Digiuno	≥ 92	$\geq 5,1$
Dopo 1 ora	≥ 180	$\geq 10,0$
Dopo 2 ore	≥ 153	$\geq 8,5$

3. Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati la glicemia plasmatica a digiuno, glicemie random, *glucose challenge* test (GCT) o *minicurva*, glicosuria, OGTT con 100 g.

4. I professionisti devono informare le donne in gravidanza che:

- nella maggioranza delle donne il diabete gestazionale viene controllato da modifiche della dieta e dall'attività fisica;
- se dieta e attività fisica non sono sufficienti per controllare il diabete gestazionale, è necessario assumere insulina; questa condizione si verifica in una percentuale compresa fra il 10% e il 20% delle donne;
- se il diabete gestazionale non viene controllato, c'è il rischio di una aumentata frequenza di complicazioni della gravidanza e del parto, come pre-eclampsia e distocia di spalla;
- la diagnosi di diabete gestazionale è associata a un potenziale incremento negli interventi di monitoraggio e assistenziali in gravidanza e durante il parto;
- le donne con diabete gestazionale hanno un rischio aumentato, difficile da quantificare, di sviluppare un diabete tipo 2, particolarmente nei primi 5 anni dopo il parto.

5. Il GDM è inoltre a sua volta fattore di rischio per lo sviluppo di diabete di tipo 2. Pertanto dopo 6 settimane dal parto - e comunque entro 6 mesi - le donne con diagnosi di GDM devono risottoporsi a un OGTT 75 g per lo screening del diabete mellito tipo 2 che se negativo prevede un nuovo OGTT ogni 3 anni; se, invece, vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno.

Raccomandazione per la ricerca

Necessitano studi clinici controllati randomizzati multicentrici per confrontare efficacia e costo-efficacia delle modalità di screening del diabete gestazionale.

Raccomandazioni terapeutiche

La linea guida *Diabetes in pregnancy*,³⁸ sulla base di studi controllati e non, definisce le seguenti raccomandazioni per il management del GDM: i) scegliere, laddove possibile, carboidrati con basso indice glicemico, proteine magre come pesce e una quantità bilanciata di grassi polinsaturi e monoinsaturi; ii) donne con indice di massa corporea (BMI) pre-gravidico superiore a 27 kg/m² dovrebbero ridurre le calorie assunte (≤ 25 kcal/kg/al giorno) e fare esercizio fisico di intensità moderata per almeno 30 minuti al giorno. La dieta da sola garantisce il controllo della glicemia in circa 82-93% delle donne con GDM; iii) la terapia ipoglicemizzante nelle donne con GDM dovrebbe essere presa in considerazione se la dieta e l'esercizio non riescono a mantenere la glicemia entro i livelli prestabiliti dopo un periodo di una - due settimane; iv) la terapia ipoglicemizzante nelle donne con GDM dovrebbe essere presa in considerazione al momento della diagnosi se l'indagine ecografica suggerisce una macrosomia fetale incipiente (circonferenza addominale $>70^{\circ}$ centile); la terapia con glibenclamide assicura il controllo della glicemia in 79-96% di queste donne; v) la terapia ipoglicemizzante nelle donne con GDM (insulina e/o ipoglicemizzanti come metformina e glibenclamide) dovrebbe essere personalizzata al profilo glicemico della donna e all'accettabilità della terapia.

Terapia dietetica ed attività fisica

Tutte le donne con diabete gestazionale dovrebbero ricevere consigli da un nutrizionista con cono-

scenze specifiche nel settore e l'intervento dietetico dovrebbe essere la terapia iniziale per la maggior parte delle donne.⁴⁵⁻⁴⁸ La dieta deve essere sempre individualizzata, prendendo in considerazione fattori come l'indice di massa corporea della paziente (BMI) e lo stato nutrizionale, per evitare una eccessiva restrizione calorica che può provocare chetonuria e outcomes negativi.

L'esercizio fisico di moderata intensità, come una camminata per 30 minuti ogni giorno, può diminuire la resistenza all'insulina e dovrebbe essere incoraggiato.⁴⁹

I risultati di una metanalisi³² suggeriscono che l'attività fisica in gravidanza fornisca un certo effetto protettivo per l'insorgenza di diabete gestazionale.

Terapia insulinica

La terapia insulinica rimane il cardine della terapia farmacologica e il suo utilizzo è sempre più diffuso. L'insulina dovrebbe essere considerata quando le concentrazioni di glucosio nel sangue (Tabella 4)⁵⁰ superano i targets glicemici consigliati per due o più volte entro una settimana. L'indicazione fin dall'inizio a terapia insulinica è più stringente se non vi è evidenza di macrosomia o aumentata circonferenza addominale fetale.⁴⁸ Tutte le donne con GDM devono ricevere formazione ed istruzione all'automonitoraggio glicemico e alle tecniche di iniezione corretta, così come al riconoscimento e il trattamento di ipoglicemia.

La terapia insulinica deve essere individualizzata e dipende dalla concentrazione di glucosio ematico della paziente, dal suo peso e dal suo regime alimentare.

Dosi maggiori di insulina sono riservati per le donne con elevati BMI, dosi più piccole potrebbero

Tabella 3. Limiti della proposta di IADPSGCP e HAPO.⁴³

Il test non è validato

Manca un definito e condiviso livello di *cut off*

Mancano informazioni sulla sua accettabilità a livello di popolazione

Non si dispone di una strategia condivisa su quali ulteriori indagini condurre nelle donne positive al test e sulle alternative disponibili per queste donne

Non si dispone di studi clinici controllati randomizzati di buona qualità che abbiano dimostrato una efficacia nella pratica dello screening nel ridurre esiti avversi rilevanti come mortalità e morbosità

Non si dispone di informazioni per valutare se i benefici dello screening siano superiori a danni fisici e psichici causati dal test, dalle procedure diagnostiche e dal trattamento

Tabella 4. Targets glicemici in gravida con GDM.⁵⁰

Glicemia a digiuno ≤ 90 mg/dL (5.0 mmol/L)

Glicemia un'ora dopo pranzo $\leq 130-140$ mg/dL (7,2-7,8 mmol/L)

Glicemia due ore dopo pranzo ≤ 120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Questi valori rappresentano un controllo metabolico ottimale se possono essere ottenuti senza rischi

essere appropriate per le donne con minor peso. La dose può essere aumentata gradualmente ogni due o tre giorni, come richiesto, con incrementi di 2-4 unità (nessun aumento della dose superiore al 20%) fino a quando sono soddisfatti gli obiettivi o la paziente sviluppa ipoglicemia eccessiva (più di due o tre volte alla settimana o qualsiasi episodio di ipoglicemia grave).

Non è chiaro se l'ipoglicemia materna influenzi negativamente il feto.⁴⁷

Terapia orale

Tuttavia, da tempo è stata proposta l'opzione degli antidiabetici orali, che presenterebbero evidenti vantaggi di praticità d'uso e di migliore accettazione da parte delle pazienti.

Mentre in alcuni paesi questa opzione terapeutica è ormai accettata, tanto da essere inserita nelle attuali raccomandazioni di ADA,⁴¹ Endocrine Society negli USA,⁴⁸ della Canadian Diabetes Association,⁵⁰ ACOG⁵¹ e NICE,⁵² in Italia il loro uso continua a non essere accettato.

I punti critici riguardano il passaggio trans-placentare (accertato per metformina, controverso ma ultimamente confermato per glibenclamide), gli effetti sul controllo glicemico materno, le possibili conseguenze perinatali, immediate e a distanza.⁴²

Metformina

Vi è una crescente evidenza per l'uso di metformina in gravidanza.

In uno studio open-label randomizzato controllato di confronto tra metformina ed insulina,⁵³ l'efficacia e la sicurezza della metformina nel secondo e terzo trimestre di gravidanza sono state dimostrate senza evidenza di complicanze perinatali tra i due trattamenti, ma con una maggiore compliance ed accettabilità da parte delle pazienti verso la terapia orale. Le evidenze disponibili sugli outcome perinatali e la assenza di eventuali rischi di malformazioni legati al passaggio placentare (il GDM è una patologia della seconda metà della gravidanza, ad embriogenesi ampiamente conclusa) potrebbero fare riconsiderare le indicazioni di questo farmaco anche nei paesi (fra i quali il nostro) dove è stato finora escluso.⁴²

Il limite principale alla liberalizzazione dell'uso della metformina nel GDM consiste attualmente nell'incertezza sulle conseguenze a lungo termine sulla prole: l'attesa pubblicazione dei dati di follow-up a 5 anni dello studio MIG (MIG TOFU) potrebbe dare un contributo importante alla definizione di un atteggiamento condiviso sulla questione.⁴²

Tuttavia anche se questo è promettente, non vi è alcun follow-up a lungo termine dei bambini nati da

madri che hanno assunto metformina durante la gravidanza per cui l'uso della stessa in gravidanza è attualmente non approvato.

La metformina potrebbe essere presa in considerazione in pazienti che non hanno risposto alle modifiche dello stile di vita o che si rifiutano o non sono complianti alla terapia insulinica. La madre dovrebbe essere istruita circa i rischi potenziali, i benefici e le aree di incertezza in modo che possa prendere una decisione informata.⁴²

Sulfaniluree

La glibenclamide (nota pure come gliburide) è la sulfanilurea che ha i maggiori studi per l'uso in gravidanza.⁵⁴

A differenza delle altre vecchie sulfaniluree, la glibenclamide non sembra attraversare la placenta in misura significativa, non sembra aumentare le complicanze fetali, ma, come la metformina, non è attualmente raccomandata per l'uso diffuso in gravidanza a causa di una mancanza di follow-up a lungo termine dei bambini esposti a glibenclamide durante la vita fetale.⁵⁵

Le linee-guida ADA⁴¹ 2016 sottolineano comunque come la glibenclamide risulti inferiore alla insulina e alla metformina in quanto dotata di scarsa flessibilità e per l'aumentato rischio di ipoglicemia neonatale e di macrosomia.

Ci sono poche prove per la sicurezza o efficacia di altre sulfaniluree durante la gravidanza e il loro uso non è raccomandato.⁴⁷

Altri farmaci

Ci sono pochi dati sulla sicurezza e sull'efficacia dell'acarbose, tiazolidinedioni, incretinomimetici ed analoghi delle incretine in gravidanza.

Attualmente questi farmaci non sono raccomandati e il loro uso in gravidanza deve essere considerato off-label.⁴⁷

Nuovi approcci terapeutici

Promettenti sembrano i dati che riguardano la supplementazione di alcuni alimenti, utili nel migliorare l'azione insulinica, quali la vitamina D e l'inositolo.

La supplementazione con inositolo, da tempo utilizzata nelle donne con policistosi ovarica (PCOS), sembrerebbe efficace e sicura nel migliorare l'insulino-resistenza nel GDM.

Due recenti trial clinici randomizzati italiani^{56,57} hanno mostrato che l'inositolo può essere utile nella prevenzione del GDM, in donne a rischio per la malattia.

Tali dati preliminari, se confermati su ampie casistiche, potrebbero prevedere l'utilizzo di questi supplementi insieme alle terapie tradizionali, soprattutto nelle forme con alterazioni più lievi del metabolismo glucidico.^{58,59}

Bibliografia

- Buongiorno AM, Botta RM, Pachi A, Fallucca F. Diabete e gravidanza: aspetti fisio-patogenetici ed epidemiologici. *Annali Ist. Super. Sanità*. 1999; vol. 3. n. 2: 65.
- Hollingsworth Dr. Treatment pregnant women with diabetes. In: *Plant'gflctft'y colheres ami birth. A management guide*. Williams and Wilkins'. Batirnora. p. 45-71. 1984.
- Hollingsworth Dr. Metabolic changes in normal and diabetic pregnancies. In: *Pregnum'y diabete; ami bir'i'fi. A management guide*. Williams and Wilkins. Baltimore. 198;21-38.
- Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 2009; 373: 1789-97.
- Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med* 2013;30:468-474.
- Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-83.
- Scifres C, Feghali M, Althouse AD, Caritis S, Catov J. Adverse Outcomes and Potential Targets for Intervention in Gestational Diabetes and Obesity. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):316-25.
- Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108:644-50.
- Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-73.
- Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:642-8.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34: 173-99.
- De Sisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E104.
- Hedderson MM, Darbinian JA, Ferrara A. Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24: 441-8.
- Holan S, Vangen S, Hanssen K, Stray-Pedersen B. Pregnancy in diabetes among Asian, African and Norwegian women. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;128:1289-92
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:525.e1-5
- Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of Italian data. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:358-67
- Murgia C, Berria R, Minerba L, Mallocci B, et al. Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. *Diab Care* 2006;29:1713
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). *Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period*. London: RCOG Press; 2008 (revised reprint July 2008)
- Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:26-30
- Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent avances in its genetics and treatment. *Br J Nutr* 2010; 104:775-87
- Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:543-8.
- Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2223-30.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES) Clinical Review Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 2. *Endocr Pract* 2015;21:1415-1426.
- Waugh N, Royle P, Clar C, Henderson R, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-183.
- Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221-8.
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.
- Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue.
- Verier-Mine O. Outcomes in women with a history of gestational diabetes. Screening and prevention of type 2 diabetes. Literature review. *Diabetes Metab* 2010;36: 595-616
- Kim SY, England JL, Sharma JA, Njoroge T. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and

- obesity in offspring: a systematic review. *Exp Diabetes Res* 2011;2011
32. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Mar;125(3):576-82.
 33. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:131-5.
 34. Pendergrass M, Fazoni E, De Fronzo R: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus. Same disease, another name? *Diabetes Rev* 3:566-583, 1995.
 35. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
 36. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122:207-214.e4.
 37. Fallucca F, Tiberti C, Torresi P, Cardellini G, et al. Autoimmune markers of diabetes in diabetic pregnancy. *Ann Ist Super Sanita.* 1997;33(3):425-8.
 38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH). *Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period.* London: RCOG Press; 2008 (revised reprint July 2008).
 39. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82
 40. Conferenza nazionale di consenso per raccomandazioni e implementazione delle nuove linee guida per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (GDM) – 2010.
 41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Detection and diagnosis of gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S94-S98
 42. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID Data di rilascio: 20 giugno 2016
 43. N Waugh, P Royle, C Clar, R Henderson, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: a rapid update for the National Screening Committee. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-183
 44. UK National Screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme; 2010.
 45. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003395.
 46. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395 .
 47. Donovan PJ., H David McIntyre. Drugs for gestational diabetes. *Australian Prescriber* 2010; 33: 141- 4.
 48. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:4227-4249
 49. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Is exercise safe or useful for gestational diabetic women? *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:179-81.
 50. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - Diabetes in Pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37:S168-S183
 51. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*2013;122:406-416.
 52. NICE guidelines. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline. Published: 25 February 2015, nice.org.uk/guidance/ng3
 53. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD, Oats JJ, Simmons D. Gestational diabetes mellitus - management guidelines. *The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Med J Aust* 1998;169:93-7.
 54. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
 55. Casey BM, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, Tudela CM, et al. Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015 Aug;126(2):303-9.
 56. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C., et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:854-857
 57. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26: 967-972
 58. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:7
 59. Coustan DR. Can a dietary supplement prevent gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 2013;36:777-779

Tireopatie in gravidanza

Elena Barbagelata

Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina Interna, Ospedale di Sestri Levante (GE), Italia

Introduzione

La patologia tiroidea in gravidanza rappresenta un importante problema clinico per la sua discreta diffusione, il suo frequente misconoscimento, i potenziali effetti negativi sul decorso della gravidanza e sulla salute del feto e una certa tendenza all'*over o down-treatment*.

Durante la gravidanza si verificano variazioni ormonali e metaboliche che determinano cambiamenti della funzionalità tiroidea in tutte le donne. Queste variazioni contribuiscono a rendere difficoltosa l'interpretazione dei test tiroidei proprio quando è maggiormente necessaria una diagnosi precoce ed uno stretto monitoraggio dell'omeostasi tiroidea durante l'organogenesi.

Il feto inizia l'ontogenesi tiroidea dalla 10^o-12^o settimana ma produce ormoni tiroidei a partire dalla 18^o-20^o settimana; pertanto l'approvvigionamento ormonale adeguato nelle prime settimane è assicurato dal passaggio ormonale transplacentare.

Saranno passate in rassegna, in modo sintetico, le interazioni fra malattie tiroidee e gravidanza prospettando linee di condotta basate sulle evidenze attuali.

Adattamenti fisiologici della funzione tiroidea in gravidanza

La condizione gravidica determina una serie di adattamenti tiroidei che concorrono a sviluppare un incremento volumetrico della tiroide (iperplasia o gozzo della gravida).¹⁻⁴

Distinguiamo per semplicità didattica quattro dif-

ferenti fattori: i) il fabbisogno di iodio; ii) l'incremento della *thyroxine binding globulin* (TBG); iii) la presenza di gonadotropina corionica (HCG); iv) l'attività desiodasica placentare.

In gravidanza l'aumentata clearance renale dello iodio ed il passaggio transplacentare dello stesso causano un aumentato fabbisogno iodico giornaliero. In condizioni di iodio sufficienza non si creano adattamenti significativi tiroidei, invece in aree iodio carenti questa richiesta suppletiva iodica comporta un aumento dello stimolo trofico tiroideo mediato da un lieve rialzo della tireotropina (TSH) associato a ipotiroxinemia materna con possibili danni neurologici e psichici gravi al feto e neonato. È buona pratica pertanto assicurare un corretto apporto iodico alla gravida sin dal concepimento e per tutto il periodo di gestazione.^{1,3} L'OMS raccomanda che durante la gravidanza, dal concepimento fino a tutto il periodo dell'allattamento, l'assunzione di iodio giornaliera sia aumentata almeno a 250 mcg, che corrisponde al doppio del normale.⁵

L'iperestrogenismo gravidico determina un'aumentata sintesi della principale proteina di trasporto degli ormoni tiroidei, la TBG, conseguentemente si avrà un incremento rapido nelle prime settimane del pool circolante di ormoni tiroidei totali, tiroxina totale (TT4) e triiodotironina (TT3), che poi si stabilizzano nel secondo trimestre. L'aumentato legame proteico crea una riduzione transitoria degli ormoni tiroidei liberi (FT3 e FT4) con conseguente stimolazione della tiroide.⁶

Durante il primo trimestre di gravidanza si verifica il picco dei livelli circolanti di HCG associato ad un calo dei livelli del TSH che può essere anche del 20%.⁷ Gli ormoni della famiglia delle glicoproteine come LH, FSH, HCG e TSH contengono tutti una subunità alfa ed una subunità beta ormonale specifica; la subunità beta della HCG secreta dalla placenta ha una sequenza omologa per l'85% nei primi 114 aminoacidi a quella del TSH. L'HCG possiede attività di stimolazione della tiroide legandosi ai recettori del TSH e aumentando così la captazione dello iodio, la produzione di cAMP, la secrezione di ormoni tiroidei. L'aumento degli ormoni tiroidei per controregolazione inibisce la funzione ipofisaria con diminuita secrezione di TSH 3 (Figura 1).⁸

Altro meccanismo che partecipa all'iperstimolazione tiroidea è la produzione di deiodinasi tipo III

Corrispondente: Elena Barbagelata, Unità Complessa di Medicina Interna, Ospedale civile di Sestri Levante, via A. Terzi 43, 16039 Sestri Levante (GE), Italia.
Tel.: +39.0185.329908 - Fax: +38.0185.329121.
E-mail: elenabarbagelata@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright E. Barbagelata, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):64-68

dalla placenta. Questo enzima trasforma e degrada la T4 ed la T3 in T2 molto attiva durante la vita fetale e contemporaneamente protegge il feto dall'esposizione ai livelli ormonali circolanti aumentati della madre.

Infine in gravidanza intervengono altri fattori quali l'espansione del volume plasmatico, variazioni del metabolismo periferico degli ormoni, modificazioni del sistema immunitario che possono portare all'insorgenza, all'esacerbazione o al miglioramento di una sottostante patologia autoimmune tiroidea.⁹

Ipertiroidismo

La prevalenza dell'ipertiroidismo conclamato in gravidanza è dello 0,2%.

Le cause più comuni di ipertiroidismo in gravidanza sono: la tireopatia autoimmune o Malattia di Basedow (85% dei casi), il gozzo tossico nodulare, eccesso di HCG circolante (mola idatiforme e coriocarcinoma).

Le manifestazioni cliniche, in parte sovrapponibili ai comuni disturbi riferiti nella normale gravidanza, sono: lieve tachicardia, palpitazioni, ipersudorazione, intolleranza al caldo, iperemesi, astenia, ansia. Sono invece aspetti clinici più specifici per tireotossicosi: perdita di peso, severa tachicardia, gozzo, oftalmopatia, mixedema pretibiale. Possono far sospettare la patologia la storia familiare o personale positiva per tireopatie autoimmuni o di precedente ipertiroidismo.

Durante la gravidanza l'ipertiroidismo non trattato può causare diversi outcome ostetrici negativi.

Le complicanze materne possono essere ipertensione gravidica, preeclampsia, distacco di placenta, aborto spontaneo (8-23%), parto pretermine, scompenso cardiaco, anemia. Le complicanze fetali-neonatali possono essere basso peso alla nascita (17%), prematurità (15-45%), tireotossicosi fetale con aumento di mortalità, se non trattata (7-25%).

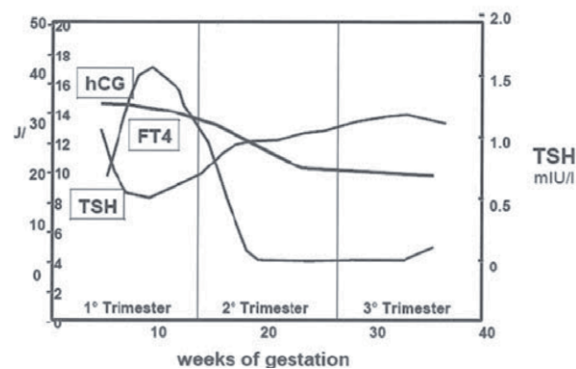


Figura 1. Variazioni sieriche di HCG, TSH e FT4 in funzione dell'età gestazionale.⁴

Il controllo dell'ipertiroidismo con la terapia anti-tiroidea si accompagna ad una riduzione della frequenza di queste complicanze che è tanto maggiore quanto più precoce è l'inizio del trattamento nel corso della gestazione. I migliori risultati si ottengono quando l'ipertiroidismo viene diagnosticato e corretto prima dell'inizio della gravidanza. È importante informare i genitori che il rischio di una qualsiasi malformazione fetale in corso di trattamento con tionamidi è di 1,5 volte, pari allo 0,02% rispetto al totale delle gravide; mentre il rischio malformativo associato all'ipertiroidismo non trattato è di circa 20 volte.^{6,10}

Il trattamento dell'ipertiroidismo in gravidanza pone alcuni problemi perché ogni scelta terapeutica deve tener conto della presenza del feto e del passaggio transplacentare dello iodio e dei farmaci impiegati. Le tionamidi (propiltiouracile e metimazolo) rappresentano la terapia di prima scelta; l'uso dello iodio radioattivo è assolutamente controindicato in gravidanza,¹¹ mentre il ricorso all'intervento chirurgico è limitato a casi eccezionali.

Il raggiungimento dell'eutiroidismo nelle pazienti ipertiroidee trattate con tionamidi richiede di solito dalle 2 alle 6 settimane. I fattori che influenzano la rapidità di risposta sono i livelli iniziali degli ormoni tiroidei, l'attività della malattia e l'entità dei depositi ormonali intratiroidei.

L'obiettivo terapeutico consigliato dalle linee guida^{12,13} è ottenere e mantenere valori di FT4 ai limiti superiori della norma usando la dose minima possibile di farmaco antitiroideo. Infatti diversi dati di letteratura dimostrano che l'ipertiroidismo subclinico non si associa a complicanze materno/fetali; inoltre mantenere il più basso possibile il dosaggio di tireostatico riduce la quota di farmaco che passa al feto e conseguentemente diminuisce il rischio di ipotiroidismo fetale/neonatale.¹⁴ L'uso di propiltiouracile è associato, anche in gravidanza, ad un rischio aumentato di epatotossicità mentre l'assunzione di metimazolo nel primo trimestre si associa ad un rischio aumentato di malformazioni congenite.¹⁵ Tuttavia è stato chiaramente dimostrato che è più frequente e severo il rischio di complicazioni dell'ipertiroidismo non trattato in gravidanza che i potenziali eventi avversi legati all'uso delle tionamidi.¹⁶ Inoltre benchè anche PTU possa causare malformazioni congenite (situs inversus+dextrocardia, agenesia renale isolata, cardiopatia congenita), queste di solito si verificano singolarmente; invece l'uso di MMI può causare una sindrome specifica detta *embriopatia da metimazolo* caratterizzata da atresia delle coane e esofagea, aplasia cutis, onfalocelo, dismorfismi facciali.^{17,18} Di conseguenza le principali e più autorevoli linee guida (American Thyroid Association e Endocrine Society) raccomandano l'uso di PTU nel primo trimestre e di metimazolo nel secondo e terzo trimestre.^{12,13} Tuttavia poiché i due

farmaci hanno diversa farmacocinetica e diverso dosaggio è possibile che il passaggio dall'uno all'altro possa causare la perdita di controllo sull'ipertiroidismo con potenziali effetti negativi materno-fetali.¹⁹

Tireotossicosi gestazionale transitoria è una condizione, diagnosticata in 1-3% di tutte le gravidanze e caratterizzata da TSH soppresso e alto fT4, transitoria che si manifesta nel primo trimestre della gravidanza quando aumenta molto il valore dell'hCG ed è caratterizzata da vomito severo, diminuzione di peso, disidratazione, chetonuria, iperemesi gravidica. Nella maggioranza dei casi si risolve spontaneamente intorno alla 18-20 settimana di gestazione parallelamente al declino dei valori di hCG e non necessita di terapia con tiamidi; generalmente è sufficiente una terapia dietetica ed antiemetica.^{6,7}

Malattia di Basedow in gravidanza ha una prevalenza di circa 0,5%. Solitamente peggiora nel primo trimestre a causa dell'effetto tireostimolante dell'hCG sul recettore del TSH, mentre migliora nella seconda metà della gravidanza come risultato dell'effetto benefico indotto dalla gravidanza stessa sul sistema immunitario.²⁰

È raccomandata la determinazione del titolo dei TRAb tra la 22° e la 26° settimana gestazionale.

Circa il 3% dei neonati da madre con M. di Basedow sviluppano un ipertiroidismo neonatale secondario al passaggio di anticorpi anti recettore del TSH dalla madre al feto. Tale condizione di solito insorge dopo 7-10 giorni dalla nascita ed è autolimitante (seidodici settimane); richiede usualmente un trattamento antitiroideo farmacologico di breve durata.

Ipotiroidismo

La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico in gravidanza è del 2-2,5%, mentre per la forma conclamata si stima tra lo 0,2% e lo 0,5%.^{21,22}

Le cause più comuni di ipotiroidismo durante gravidanza sono: la tiroidite cronica autoimmune, pregressa tiroidectomia o trattamento con radioiodio, seguite dalla carenza di iodio nelle aree molto carenti e dalla somministrazione di farmaci antitiroidei.

È stata rilevata una correlazione tra sub-fertilità e soprattutto abortività ricorrente nelle pazienti con tiroidite cronica autoimmune anche in assenza di un evidente quadro clinico o bioumorale di ipotiroidismo.²³

Le manifestazioni cliniche di ipotiroidismo delle gestanti in parte possono venire mascherate dalle particolarità dello stato gravidico e sono: astenia, difficoltà di concentrazione, intolleranza al freddo, parestesie, perdita di capelli, mixedema, macroglossia, voce roca, riflessi tendinei ritardati. I dati anamnestici utili nel far sospettare tale condizione sono familiarità per tireopatie autoimmuni o per ipotiroidismo, storia di tireopatia, precedente rilievo di anticorpi antitiroidei o gozzo, diabete mellito tipo 1, altre patologie autoim-

munali, assunzione di farmaci con azione antitiroidea.

La diagnosi di laboratorio prevede il dosaggio di TSH e la sua valutazione secondo range di riferimento trimestre-specifici:¹² i) 0,1-2,5 mU/L nel primo trimestre; ii) 0,2-3,0 mU/L nel secondo trimestre; iii) 0,3-3,5 mU/L nel terzo trimestre.

In caso di riscontro di TSH oltre il range di normalità, va determinata la quota libera di tiroxina (fT4) e dosati gli autoanticorpi (TPOAb, marker specifico della tiroidite cronica autoimmune, non attraversano la barriera placentare); l'ecografia tiroidea può essere utile per la valutazione dell'ecostruttura e la presenza di noduli. L'ipotiroidismo non trattato può causare ipertensione gravidica con o senza preeclampsia, distacco di placenta, basso peso alla nascita, morte intrauterina del feto, malformazioni congenite, emorragia post-partum. Può inoltre causare danni al sistema nervoso fetale ed allo sviluppo cerebrale se l'ipotiroidismo materno è presente nelle prime settimane di gestazione quando la tiroide del feto non ha ancora cominciato a funzionare.

Durante la gravidanza la richiesta di ormone tiroideo è aumentata mediamente di 25-50 µg/die ed il rilievo ed il controllo dell'ipotiroidismo, anche di quello subclinico, è essenziale per il normale sviluppo del feto e del neonato.^{6,21,22}

Le LG ATA raccomandano, per le donne ipotiroidee in gravidanza come obiettivo del trattamento sostitutivo, un TSH sierico all'interno di range trimestre-specifici per quel laboratorio. Se non ci sono dati disponibili, il valore minimo dovrebbe essere 0,1-0,2 mIU/L, mentre il massimo 2,5 mIU/L nel I trimestre, 3,0 mIU/L nel II trimestre e 3,5 mIU/L nel III trimestre.¹³

Le stesse LG non raccomandano lo screening universale per la ricerca dell'ipotiroidismo subclinico in gravidanza, ma solo nelle seguenti condizioni: i) condizioni di carenza iodica; ii) pazienti con storia di distiroidismi; iii) età >30 aa; iv) segni o sintomi da disfunzione tiroidea; v) positività degli Ac. anti TPO; vi) DM tipo 1 o altre malattie autoimmuni; vii) storia di parto pre-termine; viii) esposizione pregressa a radiazioni ionizzanti del collo o della testa; ix) familiarità per distiroidismi; x) obesità BMI >40 kg/m²; xi) uso di amiodarone e litio o recente somministrazione di MdC iodato; xii) infertilità; xiii) residenza in area di iodio-carenza moderata-severa.

Tuttavia restano perplessità su questa indicazione, in quanto tramite lo screening è possibile identificare condizioni non contemplate nelle precedenti, in cui il TSH risulta > di 2,5 mU/L, asintomatiche, ma che nel primo trimestre richiedono la correzione con levotiroxina.

L-tiroxina è il trattamento di scelta dell'ipotiroidismo in gravidanza; se l'ipotiroidismo è diagnosticato durante la gravidanza, è consigliato il dosaggio ini-

ziale di 1,20 mcg/kg/die con rapidi aggiustamenti posologici volti ad assicurare valori di TSH non superiori a 2,5 mU/L; i controlli della funzionalità tiroidea andranno eseguiti dopo 30-40 giorni e successivamente ogni 4-6 settimane.

Se invece l'ipotiroidismo è diagnosticato prima della gravidanza, è consigliato aumentare il dosaggio del 30-50% dalla quarta settimana di gestazione con l'obiettivo di mantenere concentrazioni di TSH <2,5 mU/L nel primo trimestre o di 3 mIU/L nel secondo e terzo trimestre; i controlli del TSH vanno eseguiti ogni 4-6 settimane nel primo trimestre e una volta durante il secondo e durante il terzo trimestre.

Le donne affette da tiroidite autoimmune ma eutiroidee, poichè a rischio di sviluppare ipotiroidismo, vanno comunque monitorate durante tutta la gravidanza, controllando il TSH ogni 4-6 settimane.

Dopo il parto nella maggioranza dei casi la posologia di LT4 potrà essere ridotta previo controllo della concentrazione ormonale; in ogni caso l'obiettivo è di riportare gradualmente la paziente alla dose pregravidica.

Gestione clinica della gravida con ipotiroidismo - le azioni

Prima della gravidanza programmata

*In paziente con patologia tiroidea nota:*²⁴ i) counseling; ii) adeguare la posologia della l-T4 nelle pazienti in trattamento o avviare la terapia sostitutiva nelle pazienti con ipotiroidismo subclinico non trattato (goal TSH: < 2,5 mU/L, FT4 entro i limiti di riferimento).

*In paziente senza patologia tiroidea nota:*²⁴ i) counseling e profilo di rischio; ii) accertare la condizione morfologica e funzionale tiroidea: TSH, TPOAb, FT4 (TSH riflesso quando disponibile) e (in caso di reperto di gozzo o nodulo tiroideo) ecografia; iii) in caso di diagnosi di ipotiroidismo, anche subclinico, avviare terapia sostitutiva con l-T4 (goal TSH <2,5 mU/L).

All'accertamento di gravidanza

All'accertamento di gravidanza è necessario: i) misurare FT4 e TSH ed incrementare subito la posologia della l-T4: (30% in caso di ipotiroidismo autoimmune; 40% in caso di atireosi); ii) integrazione iodica: 150-200 µg/die; iii) contattare il ginecologo.

*Nel corso del I-II trimestre:*²⁴ i) monitorare TSH e FT4 ogni due mesi, ogni 4 settimane in caso di instabilità dei livelli ormonali o modificazioni della posologia; ii) eseguire ecografia morfo-biometrica fetale (ogni trimestre); iii) evitare l'assunzione della l-T4 insieme a ferro.

*Nel corso del III trimestre:*²⁴ i) determinare TSH, FT4 e TRAb; ii) eseguire ecografia fetale e valutare le

condizioni della placenta; iii) contattare il pediatra/neonatalogo; iv) eseguire una ecografia tiroidea in presenza di gozzo nodulare.

Noduli tiroidei e cancro

La gravidanza può determinare la comparsa o l'accrescimento di preesistenti noduli tiroidei. A tutt'oggi non vi sono dimostrazioni di un aumento di incidenza di neoplasie tiroidee in gravidanza rispetto alla popolazione generale e nemmeno che la gravidanza peggiori la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ben differenziato diagnosticato in tale periodo.^{25,26} La diagnostica si basa, come nelle donne non gravide, su clinica, ecografia e citologia su agoaspirato. In caso di nodulo maligno differenziato diagnosticato nel primo o all'inizio del secondo trimestre, la gravidanza non va interrotta e può essere programmato l'intervento chirurgico nel secondo trimestre per evitare danni fetali. Tuttavia, in assenza di evidenza di crescita tumorale o di malattia avanzata, il trattamento può essere posticipato dopo il parto senza influenze prognostiche negative.

Può essere utile valutare la calcitonina circolante per escludere la presenza di un carcinoma

midollare, neoplasia che richiede una analisi decisionale più articolata.

Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare la terapia soppressiva il TSH con levotiroxina, evitando un'ipertiroidismo iatrogeno con complicanze materne e fetali.²⁷

La terapia radioablativa con I131 (RAI) è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento e il concepimento deve essere evitato per almeno 6 mesi-1 anno nelle donne con cancro tiroideo sottoposte a RAI.

Gestione clinica della gravida con carcinoma tiroideo - le azioni

Carcinomi a basso rischio diagnosticati nel primo o secondo trimestre: i) tiroidectomia totale può essere posticipata nel post-partum poichè la prognosi non varia; ii) è indicato il follow-up ecografico (1 ecografia al trimestre); iii) tiroidectomia totale (praticabile nel 2° trimestre di gravidanza) in caso di: crescita tumorale (50% volume e 20% diametri e/o comparsa di sintomi compressivi) o comparsa di linfonodi metastatici.

Carcinomi diagnosticati nel terzo trimestre: i) tiroidectomia totale da programmare dopo il parto

Management delle pazienti in precedenza operate per carcinoma tiroideo differenziato: i) programmare la gravidanza almeno 6-12 mesi dopo l'esecuzione dell'ablazione con radioiodio o scintigrafia con iodio; ii) se in terapia soppressiva, continuare a mantenere in gravidanza TSH target di 0,4-0,1 mIU/L.

Carcinoma midollare della tiroide (MTC) diagnosticato in gravidanza: i) tiroidectomia totale +/- linfonodectomia loco-regionale.

Bibliografia

- Chiovato L, Pinchera A, Crosignani PG. Tiroide e gravidanza. Un approccio multidisciplinare. Milano: Mediserve; 1998.
- Mandel S. Thyroid disease and pregnancy: treating two patients. Meet the Professor Handout. The Endocrine Society's 85Th Meeting. Philadelphia, June 20, 2003.
- Lazarus J. Thyroid dysfunction during pregnancy and after delivery. In: Braverman L, ed. Disease of the Thyroid. 2nd Ed. Totowa NJ: Humana Press; 2003.
- Casey B, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1283-92.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:668S-72S.
- Fantz Corinne R, Dagogo SJ, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem* 1999; 45:2250-8.
- Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in Thyroid-Stimulating Hormone Suppression by Human Chronic Gonadotropin during Early Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3341-7.
- Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990.
- Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. <http://acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf>
- Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011; 97:137-48.
- Sapin R, d'Herbomez M. Free Thyroxine measured dialysis and nine immunoassays in sera with various serum thyroxine-binding capacities. *Clin Chem* 2003; 49:1531-5.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–2565.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W: Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081–1125
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-95.
- Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: A systemic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:1086.
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol.* 1994;84:946-949.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E337-41.
- Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2396-2403.
- Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2013
- Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90, no. 11: 6093–6098.
- Agenzia Sanitaria per i Servizi Regionali. Tiroide e Gravidanza. Linee Guida Nazionali di riferimento 2005. <http://www.agenas.it>: (data di consultazione: 28.3.2010).
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2008; 29:76-131
- Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; 66:309-21.
- Cassio A, Chiovato L, Cicognani A, Dorizzi RM, Garofalo P, Genazzani AR, et al. Gestione clinica della gravida con ipotiroidismo - le azioni. *RIMeL / IJLaM* 2007; 3:230-1.
- Rodriguez AO et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005; 91(1):15-20.
- Moosa M, Mazzaferrri EL. Outcome of differentiate thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:2862-2866.
- ACE/AME guidelines. Medical guidelines for clinical practise for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12:63-97

Malattie del fegato e gravidanza

Pietro Crispino,¹ Luca Fontanella,² Mario Visconti,³ Paola Gnerre⁴

¹Unità di Medicina Interna, Ospedale San Giovanni di Lagonegro, ASP Potenza; ²Unità di Medicina Interna, Ospedale del Buon Consiglio Fatebenefratelli, Napoli; ³Unità di Medicina Interna, Asl1 Napoli; ⁴Unità di Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

La gravidanza è un momento di cambiamenti fisiologici e metabolici dell'organismo, che possono provocare specifiche variazioni di parametri biochimici ed ematologici. Per il maggiore *stress* fisiologico e metabolico indotto dalla gravidanza, alcune malattie epatiche, ad es. le sindromi colestatiche, in precedenza misconosciute o a decorso subclinico, possono diventare francamente sintomatiche. Le epatiti virali rappresentano malattie a elevata prevalenza mondiale e, in maniera e misura diverse a seconda del virus in causa, possono modificare il normale decorso della gravidanza e causare la trasmissione verticale, materno-fetale, dell'infezione. Vi sono poi alcune patologie di differente gravità causate proprio dalla gravidanza (l'aumento dei valori degli enzimi epatici, le piastrinopenie, la steatosi epatica acuta della gravidanza, le colestasi e altre ancora) che possono minare la salute della madre e il corretto sviluppo fetale. Pertanto, è importante sapere come diagnosticare e gestire queste patologie, distinguendole da quelle non correlate alla gravidanza.

In questo articolo, dopo brevi cenni sulla fisiologia epatica in gravidanza, tratteremo i rapporti tra malattie epatiche e gravidanza in tre differenti capitoli: i) malattie epatiche esclusive della gravidanza; ii) particolarità delle manifestazioni cliniche di alcune malattie epatiche durante la gravidanza; iii) influenza della gravidanza sul decorso di alcune malattie epatiche croniche.

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Crispino, 2017
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):69-78

La fisiologia epatica in gravidanza

La donna in stato di gravidanza va incontro a cambiamenti fisiologici per sostenere la crescita e lo sviluppo fetale. I livelli di estrogeni (estradiolo) e progesterone aumentano progressivamente durante la gravidanza; questi ormoni sessuali hanno effetti sul metabolismo epatico, la sintesi e le funzioni escrettrici. Vi è un'emodiluzione secondaria all'aumento del volume plasmatico e nel contempo diminuisce la concentrazione di proteine del siero.¹ Il flusso di sangue al fegato rimane invariato, ma, in termini percentuali, la gittata cardiaca al fegato è ridotta e ciò può incidere sulla *clearance* di sostanze che si realizza con un rilevante impegno metabolico epatico.¹ Il fegato, nel corso della gravidanza, non rivela cambiamenti strutturali specifici. Durante la gravidanza, si hanno aumento delle dimensioni della colecisti, incompleta evacuazione della bile e ridotta motilità della colecisti. Tutti questi fenomeni possono originare e dipendere dall'alta concentrazione di progesterone durante l'epoca gestazionale.²

Malattie epatiche esclusive della gravidanza

Iperemesi gravidica

Tale malattia compare nella fase iniziale della gravidanza nello 0,1-2,0% di tutte le gravidanze. È caratterizzata da ipersalivazione, nausea e vomito che nei casi più gravi possono causare disidratazione, squilibri elettrolitici, tendenza alla chetosi e perdita di peso. Il vomito persistente può causare inoltre ipotensione posturale, tachicardia, atrofia muscolare.^{3,4} La gravità della nausea e del vomito è correlata con il grado di elevazione degli enzimi epatici.⁵ Le manifestazioni iniziano fin dalla 4^a settimana e in genere si risolvono entro la 18^a settimana.^{6,7} I fattori di rischio includono un aumento dell'indice di massa corporea (BMI), malattie psichiatriche, gravidanza complicata, preesistente diabete, gravidanze multiple e presenza già di iperemesi gravidica in una o più precedenti gravidanze. Alcuni ormoni come la gonadotropina corionica (HCG), la prolattina, la tiroxina e l'estradiolo sono stati considerati implicati in questa patologia.^{3,5}

Il trattamento comprende reidratazione endovenosa, antiemetici, graduale reintroduzione alimentare, supplementazione di vitamine per via orale (vitamina B1 o tiamina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C). La somministrazione precoce di tiamina ad alte dosi (150 mg al giorno per via orale o 100 mg a settimana per via endovenosa) è indicata per prevenire l'encefalopatia di Wernicke.^{3,4} Tra gli antiemetici, possono essere utilizzati gli agonisti della dopamina (metoclopramide 5-10 mg ogni 6 ore e domperidone 10-20 mg ogni 6-8 ore) oppure le fenotiazine (proclorperazina 5-10 mg ogni 8 ore) e gli antistaminici (prometazina 12,5-25 mg ogni 4-6 ore), che hanno dimostrato un elevato profilo di sicurezza.^{8,9}

Colestasi intraepatica della gravidanza

La colestasi intraepatica della gravidanza (ICP) ha un'incidenza che in Europa oscilla tra lo 0,5 e l'1,85% ed è descritta con maggiore frequenza nei paesi scandinavi. Di solito si verifica durante l'ultimo trimestre di gravidanza ed è caratterizzata da grave prurito, associato, in caso di impegno del parenchima epatico, ad aumento nel siero degli acidi biliari e delle aminotransferasi. Dopo il parto si ha una rapida risoluzione dei sintomi clinici e delle anomalie biochimiche,¹⁰ che però tendono a ripresentarsi nelle gravidanze successive e in donne che hanno storia di ricorso a contraccettione ormonale.¹¹ Per tale condizione è stata ipotizzata la presenza di mutazioni genetiche ereditarie o omozigoti, localizzate in diverse posizioni, di circa 20 geni. È stata documentata una *up-regulation* del gene del recettore GABRA2 (che codifica per una subunità del recettore A dell'acido gamma-aminobutirrico) potenzialmente correlato all'insorgenza della ICP; in particolare, il GABA può giocare un ruolo nella patogenesi del prurito in questa condizione.¹² Una ICP grave (con livelli di acidi biliari nel siero >40 mmol/L) è associata a un *outcome* gestazionale avverso.¹³ L'attuale trattamento medico per tale condizione è l'acido ursodesossicolico (UDCA), che viene utilizzato come trattamento elettivo di malattie colestatiche in virtù di vari meccanismi di azione: protezione degli epatociti e dei colangiociti, sostituzione della produzione endogena dei sali biliari potenzialmente citotossici, induzione dell'espressione dei trasportatori funzionali a livello trascrizionale e post-trascrizionale al fine migliorare il flusso biliare.^{14,15}

Eclampsia and preeclampsia

La pre-eclampsia e l'eclampsia sono manifestazioni patologiche molto gravi, responsabili di mortalità della madre nel 15-20% dei casi e di mortalità del feto nato vivente nell'1-2% dei casi. La pre-eclampsia si manifesta dopo 20 settimane di gravidanza e/o entro 24-48 ore dopo il parto. Essa colpisce il 5-10% di tutte le gravidanze e può coinvolgere il rene, il fegato, il sistema

nervoso centrale e può dare un variegato quadro ematologico. La pre-eclampsia è caratterizzata da ipertensione e proteinuria (maggiore di 300 mg in 24 ore), dolore addominale, cefalea, nausea e vomito. La presenza di convulsioni differenzia la eclampsia dalla pre-eclampsia.¹⁶ Le alterazioni dei *test* di funzione epatica si verificano nel 20-30% dei casi e sono legati alla entità della vasocostrizione del letto vascolare epatico. Sono di tipo e di grado variabili: si possono avere livelli di aminotransferasi seriche fino a 10-20 volte il valore massimo della norma, l'innalzamento della fosfatasi alcalina e della bilirubina, che però abitualmente è <5 mg/dL.¹⁷ I fattori di rischio includono l'età della madre (<16 anni e >45 anni), la primiparità, una preesistente ipertensione arteriosa, una storia familiare positiva per tale patologia o la sua insorgenza in una precedente gravidanza.¹⁶ La fisiopatologia è legata alla non ottimale perfusione utero-placentare ed è associata a una risposta infiammatoria sistemica e a una disfunzione endoteliale vascolare. È implicata anche una predisposizione genetica che coinvolga un'alterazione fra fattori procoagulanti e fattori anticoagulanti, in particolare uno squilibrio fra le concentrazioni di prostacicline e trombossani.¹⁸ La pre-eclampsia e l'eclampsia sono associati con un rischio da 3 a 25 volte maggiore, rispetto alle normali gestazioni, di edema polmonare, distacco placentare, polmonite ab ingestis, insufficienza renale, insufficienza epatica, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e ictus. L'ictus emorragico è la causa più comune di morte, mentre altre manifestazioni permanenti possono essere malattie vascolari, renali e sequele neurologiche. Il trattamento ha lo scopo di mantenere i valori della pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 150 mmHg e di quella diastolica tra 80 e 100 mmHg. La prima linea di trattamento dell'ipertensione nelle donne in gravidanza con pre-eclampsia sono il labetalolo, l'alfa-metildopa o la nifedipina. Il magnesio solfato rimane il farmaco di scelta per la profilassi della pre-eclampsia grave e per il controllo delle crisi epilettiche nell'eclampsia. Al fine di salvaguardare la vita della madre e del feto il parto va eseguito quanto prima possibile.^{19,20}

Sindrome da emolisi, elevati enzimi epatici e basso numero di piastrine (*HELLP syndrome*)

La sindrome HELLP è associata a lesioni delle cellule endoteliali e all'attivazione piastrinica microangiopatica da consumo. Si verifica nel 4-20% dei casi di pre-eclampsia.²¹ Può essere diagnosticata prima del parto (nel 70% dei casi tra la 27^a e 30^a settimana di gestazione) o dopo il parto. I fattori di rischio sono l'età avanzata della madre, la multiparità e l'etnia caucasica. La fisiopatologia rimane sconosciuta: l'attivazione di cellule endoteliali può portare al rilascio di multimeri e subunità del fattore di von Willebrand che sono altamente reattivi con le piastrine. La sindrome

sembra essere la manifestazione finale di qualche insulto che porta ad un danno endoteliale microvascolare e a una attivazione piastrinica intravascolare.^{22,23} Le pazienti possono presentarsi con dolore epigastrico e in ipocondrio destro, nausea, vomito e malessere generalizzato. L'ipertensione e la proteinuria sono evidenti fino all'85% dei casi. A causa dell'emolisi, il riscontro di elevati valori di bilirubina serica non coniugata e lattato deidrogenasi sono frequenti.^{24,25} Le complicazioni includono la CID, l'edema polmonare e il distacco della placenta. Il tasso di mortalità perinatale per il feto è molto variabile con valori compresi fra il 6-70%, mentre la mortalità materna è dell'1%.²⁶ Tuttavia nelle 24 ore successive al parto è utile uno stretto monitoraggio della madre per il rischio dell'aggravamento della trombocitopenia e l'incremento dei livelli di LDH.^{23,26} Una volta che si sviluppa tale condizione l'unico trattamento definitivo è l'induzione precoce del parto. Come nel caso della pre-eclampsia, l'allattamento al seno non è controindicato nella sindrome HELLP e per le donne in terapia antiipertensiva; nifedipina, labetalolo, atenololo, metildopa, captopril ed enalapril hanno dimostrato di essere sicuri per la cura di questa condizione.²⁷

Steatosi epatica acuta della gravidanza

La steatosi epatica acuta della gravidanza (AFLP) è legata a una infiltrazione di microvescicole di lipidi all'interno degli epatociti ed è una causa comune di grave insufficienza epatica in gravidanza. Si tratta di una complicanza tardiva, che spesso si verifica tra la 28^a e la 40^a settimana di gestazione, e rara che colpisce da 1:7000 a 1:16.000 gravidanze. È una franca emergenza medica e ostetrica.²⁸ I fattori di rischio sono nulliparità, pre-eclampsia, gestazione multipla, gravidanze con un feto di sesso maschile e basso indice di massa corporea.²⁸ Segnalazioni successive hanno precisato che vi possa essere una recidiva della malattia in un'ulteriore gravidanza e pertanto una donna, che ne abbia sofferto in un prima gravidanza e desideri averne un'altra, deve essere informata del rischio e della necessità di un attento monitoraggio. L'eziologia è sconosciuta. Difetti dell'ossidazione intra-mitochondriale della beta-ossidazione degli acidi grassi (mutazioni enzimatiche) e una carenza fetale omozigote della L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi (LCHAD) in una madre con una carenza LCHAD eterozigote possono essere riscontrati all'analisi genetica.²⁹ Tuttavia, tale condizione può verificarsi in assenza di note mutazioni genetiche.³⁰ Le manifestazioni iniziali includono cefalea, stanchezza, nausea e vomito. La presentazione clinica può variare da dolore addominale, ittero, segni di pre-eclampsia (50%), ipoglicemia, encefalopatia epatica, CID. I *test* biochimici sono caratterizzati da elevati livelli di aminotransferasi (da lieve aumento fino a 1000 UI/L, di solito 300-500

UI/L), bilirubina elevata (spesso >5 mg/dL), leucocitosi, anemia, trombocitopenia e ipoalbuminemia, aumento dell'acido urico, insufficienza renale, acidosi metabolica, iperammoniemia, iperamilasemia e iperlipasemia. La diagnosi si basa sul quadro clinico e di laboratorio. La biopsia epatica è il *gold standard*, anche se raramente è necessaria.³¹ La mortalità materna varia dal 7% al 18% e la mortalità fetale dal 9% al 23%.^{31,32} Il trattamento della AFLP richiede innanzitutto una diagnosi precoce e la stabilizzazione delle condizioni cliniche della madre, da attuare in terapia intensiva con un'aggressiva terapia di supporto che prevede: dieta a basso contenuto di grassi e proteine e ricca di carboidrati, trasfusione di emocomponenti, plasmaferesi ed eventualmente emodialisi, antibiotici ad ampio spettro, correzione della disidratazione, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base, trattamenti per proteggere il fegato con riduzione dell'ittero e diminuzione degli enzimi epatici. Il parto dovrebbe essere programmato quanto prima impiegando anche il taglio cesareo se il parto naturale non è eseguibile.^{31,32} L'allattamento al seno per tale condizione non è di per controindicato in sé; tuttavia va attentamente valutata la possibilità della controindicazione a causa della terapia polifarmacologica e di supporto.

Manifestazioni cliniche di malattie epatiche durante la gravidanza

Epatiti virali

La causa più comune di ittero in gravidanza è l'epatite virale acuta. L'incidenza di epatite durante la gravidanza varia notevolmente in tutto il mondo secondo le condizioni igienico-sanitarie e socio-economiche.³³

Il virus dell'epatite A (HAV) è la causa più comune di epatite virale acuta nella popolazione generale, ma la sua presenza durante la gravidanza è stata scarsamente segnalata. L'epatite A in gravidanza non è associata con un'evoluzione grave e la trasmissione verticale è molto rara. La vaccinazione deve essere presa in considerazione in particolare per le donne che vivono in aree ad alta endemicità e condizioni socio-economiche di povertà, al fine di evitare complicazioni materne e fetali associate con l'infezione da HAV in gravidanza. L'allattamento al seno sembra essere sicuro dal momento che non vi è alcuna evidenza di trasmissione verticale di HAV con il latte materno.³³

L'epatite acuta da virus dell'epatite B (HBV) non è associata a un aumento della mortalità o di malformazioni congenite, anche se può causare aborto spontaneo nelle prime settimane di gravidanza.³⁴ Nessuna differenza nella mortalità o insorgenza di epatite fulminante è stata trovata tra le donne gravide, o meno; anche la guarigione clinica è simile a quella delle

donne non gravide. Tuttavia, livelli significativamente più elevati dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e inferiori tassi di sieroconversione anti-HBs sono stati trovati in pazienti in gravidanza rispetto a pazienti non in gravidanza, a indicare che la gravidanza potrebbe essere un fattore di rischio per la cronicizzazione dopo l'infezione acuta da HBV. L'infezione da HBV acuta in gravidanza ha un più alto tasso di trasmissione verticale a causa dell'esposizione del neonato a secrezioni cervicali e sangue materno durante il parto.³⁵ La vaccinazione per l'infezione da HBV e la somministrazione di immunoglobuline per i neonati da madri HBsAg-positivo rappresentano la principale strategia per prevenire la trasmissione verticale di HBV.³⁶

L'infezione acuta infezione dell'epatite C (HCV) è stata raramente riportata durante la gravidanza ed è limitata a gruppi ad alto rischio, come le tossicodipendenti con uso di droghe iniettabili. La frequenza di epatite C acuta durante la gravidanza è stimata tra lo 0,4% e il 6%.³⁷ L'infezione da HCV può essere trasmessa in verticale (rischio dal 3% al 5%), ma non vi è alcuna evidenza di un aumento della trasmissione attraverso l'allattamento al seno.³⁸ Tuttavia il trattamento antivirale *standard* è controindicato a causa degli eventi avversi da interferone-pegilato (IFN-PEG) e del potenziale effetto teratogeno della ribavirina (RIB),³⁹ mentre non sono disponibili dati per i nuovi regimi privi di interferone in gravidanza. L'infezione da virus dell'epatite D (HDV) può essere acquisita come co-infezione con HBV o super-infezione di un portatore di HBV.⁴⁰ I dati riguardanti l'epatite acuta da HDV e la gravidanza sono scarsi. Considerando la disponibilità di una vaccinazione per l'HBV e la variazione epidemiologica dell'infezione da HDV, tale infezione nella gravidanza sembra essere un evento sporadico.

Il virus dell'epatite E (HEV) è responsabile delle principali epidemie di epatite acuta nei paesi in via di sviluppo. L'infezione da HEV è trasmessa per via enterale e le manifestazioni cliniche sono simili ad altre forme di epatite virale, tranne che nelle donne in gravidanza che sono a maggior rischio di sviluppare epatite fulminante (25% tasso di mortalità).⁴¹ Uno studio recente ha comparato gli effetti sulla madre e sul feto dell'infezione da HEV e delle altre infezioni da virus epatitici e ha confermato come l'insufficienza epatica fulminante sia più frequente e la mortalità più elevata nelle gestanti infettate da HEV rispetto alle donne non-HEV-infette con differenze statisticamente significative. Inoltre, le donne con infezione da HEV avevano un più alto rischio di morte intrauterina del feto.⁴² La trasmissione verticale dell'infezione è stata segnalata tra il 33,3% e il 78,9%.^{43,44} Non ci sono attualmente prove di trasmissione di HEV attraverso il latte materno.

Calcolosi biliare della gravidanza

La formazione di calcoli biliari è comune durante la gravidanza. La prevalenza varia tra il 2,5% e l'11% dei casi.³⁶ Durante la gravidanza, gli ormoni sessuali femminili sono aumentati e, come detto già in precedenza, si creano condizioni favorevoli alla formazione di fango biliare (composto da colesterolo, bilirubinato di calcio e mucina) con una frequenza che varia dal 5-30% delle gestanti.⁴⁵ Nel periodo post-partum, la dissoluzione del fango si ottiene in circa i due terzi dei casi, i piccoli calcoli biliari (microlitiasi) scompaiono in un terzo, mentre una calcolosi biliare franca tende a stabilirsi in circa il 5% dei casi.^{46,47} Ulteriori fattori che concorrono allo sviluppo di questa condizione sono l'obesità, elevati valori circolanti di colesterolo, una riduzione delle lipoproteine ad alta densità e la concomitante presenza di una sindrome metabolica.⁴⁵ La colica biliare acuta o la colecistite possono essere trattati in modo conservativo, mentre la colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica (CPRE) e la colecistectomia laparoscopica devono essere considerate in caso di recidiva multipla della malattia o di calcolosi complicata, che richiedono frequenti accessi a strutture di emergenza.⁴⁶ L'uso di farmaci come l'acido ursodesossicolico e l'ezetimibe o altri composti ipolipemizzanti potrebbe talora essere preso in considerazione.⁴⁷ La colecistectomia durante la gravidanza non è del tutto sicura a causa del rischio di aborto legato alle procedure anestesologiche, ma in uno studio retrospettivo la terapia chirurgica della colelitiasi si è dimostrata più valida, rispetto al trattamento conservativo, nel ridurre la frequenza di parti prematuri; per questo motivo la possibilità di eseguire una colecistectomia laparoscopica, quando necessaria, deve considerarsi come trattamento ideale, specie se eseguito nel secondo trimestre, al fine di evitare complicazioni gravi. La CPRE costituisce il trattamento d'elezione della calcolosi del coledoco e delle sue complicanze; non è ancora definito il vantaggio delle più moderne tecniche che evitano l'uso della fluoroscopia rispetto a quelle che comunque consentivano un ricorso minimo alla fluoroscopia. (Anche qui ci vorrebbe l'indicazione bibliografica, che però può essere omessa per il solito motivo.)

Malattie vascolari che coinvolgono il fegato

In gravidanza, i livelli dei fattori di coagulazione VII e VIII, il fattore di von Willebrand e il fibrinogeno sono aumentati, mentre i livelli di proteina S libera sono ridotti. Inoltre, l'aumento dei gli inibitori 1 e 2 dell'attivatore del plasminogeno (quest'ultimo sintetizzato dalla placenta) provoca una diminuzione dell'attività fibrinolitica. Tali cambiamenti spostano la bilancia emostatica verso uno stato di ipercoagulabilità, che persiste fino a 8 settimane dopo il parto.⁴⁸ Per-

tanto, visto questo stato di alterazione della normale fisiologia del sistema fibrinolitico-coagulativo, possono verificarsi o aggravarsi malattie del fegato su base vascolare.

Sindrome di Budd-Chiari

La sindrome di Budd-Chiari (BCS) è una malattia rara causata dall'ostruzione del deflusso venoso epatico, a causa di una trombosi delle vene epatiche o del tratto sovraepatico della vena cava inferiore, con conseguente congestione sinusoidale, danno ischemico del parenchima epatico e ipertensione portale.⁴⁹⁻⁵¹ Uno o più fattori di rischio per il tromboembolismo venoso sono di solito presenti in pazienti con BCS. La gravidanza, così come una storia di uso di contraccettivi orali o di terapia estrogenica sostitutiva, possono precipitare la BCS.⁵²⁻⁵⁴ I sintomi includono febbre, dolore addominale, ascite, edema degli arti inferiori, ittero, sanguinamento gastrointestinale ed encefalopatia epatica. In gravidanza, la presentazione clinica è spesso fulminante, con un alto tasso di mortalità. L'ecografia, che è la tecnica di *imaging* di scelta in gravidanza, consente, soprattutto se integrata dall'esame Doppler, la diagnosi di questa patologia.⁵⁵ La tomografia computerizzata è controindicata per l'esposizione a radiazioni ionizzanti. La risonanza magnetica è consentita se la diagnosi di BCS non può essere altrimenti esclusa, essendovi ancora perplessità sulla sicurezza dell'impiego del gadolinio. La gestione della BCS in corso di gravidanza è diversa da quella nelle donne non gravide poiché l'uso degli antagonisti della vitamina K (VKA) è controindicato a causa del rischio di emorragia fetale e dell'alta teratogenicità.⁵⁵ È raccomandato un trattamento graduale, iniziando con eparine a peso molecolare (LMWH) due volte al giorno, seguite dallo shunt porto-sistemico intraepatico (TIPS) in caso di insufficienza epatica o recidive. Il trapianto di fegato è possibile nei casi più gravi.⁵⁶ Il trattamento con anticoagulanti, LMWH o VKA, può essere riavviato dopo 12 ore dal parto naturale o 24 ore dopo il taglio cesareo. L'allattamento al seno è controindicato nelle donne che assumono LMWH, ma non in quelle trattate con VKA, che sono escreti in forma inattiva nel latte materno.

Ostruzione acuta extraepatica della vena porta

L'ostruzione acuta extraepatica della vena porta è a esordio improvviso, di solito di origine trombotica, e coinvolge in modo variabile anche i suoi rami intraepatici o tributari, le vene mesenteriche e la vena splenica. Una condizione di trombofilia e fattori patologici precipitanti in sede addominale spesso concorrono a determinare questo evento. Tale patologia si presenta spesso con dolore addominale, ascite o febbre. L'ecografia con esame Doppler è la procedura di scelta in

gravidanza. Come nei casi di ostruzione venosa che non si verificano in gravidanza, tale patologia, se presto riconosciuta e trattata, anche nelle donne gravide consente la ricanalizzazione completa o quanto meno parziale nel 75% dei casi.⁵⁷ Come nelle donne non gravide, il trattamento si basa sulla terapia anticoagulante con LMWH. La terapia anticoagulante può essere avviata 12 ore il parto naturale o 24 ore dopo il taglio cesareo. L'allattamento può essere praticato regolarmente durante terapia con antagonisti della vitamina K (VKA).⁵⁷

Influenza della gravidanza sul decorso di alcune malattie epatiche croniche

Epatite virale cronica

Nelle donne con infezione cronica da HBV, cambiamenti immunologici tipici della gravidanza possono causare un aumento dei livelli di HBV-DNA mentre le aminotransferasi possono rimanere normali o quasi normali. Esacerbazioni lievi della malattia possono verificarsi dopo il parto.^{58,59} Nella pratica clinica, le donne portatrici HBV-DNA positive devono essere informate per quanto riguarda la gravidanza, sia se sono in trattamento che se non lo sono. In tutti i casi, l'indicazione al trattamento, secondo le raccomandazioni attuali, dovrebbe essere considerato e discusso con la paziente.⁶⁰ Quando la fibrosi è lieve o assente, il trattamento può essere ritardato. Quando è opportuna una terapia, il tenofovir è il farmaco di scelta, perché, come già precedentemente detto, l'IFN-PEG è controindicato durante la gravidanza. Appare utile anche ribadire che la trasmissione verticale dell'infezione da HBV è prevenuta dalla somministrazione di immunoglobuline anti-HBV ai neonati entro 12 ore dal parto, seguita poi quanto prima possibile dalla vaccinazione.⁶¹

La prevalenza di anti-HCV positività fra le donne incinte in Europa è stimata tra l'1,7% e il 2,5%,⁶² ma aumenta sino all'8% in alcuni paesi in via di sviluppo. La storia naturale della malattia del fegato nelle donne in gravidanza e della loro prole non è del tutto chiara. La gravidanza non sembra modificare il decorso naturale della malattia da HCV: le donne in gravidanza sono generalmente asintomatiche con un aumento durante il periodo post-partum dei valori delle aminotransferasi e del numero di copie di HCV-RNA (già evidenziabile verso la fine della gravidanza) nella maggior parte dei casi. In letteratura sono presenti dati che in queste donne indicano tassi di aborto spontaneo, complicanze ostetriche del tutto sovrapponibili rispetto ai controlli sani. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato una diminuzione del peso neonatale, un aumento delle anomalie congenite e una maggiore percentuale di parto pretermine.^{63,64} Il tasso globale di

trasmissione verticale di HCV è relativamente basso e non influenzato dalla modalità di parto. La trasmissione di HCV da allattamento al seno non è stata dimostrata; pertanto l'allattamento al seno può essere praticato regolarmente.⁶⁵ La terapia antivirale *standard* per l'HCV è controindicata durante la gravidanza a causa dei potenziali effetti teratogeni della RIB e gli effetti collaterali dell'INF-PEG,^{66,67} mentre non si hanno ancora dati certi sulle possibilità di impiego dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta.

Epatiti autoimmuni

L'epatite autoimmune (AH) di solito colpisce le donne in età fertile, quindi la gravidanza è abbastanza comune in queste pazienti. Una AH che insorga durante il periodo di gravidanza di solito ha un decorso fulminante e il feto ha una bassa probabilità di sopravvivenza.⁶⁸ La presenza di cirrosi materna impatta negativamente sull'*outcome* del feto, e il tasso di nati vivi è inferiore rispetto alla popolazione normale. Invece le donne, la cui malattia è in remissione e non hanno cirrosi con ipertensione portale, hanno un'alta probabilità di un esito favorevole della gravidanza.⁶⁹ Anzi la gravidanza conferisce un effetto benefico sulla immunosoppressione con una riduzione della terapia di mantenimento. Ciò è dovuto a diversi fattori, tra cui l'aumento fisiologico di cortisolo nel siero.^{70,71} Nella pratica clinica la dose di steroidi per mantenere in remissione la malattia deve essere ridotta in caso di gravidanza.⁷²

Colangite biliare primitiva

La colangite biliare primitiva si sviluppa in genere in prossimità dell'età della menopausa. I dati disponibili in letteratura sulle influenze che la gravidanza ha sulla evoluzione della malattia e su come essa stessa sia influenzata dalla malattia epatica sono perciò molto limitati. Il trattamento con UDCA a dosi crescenti fino a 25 mg/kg/die durante l'allattamento al seno ha dimostrato di essere sicuro, e non sono stati osservati effetti negativi nei neonati o nelle madri.⁷³

Colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva (PSC) sembra non influire sulla fertilità e pertanto è possibile che durante il suo decorso si possa avere una gravidanza. Non sono documentate correlazioni tra lo sviluppo di una PSC con eventi perinatali quali le dimensioni del feto alla nascita, l'allattamento al seno e le principali complicanze mediche della madre.⁷⁴ Il proseguimento della terapia con acidi biliari e azatioprina non ha di solito effetti negativi sull'esito della gravidanza.⁷⁵ L'esacerbazione in gravidanza delle malattie infiammatorie croniche intestinali, che di solito di associano alla PSC, è stata descritta nel 25-30% dei casi.⁷⁶ La malat-

tia non comporta un aumentato rischio di calcolosi e coliche biliari durante la gravidanza rispetto ai controlli non in periodo gestazionale.

Emocromatosi

L'emocromatosi ereditaria incide, se non tempestivamente diagnosticata e trattata, sulla fertilità delle giovani donne in quanto essa può essere caratterizzata da una disfunzione gonadica. Dato il modello recessivo di eredità, non vi è alcuna necessità di una diagnosi prenatale per le donne in gravidanza con emocromatosi.⁷⁷ In presenza di sovraccarico di ferro, una eventuale terapia con salassi o chelanti deve essere ritardata fino alla fine della gravidanza, salvo evidenza clinica e strumentale di coinvolgimento cardiaco. Il diabete gestazionale sembra essere più frequente nelle donne in gravidanza eterozigoti per la mutazione C282Y.⁷⁸

Malattia di Wilson

La malattia di Wilson è una malattia a trasmissione genetica recessiva (prevalenza 1/30,000) dovuta a una ridotta escrezione del rame a livello biliare e conseguente accumulo nel fegato e nel cervello. Ha una modalità di presentazione clinica, che può verificarsi a qualsiasi età, con insorgenza di cirrosi, disturbi neuropsichiatrici ed emolisi acuta. Le donne sono spesso poco fertili, ma il trattamento può ripristinare la fertilità quando viene avviato in una fase precoce della malattia. Il successo del trattamento permette la gravidanza, ma i valori di rame serico dovrebbero essere ottimizzati prima della gravidanza.⁷⁹ Il mantenimento di una terapia durante la gravidanza è essenziale perché l'interruzione dei farmaci è associata con crisi emolitiche, insufficienza epatica e morte materna. La D-penicillamina viene considerata sicura, anche se il farmaco è risultato teratogeno negli studi condotti sugli animali. Nelle pazienti in terapia con D-penicillamina, la dose deve essere ridotta al 25-50% della dose in pre-gravidanza per far diminuire i rischi fetali.⁷⁹

Porfirie

Le porfirie si possono presentare sotto forma di malattia acuta o cronica. La modalità di trasmissione è di solito autosomica dominante con bassa penetranza e sono necessari fattori scatenanti per rendere la malattia clinicamente evidente. Le porfirie acute abitualmente si manifestano dopo la pubertà, più spesso nelle donne, con un picco nella terza decade.⁸⁰ Gli attacchi si verificano soprattutto durante i periodi di cambiamento ormonale (ad esempio, fase luteale del ciclo mestruale) e l'uso di contraccettivi orali. La gravidanza non è controindicata, anche se gli attacchi sono più frequenti durante le prime settimane di gestazione, causando potenzialmente problemi materni e fetali, e

nell'immediato periodo post-partum. Attacchi ricorrenti possono verificarsi durante la gravidanza in pazienti con porfiria acuta intermittente, porfiria variegata o coproporfirina ereditaria. La porfiria cutanea tarda si può presentare per la prima volta durante la gravidanza. Le donne in gravidanza con la forma ereditaria di porfiria cutanea tarda o con porfiria acuta attiva hanno un significativo e immediato aumento del rischio di morte prenatale, basso peso alla nascita e parto prematuro.⁸⁰ Nessuna terapia specifica per porfirie acute è necessaria durante la gravidanza. In caso di attacchi acuti, la terapia standard con infusione di glucosio (200-500 g/die) ed eme arginato (4 mg/kg/die) è consigliato per 3-4 giorni.

Epatopatia alcolica

La gravidanza nella malattia epatica alcolica (ALD) presenta problemi legati al danno diretto al fegato e problemi legati agli effetti dell'alcol su altri organi.⁸¹ L'ALD porta ad anovulazione e amenorrea con riduzione della fertilità.⁸² Quando inizia comunque una gravidanza in una donna cirrotica, il tasso di aborti spontanei, il rischio di prematurità e il tasso di mortalità perinatale sono tutti aumentati.⁸³ Le pazienti con cirrosi alcolica hanno un alto rischio di scompenso epatico a causa del peggioramento della funzione di sintesi epatica, di sviluppo di ascite ed encefalopatia epatica, di un alto tasso di mortalità materna durante la gravidanza.^{84,85} L'ipertensione portale peggiora durante la gravidanza, a causa di un aumento del volume ematico e di un aumento della resistenza vascolare per compressione esterna della vena cava inferiore da parte dell'utero gravido. Tutte le pazienti con cirrosi dovrebbero essere sottoposte a controlli endoscopici per varici esofagee e si ritiene che la legatura di varici ad alto rischio sia un intervento opportuno. Infine le madri che consumano abitualmente alcol durante la gestazione pongono il loro feto a rischio di sindrome alcolica fetale (SAF), che comprende un ritardo della crescita, danni al sistema nervoso centrale, ritardi dello sviluppo neurologico e malformazioni facciali.⁸⁶ L'epilessia è spesso segnalata nei bambini con SAF.⁸⁷ Anche in assenza di SAF, il consumo di alcol durante la gravidanza è correlato con eventi avversi, quali aborto spontaneo, mortalità prenatale, parto prematuro e neonati di piccole dimensioni in relazione all'età gestazionale.⁸⁸ Le benzodiazepine sembrano l'opzione più raccomandabile per la gestione di astinenza da alcol, e interventi psicosociali riescono a ridurre il consumo di alcool o nel mantenere l'astinenza nelle donne in gravidanza alcol-dipendenti.⁸⁹

Epatopatia non alcolica

La steatosi epatica non alcolica non sembra influenzare la gravidanza e gli esiti neonatali di quest'ul-

tima. È noto come tale condizione sia legata all'insulino-resistenza e pertanto le donne in sovrappeso e obese sono ad aumentato rischio di disfunzioni metaboliche durante la gravidanza con tutte le relative conseguenze, quali la pre-eclampsia e il diabete mellito gestazionale.^{90,91} Vi è ora una crescente evidenza che l'obesità materna, il diabete mellito gestazionale e l'ambiente nutrizionale fetale possono contribuire al rischio della prole di sviluppare obesità giovanile e disturbi metabolici.

Cirrosi ed ipertensione portale

La gravidanza è rara nelle donne con cirrosi epatica, che è una malattia, che causa anovulazione e amenorrea con molti meccanismi, in particolare le alterazioni del metabolismo endocrino. Quando la gravidanza si verifica in una donna cirrotica, il tasso di aborto spontaneo, il rischio di prematurità e il tasso di mortalità perinatale sono tutti aumentati.⁹² Purtroppo, i risultati e la gestione ottimale di una gravidanza con cirrosi e ipertensione portale non sono ben definite anche in epoca attuale.³⁷ Come già detto, l'ipertensione portale peggiora durante la gravidanza a causa dell'incremento del volume ematico e dell'ulteriore aumento delle resistenze vascolari per compressione esterna della vena cava inferiore da parte dell'utero gravido. Per tali motivi fino al 25% delle pazienti con varici hanno un episodio di sanguinamento durante la gravidanza.⁹³ La legatura elastica prima della gravidanza è appropriata per varici ad alto rischio, anche se le linee guida ufficiali sono carenti. La TIPS può essere presa in considerazione in casi estremi di sanguinamento delle varici, anche se vi è il rischio di esposizione alle radiazioni per il feto.⁹³ Anche il propranololo è stato utilizzato in modo sicuro in gravidanza. Gli effetti collaterali includono ritardo della crescita fetale, bradicardia neonatale e ipoglicemia. L'esito della gravidanza in pazienti con ipertensione portale idiopatica, non cirrotica, è più favorevole.⁹³

Bibliografia

1. Than N.N. and Neuberger, J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology*. 2013; 27: 565–575
2. Moore, M. and Nelson-Piercy, C. Pregnancy and the liver. *British Journal of Hospital Medicine*. 2011; 72: M170–M173
3. Jarvis, S. and Nelson-Piercy, C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *British Medical Journal*. 2011; 342: 3606
4. Tan, P.C. and Omar, S.Z. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011; 23: 87–93
5. Niebyl, J.R. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363: 1544–1550

6. Tamay, A.G. and Kuşçu, N.K. Hyperemesis gravidarum: current aspect. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 31: 708–712
7. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 103: 803–814
8. Maltepe, C. and Koren, G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum – a 2013 update. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2013; 20: e184–e192
9. Sanu, O. and Lamont, R.F. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011; 12: 737–748
10. Lammert, F., Marschall, H.U., Glantz, A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2000; 33: 1012–1021
11. Williamson, C. and Geenes, V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 124: 120–133
12. Floreani, A., Caroli, D., Lazzari, R. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013; 26: 1410–1415
13. Brouwers, L., Koster, M.P.H., Page-Christiaens, G.C.M.L. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and foetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212: 100.e1–100.e7
14. Stapelbroek, J.M., van Erpecum, K.J., Klomp, L.W.J. et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *Journal of Hepatology*. 2010; 52: 258–271
15. Bacq, Y., Sentilhes, L., Reyes, H.B. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1492–1501
16. Sibai, B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2003; 102: 181–192
17. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin, Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and Gynecology*. 2002; 99: 159–167
18. Wallis, A.B., Saftlas, A.F., Hsia, J. et al. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *American Journal of Hypertension*. 2008; 21: 521–526
19. Brown, C.M. and Garovic, V.D. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women. *Current Hypertension Reports*. 2011; 13: 338–346 ([*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1392–8])
20. Kia, L. and Rinella, M.E. Interpretation and management of hepatic abnormalities in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375: 594–605
21. Fitzpatrick, K.E., Hinshaw, K., Kurinczuk, J.J. et al. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 123: 618–627
22. Abildgaard, U. and Hemidal, K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2013; 166: 117–123
23. Aloizos, S., Seretis, C., Liakos, N. et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013; 33: 331–337
24. Bacq, Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35: 182–193
25. Katz, L., Amorim, M., Souza, J.P. et al. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reproductive Health*. 2013; 10: 28
26. Aydin, S., Ersan, F., Ark, C. et al. Partial HELLP syndrome: maternal, perinatal, subsequent pregnancy and long-term maternal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40: 932–940
27. Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014; 36: 416–441
28. Boregowda, G. and Shehata, H.A. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2013; 27: 835–853
29. Nelson, D.B., Yost, N.P., and Cunningham, F.G. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013; 209: 456.e1–456.e7
30. Zhou, G., Zhang, X., and Ge, S. Retrospective analysis of acute fatty liver of pregnancy: twenty-eight cases and discussion of anesthesia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013; 76: 83–89
31. Wei, Q., Zhang, L., and Liu, X. Clinical diagnosis and treatment of acute fatty liver of pregnancy: a literature review and 11 new cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010; 36: 751–756
32. Minakami, H., Morikawa, M., Yamada, T. et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40: 641–649
33. Licata, A., Ingrassia, D., Serruto, A. et al. Clinical course and management of acute and chronic viral hepatitis during pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;
34. Pol, S., Corouge, M., and Fontaine, H. Hepatitis B virus infection and pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35: 618–622
35. Zhang, S.-L., Han, X.-B., and Yue, Y.-F. Relationship between HBV viremia level of pregnant women and intrauterine infection: nested PCR for detection of HBV DNA. *World Journal of Gastroenterology*. 1998; 4: 61–63
36. Kubo, A., Shlager, L., Marks, A.R. et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 160: 828–835
37. Hay, J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47: 1067–1076
38. Tosone, G., Maraolo, A.E., Mascolo, S. et al. Vertical hepatitis C virus transmission: main questions and answers. *World Journal of Hepatology*. 2014; 6: 538–548
39. Pembrey, L., Newell, M.L., Tovo, P.A. et al. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*. 2005; 43: 515–525

40. Niro, G.A., Smedile, A., Ippolito, A.M. et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *Journal of Hepatology*. 2010; 53: 834–840
41. Abravanel, F., Lhomme, S., Dubois, M. et al. Hepatitis E virus. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2013; 43: 263–270
42. Patra, S., Kumar, A., Trivedi, S.S. et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147: 28–33
43. Kumar, A., Beniwal, M., Kar, P. et al. Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2004; 85: 240–244
44. Khuroo, M.S., Kamili, S., and Khuroo, M.S. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009; 16: 519–523
45. Stinton, L.M. and Shaffer, E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012; 6: 172–187
46. Maringhini, A., Ciambra, M., Baccelliere, P. et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 119: 116–120
47. Valdivieso, V., Covarrubias, C., Siegel, F. et al. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology*. 1993; 17: 1–4
48. James, A.H. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *American Journal of Medicine*. 2007; 120: S26–S34
49. Valla, D.C. The diagnosis and management of the Budd–Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology*. 2003; 38: 793–803
50. Janssen, H.L., Garcia-Pagan, J.C., Elias, E. et al. Budd–Chiari syndrome: a review by an expert panel. *Journal of Hepatology*. 2003; 38: 364–371
51. Mohanty, D., Shetty, S., Ghosh, K. et al. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd–Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology*. 2001; 34: 666–670
52. Janssen, H.L., Meinardi, J.R., Vleggaar, F.P. et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd–Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case–control study. *Blood*. 2000; 96: 23
53. Khuroo, M.S. and Datta, D.V. Budd–Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *American Journal of Medicine*. 1980; 68: 113–121
54. Deltenre, P., Denninger, M.H., Hillaire, S. et al. Factor V Leiden related Budd–Chiari syndrome. *Gut*. 2001; 48: 264–268
55. Webb, J.A., Thomsen, H.S., and Morcos, S.K. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *European Radiology*. 2005; 15: 1234–1240
56. Grant, W.J., McCashland, T., Botha, J.F. et al. Acute Budd–Chiari syndrome during pregnancy: surgical treatment and orthotopic liver transplantation with successful completion of the pregnancy. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 976–979
57. Plessier, A., Darwish-Murad, S., Hernandez-Guerra, M. et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010; 51: 210–218
58. Borg, M.J., Leemans, W.F., De Man, R.A. et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *Journal of Viral Hepatitis*. 2008; 15: 37–41
59. Giles, M., Visvanathan, K., Lewin, S. et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B. *Gut*. 2014;
60. EASL. Clinical practice guidelines: management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2013; 58: 201
61. Wong, V.C., Ip, H.M., Reesink, H.W. et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Double-blind randomized placebo*. *Lancet*. 1984; 28: 921–926
62. Ohto, H., Ishii, T., Kitawaza, J. et al. Declining hepatitis C virus (HCV) prevalence in pregnant women; impact of anti-HCV screening of donated blood. *Transfusion*. 2010; 50: 693–700
63. Ugdebor, O., Aigbirior, M., Osazuwa, F. et al. The prevalence of hepatitis B and C viral infections among pregnant women. *North American Journal of Medical Sciences*. 2011; 3: 238–241
64. Paternoster, D.M., Santarossa, C., Grella, P. et al. Viral load in HCV RNA positive pregnant women. *American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96: 2751–2754
65. Pergam, S.A., Wang, C.C., Gardella, C.M. et al. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from 2003–2005 Washington state birth cohort. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199: 38e1–38e9
66. Indolfi, G. and Resti, M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2009; 81: 836–843
67. Arshad, M., El-Kamary, S.S., and Jhaveri, R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period – are they opportunities for treatment?. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011; 18: 229–236
68. Sato, H., Tomita, K., Yasue, C. et al. Pregnant woman with non-comatose autoimmune acute liver failure in the second trimester rescued using medical therapy: a case report. *Hepatology Research*. 2014; 45: 1–7
69. Candia, L., Marquez, J., and Espinoza, L.R. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis and Rheum*. 2005; 35: 49–56
70. Lohse, A.W. and Mieli-Vergani, G. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2011; 55: 171–182
71. Buchel, E., Van Steenberghe, W., Nevens, F. et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97: 3160–3165
72. Heneghan, M.A., Norris, S.M., O'Grady, J.G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001; 48: 97–102
73. Matsubara, S., Isoda, N., and Taniguchi, N. Jaundice as the first manifestation of primary biliary cirrhosis during pregnancy: measurement of portal vein blood flow. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 37: 963–964
74. Berquist, A., Montgomery, S.M., Lund, U. et al. Perina-

- tal events and the risk of developing primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12: 6037–6040
75. Janczewska, I., Olsson, R., Hultcrantz, R. et al. Pregnancy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 1996; 16: 326–330
 76. Gossard, A.A. and Lindor, K.D. Pregnancy in a patient with PSC. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2002; 35: 353–355
 77. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatology*. 2010; 53: 3–22
 78. Cauza, E., Hanusch-Enserer, U., Bischof, M. et al. Increased C282Y heterozygosity in gestational diabetes. *Foetal Diagnosis and Therapy*. 2005; 20: 349–354
 79. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 671–685
 80. Tollanes, M.C., Aarsand, A.K., and Sandberg, S. Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population-based cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011; 34: 217–223
 81. Tan, J., Surti, B., and Saab, S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transplantation*. 2008; 14: 1081–1091
 82. Brunt, P.W., Kew, M.C., Scheuer, P.J. et al. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut*. 1974; 15: 52–58
 83. Aggarwal, N., Sawhney, H., Suril, V. et al. Pregnancy and cirrhosis of the liver. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999; 39: 503–506
 84. Allen, A.M. and Hay, J.E. Review article: the management of cirrhosis in women. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 40: 1146–1154
 85. Fesenmeier, M.F., Coppage, K.H., Lambers, D.S. et al. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 192: 1416–1419
 86. Lee, N.M. and Brady, C.W. Liver disease in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15: 897–906
 87. Jones, K.L. and Smith, D.W. Recognition of the foetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973; 2: 999–1001
 88. Stokkeland, K., Ebrahim, F., Hultcrantz, R. et al. Increased risks of epilepsy and neuropsychiatric diseases in children of mothers with alcoholic liver disease. *Liver International*. 2013; 33: 266–272
 89. Heberlein, A., Leggio, L., Stichtenoth, D. et al. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012; 25: 559–564
 90. Page, L.M. and Girling, J.C. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG*. 2011; 118: 1532–1535
 91. Catalano, P.M. Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010; 140: 365–371
 92. Joshi, D., James, A., Quaglia, A. et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375: 594–605
 93. The Italian association for the study of liver. AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig and Liver Dis* 2016; 48: 120-137.

Hyperemesis gravidarum

Maria Silvia Montini,¹ Paola Gnerre²

¹Medicina Interna Intersistemica, Ospedale San Giuseppe, Empoli; ²Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona, Italia

Introduzione

Nausea e vomito sono sintomi molto frequenti in gravidanza interessando fino all'85% delle donne. La forma più severa, conosciuta come iperemesi gravidica, è invece più rara con un'incidenza stimata intorno allo 0,3-2% ed è caratterizzata da vomito persistente, disidratazione e squilibri elettrolitici, chetonuria e perdita di peso maggiore del 5%. Tale condizione, se non trattata, può condurre ad importanti complicanze sia per la madre che per il feto. Oltre ad avere un importante impatto sulla qualità della vita della donna gravida con conseguenze psicologiche e sociali, tale sintomatologia è anche tra i motivi più frequenti di ospedalizzazione costituendo pertanto una significativa spesa sanitaria. Sebbene la causa rimanga ancora sconosciuta, molti fattori genetici, ormonali ed ambientali sembrano coinvolti nell'eziopatogenesi di questa condizione. La diagnosi è prevalentemente clinica mentre gli esami di laboratorio e strumentali sono essenzialmente mirati a stabilirne la gravità ed all'esclusione di altre patologie che entrano in diagnosi differenziale. Il trattamento, da stabilire in base alla severità dei sintomi ed alla sicurezza sia per la madre che per il feto, comprende misure di diverso livello di intensità partendo da misure dietetico-comportamentali fino a trattamenti più aggressivi richiedenti il ricovero ospedaliero.

Epidemiologia

Nausea e vomito (NVP) sono disturbi molto comuni in gravidanza presentandosi in fino all'85% delle donne nel corso del primo trimestre. Tale sintomatologia può manifestarsi con vari gradi di severità e la

forma più grave è conosciuta come iperemesi gravidica (HG). Tale condizione è caratterizzata dalla presenza di vomito persistente, disidratazione, squilibri elettrolitici, chetonuria e perdita di peso maggiore del 5%. Fortunatamente meno frequente, interessando circa lo 0,3%-2,0% delle gravidanze, è tuttavia la causa più comune di ricovero ospedaliero nella prima metà della gestazione, seconda soltanto al parto pretermine.¹ NVP sembra essere più frequentemente riscontrata nei paesi occidentali e nelle aree urbane mentre più rara nelle popolazioni africane, native americane, eschimesi e nelle popolazioni asiatiche. Anche l'incidenza dell'HG sembra variare a seconda dell'etnia delle popolazioni in esame apparendo più frequentemente diagnosticata nelle donne gravide di India, Pakistan, Asia, Nuova Zelanda rispetto alle donne europee, indiane d'america ed eschimesi.²

Fattori di rischio

Alcune caratteristiche materne sono state identificate come fattori di rischio per HG come la primiparità, l'età giovanile, il basso livello di istruzione, il sovrappeso corporeo e l'obesità.^{3,4} Una storia di allergie ed una dieta restrittiva prima della gravidanza sembrano essere associate ad una iperemesi gravidica più prolungata.⁵ Una più alta concordanza per nausea e vomito in coppie di gemelle monozigoti rispetto a gemelle dizigoti e l'elevata prevalenza di HG tra familiari delle donne affette suggeriscono un forte contributo di fattori genetici.^{6,7} Anche una storia personale di NVP in precedenti gravidanze risulta essere un importante fattore di rischio.⁸ Tra le condizioni predisponenti si riscontrano inoltre gestazioni multiple e malattie del trofoblasto come la mola idatiforme.⁹ Alcuni studi hanno inoltre riscontrato che il sesso femminile del feto si associa ad HG² e ad indicatori biochimici e metabolici di severità.¹⁰

Eziopatogenesi

Sebbene l'eziopatogenesi di NVP ed HG non sia esattamente nota, è verosimile che alla base vi sia una complessa interazione tra fattori metabolici, biologici e psico-sociali.

Corrispondente: Maria Silvia Montini, Medicina Interna Intersistemica, Ospedale San Giuseppe, Empoli.
E-mail: mariasilvia.montini@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright M.S. Montini, P. Gnerre, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):79-85

L'agente ritenuto maggiormente implicato è sicuramente la gonadotropina corionica umana (hCG). La correlazione tra hCG ed iperemesi gravidica è supportata innanzitutto dalla correlazione temporale tra il picco di concentrazione di hCG ed il periodo di maggiore insorgenza di NVP ed HG, entrambi corrispondenti al periodo tra l'8a e la 12a settimana di gravidanza. NVP è inoltre più comunemente riscontrata in donne con gravidanza molare, gestazioni multiple e in gravidanze con feti affetti da Sindrome di Down, condizioni in cui si ritrovano livelli di hCG significativamente elevati.¹¹ Differenti isoforme della hCG potrebbero spiegare la variabilità nell'associazione tra livelli di hCG e severità dei sintomi e la differente incidenza della HG nelle diverse popolazioni.²

Anche l'alterazione della funzione tiroidea è stata studiata come possibile meccanismo coinvolto nello sviluppo di NVP e HG. È stata descritta una forma di ipertiroidismo transitorio associato all'iperemesi gravidica (*transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum*, THHG) condizione caratterizzata da alterazione della funzionalità tiroidea nel contesto di una HG, assenza di ipertiroidismo preesistente alla gravidanza, assenza di segni clinici di ipertiroidismo e negatività degli anticorpi tiroidei. In considerazione della stretta omologia strutturale tra hCG e TSH, è stato suggerito che l'alta incidenza di ipertiroidismo transitorio in pazienti con HG possa essere causata da elevati livelli circolanti di hCG, da recettori tiroidei ipersensibili alla hCG o dalla produzione di una forma di hCG capace di una più potente stimolazione della ghiandola tiroidea.^{12,13}

Anche gli ormoni ovarici, estrogeni e progesterone, sono stati reputati implicati nella patogenesi di NVP ed HG. È noto che alcune donne presentino nausea durante l'assunzione della terapia contraccettiva orale; inoltre alcune condizioni associate ad elevati livelli di estrogeni come la nulliparità ed un elevato BMI materno, sono state correlate ad una maggiore incidenza di HG. Estrogeni e progesterone sembrerebbero agire riducendo la contrattilità della muscolatura liscia portando ad un alterato svuotamento gastrico.²

Altri ormoni come leptina, ACTH e cortisolo, GH e prolattina sono stati studiati come potenzialmente implicati nel causare l'HG tuttavia senza chiare evidenze.¹²

L'infezione da *Helicobacter pylori* è stata dimostrata essere strettamente associata all'HG suggerendone un ruolo nella sua eziopatogenesi.^{2,14} Le alterazioni ormonali, del pH gastrico e della motilità gastrointestinale e dell'immunità cellulo-mediata che avvengono durante la gestazione conducono verosimilmente ad una attivazione di una infezione latente acquisita prima della gravidanza, portando così, oltre ad i sintomi gastrointestinali, ad altre importanti complicanze sia per la madre che per il feto (deficit nutrizionali come l'anemia sideropenica, trombocitopenia,

pre-eclampsia, aborto, malformazioni e ritardo di crescita fetale). L'eradicazione dell'infezione conduce ad un miglioramento della sintomatologia e pertanto dovrebbe essere valutata nei casi intrattabili. Tuttavia attualmente non vi sono linee guida per il trattamento di *H. pylori* in gravidanza e pertanto la terapia ottimale rimane incerta ed in molti casi si sceglie di rimandare il trattamento al termine della gestazione. È verosimile che la diagnosi di infezione prima della gravidanza e l'eradicazione preventiva di *H. pylori* potrebbero ridurre l'incidenza di tali complicanze. Ulteriori dati sono necessari per stabilire se uno screening per *H. pylori* potrebbe essere efficace nel prevenire i disturbi in gravidanza e lo sviluppo di un vaccino potrebbe essere utile anche per evitare i problemi di farmaco-resistenza e di re-infezione.¹⁵

In passato era stata ipotizzata una causa psicologica dell'HG che tuttavia non è stata poi dimostrata. Al contrario i disturbi mentali sembrerebbero essere la conseguenza piuttosto che la causa della sintomatologia.¹⁶⁻¹⁸

Diagnosi

La diagnosi di NVP ed HG è essenzialmente clinica. Tipicamente i sintomi compaiono durante il primo trimestre della gravidanza, iniziando solitamente tra la 4a e la 10a settimana, raggiungendo un picco tra l'8a e la 12a settimana e scomparendo entro la 20a settimana di gestazione. Solo raramente i sintomi persistono nella seconda metà della gravidanza. Nell'HG nausea e vomito prolungati sono associati a segni di disidratazione, chetosi, alterazioni dell'equilibrio acido-base ed elettrolitico ed a perdita di peso superiore al 5%.¹⁹ Di fondamentale importanza è l'esclusione di altre patologie che possono presentarsi con nausea e vomito come patologie gastrointestinali, metaboliche, neurologiche, patologie relative all'apparato genitourinario e nausea e vomito indotte da farmaci (Tabella 1).^{20,21}

Non vi sono esami diagnostici specifici per la diagnosi di NVP ed HG. Una dettagliata storia clinica, un attento esame obiettivo ed esami di laboratorio devono essere condotti per confermare la diagnosi di HG, per stabilirne e monitorarne la gravità e per escludere altre patologie.²² Le alterazioni di laboratorio riscontrate più comunemente sono: iponatremia, ipokaliemia, aumento dell'ematocrito, incremento di creatinina ed azoto ureico (BUN), chetonuria, incremento del peso specifico urinario, alcalosi metabolica ipocloremica o acidosi metabolica nei casi di severa deplezione di volume. Alterazioni della funzionalità epatica si riscontrano fino al 40% delle donne con HG costituite prevalentemente da incremento dei valori delle transaminasi. Possono riscontrarsi anche lieve incremento dei valori di bilirubina ed incremento dell'amilasi. Tali alterazioni regrediscono prontamente alla risoluzione

dei sintomi.^{2,22} Un esame ecografico dovrebbe essere programmato per confermare la gravidanza, stabilirne l'età gestazionale ed escludere gravidanze multiple o patologie del trofoblasto.²²

Prognosi

Gli effetti di NVP sull'outcome materno e fetale sono controversi. Alcuni studi sembrano dimostrare una correlazione tra NVP e minor rischio di aborto, parto pretermine, mortalità fetale, basso peso alla nascita, mortalità perinatale o ritardo di crescita.¹⁹ I casi più severi di HG invece, sebbene raramente siano associati a morte, possono invece causare severe complicanze materne tra cui troviamo: importante calo ponderale, disidratazione, acidosi, iponatriemia (con conseguente possibile insorgenza di letargia, cefalea, confusione, crisi epilettiche o arresto respiratorio, mielinolisi pontina centrale causata dalla troppo rapida correzione), ipokaliemia (con debolezza muscolare ed aritmie cardiache), encefalopatia di Wernicke causata da deficit di tiamina, anemia e neuropatia periferica causata da deficit di vitamina B12 e B6, sindrome di Mallory-Weiss (sanguinamento dal tratto GI superiore da lacerazione della mucosa a livello della giunzione

gastro-esofagea o del cardias causata dal vomito ripetuto), pneumotorace, emorragie retiniche, avulsione splenica.^{2,19,23,24} per quanto riguarda le complicanze fetali vi è evidenza che HG sia associata ad una maggiore incidenza di basso peso alla nascita, neonati piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age*) e nati prematuri. Poco invece conosciamo sugli effetti a lungo termine sui bambini nati da madri con gravidanze complicate da HG.²⁵

Oltre alle problematiche fisiche, NVP ed HG hanno un enorme impatto sulla qualità della vita delle donne con importanti conseguenze negative sulla vita familiare e sociale, sulla capacità di svolgere le attività quotidiane e sulla sfera economica e lavorativa. Questo conduce spesso a depressione, ansia, stress ed influisce inoltre sull'intento di programmare ulteriori gravidanze.^{26,27}

Oltretutto l'HG rappresenta la più comune causa di ospedalizzazione nella prima metà della gravidanza portando pertanto ad una significativa spesa sanitaria.²⁸

Terapia

Una volta stabilita la diagnosi ed escluse altre cause potenzialmente responsabili della sintomatolo-

Tabella 1. Diagnosi differenziale, patologie che possono presentarsi con nausea e vomito in gravidanza.^{20,21}

Patologie dell'apparato gastroenterico	Cause metaboliche
malattia da reflusso gastroesofageo	Morbo di Addison
Gastroenterite	Chetoacidosi diabetica
Ulcera gastrica o duodenale	Ipertiroidismo/tireotossicosi
Neoplasie gastriche	Porfiria
Epatiti	Ipercalcemia
Patologie delle vie biliari (colecistite acuta, colangite, litiasi biliare, neoplasie)	
Pancreatite	
Appendicite	
Ileo e subocclusione intestinale	
Patologie dell'apparato genito-urinario	Cause correlate alla gravidanza
Uremia	Preeclampsia/HELLP syndrome
Pielonefrite	Mole idatiforme
Nefrolitiasi	Steatosi epatica acuta gravidica
Fibromatosi uterina	
Torsione ovarica	
Cause neurologiche	Altro
Encefalopatia di Wernicke/ psicosi di Korsakoff	Intossicazioni acute da farmaci o sostanze
Emicrania	Intossicazioni alimentari
Patologie vestibolari	
Neoplasie del SNC	

gia, il trattamento dovrebbe essere impostato in base alla severità dei sintomi e tenendo conto della sicurezza materna e fetale, dell'efficacia e del rapporto costo-beneficio.

Tra i metodi per valutare la severità della sintomatologia troviamo il PUQE-24 score, questionario riguardante la frequenza di nausea, conati e vomito nelle precedenti 24 ore. Uno score $> 0 = a 13$ indica la presenza di sintomi severi (Tabella 2).^{22,29}

Sintomi lievi possono essere gestiti in ambito domiciliare seguendo misure dietetiche e comportamentali come riposo, adeguata idratazione con piccole quantità di liquidi durante la giornata, evitare pasti abbondanti preferendo invece pasti più piccoli e frequenti, preferire alimenti proteici a carboidrati e cibi ricchi di grassi o piccanti, preferire cibi freddi o farsi aiutare dai familiari nella preparazione dei pasti se il cucinare o l'odore dei cibi cotti porta a peggioramento dei sintomi.^{2,21,30-33}

Un supporto emotivo dovrebbe sempre essere offerto da un medico professionista.²

Lo zenzero, disponibile in varie formulazioni (capsule, compresse, sciroppo o radici fresche polverizzate) è tra i trattamenti non farmacologici più efficaci per la riduzione di nausea e vomito, tuttavia la sua sicurezza in gravidanza non è accertata.³¹ Sebbene non sia stato dimostrato un aumentato rischio di malformazioni fetali, sembra essere correlato con importanti effetti avversi materni tra cui un'azione anticoagulante.^{2,22}

Agopuntura ed acupressione del punto pericardio 6 o PC6 (situato a circa tre dita dalla piega del polso nella parte interna, tra i tendini del muscolo palmare lungo e del muscolo flessore radiale del carpo) sembrano essere procedure sicure ed efficaci nella riduzione di nausea e vomito in gravidanza, tuttavia le evidenze a riguardo sono ancora contraddittorie e non conclusive.^{2,21,30,31}

Per molte decadi la piridossina (vitamina B6) è stata utilizzata come trattamento di prima linea nel controllo di nausea e vomito in gravidanza. La sua

somministrazione sembra avere effetti favorevoli in caso di sintomi lievi.

In pazienti con sintomi lievi-moderati, se le misure di primo livello falliscono un trattamento farmacologico di seconda linea dovrà essere iniziato su indicazione del medico curante od in regime ambulatoriale. La somministrazione per via endovenosa, intramuscolo o rettale dovrà essere considerata nei casi di intolleranza alla somministrazione per os. Varie classi di farmaci antiemetici sono utilizzate nel trattamento di NVP e HG. Gli antistaminici antagonisti dei recettori H1 come doxilamina, dimenidrinato, difenidramina, idrossizina e ciclizina³⁰ e le fenotiazine come proclorperazina, clorpromazina e perfenazina sono stati dimostrati essere sicuri ed efficaci nel ridurre la severità dei sintomi.^{2,20,21} L'effetto collaterale più comune è la sonnolenza. Anche gli antagonisti dei recettori della dopamina (metoclopramide, domperidone) sono utili nel trattamento di nausea e vomito, tuttavia la metoclopramide dovrebbe essere utilizzata come seconda scelta in considerazione dei possibili effetti extrapiramidali^{2,22} e della possibile insorgenza di discinesia tardiva. Il rischio di sviluppare tali complicanze incrementa con la durata del trattamento e con la dose cumulativa totale per cui il trattamento non dovrebbe essere proseguito oltre le 12 settimane. Gli antagonisti dei recettori 5-HT3 della serotonina come l'ondasetron sono ampiamente utilizzati come anti-emetici e portano ad una riduzione della severità dei sintomi ma le informazioni sul loro utilizzo in gravidanza sono limitate.^{29,32-40}

L'associazione di doxilamina e piridossina, di dimostrata grande efficacia, è stata ampiamente commercializzata negli Stati Uniti con il nome di Benedectin fino al 1983 quando è stata ritirata dal commercio per sospetta teratogenicità tuttavia poi non confermata.^{32,33}

Ad Aprile 2013 negli USA la Food and Drug Administration ha poi approvato Diclegis, una formulazione a rilascio prolungato dell'associazione tra doxilamina succinato 10 mg e piridossina idroclo-ruro 10 per il trattamento di nausea e vomito in gra-

Tabella 2. Motherisk PUQE-24 scoring system.^{22,29}

Nelle ultime 24 ore per quanto tempo hai avvertito nausea o malessere gastrico?	Mai (1)	1 ora o meno (2)	2-3 ore (3)	4-6 ore (4)	Più di 6 ore (5)
Nelle ultime 24 ore quante volte hai vomitato?	7 o più volte (5)	5-6 volte (4)	3-4 volte (3)	1-2 volte (2)	Non ho mai vomitato (1)
Nelle ultime 24 ore quante volte hai avuto conati di vomito senza rimettere?	Mai (1)	1-2 volte (2)	3-4 volte (3)	5-6 volte (4)	7 o più volte (5)
PUQE-24 Score: Lieve 6; Moderata=7-12; Severa=13-15.					
Quante ore hai dormito su 24 ore? Perchè?					
Su una scala da 0 a 10, come valuteresti il tuo benessere? 0 (il peggiore possibile) ---> 10 (il migliore in cui ti sei sentita prima della gravidanza)					
Potresti dirmi cosa causa il tuo sentirti in quel modo?					

vidanza come farmaco di classe A, indicando quindi che studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio nei trimestri successivi).^{34,35} Tale associazione è disponibile in Canada (Diclectin) dove il suo utilizzo è raccomandato come trattamento standard per nausea e vomito in gravidanza in considerazione delle maggiori prove a supporto della sua efficacia e sicurezza.³⁶ Sebbene tale farmaco ancora non sia disponibile in molti paesi, i singoli principi attivi (piridossina idrocloruro e doxilamina succinato) sono comunque disponibili separatamente. L'American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) ne raccomanda la combinazione come prima scelta nel trattamento di nausea e vomito in gravidanza se la monoterapia con piridossina non risolvesse i sintomi.^{37,38}

Il trattamento con corticosteroidi sembra ridurre in modo rapido e significativo la severità dei sintomi, tuttavia ad oggi le evidenze a riguardo non sono conclusive. L'utilizzo dei corticosteroidi dovrebbe essere riservato ai casi di severa HG non responsiva al trattamento con i tradizionali antiemetici.^{22,29,39,40}

Pazienti con sintomi severi ed evidenza di grave

disidratazione ed importante calo ponderale richiedono un trattamento ospedaliero mirato maggiormente alla gestione delle complicanze piuttosto che alla iperemesi stessa. Di fondamentale importanza per il ripristino dell'equilibrio idroelettrolitico è l'idratazione per via endovenosa. L'infusione di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata risulta infatti utile alla correzione della disidratazione ed al miglioramento dei sintomi. La soluzione glucosata risulterebbe maggiormente efficace nel ridurre la nausea, tuttavia il suo utilizzo potrebbe esacerbare una pre-esistente iponatremia. Inoltre alte concentrazioni di soluzione glucosata potrebbero condurre ad un maggior rischio di insorgenza di encefalopatia di Wernicke per cui deve essere considerata la somministrazione di tiamina ev prima del loro utilizzo.^{2,22,29,41}

Per quanto riguarda il supporto nutrizionale, l'alimentazione enterale tramite sondino nasogastrico risulta essere un metodo efficace, sicuro ed associato ad esiti favorevoli sia per la madre che per il feto. La nutrizione parenterale, seppur meglio tollerata, risulta tuttavia essere più costosa ed associata ad importanti complicanze materne come sepsi, trombosi e disturbi metabolici, e pertanto dovrebbe essere riservata ai casi refrattari (Tabella 3).^{20,22,33,42,43}

Tabella 3. Trattamento farmacologico di nausea e vomito in gravidanza.^{20,32,40}

Farmaco	Dosaggio	Classe FDA*
Zenzero	125-250 mg ogni 6 ore	C
Piridossina (vitamina B6)	10-25 mg ogni 8 ore	A
Piridossina + doxilamina	Piridossina 10-25 mg ogni 8 ore per os; doxilamina 25 mg la sera prima di coricarsi, 12,5 mg la mattina + 12,5 mg il pomeriggio se necessario	A
Associazione piridossina-doxilamina a rilascio prolungato (Diclectin, Canada)	Piridossina 10 mg+doxilamina 10 mg 2 cp la sera; 1 cp la mattina + 1 cp il pomeriggio se necessario	A
Antistaminici (anti-H1)		
Difenidramina	25-50 mg ogni 8 ore	B
Idrossizina	50 mg ogni 4-6 ore	C
Dimenidrinato	50-100 mg ogni 4-6 ore	B
Fenotiazine		
Prometazina	25 mg ogni 8 ore	C
Proclorperazina	5-10 mg ogni 6 ore	C
Antagonisti dopaminergici		
Metoclopramide	10 mg ogni 8 ore	B
Antagonisti recettori 5HT3		
Ondasetron	4-8 mg ogni 8 ore	B
Glucocorticoidi		
Idrocortisone	100 mg ev 2 volte al giorno poi passare alla somministrazione per os (es con prednisolone 40-60 mg/die o metilprednisolone) da scalare progressivamente fino alla dose minima di mantenimento	C

*Classe A: studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non c'è evidenza di rischio nei trimestri successivi); Classe B: gli studi sugli animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non ci sono studi metodologicamente validi e controllati nelle donne in gravidanza oppure gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità, che non è stata confermata da studi metodologicamente validi e controllati in donne al primo e ai trimestri successivi di gravidanza; Classe C: gli studi sugli animali hanno rilevato una tossicità per il feto e non ci sono studi metodologicamente validi e controllati sull'uomo, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto; Classe D: gli studi sull'uomo e i dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un rischio per il feto, tuttavia i potenziali benefici del farmaco potrebbero giustificare l'utilizzo nella donna in gravidanza nonostante i potenziali rischi per il feto; Classe X: gli studi sull'uomo o sugli animali hanno dimostrato l'insorgere di anomalie fetali e/o c'è evidenza di rischio per il feto dai dati di farmacovigilanza e i rischi associati.

Conclusioni

Nausea e vomito sono sintomi molto comuni in gravidanza. La forma più severa conosciuta come iperemesi gravidica è caratterizzata da vomito persistente con conseguente disidratazione, disturbi elettrolitici e calo ponderale. Sebbene la causa non sia nota molti fattori biologici ed ormonali sono ritenuti essere coinvolti nella sua eziopatogenesi. Il trattamento, stante la patogenesi multifattoriale, dovrebbe anch'esso essere multimodale comprendendo misure dietetico-comportamentali, trattamenti di supporto e farmaci antiemetici. Le forme più severe richiederanno invece il ricovero ospedaliero mirato al ripristino dell'equilibrio idroelettrolitico ed al supporto nutrizionale. Stante anche il grosso impatto della sintomatologia sulla qualità della vita delle donne in gravidanza e sulle spese sanitarie, tale condizione dovrebbe essere prontamente riconosciuta e trattata.

Key points

- L'iperemesi gravidica è la forma più severa di nausea e vomito in gravidanza caratterizzata da vomito prolungato, disidratazione con disturbi elettrolitico, chetosi e calo ponderale >5% e richiede un trattamento precoce volto a prevenire importanti complicanze sia materne che fetali.
- Tra i fattori di rischio riscontriamo: primiparità, sovrappeso corporeo/obesità, storia personale e familiare di iperemesi gravidica, sesso femminile del feto, storia di allergie e dieta restrittiva prima della gravidanza, gravidanze multiple e malattie del trofoblasto come la mola idatiforme.
- Non vi sono esami laboratoristici o strumentali specifici per la diagnosi. Le indagini diagnostiche sono sostanzialmente mirate a stabilirne la severità e ad escludere altre patologie potenzialmente responsabili della sintomatologia.
- Il trattamento dovrà essere impostato sulla base della severità dei sintomi e della sicurezza sia materna che fetale.
- Il trattamento comprende misure dietetico-comportamentali, terapie complementari (zenzero, supplementi vitaminici, agopuntura e acupressione, supporto psicologico), farmaci antiemetici (antistaminici, fenotiazine, antagonisti dopaminergici, antagonisti recettore 5HT3).
- Nei casi più severi richiedenti l'ospedalizzazione lo scopo del trattamento è l'idratazione, il ripristino dell'equilibrio elettrolitico ed il supporto nutrizionale.

Bibliografia

1. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:719-725. doi:10.2147/IJWH.S37685.
2. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*. 2011;40(2):309-vii. doi:10.1016/j.gtc.2011.03.009.
3. Bashiri A, Neumann L, Maymon E, Katz M. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995; 63(2):135-138
4. Chan RL, Olshan AF, Savitz DA, et al. Severity and duration of nausea and vomiting symptoms in pregnancy and spontaneous abortion. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(11):2907-2912. doi: 10.1093/humrep/deq260.
5. Mullin P, Ching C, Shoenberg F, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2012;25(6):632-636. doi:10.3109/14767058.2011.598588.
6. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Nov;141(1):13-17.
7. Zhang Y, Cantor RM, Macgibbon K, et al. Familial Aggregation of Hyperemesis Gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 204(3): 230.e1-230.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.018.
8. Recurrence Risk of Hyperemesis Gravidarum. *Journal of midwifery & women's health*. 2011;56(2):132-136. doi:10.1111/j.1542-2011.2010.00019.x.
9. Glick MM, Dick EL. Molar pregnancy presenting with hyperemesis gravidarum. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99(3):162-164.
10. Tan PC, Jacob R, Quek KF et al. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gy-naecol* 2006; 113(6): 733-737
11. Goodwin TM. Human Chorionic Gonadotropin and Hyperemesis gravidarum. In: Koren G, Bishai R, editors. *Nausea and vomiting of pregnancy: state of the art 2000*. First International Conference of Nausea and Vomiting of Pregnancy. Toronto: Motherisk; 2000.
12. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum: A literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11: 527-539.
13. Caffrey T.J. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum: a sheep in wolf's clothing. *J Am Board Fam Pract* 2000;13:35-38.
14. Lin Li, Lingling Li, Xiaoying Zhou, Shuping Xiao, Huiyuan Gu, and Guoxin Zhang, "Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2015, Article ID 278905, 13 pages, 2015. doi:10.1155/2015/278905
15. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(3):654-664. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.654.

16. Magtira A, Schoenberg FP, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:512–6
17. Fejzo MS, Macgibbon K. Hyperemesis gravidarum: It is time to put an end to the misguided theory of a psychiatric etiology. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 699–700.
18. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *PLoS One* 2014;9:e92036.
19. Binu Philip, DO. Hyperemesis Gravidarum: Literature review. *Wisconsin Medical Journal*, 102 (3): 46-51, 2003.
20. Jueckstock J, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multi-modal challenge. *BMC Medicine*. 2010;8:46. doi:10.1186/1741-7015-8-46.
21. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2012;5(2):78-84.
22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum Green-top Guideline No. 69. (2016)
23. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, et al. Symptoms and Pregnancy Outcomes Associated with Extreme Weight Loss among Women with Hyperemesis Gravidarum. *Journal of Women's Health*. 2009;18(12):1981-1987. doi:10.1089/jwh.2009.1431.
24. Wood P, Murray A, Sinha B, Godley M, Goldsmith HJ. Wernick's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. Case reports. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:583–586.
25. Veenendaal MV, vanAbeelen AF, Painter RC, et al; Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011 Oct; 118(11):1302-13. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03023.x. Epub 2011 Jul 12.
26. Poursharif, B., et al. "The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum." *Journal of Perinatology* 28.3 (2008): 176-181.
27. Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C. and Bérard, A. (2008), Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115: 1484–1493. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01891.x
28. Trovik J, Vikanes Å. Hyperemesis Gravidarum is associated with substantial economic burden in addition to severe physical and psychological suffering. *Israel Journal of Health Policy Research*. 2016;5:43. doi: 10.1186/s13584-016-0099-y.
29. O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic re-view and economic assessment. *Health Technol Assess* 2016;20(74).
30. Ministero della salute ed Istituto Superiore di Sanità. Linea guida Gravidanza fisiologica (2011).
31. Van den Heuvel E, Goossens M, Vanderhaegen H, Sun HX, Buntinx F. Effect of acustimulation on nausea and vomiting and on hyperemesis in pregnancy: a systematic re-view of Western and Chinese literature. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015;16:13. doi:10.1186/s12906-016-0985-4.
32. Niebyl JR. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *N Engl J Med* 2010; 363:1544-1550.
33. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastro-enterol* 2007;21(5): 755-69.
34. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:401-409. doi:10.2147/IJWH.S46653.
35. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med* 2014;370:1081-3.
36. Arsenault M-Y, Lane CA. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *SOGC Clinical Practice Guideline*. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:817-23.
37. Clark SM, Costantine MM, Hankins GDV. Review of NVP and HG and Early Pharmacotherapeutic Intervention. *Obstetrics and Gynecology International*. 2012;2012:252676. doi:10.1155/2012/252676.
38. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):803–814.
39. Management of hyperemesis gravidarum: the importance of weight loss as a criterion for steroid therapy. P. Moran, R. Taylor. *QJM* Mar 2002, 95(3) 153-158; DOI:10.1093/qjmed/95.3.153
40. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, Bradley J, Muirhead CR, Nelson-Piercy C, Newbury-Birch D, Norman J, Shaw C, Simpson E, Swallow B, Yates L, Vale L. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy A Systematic Review. *JAMA*. 2016;316(13): 1392-1401. doi:10.1001/jama.2016.14337
41. Koch KL, Frissora C. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003;32:201–234
42. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94:359–367.
43. Cape AV, Mogensen KM, Robinson MK, Carusi DA. Peripherally inserted central catheter (PICC) complications during pregnancy. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;38:595–601.

Batteriuria asintomatica e infezioni delle vie urinarie sintomatiche in gravidanza

Paola Gnerre,¹ Massimo Giusti²

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italia

Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie in gravidanza sono classificate come asintomatiche o sintomatiche. Le infezioni asintomatiche includono la batteriuria asintomatica.¹

Si definisce ASB la presenza di batteriuria significativa in assenza di sintomi di infezione acuta delle vie urinarie (Tabella 1). Le infezioni sintomatiche delle vie urinarie sono divise in infezioni delle basse vie (cistite acuta) e delle alte vie (pielonefrite acuta).¹ La cistite è definita come la presenza di batteriuria significativa associata a invasione della mucosa vescicale mentre la pielonefrite è definita come batteriuria significativa in presenza di un processo infiammatorio del parenchima renale, dei calici e della pelvi (Tabella 1).

La pelvi renale, l'uretere e lo sfintere uretrale si dilatano fisiologicamente già a partire dall'ottava settimana verosimilmente a causa degli elevati livelli di progesterone. Contemporaneamente il progressivo incremento dell'utero comprime la vescica determinando un incremento della pressione vescicale. Tutto ciò favorisce il reflusso vescico-ureterale e il ristagno vescicale dopo la minzione. La stasi urinaria e il peggioramento dei meccanismi fisiologici anti-reflusso creano quindi le condizioni per la crescita batterica.² Anche le alterazioni del PH, dell'osmolarità urinaria, la glicosuria e l'aminoaciduria indotte dalla gravidanza contribuiscono ulteriormente alla crescita batterica.³ Sebbene l'incidenza di batteriuria nelle donne in gravidanza è simile a quella delle donne non gravide l'incidenza di pielonefrite nelle donne gravide con batteriuria è significativamente più elevata.⁴

Infatti l'unica seria conseguenza di una batteriuria asintomatica non trattata è il significativo rischio (40-50% *versus* il 3-4% in pazienti trattate) di evolvere in una pielonefrite con complicanze materne e fetali.³ Uno studio longitudinale⁵ ha esaminato lo sviluppo di complicanze materne in corso di pielonefrite. Queste includono l'anemia (23%), la sepsi (17%), una disfunzione renale transitoria (2%) e l'insufficienza respiratoria (7%). Le complicanze fetali includevano il significativo rischio di rottura precoce delle membrane (prima della 37^o settimana di gestazione), il parto prematuro e precoce e l'insorgenza di infezioni severe nel periodo neonatale. Il numero di nati pretermine <37^o settimana di gestazione e di neonati con peso alla nascita <2500 gr era rispettivamente del 5% e del 7% in più nelle donne che avevano sviluppato una pielonefrite durante la gravidanza.⁵

Considerata l'efficacia del trattamento antibiotico della batteriuria asintomatica nel ridurre il rischio di sviluppare una pielonefrite e di ridurre il rischio di complicanze materno-fetali è perentorio effettuare lo screening routinario per la ricerca di batteriuria clinicamente significativa in tutte le donne in gravidanza.²

Epidemiologia

Le infezioni delle vie urinarie rappresentano la più comune infezione batterica in gravidanza. La prevalenza di batteriuria asintomatica in gravidanza varia dal 2 al 10-13% percentuale sovrapponibile a quella che si riscontra nelle donne non gravide.^{6,7} Esistono invece pochi dati circa la prevalenza di cistite in gravidanza.⁸ Alcuni studi riportano percentuali variabili tra l'1-4% (8). Per quanto riguarda la pielonefrite si attesta nella maggior parte degli studi sullo 0,5-2% ed è più frequente nella seconda metà della gravidanza.⁹ In uno studio prospettico di 9734 gravide il 7,4% aveva un'infezione delle vie urinarie di cui il 5,1% una batteriuria asintomatica, 1,3% una cistite acuta e 1% una pielonefrite.¹⁰

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di infezione delle vie urinarie è la batteriuria asintomatica. Se non trattata più del 50% delle gravide sviluppa pielonefrite acuta. Anche lo stato socio-economico correla con ASB. Uno studio riporta una prevalenza del 2% in donne di stato socio economico medio rispetto

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre e M. Giusti, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):86-91

al 6,5% di donne in stato di indigenza.¹¹ Altri fattori di ASB includono una storia di ricorrenti infezioni del tratto urinario, la presenza di diabete e anomalie anatomiche del tratto urinario. L'effetto di altri fattori come la razza, l'età e l'anemia falciforme è invece meno chiaro¹² (Tabella 2).

Microbiologia

Gli agenti eziologici associati con batteriuria sono simili tra le donne gravide e non gravide. L'uretra femminile è frequentemente colonizzata con organismi provenienti dal tratto gastro-enterico. L'*Escherichia coli* rappresenta il 70-85% dei patogeni isolati responsabile di infezioni delle vie urinarie sia sintomatiche che asintomatiche.¹³ Altri agenti eziologici includono batteri gram negativi come la *Klebsiella pneumoniae* (8%), il *Proteus mirabilis* (5%) e l'*Enterobacter* (3%) oltre a *Stafilococco coagulans negativo* (più del 15%), *Stafilococco aureus* (più del 8%) e *Streptococco del gruppo B beta-hemolitico* (1%) quale lo *Streptococco agalactiae*.^{13,14} Quest'ultimo frequentemente associato con rottura prematura delle membrane, sepsi precoce neonatale e parto prematuro.

Diagnosi

Un aspetto fondamentale nella diagnosi della batteriuria asintomatica è la differenziazione della conta-

minazione da una vera batteriuria. In accordo alle linee guida IDSA, *Infectious Disease Society of America*, una batteriuria asintomatica in una donna gravida viene considerata significativa in presenza in una monocultura di batteri $>10^5$ unità formanti colonie (>100.000 / millilitro) in due campioni consecutivi di urine sterili o il riscontro di una monocultura di batteri $>10^2$ in un unico campione raccolto da un catetere vescicale.¹⁵ L'urinocoltura è quindi il *gold standard* per la diagnosi di infezione delle vie urinarie.

La cistite acuta si presenta con segni clinici e sintomi di disuria, piuria ed ematuria in assenza di segni sistemici infettivi. Segni e sintomi di pielonefriti in gravidanza sono simili a quelli in donne non gravide e includono febbre, manovra di giordano positivo, dolore al fianco, nausea e vomito.²

Screening per la batteriuria asintomatica

Non c'è consenso in letteratura sul giusto timing e la frequenza dello screening per la batteriuria asintomatica.

Il rischio di acquisirla nel corso della gravidanza passa dallo 0,8% nelle prime 12 settimane all'1,93% al termine della gravidanza.¹⁶ Pertanto la maggior parte degli autori conclude che il rischio di acquisirla è maggiore tra la 9° e la 17° settimana e pertanto la 16° settimana viene considerata la settimana più idonea per effettuare lo screening. Una questione al mo-

Tabella 1. Criteri diagnostici della batteriuria asintomatica, della contaminazione, della cistite e della pielonefrite.²

Batteriuria asintomatica

Monocoltura di batteri $>10^5$ unità formanti colonie (>100.000 /millilitro) in due campioni consecutivi di urine sterili o il riscontro di una monocultura di batteri $>10^2$ in un unico campione raccolto da un catetere vescicale.

Contaminazione

Una conta >100.000 /millilitro con 2 o più microrganismi.

Cistite acuta

In aggiunta alla positività dell'urinocoltura la diagnosi clinica si basa sui sintomi quali disuria, stranguria e urgenza minzionale, dolore nei quadranti addominali inferiori o sovrapubico senza febbre. Può essere presente piuria.

Pielonefrite

La pielonefrite si presenta generalmente come un episodio acuto. In aggiunta alla positività dell'urinocoltura la diagnosi clinica include una completa storia clinica e anamnestica materna oltre l'esame obiettivo, la valutazione del benessere fetale, l'emocolture per aerobi e anaerobi, un tampone vaginale, un controllo laboratoristico della crasi ematica, della funzionalità renale e dello ionogramma, l'esame chimico fisico delle urine per escludere la presenza di proteinuria. Le donne con pielonefrite possono presentare piuria o cilindri leucocitari. I sintomi includono febbre, brivido, dolore lombare, nausea e vomito, disidratazione. Meno comunemente è presente disuria. Può essere presente tachicardia fetale.

Tabella 2. Fattori di rischio per batteriuria in gravidanza.¹²

Basso stato socio-economico

Anemia a cellule falciformi

Diabete mellito

Vescica neurologica

Storia di precedenti infezioni delle vie urinarie

Anormalità strutturali delle vie urinarie

Presenza di calcoli renali

mento controversia è se le donne in cui non sia stata riscontrata alla prima valutazione di screening batteriuria questa deve essere successivamente richiesta. Sebbene la maggior parte delle linee guida raccomanda l'esecuzione di una singola urinocoltura alla prima visita prenatale e più controlli solo nelle donne ad alto rischio (quali le pazienti diabetiche, con anemia falciforme, con difetti immunologici, anomalie del tratto urinario o una storia di ricorrenti infezioni delle vie urinarie prima della gravidanza) due studi prospettici^{13,17} giungono alla conclusione che bisognerebbe effettuare un'urinocoltura in ogni trimestre di gravidanza per migliorare la possibilità di diagnosticare una batteriuria asintomatica.

Trattamento

Il trattamento della batteriuria vera in gravidanza previene lo sviluppo di pielonefrite ed evita il 20% circa di parti prematuri.¹⁸ La presenza di batteriuria in gravidanza è pertanto un'indicazione assoluta all'avvio del trattamento. Una batteriuria <100,000/millilitri in donne asintomatiche non è invece un'indicazione all'avvio di trattamento antibiotico. Il trattamento antibiotico generalmente consiste di una breve terapia (3-7 giorni) per via orale (Tabella 3) se pur non esiste un chiaro consenso in letteratura sulla durata della terapia o sulla scelta dell'antibiotico per il trattamento dell'ABS.² In particolare la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dalle resistenze locali più che dai clinical trials. Sebbene la maggior parte delle review suggerisce una serie di regime antibiotici sia per la batteriuria asintomatica che sintomatica l'incremento delle resistenze antibiotiche complica i regimi empirici di terapia.¹⁸

Tutte le donne con ASB dovrebbero dopo il trattamento essere scrinate per il rischio di recidiva. È indicato quindi ripetere l'urinocoltura 1-2 settimane dopo il termine della terapia e successivamente una volta al mese. In caso di persistente batteriuria è consigliato ripetere il trattamento con lo stesso antibiotico per un periodo di tempo più lungo (7 giorni invece di 3 giorni) e considerare l'avvio di profilassi antibiotica (Tabella 4).²

La diagnosi di cistite/uretrite è posta in presenza di sintomi quali disuria, urgenza minzionale, dolore addominale e sovrappubico anche in presenza di una piccola conta batterica (>10²-10³ CFU/mL).¹⁵ Nella maggior parte dei casi di infezioni delle vie urinarie delle basse vie il trattamento utilizzato è simile a quello della batteriuria asintomatica. Comunque dovrebbe essere guidato dalle resistenze locali e dalla sensibilità del germe (Tabella 3). La durata della terapia non è ben definita: viene generalmente consigliata un terapia di 5-7 giorni.^{19,20} Il follow up mediante urinocoltura è raccomandato dopo 1-2 settimane dal ter-

mine del trattamento e quindi successivamente una volta al mese. In accordo alle linee guida dell'IDSA tutte le pazienti gravide con il sospetto di pielonefrite dovrebbero essere ospedalizzate per almeno 48 ore.¹⁵

La terapia antibiotica deve essere somministrata almeno nelle prime 48 ore per via endovenosa oltre ad un appropriato avvio di terapia idratante per via e.v. La paziente deve essere sottoposto a indagini laboratoristiche (emocromo, funzionalità renale, ionogramma, indici di necrosi e funzionalità epatica, assetto coagulativo), microbiologiche (urino ed emocolture) oltre a indagini strumentali ecografiche che generalmente evidenziano dilatazioni del sistema pielo-caliceale ed escludono eventuali complicanze quali l'ascesso renale, e/o l'ostruzione ureterale ecc.³ In caso di febbre persistente per più di 48 ore dopo l'avvio del trattamento è necessario ripetere l'emocoltura e l'urinocoltura ed escludere altre possibili cause di fallimento terapeutico. La terapia antibiotica è usualmente proseguita per 10-14 giorni sebbene non è definita una durata ottimale (Tabella 3). La pielonefrite recidiva nel 6-8% delle donne gravide. In caso di recidiva nel periodo di guarigione diventa importante avviare una profilassi batterica.²¹

Conclusioni

La batteriuria asintomatica è comunemente riscontrata in gravidanza. Precedenti infezioni del tratto urinario e un basso staso socio-economico sono tra i principali fattori di rischio per batteriuria in gravidanza. *E. coli* è il principale agente eziologico riscontrato sia nella batteriuria asintomatica che sintomatica in gravidanza e l'urinocoltura resta l'esame diagnostico *gold standard* per la conferma diagnostica. Non ci sono conclusioni univoche circa l'associazione tra batteriuria asintomatica e outcome negativi in gravidanza. Esistono invece evidenze forti di correlazione tra batteriuria asintomatica non trattata e sviluppo di pielonefrite. La presenza di pielonefrite acuta è associata allo sviluppo di complicanze materne ma non esistono risultati certi circa l'associazione tra trattamento di pielonefrite con l'insorgenza di eventi avversi fetali. Non esiste un chiaro consenso in letteratura sulla durata e sulla scelta della terapia antibiotica sulla batteriuria in gravidanza. L'incremento della resistenza antibiotica complica la scelta di un regime di terapia empirico. Più della metà degli *E. coli* e più di un terzo delle *Klebsiella* sono ESBL+ il che induce una resistenza alle cefalosporine di terza generazione. Le enterobatteriacee sono resistenze a tutti i B-lattamici e ai carbamepenemici così come i cocchi Gram positivi sono sempre più spesso meticillino resistenti. Pertanto le resistenze locali al germe implicato devono essere considerate per la scelta terapeutica.²

Tabella 3. Batteriuria asintomatica, cistite e pielonefrite: definizione, diagnosi e trattamento.²**Batteriuria asintomatica**

- Monocoltura di batteri $>10^5$ unità formanti colonie (>100.000 / millilitro) in due campioni consecutivi di urine sterili o il riscontro di una monocultura di batteri $>10^2$ in un unico campione raccolto da un catetere vescicale
 - Screening (obbligatorio) alla prima visita prenatale o alla 12-16 settimana di gestazione
 - Il trattamento dipende dalla sensibilità del germe
- Evitare trimetoprim nel primo trimestre di gravidanza e in donne gravide con un deficit di folati o che assumono una dieta povera di folati o che assumono antagonisti dei folati

Prima linea di trattamento

Cefalexina 500 mg due volte al giorno per 3-7 giorni
 O
 Amoxicillina 500 mg ogni 8-12 ore per 3-7 giorni

FDA categoria B*

Amoxicillina-acido clavulanico 500 + 125 mg per os due volte al giorno per 3-7 giorni (se la paziente è <20 settimana di gestazione)
 Nitrofurantoina 100 mg due volte al giorno per 5-7 giorni (il trattamento deve essere utilizzato nel 2°-3° trimestre di gravidanza eccetto le ultime due settimane prima del parto e nel primo trimestre se è possibile utilizzare altri antibiotici)
 Cefuroxime 250 mg ogni 12 ore per 3-7 giorni
 Cefpodoxime 100 mg ogni 12 ore

FDA categoria C*

Trimetoprim con sulfametossazolo 960 mg ogni 12 ore per 5 giorni

Cistite acuta

- La diagnosi di cistite/uretrite è posta in presenza di sintomi quali disuria, urgenza minzionale, dolore addominale e sovrapubico anche in presenza di una piccola conta batterica ($> 10^2$ - 10^3 CFU/ml). Può essere presente piuria.

Prima linea di trattamento

Cefalexina 500 mg due volte al giorno per 7 giorni
 O
 Amoxicillina 500 mg ogni 8-12 ore per 7 giorni

FDA categoria B*

Amoxicillina-acido clavulanico 500 + 125 mg per os due volte al giorno per 7 giorni (se la paziente è <20 settimana di gestazione)
 Nitrofurantoina 100 mg due volte al giorno per 7 giorni (il trattamento deve essere utilizzato nel 2°-3° trimestre di gravidanza eccetto le ultime due settimane prima del parto e nel primo trimestre se è possibile utilizzare altri antibiotici)
 Cefuroxime 250 mg ogni 12 ore per 7 giorni
 Cefpodoxime 100 mg ogni 12 ore per 7 giorni
 FDA categoria C*
 Trimetoprim con sulfametossazolo 960 mg ogni 12 ore per 5 giorni

Pielonefrite

- La pielonefrite si presenta generalmente come un episodio acuto. In aggiunta alla positività dell'urinocoltura la diagnosi clinica include una completa storia clinica e anamnestica materna oltre l'esame obiettivo, la valutazione del benessere fetale, l'emocolture per aerobi e anaerobi, un tampone vaginale, un controllo laboratoristico della crasi ematica, della funzionalità renale e dello ionogramma, l'esame chimico fisico delle urine per escludere la presenza di proteinuria. Le donne con pielonefrite possono presentare piuria o cilindri leucocitari. I sintomi includono febbre, brivido, dolore lombare, nausea e vomito, disidratazione. Meno comunemente è presente disuria. Può essere presente tachicardia fetale.
- Il trattamento antibiotico e.v deve essere avviato sulla base dell'urinocoltura e dell'antibiogramma
- Una terapia di 7 giorni è generalmente sufficiente ma è possibile anche effettuare un trattamento più breve per miglior risultati fetali
- Se il paziente è disidratato potrebbe richiedere una somministrazione e.v.
- È necessario monitorare ecograficamente lo svuotamento vescicale per escludere la presenza di eventuali ristagni vescicali

Pielonefrite lieve o moderata

Ceftriaxone 1 gr ogni 24 ore
 Cefepime 1 gr ogni 24 ore
 Amoxicillina-acido clavulanico 1,2 gr ogni 12 ore
 Aztreonam 1 gr ogni 8-12 ore

Pielonefrite severa/paziente immunodepressa/presenza di stasi urinaria

Ticarillina con acido clavulanico 3,2 gr ogni 6 ore
 Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 8 ore
 Meropenem 0,5 gr ogni 8 ore
 Ertapenem 1 gr ogni 24 ore
 Doripenem 1 gr ogni 8 ore

FDA categoria B

Gli studi sugli animali non dimostrano rischi sul feto. Non ci sono studi adeguati in donne gravide¹⁹

FDA categoria C

Gli studi sugli animali hanno dimostrato effetti avversi sul feto. Non ci sono adeguati e ben controllati studi sulle donne gravide. I potenziali benefici possono in determinate circostanze consentire l'uso in donne gravide a dispetto dei potenziali rischi¹⁹

Tabella 4. Management della paziente con infezioni ricorrenti e profilassi antibiotica.²**Infezioni ricorrenti**

Trattare in accordo alla sensibilità batterica
 Ripetere l'urinocoltura ad ogni visita
 Escludere anomalie del tratto urinario

Profilassi antibiotica

È indicata dopo 2 o più episodi documentati di cistite o pielonefrite:

Nitrofurantoina 50-100 mg orali alla sera. È necessaria estrema cautela se somministrato a donne a termine di gravidanza o con possibile parto pretermine per il rischio di indurre anemia emolitica nei neonati con deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi o per l'imaturità del sistema enzimatico nel periodo neonatale

○

Cefalexina 250 mg per os alla sera

○

Trimetropin 150 mg alla sera (evitare trimetoprim nel primo trimestre di gravidanza e in donne gravide con un deficit di folati o che assumono una dieta povera di folati o che assumono antagonisti dei folati)

Key points

- La scelta della terapia antimicrobica deve comprendere la sicurezza sia materna che fetale.^{1,2}
- Durante la gravidanza la batteriuria asintomatica incrementa il rischio di pielonefrite e pertanto incrementa il rischio di complicanze fetali e materne. Il trattamento riduce significativamente questo rischio.^{1,2}
- Le pazienti gravide devono essere scrinate almeno una volta per la ricerca di batteriuria asintomatica mediante l'urinocoltura. Se l'urinocoltura è positiva la paziente va trattata per 3-7 giorni. Queste pazienti vanno successivamente sottoposte a controlli seriati di urino coltura. In caso di ricorrente positività deve essere considerata la profilassi antibiotica.^{1,2}
- Le gravide con cistite dovrebbero essere trattate con terapia antibiotica per 3-7 giorni. Queste pazienti vanno successivamente sottoposte a controlli seriati di urino coltura. In caso di ricorrente positività deve essere considerata la profilassi antibiotica.^{1,2}
- Le gravide con pielonefrite dovrebbero essere sottoposte ad un iniziale trattamento antibiotico per via endovenosa e ricevere un trattamento antibiotico per almeno 10-14 giorni con uno switch alla terapia orale appena possibile. Queste pazienti vanno successivamente sottoposte a controlli seriati di urino coltura. La profilassi antibiotica dovrebbe fortemente essere considerata.^{1,2}

4. South Australian Perinatal Practice Guideline urinary tract infections in pregnancy. <http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/resources/policies/urinary+tract+infections+in+pregnancy+-+sa+perinatal+practice+guidelines>
5. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23.
6. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 95-9.
7. BahadiA, El Kabbaj D, Elfazazi H, et al. Urinary tract infection in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 342-4.
8. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 368-74.
9. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (Suppl. 2): 50-7.
10. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57:578-80.
11. Turck M, Goffe BS, Petersdorf RG. Bacteriuria of pregnancy. Relation to socioeconomic factors. *N Engl J Med* 1962;266:857-60.
12. Gulfareen H., Nishat Z., Aftab Afroze M. et al. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc Vol. 60, No. 3, March 2010*
13. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47: 313-5.
14. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105:18-23.
15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54
16. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G et al. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989;129:372-9.
17. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Urinary tract infection in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30: 93-100.
18. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bac-

Bibliografia

1. Glaser P.A, Schaeffer A.J. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin N Am* 42 2015 547-560.
2. Matuszkiewicz-Rowinska J, Matyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015; 11,1: 67-77
3. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 (S2): 50-57

- teriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18: CD000490.
19. Bookstaver P. B., Bland C.M, Griffin B. et al. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052–1062
20. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Urinary tract infection in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30: 93-100.
21. Hooton TM. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate.com; updated 2011.

Non-commercial use only

Terapia antibiotica in gravidanza

Paola Gnerre,¹ Massimo Giusti²

¹Medicina Interna, Ospedale San Paolo, Savona; ²Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italia

RIASSUNTO

Insieme alle anomalie cromosomiche e alle malattie immunologiche le infezioni nel primo periodo di gravidanza rappresentano la più importante causa di aborto. Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza le infezioni sono la principale causa di parto pretermine, rottura prematura delle membrane e delle principali complicanze fetali conseguenti. La terapia antibiotica rappresenta circa l'80% di tutti i farmaci prescritti in gravidanza e circa il 20-25% di tutte le donne riceve un antibiotico durante la gravidanza quindi approssimativamente circa una donna su 4. L'esposizione antibiotica durante la gravidanza può essere associata sia ad effetti a breve termine (anomalie congenite) che a lungo termine (modifiche del micro bioma intestinale, asma, dermatite atopica) nel neonato ma il mancato trattamento di una patologia infettiva può avere drammatiche conseguenze sia sul feto che sulla madre. Si stima che soltanto per il 10% dei farmaci ci sono dati sufficienti di sicurezza in gravidanza. Antibiotici come beta-lattamici, vancomicina, nitrofurantoina, metronidazolo, clindamicina e fosfomicina sono generalmente considerati sicuri ed efficaci. Fluorochinoloni e tetracicline sono generalmente da evitare. Da sottolineare comunque come non ci siano controindicazioni assolute nel trattamento antibiotico in gravidanza specie se in presenza di una patologia infettiva severa materna. Pertanto il trattamento di una patologia infettiva durante la gravidanza, impone un'attenta valutazione dei rischi verso i benefici.

Introduzione

Le principali patologie infettive in gravidanza includono le infezioni delle vie urinarie (UTI), batteriuria asintomatica, cistite/uretrite acuta e pielonefrite, le infezioni sessualmente trasmesse (STI) e le infezioni delle alte vie respiratorie (URTI).¹ Se pur l'esposizione fetale all'antibiotico può essere associata a complicanze fetali a breve e lungo termine un mancato trattamento di una patologia infettiva specie se severa può indurre outcome negativi sia sul feto che sulla madre.²

Si impone pertanto un'attenta valutazione del rischio verso il beneficio ogni qual volta sia necessario prescrivere un trattamento antibiotico ad una donna gravida.

Informazioni circa la sicurezza e l'efficacia delle varie classi antibiotiche da studi clinici randomizzati controllati sono usualmente non disponibili perché le donne in gravidanza sono escluse perché ritenuto non etico. Pertanto gli studi sulla sicurezza antibiotica provengono da studi di coorte o studi caso-controllo.

Una recente review della Cochrane del 2015 che ha valutato 7 trials clinici non ha evidenziato un aumento del rischio di anomalie fetali in corso di trattamento antibiotico se pur gli autori concludono che non ci sono sufficienti evidenze per valutare tutti i possibili effetti fetali.³ I dati presenti in letteratura fanno infatti riferimento a casistiche o a semplici case report. Un recente studio ha riportato come l'esposizione prenatale all'antibiotico potrebbe risultare a breve termine in un più basso peso alla nascita mentre a lungo termine ad un maggior rischio di obesità infantile,⁴ di malattia neurologiche come l'epilessia, di malattie allergiche come l'asma e la dermatite atopica.⁵

Sempre in termini di sicurezza ed efficacia antibiotica bisogna considerare anche le fisiologiche modifiche che avvengono durante la gravidanza e che possono modificare la biodisponibilità dell'antibiotico stesso e che quindi possono richiedere aggiustamenti della posologia. L'incremento dei liquidi corporei, del volume ematico (40-50%) e del volume plasmatico (40-50%) contribuiscono all'incremento del volume di distribuzione di vari antibiotici. Il flusso renale incrementa del 50% dovuto alla vasodilatazione delle arterioli afferenti ed efferenti indotta dal progesterone.⁶ La creatinina sierica diminuisce mentre il filtrato glomerulare aumenta incrementando l'eliminazione degli antibiotici escreti per via renale. Le alterazioni della motilità gastro-intestinale possono inoltre indurre cambi nell'assorbimento e nella biodisponibilità. Ci sono modifiche negli enzimi epatici ma non ci sono dati certi se queste alterazioni inducono significative modifiche nel metabolismo dei farmaci e quindi nelle sue concentrazioni. In ultimo la riduzione dei livelli di albuminemia e le alterazioni del PH

Corrispondente: Paola Gnerre, Medicina Interna, Ospedale San Paolo, via Genova 30, 17100 Savona, Italia.
Tel.: +30.019.8404082.
E-mail: pgnerre@yahoo.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright P. Gnerre e M. Giusti, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):92-97

plasmatico materno inducono una riduzione del legame alle proteine e quindi incrementano le concentrazioni di farmaco non legato.

L'FDA, *United States Food and Drug Administration*,⁷ ha stabilito un sistema di categorizzazione del rischio per indicare i potenziali effetti teratogeni dei farmaci. I farmaci vengono pertanto classificati in 5 classi di rischio (A, B, C, D e X) per tre sezioni che includono *gravidanza, allattamento e periodo fertile maschio e femmina* (Tabella 1).

Nelle Tabelle 2 e 3 sono presentati le varie classi di antibiotici approvati, approvati con limitazione e controindicati in gravidanza.⁸

Segue la lista di tutte le classi antibiotiche con le loro indicazioni o controindicazioni in gravidanza.

Aminoglicosidi

Amikacina, gentamicina, streptomina e tobramicina sono i più comuni aminoglicosidi prescritti. Durante la gravidanza l'emivita sierica degli aminoglicosidi è più breve e la clearance è incrementata. A causa di ciò e in aggiunta all'aumento del volume di distribuzione nelle donne gravide gli

aminoglicosidi possono avere un picco sierico di concentrazione minore rispetto a quello delle donne non gravide. Gli aminoglicosidi attraversano la placenta e possono essere dannose soprattutto se somministrate nel primo trimestre di gravidanza. Sono stati riportati casi di sordità bilaterale irreversibile in neonati nati da madri che avevano assunto streptomina in gravidanza. Pertanto rientrano nella classificazione FDA in categoria D.⁹

Beta-lattamici

Penicillina

La penicillina e i suoi derivati sono i principali antibiotici prescritti in gravidanza. La somministrazione e.v di penicillina dalla rottura del sacco amniotico fino al parto è il farmaco di prima scelta nelle donne colonizzate da streptococco B. Ampicillina è raccomandata come alternativa. La penicillina generalmente attraversa la placenta in alte concentrazioni. A causa dell'aumento del volume plasmatico e della clearance della creatinina in corso di gravidanza la concentrazione sierica di penicillina potrebbe ridursi fino al

Tabella 1. FDA categorie di rischio per farmaci in gravidanza.⁷

Gravidanza classe di rischio	Livello di evidenza	Testo di accompagnamento
A	Nessun rischio negli studi sull'uomo; Adeguati e ben controllati studi sull'uomo non sono riusciti a dimostrare un rischio per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non vi è nessuna evidenza di rischio in seguito trimestri)	Nessuno
B	Nessun rischio in altri studi; studi sugli animali non sono riusciti a dimostrare un rischio per il feto. Non esistono studi adeguati e ben controllati in donne incinte	Tuttavia, poiché gli studi sull'uomo non escludono la possibilità di un danno, il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo se strettamente necessario
C	Rischio non escluso; studi sugli animali hanno mostrato un effetto avverso sul feto e non ci sono adeguata e studi ben controllati negli esseri umani. Potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco in donne in gravidanza, nonostante i possibili rischi	Il farmaco deve essere somministrato a una gravidanza donna solo se strettamente necessario
D	Ci sono prove positive di rischio fetale umano sulla base dei dati di reazioni avverse in fase di sperimentazione o di marketing o studi in esseri umani. I potenziali benefici possono giustificare l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza, nonostante i rischi potenziali	Se questo farmaco è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco, il paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto
X	Controindicato in gravidanza. Gli studi su animali o su umani hanno dimostrato anomalie fetali e/o vi è la prova positiva di un rischio fetale umano sulla base di dati di reazioni avverse da sperimentazioni o studi marketing, e dei rischi connessi a un uso del farmaco nelle donne in gravidanza superano chiaramente benefici potenziali	Il farmaco è controindicato nelle donne che sono o possono diventare gravide. Se questo farmaco è usato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo farmaco il paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto

50% per cui potrebbe essere necessario incrementare la dose e/o la frequenza. Tutte le penicilline e i suoi derivati come la combinazione della penicillina con l'acido clavulanico o sulbactam sono assegnati alla classificazione FDA in categoria B.¹⁰

Cefalosporine

Le cefalosporine hanno una lunga storia di uso in gravidanza. Le cefalosporine infatti rimangono tra i farmaci di prima linea per la maggior parte delle infezioni. Hanno in gravidanza una ridotta concentrazione plasmatica per un'incrementata escrezione renale. È necessario quindi potenziare il dosaggio e la frequenza di somministrazione. Tutte le cefalosporine appartengono alla classe B del FDA.¹¹

Il ceftriaxone rimane il farmaco di prima scelta per il trattamento della gonorrea se pur è necessario utilizzarlo con cautela al termine della gravidanza per il rischio di ittero neonatale. I nuovi farmaci come la ceftriaxone, ceftolozane-tazobactam e la ceftazidime-avibactam rientrano nella categoria B del FDA per i farmaci in gravidanza se pur si consiglia cautela nell'uso per i pochi lavori ancora presenti in letteratura.¹²

Carbapenemi

Ci sono pochi dati circa la sicurezza dei carbapenemi in gravidanza. Ertapenem, doripenem, meropenem appartengono alla categoria B mentre l'imipenem-cilastatin rientra in categoria C. Le modifiche farmacocinetiche della gravidanza hanno mostrato una riduzione delle concentrazioni di imipenem. La terapia con carbapenemi dovrebbe pertanto essere riservata alle donne gravide con infezioni resistenti alla penicillina e alle cefalosporine con alternative limitate.¹¹

Monobattamici

Ci sono pochi dati nell'utilizzo dell'aztreonam in gravidanza. La maggior parte dei dati sono nel periodo perinatale il che supporta il suo inserimento nella categoria B. Va comunque utilizzato con cautela nel primo trimestre di gravidanza.⁹ Pertanto Aztreonam va riservato solo alle pazienti con severa allergia alla

penicillina per cui la terapia con beta-lattamici è controindicata.

Fluorochinolonici

Sebbene questi farmaci rientrano nella categoria C del FDA sono generalmente controindicati in gravidanza. Il legame con le proteine varia dal 20 al 50%. Non sono raccomandati per il riscontro di danni fetali con tossicità renale, cardiaca, del SNC e danno osseo e delle cartilagini in studi con animali.⁹ Alcuni autori comunque sulla base di piccoli studi concludono che i fluorochinoloni potrebbero non dare analoghi esiti nell'uomo ma la mancanza di dati comunque non supporta l'uso routinario e questi farmaci possono essere somministrati solo in mancanza di alternative.¹²

Glicopeptidi

La Vancomicina rientra nella categoria B del FDA. Si ritiene relativamente sicura in gravidanza e da utilizzare nei casi di infezioni severe da Gram positivi durante il secondo-terzo trimestre.

La vancomicina si distribuisce in tutto l'organismo ed è principalmente eliminata dal renale. Viaggia legata per il 55% alle proteine plasmatiche e attraversa la placenta. A dispetto di robuste evidenze scientifiche ma solo su singoli case report si ritiene sicuro l'uso in gravidanza se pur si raccomanda l'uso nel secondo-terzo trimestre.

Studi condotti su animali con telavancina, oritavancina e dalbavancina suggeriscono possibili danni fetali pertanto se possibile dovrebbero essere evitati in gravidanza.¹²

Macrolidi

I dati relativi alla sicurezza dei macrolidi in gravidanza sono estremamente variabili. Dato il relativo basso legame alle proteine plasmatiche, il largo volume di distribuzione e il metabolismo epatico le modifiche fisiologiche della gravidanza non dovrebbero avere grossi effetti sulla cinetica di questa classe di farmaci. L'eritromicina e l'azitromicina rientrano nella categoria B del FDA. Claritromicina rientra invece

Tabella 2. Classi antibiotiche approvate e raccomandate, approvate con limitazioni e controindicate in gravidanza.⁸

Classe antibiotici approvati	Classe antibiotici approvati con limitazione	Classe antibiotici controindicati
Penicillina e cefalosporine	Aminoglicoside	Tetraciclina
Macrolidi (l'eritromicina dovrebbe non essere somministrata nel secondo-terzo trimestre di gravidanza per il rischio di epatotossicità)	Metronidazolo Clindamicina Sulfonamide, trimetoprim-cotrimossazolo Vancomicina e teicoplanina	Chinolonici Rifampicina e streptomicina

nella categoria C se pur esistono dati discordanti sulla sua sicurezza. In alcuni studi sugli animali non si sono evidenziati effetti teratogeni mentre in altri studi sono state riscontrate alcune anomalie cardiache in ratti esposti alla claritromicina nel primo trimestre di gravidanza. Pertanto se non strettamente necessario si sconsiglia l'uso in gravidanza.⁶

Oxazolidoni

Attualmente mancano studi di farmacocinetica e di eventuali effetti teratogeni di linezolid e tedizolid in gravidanza. Risultati positivi sono stati riscontrati in una donna trattata con linezolid per 4 settimane a partire dalla 14 settimana di gestazione⁹ Negli studi sugli animali il trattamento con oxazolidoni ha evi-

Tabella 3. Classi di antibiotici indicati in gravidanza.

Antibiotico	FDA gravidanza categoria di rischio	Note
Aminoglicosidi	D	Streptomicina legata alla perdita di udito nei neonati e deve essere evitata, a meno vantaggio specifico stabilito Uso a breve termine di altri in classe accettabile con monitoraggio, se i benefici superano i rischi
Beta-lattamici, mono-battamici Penicillina inclusa amino-penicillina, penicillina con spettro esteso, combinazione di beta-lattamici/inibitori delle beta lattamasi	B	Generalmente sicure
Cefalosporine	B	Generalmente sicure da usare; usare ceftriaxone con cautela a termine di gravidanza a causa del rischio di ittero neonatale
Carbapenemici Doripenem, ertapenem, e meropenem Imipenem-cilastati	B C	Da utilizzare con cautela e solo se penicillina e cefalosporine sono controindicate
Aztreonam	B	Usare solo se severa allergia alle penicilline
Fluorochinolonic	C	Da evitare in gravidanza a meno che i benefici superano i rischi
Glicopeptidi Vancomicina	B	Appare sicuro ed efficace
Lipoglicopeptidi Telavancin, Dalbavancin, Oritavancin	C	Da evitare in gravidanza a meno che i benefici superano i rischi
Macrolidi Azitromicina ed eritromicina Claritromicina Telitromicina	B	Azitromicina generalmente sicura. Usare eritromicina e claritromicina con cautela e soltanto se i benefici superano i rischi
Oxazolidi Linezolid, tedizolid	C	Potrebbero essere utilizzati se i benefici superano i rischi
Tetraciclina, minociclina, doxiciclina	D	Da evitare
Clindamicina	B	Sicura ed efficace. Evitare la somministrazione vaginale
Daptomicina	B	Può essere utilizzata se i benefici superano i rischi
Fidaxomicina	B	Studi limitati
Metronidazolo	B	Evitare la somministrazione topica
Nitrofurantoina	B	Sicura ed efficace
Trimetoprim-sulfametossazolo	C	Evitare nel primo trimestre di gravidanza per il rischio di severe malformazioni fetali e dopo la 32 settimana per il rischio di ittero neonatale
Tigeciclina	D	Evitare in gravidanza a meno che i benefici non superino i rischi
Agenti antimicobatterici Isoniazide Etambutolo Pirazinamide Rifampicina Bedaquiline	C B C C B	Monitorare gli enzimi epatici nel corso della terapia anti-TBC Somministrare supplemento di piridossina in corso di terapia con isoniazide

denziato una lieve tossicità fetale con il riscontro di una riduzione nella cinetica di crescita fetale e nell'ossificazione. Per tale situazione questi farmaci rientrano nella categoria C del FDA.¹³

Tetracicline

Le tetracicline rientrano nella categoria D del FDA in quanto hanno un provato effetto teratogeno sull'uomo con associati difetti congeniti. Attraversano la placenta e se utilizzati dopo il secondo trimestre inducono decolorazione permanente di ossa e denti. Essi sono controindicati oltre la quinta settimana di gravidanza. Le tetracicline devono essere utilizzate pertanto con estrema cautela in gravidanza, e solo quando il beneficio supera il rischio. La doxiciclina può essere considerato in donne gravide solo in rare circostanze quali ad esempio il trattamento di una quadro clinico severo secondario alla puntura di zecca.⁹

Clindamicina

La clindamicina è un antibiotico lincosamide che attraversa la placenta. Ha una distribuzione corporea ampia e si lega alle proteine plasmatiche per il 92-94%. Neonati esposti alla clindamicina nel primo trimestre di gravidanza non hanno presentato complicazioni. In contrasto la somministrazione vaginale della clindamicina non è raccomandata a causa dell'assorbimento sistemico (più del 30%) che incrementa il rischio di infezioni neonatali e basso peso alla nascita.

Daptomicina

Rientra nella categoria B del FDA. Non ci sono trials clinici controllati sull'uso in gravidanza ma in case report presenti in letteratura non sono riportati effetti teratogeni.

Fidaxomicina

Sebbene questo farmaco è un antibiotico non assorbibile ed è inserito nella categoria B del FDA non ci sono studi documentati su donne in gravidanza. Studi su animali non hanno comunque evidenziato effetti teratogeni.⁹

Fosfomicina

Rientra nella categoria B del FDA. È generalmente ben tollerato e sebbene attraversa la placenta non sono stati riportati effetti avversi sul feto. La fosfomicina orale potrebbe essere utilizzata in gravidanza per il trattamento delle UTI per la sua alta sensibilità, la facilità nell'uso, la sicurezza e l'azione contro germi multi-resistenti.⁶

Metronidazolo

Rientra nella categoria B del FDA se pur è controindicato nel primo trimestre di gravidanza.

Nitrofurantoina

Rientra nella categoria B del FDA. È comunemente utilizzato nel trattamento delle UTI nel 2°-3° trimestre di gravidanza eccetto le ultime due settimane prima del parto per il rischio di per il rischio di indurre anemia emolitica nei neonati con deficienza della glucosio-6-fosfati deidrogenasi o per l'imaturità del sistema enzimatico nel periodo neonatale.⁶

Sulfametossazolo-trimetoprim

Rientrano entrambi i farmaci nella categoria C del FDA. Viaggiano legati alle proteine plasmatiche e hanno un'eliminazione renale. Studi sugli animali hanno evidenziato effetti teratogeni in particolare nel primo trimestre di gravidanza (difetti del tratto urinario, cardiaci, degli arti e del tubo neurale, palato schisi) e dopo la 32 settimana di gestazione. Pertanto la prescrizione di sulfamidici in gravidanza nel primo trimestre può essere considerata appropriata in assenza di altre scelte terapeutiche così come la somministrazione nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza dovrebbe essere utilizzato solo in quelle situazioni in cui i benefici superano i rischi.¹³

Tigeciclina

Rientra nella categoria D del FDA. Studi sugli animali dimostrano effetti teratogeni se pur non sono presenti studi sull'uomo.⁶

Agenti antimicobatteri

La prima linea di terapia per la tubercolosi in gravidanza è uguale a quella di donne non gravide e consiste in isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide. Una review sistematica ha dimostrato complessivamente la sicurezza del trattamento in donne gravide comparate alla popolazione generale. Da segnalare comunque che la maggior parte delle pazienti non erano esposte al trattamento anti-TB nel primo trimestre di gravidanza il periodo più critico per eventuali rischi di anomalie fetali. L'isoniazide rientra nella categoria C.¹⁴ Un aumento non significativo di epatiti è stata osservata in donne gravide ma erano prevalentemente donne con malattie epatiche pre-esistenti e con positività al virus dell'HIV. È comunque necessario effettuare un attento monitoraggio degli enzimi epatici. Un incremento di 3-5 volte rispetto al valore normale impone l'interruzione del trattamento. È necessario infine effettuare una supplementazione orale di piridossina per mitigare eventuali complicanze neurologiche materne e fetali.¹⁵

L'uso della rifampicina sugli animali ad un dosaggio 10 volte superiore alla dose somministrata nell'uomo non ha mostrato anomalie fetali così come il trattamento di 2000 gravide non ha evidenziato alterazioni fetali. L'associazione di isoniazide e rifampicina incrementa le alterazioni degli enzimi epatici: è pertanto necessario uno stretto monitoraggio laboratoristico oltre l'avvio della profilassi con la vitamina K per l'aumentata incidenza di sanguinamenti neonatali in corso di somministrazione di rifampicina. È comunque inserita nella categoria C del FDA.¹⁴

Etambutolo rientra nella categoria B del FDA ed è generalmente considerato sicuro in gravidanza.

Non ci sono studi controllati sull'uso della pirazinamide in gravidanza se pur se ne ritenga abbastanza sicuro il suo uso (categoria C del FDA). I fluorochinoloni, che potrebbero essere utilizzati nei casi di TBC multi resistenti non sono consigliati per le ragioni già sopradescritte. Il nuovo farmaco anti-TBC, il bedaquiline, è inserito nella categoria B del FDA.

Conclusioni

L'uso degli antibiotici in gravidanza richiede particolare attenzione e un'attenta discussione di rischi verso benefici sia per la madre che per il feto e sia a breve che a lungo termine. La maggior parte degli antibiotici sono sicuri in gravidanza in particolare i betalattamici, i macrolidi, la clindamicina e la fosfomicina.¹⁶ Sono comunque necessari studi addizionali per la maggior parte degli antibiotici. L'emergente resistenza antibiotica giocherà sicuramente un ruolo nel futuro uso dei nuovi agenti antibiotici anche in gravidanza.¹⁷

In conclusione quando viene prescritto un antibiotico in gravidanza il medico dovrebbe: i) accertarsi che la paziente presenti un'infezione documentata. Qualora l'antibiotico sia somministrato nel primo trimestre di gravidanza (in corso quindi di organogenesi) il medico deve considerare e discutere con la paziente i rischi fetali di teratogenesi e materni di reazioni avverse; ii) durante la scelta dell'antibiotico è importante scegliere quello con la migliore tolleranza sia materno che fetale ed è necessario considerare anche la permeabilità placentare e la via di eliminazione; iii) è necessario un attento monitoraggio con eventuali aggiustamenti posologici; iv) è preferibile una monoterapia che una terapia di combinazione dove possibile così come la somministrazione per via orale rispetto a quella endovenosa; v) le donne in gravidanza dovrebbero essere trattate appropriatamente in corso di infezioni per il rischio di severe complicanze fetali e materne in assenza di adeguata terapia.

Bibliografia

1. Heikkilä AM. Antibiotics in pregnancy—a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med* 1993;5:467–71.
2. Santos F, Oraichi D, Berard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;4:418–27
3. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002250
4. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, et al. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;3:203–7.
5. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:665–70.
6. Bookstaver P.B, Bland C.M, Griffin B. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015;35 (11):1052–1062
7. Federal Register. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Available from <https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for#h-23>. Accessed March 30, 2015.
8. Sa del Fiol F, Gerenutti M, Groppo FC (2005) Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie* 60:483–493
9. Briggs GGFR. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 2014.
10. Santos F, Oraichi D, Berard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;4:418–27
11. Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>. Accessed July 6, 2015.
12. United States National Library of Medicine. DailyMed. Available from <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>. Accessed April 27, 2015.
13. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, et al. Trimethoprim use prior to pregnancy and the risk of congenital malformation: a register-based nationwide cohort study. *Obstet Gynecol Int* 2013;364526, 1–8.
14. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiadini P, Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:617;1–10.
15. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001;7: 553–65
16. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD002250.
17. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;65:1–5.

Conclusioni: *Learning points* per chi richiede (e per chi esegue) la consulenza

Giuliano Pinna,¹ Roberta Re²

¹Consigliere onorario FADOI Piemonte, Torino; ²UO Medicina Interna II, Novara, Italia

Introduzione

La gravidanza è un momento, nella vita della donna, molto complesso, con modificazioni fisiologiche particolari che la portano ad uno stato che potremmo definire *di grazia* ma che la possono esporre nello stesso tempo a rischi talvolta drammatici. E non è un problema che riguarda solo il ginecologo, ma coinvolge anche noi internisti, che dobbiamo essere capaci di affrontare situazioni che non ci sono familiari, non fosse altro che per il fatto che le vite coinvolte sono due, e una è in fase di tumultuosa formazione.

Gli autori di questa monografia hanno cercato di sintetizzare, ognuno per le sue competenze, le situazioni patologiche più importanti che deve affrontare l'internista durante questo periodo così particolare nella vita della donna e nelle nostre conclusioni cercheremo di schematizzare i dati essenziali che emergono dalla monografia.

*Mai come in ostetricia una condizione di urgenza può trasformarsi in una grave e, talora drammatica, emergenza ...e l'internista deve conoscere bene cosa accade nell'organismo della donna nel corso delle 40 settimane di gravidanza e nel puerperio, per saper affrontare al meglio le varie problematiche cliniche che si possono creare.*¹

Nella Tabella 1 schematizziamo i fattori che caratterizzano queste problematiche.

Tromboembolismo venoso

Uno degli aspetti più drammatici della gravidanza,

con conseguenze talvolta letali, è il tromboembolismo venoso (TEV).² Lo stato di ipercoagulabilità, fisiologica preparazione al parto, comporta naturalmente un aumentato rischio di TEV, che nel mondo occidentale è diventato la prima causa di mortalità materna.

Gli eventi possono verificarsi in qualsiasi fase della gestazione, ma il periodo di maggiore rischio è il puerperio (considerato come il periodo che intercorre dal parto a 6 settimane dopo il parto).

Multipli fattori di rischio coesistono nelle donne gravide che sviluppano una TEV; uno dei più importanti è rappresentato da un evento di TEV correlato ad una precedente gravidanza; altro fattore di rischio, facile peraltro da individuare, è l'obesità, esponenzialmente proporzionale al rischio di TEV.

Lo screening trombofilico ha un'utilità ancora incerta e viene suggerito solo nelle donne con familiarità positiva o con pregressa TEV, aborti ricorrenti, s. HELLP, preeclampsia e scarsa crescita intrauterina del feto.

Per rilevare la presenza di un'embolia polmonare sono necessari test di imaging, e la scansione ventilazione/perfusione è di solito il test iniziale preferito, mentre l'angio TC, pur non essendo strettamente controindicata, non dev'essere considerata un esame di routine in queste condizioni e deve essere lasciata come *ultima ratio*. Il D Dimero è poco specifico e gli scores proposti o hanno uno scarso valore predittivo o non sono ancora validati (Tabella 2).

In gravidanza il trattamento per la tromboembolia polmonare è costituito dall'eparina a basso peso molecolare, mentre i nuovi agenti anticoagulanti, almeno per ora, non sono raccomandabili e i dicumarolici possono avere effetti teratogeni.

Un problema certamente diverso è costituito dalla *trombocitopenia*,³ intesa come conta piastrinica $<150 \times 10^9/L$, seconda solo all'anemia come disordine ematologico più frequentemente riscontrato in gravidanza.

Conosciamo varie forme di piastrinopenia: la piastrinopenia gestazionale, del tutto benigna, nella quale raramente la conta piastrinica scende al di sotto delle $80 \times 10^9/L$ piastrine, va distinta dalla piastrinopenia immune primaria (ITP), da piastrinopenie secondarie non specifiche della gravidanza, e da alcune piastrinopenie specifiche della gravidanza quali quelle che si osser-

Corrispondente: Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino.
Tel.: 346.5141488.
E-mail: giuliano.pinna@gmail.com ; roberta.re@tin.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright G. Pinna e R. Re, 2017
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2017; 5(6):98-105

vano nella pre-eclampsia, nella sindrome di HELLP (*hemolysis, elevated liver function tests and low platelets*) e nell'insufficienza grassa acuta del fegato AFLP (*acute fatty liver of pregnancy*).

È quindi importante essere in grado di distinguere le diverse forme. Purtroppo però non vi sono a tutt'oggi delle linee guida al proposito, ma solo raccomandazioni di esperti, con i limiti che esse comportano.

Esaminando nello specifico le varie forme, la *piastrinopenia gestazionale* è spesso una diagnosi di esclusione e in genere non richiede terapia, ma solo controlli frequenti. Gli esami diagnostici da eseguire non differiscono da quelli delle piastrinopenie extra gravidanza.

La *trombocitopenia immune primaria* non sempre si distingue facilmente dalla piastrinopenia gestazionale e va distinta dalle piastrinopenie non specifiche della gravidanza e da quelle specifiche (preeclampsia, s. HELLP, insufficienza grassa acuta del fegato).

Ricordiamo che gli anticorpi antiplastrine attraversano la placenta e possono, pertanto, indurre piastrinopenia nel feto. La terapia non è in genere necessaria se si superano le $30 \times 10^9/L$ fino alla 36° settimana o prima se il parto è ritenuto imminente. Invece, se si deve procedere ad un parto cesareo, si consiglia di mantenere la conta piastrinica su valori di almeno $50 \times 10^9/L$.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, il prednisone e il prednisolone sono i farmaci di prima scelta: sono sicuri per la donna e abbastanza sicuri per

il feto (almeno a bassi dosaggi) e non passano nel latte materno. Le evidenze su altri farmaci/interventi sono invece ancora limitate

Piastrinopenia nella preeclampsia, s. HELLP, AFLP

Gestione ostetrica: i) parto se la gestazione è ≥ 34 settimane; ii) trattamento steroideo (desametasone, per favorire la maturazione polmonare fetale); iii) se la gravidanza è ≤ 34 settimane e le condizioni materne e fetali sono rassicuranti, terapia steroidea, con l'espletazione del parto in 48 ore; i) magnesio per prevenire le contrazioni e terapia anti ipertensiva.

Gestione ematologica: terapia steroidea, supporto trasfusionale e plasma exchange se la trombocitopenia, l'emolisi e la funzione renale continuano a peggiorare dopo 48-72 ore dal parto.

Porpora trombotica trombocitopenica

Prevalenza: 0.01%. È caratterizzata: i) all'esame istologico dalla presenza di fibrina e/o di trombi piastrinici occludenti la circolazione dei piccoli vasi di vari organi; ii) da anemia con indici di emolisi (aumento della bilirubina, dell'LDH, della creatinina); iii) da piastrinopenia; iv) da test di coagulazione normali (diagnosi differenziale con la coagulazione intravascolare disseminata); v) da schistociti nello striscio di

Tabella 1. Problematiche cliniche legate alla gravidanza.

L'aumento dell'età delle donne in gravidanza
La crescente prevalenza del sovrappeso e dell'obesità
Le sempre più frequenti comorbidità*
L'immigrazione di donne provenienti da Paesi con scarsa assistenza sanitaria.
La mancanza di informazioni sull'effetto e il profilo di sicurezza di molti farmaci*
L'aumento del ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) che amplificano le sollecitazioni fisiologiche proprie della gravidanza
L'aumento del numero di gravidanze gemellari legato alle tecniche di PMA

*A proposito di questi fattori, è chiaro che l'internista, dovendosi in genere confrontare con pazienti affette da comorbidità e che hanno necessità di utilizzare farmaci più o meno potenzialmente tossici, dovrà tenere necessariamente conto del passaggio transplacentare e dei danni che i farmaci utilizzati o utilizzabili possono provocare, delle alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche della gravidanza e delle interferenze con le modalità di assistenza al parto.

Tabella 2. Tromboembolismo venoso e gravidanza.

Frequenza	Note	Terapia e provvedimenti	
		Permessi	Da evitare
TEV +++	Screening tromboembolico consigliato solo nelle donne a rischio. D Dimero poco specifico	Scansione ventilazione/perfusione Eparina a basso peso molecolare	Possibilmente evitare Angio TC NAO Dicumarolici

sangue periferico; vi) da documentazione dell'attività dell'ADAMTS 13. La ricerca di inibitori (anticorpi anti ADAMTS 13) viene effettuata se l'attività è inferiore al 10%.

La TTP in gravidanza può essere fatale e, quindi, sono fondamentali una diagnosi precoce, un adeguato monitoraggio ed il tempestivo avvio della terapia (plasma exchange, parto).

Cardiopatie in gravidanza

Raramente le cardiopatie possono complicare il decorso della gravidanza ma rimangono ancora oggi la causa più frequente di mortalità e morbilità materna per cause non ostetriche. Bisogna premettere che la gravidanza rappresenta un insulto emodinamico per i cardiopatici perché comporta un aumento del volume plasmatico, un'anemia da diluizione, un aumento della portata cardiaca per aumento della frequenza e del volume plasmatico, che inoltre durante ogni contrazione uterina durante il travaglio e il parto subisce improvvisi incrementi; ci sono, per contro, le perdite ematiche durante il parto, soprattutto quello cesareo.⁴

È evidente che in questa situazione assumono molta importanza gli scores di rischio, e i più utilizzati sono il CARPREG (*Cardiac Disease in Pregnancy*), ZAHARA (*Zwangerschap bij Aangeboren HARTAfwijkingen I*) e il WHO che è il più affidabile e stratifica le gravide in 4 classi e ogni classe presenta un rischio differente e una diversa opportunità di follow-up durante la gravidanza.

Il rischio della gravidanza dipende comunque dalla specifica cardiopatia e dallo stato clinico della donna, e pertanto si raccomanda il counseling individuale condotto da un esperto. Le gravide cardiopatiche dovrebbero essere seguite da un cardiologo e un ostetrico esperti sin dall'inizio della gestazione e quelle più a rischio richiedono un team multidisciplinare esperto che operi in un centro specialistico di riferimento. Tutte le donne con cardiopatia dovrebbero essere valutate al minimo una volta prima e una volta durante la gestazione.

C'è poi un altro aspetto da considerare: l'età media in cui la donna decide di iniziare una gravidanza è aumentata, per cui diventa sempre più frequente la possibilità che una donna gravida abbia già lesioni aterosclerotiche misconosciute, legate ai tradizionali fattori di rischio (diabete, fumo, la cui abitudine è aumentata drammaticamente negli ultimi 10 anni, e l'ipercolesterolemia, che però nel corso della gravidanza subisce abitualmente un aumento nella sua componente HDL).

La gravidanza dopo un infarto miocardico e/o dopo interventi di rivascularizzazione non è controindicata in assoluto, ma è necessario sottoporre la donna ad accurata valutazione per accertare lo stato della

funzione ventricolare, l'assenza di ischemia residua, la stabilità elettrica, l'assenza di restenosi. Nella Tabella 3 sono indicate le più frequenti situazioni patologiche riguardanti l'apparato cardiocircolatorio durante la gravidanza.

Tireopatie in gravidanza

La patologia tiroidea in gravidanza rappresenta un importante problema clinico per la sua discreta diffusione, il suo frequente misconoscimento, le difficoltà diagnostiche relative alle fisiologiche alterazioni già presenti in quello stato, i potenziali effetti negativi sul decorso della gravidanza e sulla salute del feto e una certa tendenza all'*over o down-treatment*.⁵

Nella Tabella 4 riassumiamo i dati essenziali.

Epatopatie in gravidanza

Anche se il fegato, in corso di gravidanza, non rivela sostanziali cambiamenti strutturali, è sede di molti cambiamenti specifici, fisiologici e non fisiologici. L'alta concentrazione di ormoni sessuali e in particolare di progesterone può influire sul metabolismo epatico, sulle sue proprietà di sintesi e sulle sue funzioni escretorie; inoltre può influire sulla motilità della colecisti, che tende a diminuire.

Le possibili condizioni patologiche che possono coinvolgere il fegato durante la gravidanza, si suddividono in:⁶

- *Condizioni associate alla gravidanza:* i) Iperemesi gravidica (in genere 4° → 18° settimana). Trattamento: antiemetici, vit B1 B6 B12, vit C. Metoclopramide, domperidone, antistaminici; ii) Colestasi intraepatica (ultimo trimestre con risoluzione, in genere spontanea). Se grave, può peggiorare l'outcome gestazionale. Trattamento: Acido ursodesossicolico; iii) Eclampsia preeclampsia (la preeclampsia si verifica dopo la 20° settimana e/o entro 24-48 h dal parto). A parte l'eclampsia, evento drammatico con convulsioni e altissimo rischio per la madre e il feto, una delle complicazioni più temute è la sindrome HELLP: dolore epigastrico o in ipocondrio destro, nausea, vomito, malessere generale. Le complicazioni includono la coagulazione vascolare disseminata, l'edema polmonare e distacco della placenta; iv) Steatosi epatica acuta (infiltrazione di microvescicole di lipidi all'interno degli epatociti). Quadro clinico grave ma non specifico. Quadro biochimico: elevati livelli di aminotransferasi, bilirubina leucocitosi, anemia, trombo-citopenia e ipoalbuminemia, iperuricemia, insufficienza renale, acidosi metabolica, iperammoniemia, iperamilasemia ed iperlipasemia. Il parto dovrebbe essere indotto al più presto.

- *Condizioni che complicano la gravidanza:* i) Epatiti virali: Le epatiti virali, soprattutto l'epatite E che sembra prediligere proprio lo stato di gravidanza sono particolarmente insidiose, sia perché possono

complicare il percorso della gravidanza stessa, sia perché possono essere trasmesse al feto; ii) Calcolosi biliare (2,5 → 11% delle gravidanze). Facilitata dagli ormoni sessuali; iii) Malattie vascolari che

Tabella 3. Più frequenti situazioni patologiche riguardanti l'apparato cardiocircolatorio durante la gravidanza.

	Frequenza	Note	Terapia e provvedimenti	
			Permessi	Da evitare
Aritmie	+++		Betabloccanti, calcioantagonisti	Amiodarone
Valvulopatie	Stenosi mitralica Insufficienza mitralica e aortica Stenosi aortica	Gravidanza a rischio Meno preoccupanti Gravidanza a rischio		
Cardiopatie congenite	S. Eisenmerger Coartazione aortica	Gravidanza ad alto rischi soprattutto in caso di disfunzione ventricolare, sintomi o aorta superiore a 45 mm	Possibilmente correggere prima il difetto	
Profilassi dell'endocardite batterica		Nel complesso non necessaria		
Cardiomiopatia ipertrofica	Rara		Stratificare il rischio	
Cardiomiopatia dilatativa	Rara	Gravidanza ad altissimo rischio		
Scopenso cardiaco			- Betabloccanti (metoprololo) ma diminuita crescita fetale - Digossina - Idralazina, Nitrati - Diuretici - Nitroglicerina ev - Dobutamina	- ACE-I ARBs (effetti teratogeni) - <i>Permessi nell'allattamento</i> - Spironolattone <i>permesso nell'allattamento</i> - Nitroprussiato (avvelenamento da cianuro)

Tabella 4. Tireopatie in gravidanza.

	Frequenza	Note	Trattamento	
			Si	No
Ipertiroidismo	0,2%	Rischio elevato	Tionamidi (il rischio di malformazioni fetali in corso di trattamento con tionamidi è di 1,5 volte, pari allo 0,02% rispetto al totale delle gravide; mentre il rischio malformativo associato all'ipertiroidismo non trattato è di circa 20 volte)	
M Basedow	0,5%	Peggiora nel I° trimestre Migliora nella II° metà TRAb tra la 22° e la 26° settimana	Come sopra	
Ipotiroidismo	0,2-2,5%	Controllare TSH ogni 3-4 settimane	Sostitutivo secondo i range specifici	
Noduli tiroidei		Può essere utile valutare la calcitonina circolante per escludere la presenza di un carcinoma midollare, neoplasia che richiede una analisi decisionale più articolata		Terapia radioablativa con I131 (RAI)

coinvolgono il fegato: come accennato all'inizio, durante la gravidanza la bilancia emostatica viene spostata verso lo stato di ipercoagulabilità; iv) S. di Budd Chiari: può essere precipitata dalla gravidanza; v) Ostruzione acuta extraepatica della vena porta: di solito ad esordio improvviso, di solito trombotica, coinvolge secondariamente in modo variabile anche i suoi rami intraepatici o tributari, mesenterica e vena splenica. La diagnosi è strumentale, con l'ecodoppler.

- *Condizioni già presenti alla gravidanza che si modificano durante il corso di questa:* i) Epatite virale cronica. Si ricorda che l'interferon è controindicato in gravidanza: se necessario il trattamento il farmaco di scelta è il tenofovir; ii) Epatiti autoimmuni: se insorge durante la gravidanza può avere un decorso fulminante, ma in genere la gravidanza conferisce un effetto benefico sulla immunosoppressione; iii) Colangite biliare primitiva. Trattamento con UDCA (acido ursodesossicolico); iv) Colangite sclerosante primitiva; v) Emocromatosi; vi) Malattia di Wilson; vii) Porfirie; viii) Epatopatia alcolica: quando la gravidanza ha successo (evento non frequente in una donna cirrotica), il tasso di aborto spontaneo, il rischio di prematurità, e tasso di mortalità perinatale sono tutti aumentati. Attenzione alla sindrome alcolica fetale; ix) Epatopatia non alcolica; x) Cirrosi e ipertensione portale. Gravidanza a rischio. Se presenti varici esofagee sono ad alto rischio di sanguinamento, per cui sarebbe meglio eseguire la legatura elastica delle varici prima della gravidanza. Può esser utile il propranololo.

Diabete

La gravidanza nelle donne con normale metabolismo glicemico è caratterizzata da livelli della glicemia a digiuno più bassi rispetto allo stato non gravidico a causa dell'uptake del glucosio insulino-indipendente da parte della placenta e da più elevati livelli della glicemia post-prandiale indotta dall'ormone lattogeno placentare.⁷

Questa situazione cambia rapidamente con l'aumento della resistenza insulinica nel secondo e terzo trimestre.

La frequenza del diabete in gravidanza è in aumento e comporta un maggior rischio di aborto, pre-eclampsia e nascita pre-termine, morte intrauterina, malformazioni congenite, macrosomia, mortalità perinatale, ipoglicemia e iperbilirubinemia neonatale, obesità e diabete dei bambini.

È evidente che un corretto e adeguato counseling pre-concepimento può portare ad ottimizzare gli outcomes materno-fetali.

Il counseling comporta una serie di informazioni per la madre circa i rischi e gli outcomes materni e fe-

tali, l'importanza di una gravidanza programmata, anche con un monitoraggio della glicemia e chetone-mia nel periodo pre-concepimento. I livelli glicemici devono esprimere un compenso metabolico piuttosto severo, ricordando che ogni riduzione dei livelli di HbA1c verso il target di 6,5% si associa ad una riduzione del rischio di malformazione congenita, ma il target consigliato è <6%.

Ovviamente la dieta va personalizzata e per quanto riguarda la terapia, la più sicura è quella insulinica, non solo nel diabete pre-gestazionale tipo 1 (che talvolta richiede l'impiego di microinfusori), ma anche nella forma di tipo 2.

Gli antidiabetici orali in linea di massima non sono consigliati.

Per quanto riguarda gli analoghi dell'insulina, pur mancando delle forti evidenze, in linea di massima possono essere mantenuti.

Dopo il parto, in entrambe le forme di diabete si assiste ad una drammatica riduzione delle richieste di insulina, e sebbene l'ipertensione e le altre comorbidità associate rendano il diabete di tipo 2 a più alto rischio rispetto a quello di tipo 1, le gestanti con diabete 2 presentano una più breve durata della malattia e migliore controllo metabolico rispetto a quelle con diabete di tipo 1.

Nella gestante diabetica è necessario effettuare anche uno screening aggiuntivo: i) monitoraggio della funzionalità tiroidea durante la gravidanza; ii) controllo delle complicanze microangiopatiche; iii) controllo del fondo oculare; iv) controllo dell'ipertensione arteriosa; v) controllo della funzione cardiaca con ECG ed ecocardiografia; vi) controlli ecografici periodici; vii) tempi e modalità per la nascita; viii) controllo della glicemia durante e dopo la nascita; ix) management del diabete mellito di tipo 1 e 2 nel post-partum.

Ipertensione arteriosa

In varie occasioni, nella nostra monografia, è emersa l'importanza dell'ipertensione arteriosa in gravidanza.

In effetti, i disordini ipertensivi della gravidanza costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità materna, fetale e neonatale sia nei paesi avanzati che in quelli in via di sviluppo.⁸ Ha un'incidenza del 10% ed è responsabile di circa ¼ dei parti prematuri. È stata oggetto di un'imponente mole di pubblicazioni, eppure *non è possibile evincere una linea di condotta univoca e rimangono, a tutt'oggi, notevoli controversie circa la classificazione, la gestione e la terapia dei disturbi ipertensivi della gravidanza.*

Classificazione secondo la ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) del 2014: i) ipertensione cronica, preesistente alla gra-

vidanza; ii) ipertensione gestazionale; iii) preeclampsia insorta *de novo* o sovrapposta ad ipertensione cronica; iv) *white coat hypertension* (ipertensione da camice bianco in gravidanza).

Trattamento

Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antipertensivo né sugli obiettivi da raggiungere. Non ci sono inoltre dimostrazioni che la normalizzazione dei valori pressori elimini i rischi di comparsa e/o di evoluzione della preeclampsia e alcuni studi suggeriscono persino che i farmaci antipertensivi potrebbero compromettere la crescita fetale modificando la perfusione placentare. A questo proposito il farmaco più utilizzato è l'alfametildopa, certamente *sicuro* ma risultato in una recente revisione Cochrane meno efficace dei betabloccanti e dei calcioantagonisti, tra i quali la nifedipina rappresenta ormai il farmaco di prima scelta. I betabloccanti, soprattutto il labetalolo, sono anch'essi sicuri per quanto riguarda la teratogenicità, ma potrebbero provocare un ritardo di crescita intrauterina del feto. Assolutamente controindicati ARBs e ACE-I.

Infine non bisogna dimenticare che l'ipertensione gestazionale presenta nel proseguo della vita un aumentato rischio di ictus, malattia ischemica, tromboembolismo venoso.

Allattamento

Durante l'allattamento sono controindicati i diuretici, non presenta controindicazioni l'uso di labetalolo, nifedipina, enalapril, captopril, atenololo, metoprololo, mentre non ci sono profili di sicurezza sufficienti per le seguenti molecole: amlodipina, ARBs, ACE-I diversi dall'enalapril e captopril.

Malattie renali e gravidanza

In presenza di una malattia renale⁹ la gravidanza potrebbe determinare un aggravamento della malattia di base; d'altro canto, le aumentate richieste dello stato gravidico ed alcune delle sue complicanze, come la preeclampsia, costituiscono fattori di rischio per il rene anche a distanza dal parto, ma l'eterogeneità che caratterizza le malattie renali e la rarità di alcune di queste rende complessa la valutazione dei rischi materni e fetali.

La glomerulonefrite e la malattia renale su base immunologica, soprattutto se in fase attiva, rappresentano le condizioni correlate al più alto rischio di evoluzione della malattia di base e di insorgenza o peggioramento della proteinuria e dell'ipertensione. In generale, i fattori che influenzano maggiormente il rischio di evoluzione della malattia renale sono lo sta-

dio della malattia di base e la presenza e la gravità della proteinuria e dell'ipertensione.

Una preesistente malattia renale tende a peggiorare con la gravidanza, per motivi non del tutto chiari e, in varia misura, dipendenti dalla risposta individuale e dalla gravità della malattia di base.

A sua volta una preesistente malattia renale tende a influenzare la gravidanza per cui le pazienti con malattia renale vanno costantemente monitorizzate: i) un'insufficienza renale cronica può aumentare le possibilità di un parto pretermine; ii) la preeclampsia può essere più difficile da diagnosticare e quando presente ha prognosi peggiore; iii) tra le glomerulopatie, la nefropatia IgA è la causa più comune di glomerulonefrite primitiva nel mondo occidentale; iv) può peggiorare il corso della gravidanza la presenza di malattia tubulo interstiziale o di diabete, anche se, probabilmente, le donne diabetiche con normale escrezione di albumina o solo con albuminuria ma con GFR normale sembrano essere meno a rischio per lo sviluppo o la progressione della malattia renale rispetto a quelle che hanno un ridotto GFR; v) nell'ambito del lupus sistemico, esiste un accordo di fondo nel ritenere che in generale l'outcome fetale sia influenzato dalla malattia. Nel complesso comunque, oggi la prognosi ostetrica delle pazienti con lupus è decisamente migliorata. In effetti è diventata pratica corrente continuare in gravidanza un trattamento, che pur effettuato con farmaci non dannosi per il feto, garantisca il controllo della malattia; vi) rene policistico; vii) rischio aumentato di pielonefrite e alto rischio di sviluppare preeclampsia.

Pazienti sottoposte a trapianto renale

Attualmente la American Society of Transplantation (AST), considerando l'aumento dell'età delle donne che si sottopongono ad un trapianto renale, suggerisce che, in casi selezionati, la gravidanza possa essere presa in considerazione dopo sei mesi dal trapianto (e non due anni, come da precedenti LG) in presenza di una funzione renale adeguata (creatinina sierica <1,5 mg/dl e proteinuria delle 24 inferiore a 500 mg) in assenza di segni di infezione e assunzione di farmaci teratogeni. In presenza di tali requisiti le linee della guida della AST suggeriscono di considerare le circostanze riportate nella Tabella 5.

Quali sono i livelli ottimali di funzionalità renale per affrontare la gravidanza in una donna trapiantata?

In generale è verosimile che nella donna trapiantata possano essere utilizzati gli stessi criteri validi per le pazienti con nefropatia cronica: i) ipertensione, presente in più del 70% dei casi; ii) preeclampsia: più frequente e più difficile da diagnosticare, a causa di una preesistente proteinuria e iperuricemia.

Va costantemente monitorata la creatinina. Infatti una creatinina sierica >1,5 mg/dL e una proteinuria

>500 mg/24 h si correlano con un aumento significativo di deterioramento irreversibile della funzione renale.

Rigetto: ricordiamo che in gravidanza, a causa dell'aumento del volume plasmatico, può essere complesso il dosaggio degli immunosoppressori, che andrebbero modulati in modo tale mantenere i livelli serici il più vicino possibile ai valori pregravidici.

La gravidanza nelle donne sottoposta a dialisi cronica

Non è impossibile né strettamente vietata, ma in genere sconsigliata, per i rischi di un'incidenza molto elevata di nati morti, di nati pretermine, di anomalie congenite.

Malattie broncopolmonari in gravidanza

L'apparato respiratorio subisce numerosi cambiamenti anatomici e fisiologici durante il decorso di una

gravidanza normale. Alcune di queste modifiche possono predisporre la donna allo sviluppo di molte patologie polmonari, acute (polmonite, tubercolosi, ARDS) e croniche quali (soprattutto asma e sarcoidosi).¹⁰

Modificazioni respiratorie in gravidanza

Le modificazioni respiratorie in gravidanza sono riassunte in Figura 1.

Polmonite

Molto comune (soprattutto da pneumococco ed *haemophilus*)

Nelle donne infette da HIV possibile infezione da *pneumocystis*.

Tubercolosi

Da sospettare nelle categorie ad alto rischio, ma ha un'incidenza simile alle situazioni non gravidiche. Può essere trasmessa al neonato tramite la vena ombelicale o per aspirazione di liquido amniotico infetto.

Tabella 5. Circostanze da considerare per una gravidanza in paziente trapiantata.

Possibilità di rigetto (considerare una eventuale biopsia)
Età materna
Presenza di altre malattie che possano influire sulla gravidanza e sulla funzione renale
Compliance della paziente nell'assunzione dei farmaci
Rischio di ricorrenza e malattie ereditarie

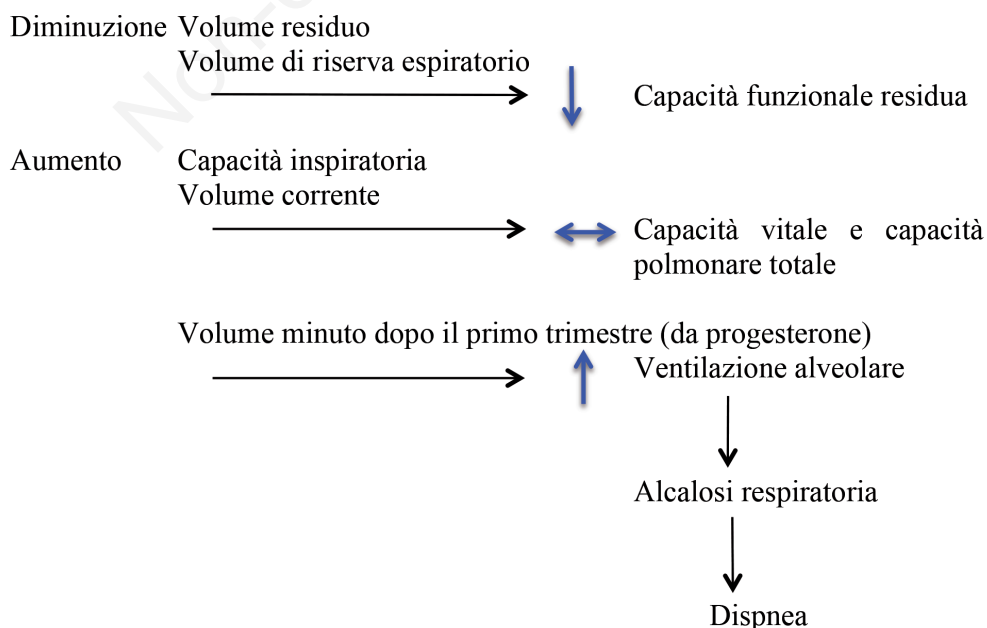


Figura 1. Schema delle modificazioni respiratorie in gravidanza.

La tubercolosi congenita ha un'alta mortalità (ricordiamo che la tubercolina è solitamente negativa nel neonato, ma si positivizza dopo 3 mesi).

Polmonite da aspirazione

Nella gravida a termine, durante eventuale anestesia generale. Aspirazione di succo gastrico → polmonite chimica → edema polmonare. La gravità dipende da molti fattori, tra cui il grado di acidità dell'aspirato gastrico e può portare fino all'ARDS. Importante: la terapia antibiotica, in caso di sovrainfezione batterica, dev'essere assolutamente tempestiva.

ARDS

Le donne gravide sono particolarmente esposte all'ARDS, e in queste occasioni, appena possibile il trattamento più efficace è il parto.

Spesso sono presenti piccoli versamenti pleurici anche in situazioni parafisiologiche.

Patologie polmonari croniche

Asma bronchiale

L'asma bronchiale ha un'incidenza di 3,7-8,4 di tutte le gravidanze.¹¹ Può associarsi a parto prematuro, basso peso alla nascita, ritardo di crescita intrauterino, morte fetale, esacerbazione dell'asma, necessità di corticosteroidi e di ricovero ospedaliero, preeclampsia, parto cesareo. Sicuramente intervengono modificazioni del normale stato di tolleranza immunologica che interviene in questo periodo, ma i meccanismi non sono ancora completamente noti.

Al fine di evitare gli effetti negativi dell'asma sul feto ed il possibile peggioramento del quadro respiratorio, il medico deve continuamente monitorare la paziente durante la gravidanza per garantire un controllo ottimale del quadro asmatico.

La concentrazione di ossido di azoto frazionato presente nel respiro esalato (FENO)¹¹ viene utilizzata per il monitoraggio del controllo dell'asma nelle donne sintomatiche in gravidanza e per valutare lo

stato di infiammazione delle vie aeree in queste pazienti. La misurazione del FENO ha un'alta riproducibilità ed i suoi livelli sono legati al livello di controllo dell'asma.

Trattamento

Secondo le linee guida GINA¹¹ le donne asmatiche in gravidanza non devono assolutamente interrompere il trattamento dell'asma ed il medico deve scegliere la dose più bassa di farmaci in grado di ottenere un controllo ottimale dell'asma.

Sarcoidosi

Infine, una patologia cui spesso non si pensa ma che non bisogna sottovalutare è la sarcoidosi, che può essere causa di una sintomatologia complessa costituita da febbre, tosse, dispnea, aritmie, disturbi neurologici ed eritema nodoso. Non sembra sia responsabile di complicanze fetali o neonatali, ma pur se in genere non influenza il decorso della gravidanza talvolta invece può peggiorarlo, anche nelle sue manifestazioni extrapolmonari. Necessita di terapia steroidea e talvolta immunosoppressiva.

Bibliografia

1. Aldo Maina, Valentina Donvito, Luigi Balbi, Dario Manfellotto. L'internista in ostetricia.
2. Andrea Fontanella, Miriam Gino. Tromboembolismo Venoso in Gravidanza.
3. Rosalba Mestroni e Antonio Civardi. Piastrinopie in gravidanza.
4. Riccardo Gerloni, Domenico Panuccio. Cardiopatie in gravidanza.
5. Elena Barbagelata. Tireopatie in gravidanza.
6. Crispino, Fontanella, Gnerre. Epatopatie in gravidanza.
7. Ambrosino, Attardo, Augello. Diabete in gravidanza.
8. Saladini, Lazzarin, Manfellotto. Ipertensione arteriosa in gravidanza e preeclampsia.
9. Lorenzi Saladini Manfellotto. Rene e gravidanza.
10. Sacchetta. Malattie broncopulmonari in gravidanza.
11. Para. Asma in gravidanza.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*, coordinata dalla Dr.ssa Paola Gnerre.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica. La selezione è a cura dell'Editor-in-Chief, Prof. Roberto Nardi.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia e margini* 2,54 cm. *Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la Rassegna (*Review*): i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredata da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: pgnerre@yahoo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>).

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.464340
F: +39.0382.34872



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

Editore: PAGEPress srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5,
27100 Pavia, Italy
www.pagepress.org

Publicato: giugno 2017.

Non-commercial use on www