

Linee Guida rene e gravidanza

F. Cabiddu, S. Castellino, G. Daidone, M. Giannattasio, L. Gesualdo, E. Imbasciati, G. Gregorini, D. Manfellotto, D. Montanaro

Coordinatore: *P. Stratta*

Comitato di revisione: *V.E. Andreucci, R. Maiorca, G. Cinotti, G. Maschio, M. Salvadori, M. Buemi, M. Timio*

In collaborazione con: *C. Benedetto, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia*

Sezioni

1. Trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza
2. La gravidanza nelle donne con nefropatie croniche
3. La gravidanza nelle donne in dialisi
4. La gravidanza nelle donne con trapianto renale
5. Trattamento delle infezioni delle vie urinarie in gravidanza

Appendici

- Nota 1. Definizioni di ipertensione in gravidanza
Nota 2. Condizioni e fattori di rischio per la preeclampsia
Nota 3. Farmaci ipotensivi in gravidanza
Nota 4. Le infezioni delle vie urinarie in gravidanza
Nota 5. Insufficienza renale acuta correlata alla gravidanza

Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

- A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

Sezione 1. Trattamento dell'ipertensione in gravidanza

1.1 Definizione

L'ipertensione in gravidanza (IA) non è rara (10-15%) e può essere indotta dalla gravidanza stessa (70%) o preesistente (30%) (1). È opportuno uniformare terminologia e classificazione per facilitare analisi e studi comparativi: si propone il quadro sinottico riportato dalla Consensus Conference della Canadian Hypertension Society del 1997, (nota 1) (2-10). In queste Linee Guida si adotteranno le seguenti definizioni:

1.1.1 Ipertensione cronica pre-esistente

Anamnesi positiva o riscontro prima della 20^a settimana di IA: può essere sottostimata, per la fisiologica diminuzione della PA diastolica (PAD). Nel 95% dei casi si tratta di IA essenziale, nel 5% secondaria. Se di grado lieve-moderato è compatibile con un decorso regolare; nel 10-20% dei casi si associa ad alto rischio di complicanze anche per i danni d'organo (cardiaci, renali ecc) (11).

1.1.2 Ipertensione gestazionale/preeclampsia (PE)

Ad esordio dopo la prima metà della gravidanza e con ritorno alla norma a 6 settimane dal parto, rispettivamente senza e con proteinuria. La PE è patologia sistemica che riconosce nella disfunzione dell'endotelio vascolare una tappa patogenetica cruciale. Ne consegue danno pluriorganico materno e fetale da ipoafflusso placentare. L'incidenza è controversa per i diversi criteri di diagnosi e di rilievo: 2.5% (USA), 15% nelle aree in via di sviluppo (nullipare 5-6 volte > multipare) (12-14).

1.1.3 Ipertensione cronica con sovrapposta preeclampsia

Comparsa di Pto su IA pre-esistente (25-30%) (11).

1.1.4 Ipertensione inclassificabile prima del parto

Primo riscontro di IA dopo la 20^a settimana in assenza di anamnesi positiva e rilievi precedenti: a 6 settimane dal parto, l'IA va riclassificata se permane con o senza Pto.

1.2 Diagnosi

Si è stabilito di definire *IA* valori di PAD **90 e sistolica (PAS) 140**. Il valore della PAS è arbitrario, quello della PAD corrisponde alla soglia di rilievo di aumentata mortalità fetale (15). Per la diagnosi di IA gestazionale/PE si possono utilizzare valori assoluti o variazioni relative (aumento di PAD e PAS rispettivamente di 15 e 30 mmHg) in donne prima normotese. È più indicativo il valore assoluto (16), e più affidabile la PAD rispetto alla PAS. C'è consenso nel definire l'IA grave come PAD **110, inferiore ai livelli di gravità** à fuori gravidanza (4, 17, 115-120) e come PA **160 o 170**. Gli edemi e l'incremento ponderale sono aspecifici e non correlati con morbilità e mortalità perinatale (8, 10, 18). La Pto è considerata significativa in presenza di riscontro **1+ allo stick o 300 mg/nelle 24 ore (6, 8, 19), grave a valori 3 o anche, > 5 g/24 ore**.

Raccomandazioni: Diagnosi di Ipertensione Arteriosa in Gravidanza (A, B, C)

- Misurare la pressione arteriosa a partire dal primo riscontro di gravidanza (C)
- Effettuare la misurazione in posizione seduta, con sfigmomanometro manuale (A) e considerando già il IV tono di Korotkoff (C)
- Diagnosticare IA in gravidanza a PAD **90 (A) e PAS 140 (C), rilevati 2 volte a distanza di 4 ore (C)**
- In assenza di anamnesi o controlli prima della 20^a settimana, considerare l'IA come gestazionale (C)
- Considerare l'IA grave a valori di PAD **110 (A) e PAS 160 (C)**
- Determinare la Pto sulle urine/24 ore (A) e considerare significativa una proteinuria **0.3 g/24 h (C)**
- Considerare grave una proteinuria **3 g/24 h (C)**
- Non considerare l'edema e l'incremento ponderale tra gli elementi diagnostici (B)

1.3 Monitoraggio

I disordini ipertensivi in gravidanza specie la IA gestazionale/PE possono associarsi ad alterazioni ematologiche, renali ed epatiche correlate con la prognosi materna e fetale: **piastrinopenia**, presente in 1/5 dei casi, per consumo da danno endoteliale (20), **iperuricemia**, correlata con la severità della prognosi fetale (21), **aumento di AST, ALT e LDH** per citolisi epatica (10), **emoconcentrazione** in assenza di emolisi grave (2), **ipocalciuria** (22), **aumento della creatinina** anche entro range normali al di fuori della gravidanza, **anemia emolitica microangiopatica** (anemia con schistocitosi e consumo di aptoglobina), (23). I livelli di FDP, fibrinogeno e PT e PTT sono normali o poco alterati, tranne che in presenza di CID, per lo più secondaria a complicanze ostetriche (24-27). L'AT III, invece, è spesso ridotta, a differenza di quanto si osserva nelle IA croniche (28). Questi parametri sono utili nella diagnostica differenziale (piastrinopenia, emoconcentrazione, ipocalciuria, iperuricemia, aumento di AST, ALT, LDH e riduzione di AT III sono associate a IA gestazionale/PE più che alle IA preesistenti), ed indicatori della severità del processo in atto (10). Nella PE il coinvolgimento renale è sempre presente (29) con manifestazioni variabili da Pto lieve, con moderata IA, fino all'IRA grave. Per lo studio fetale, oltre alla cardiocografia ed al profilo biofisico, il doppler-ultrasonografico dei flussi placentari e ombelicali, si è dimostrato predittivo di morbilità e mortalità perinatale (30-32).

1.3.1 Severità del quadro clinico

La gravità della PE non si basa solo sulla severità di IA e Pto, ma anche su fattori quali: peggioramento funzione renale, alterazioni bioumorali, rapido incremento di peso, dolori epigastrici o addominali a barra, cefalea, disturbi visivi o neurologici, emorragie retiniche, papilledema, sovraccarico polmonare. La PE è potenzialmente progressiva verso forme più severe e a rischio materno fetale (1, 14, 17).

1.3.2 Complicanze: *Sindrome HELLP*

È definita dalla presenza di: H= Hemolysis, EL=elevated liver enzymes, LP= low platelet, ad esordio nel III trimestre o entro le prime settimane dopo il parto, in corso di PE grave, ma anche in assenza di IA (20% dei casi). Riportata nel 4-12% delle PE, è caratterizzata da elevata morbilità e mortalità materna (2-13%) e fetale (10-60%). L'IRA è più frequente nel post-partum (8-12%). La presentazione è sovrapponibile a quella della PE, con epigastralgie e dolore addominale a barra, talora con subittero-ittero. Tra le alterazioni comuni alla PE, più specifiche sono l'anemia emolitica microangiopatica, la piastrinopenia grave e la citolisi epatica. Una CID è presente nel 30-40% dei casi (33-43).

1.3.3 Complicanze: *Eclampsia*

È la comparsa, dopo la 20^a settimana, di convulsioni tonico-cloniche o perdita di coscienza senza patologia neurologica preesistente, spesso precedute da cefalea frontale insensibile agli analgesici, disturbi visivi, eccitabilità, nausea e vomito, iperreflessia, febbre. La prevalenza è da 1:2000 parti nei paesi industrializzati, fino a 1:100 nei paesi in via di sviluppo. L'incidenza è 0.6% nelle IA preesistenti, 0.1% nella IA gestazionale, 4.3% nella PE, 2.1% nelle IA croniche con sovrapposta PE (9, 44). In circa il 40% dei casi si presenta nel post-partum, per lo più nelle prime 24 h. Nel 50% dei casi si accompagna a PE grave, ma nel 20% la Pto è modesta e la PA non > 140/90. In circa il 30-40% dei casi si manifesta prima della PE.

Raccomandazioni: Diagnosi differenziale e monitoraggio (A, B, C)

- Nella diagnosi differenziale tra IA preesistente e IA gestazionale/PE sono indicativi iperuricemia (A), ipocalciuria, aumento di AST e ALT (A), riduzione di ATIII (B), emocoagulazione senza emolisi (C)
- Il controllo periodico di questi parametri e di piastrine, LDH, aptoglobina, creatinina ed esame urine consente di monitorizzare la gravità del processo (A) ed è utile alla prognosi
- L'HELLP va sospettata in presenza di dolore a barra epigastrico o all'ipocondrio destro, piastrinopenia (< 100.000/mm³) anemia emolitica microangiopatica e citolisi epatica (AST e ALT > 2 volte la norma) (C)
- L'esame clinico deve includere i sintomi neurologici, anche sfumati (C)
- Il controllo dei volumi può avvalersi della valutazione della diuresi e del peso corporeo, riservando le indagini invasive (PAP, PVC) ai casi severi in ambiente rianimatorio (C)
- Il monitoraggio della crescita e del benessere fetale si avvale dei parametri di maturità e dello studio dopplerflussimetrico uteroplacentare e fetale (A)
- Un buon controllo della PA non elimina i rischi materno-fetali (A), le cui condizioni devono essere monitorizzate a prescindere dai livelli pressori (C)

1.4 Obiettivi del trattamento

Gli obiettivi del trattamento dell'IA in gravidanza sono di ridurre la morbilità e la mortalità materna e fetale (45, 46). I rischi per la madre conseguono al coinvolgimento dei diversi organi: circa mezzo milione di donne muore ogni anno (1-1.2/100.000 gravidanze) per problemi connessi alla gravidanza (99% in aree in via di sviluppo) e il 15-30% per stati ipertensivi (17, 45, 46). I rischi fetali dipendono da ridotta perfusione placentare (ritardo di crescita, morte endouterina, danni neurologici (47, 48). L'IA, anche isolata, è fattore di rischio, ma l'associazione con Pto e l'epoca gestazionale aumentano il rischio già per PA inferiore (PAD>85 con pto, >95 senza Pto; PA media [PAS + (PAD x 2)]/ 3] >89 nel 2° trimestre e >105 nel 3° trimestre. Riportati: morte perinatale < 1%, ritardo di crescita nel 5-13%, parto pretermine nel 13-54% (11, 15, 35, 49-52).

Per la IA gestazionale/PE gli obiettivi sono: la prevenzione della comparsa (**prevenzione primaria** nella popolazione generale e **prevenzione secondaria** nelle categorie a rischio) o della sua progressione (**prevenzione terziaria**). Per le IA preesistenti gli obiettivi sono la prevenzione di sovrapposizione di IA gravidanza-indotte (**secondaria**) e delle complicanze materno-fetali (**terziaria**).

1.5 Prevenzione primaria e secondaria (fattori di rischio)

Il riconoscimento dei fattori di rischio giustifica l'adozione di una stretta sorveglianza, per consentire una diagnosi precoce ed una terapia preventiva (nota 2). Il rischio è classificabile in: **basso** (<7%): nulliparità (rischio 6-7 volte > multiparità), anamnesi familiare positiva, fasce estreme di età, gravidanza gemellare (rischio 5 volte >), PAD>70mmHg nel 1° trimestre; **moderato** (7-14%): IA cronica lieve-moderata, nefropatie croniche senza I. renale ed IA, PE dopo la 32^a settimana nell'anamnesi, aumentata sensibilità all'angio II; **alto** (>15%): nefropatie croniche con I. renale e IA, pregressa PE grave e precoce, alterazioni precoci della dopplerflussimetria placentare e fetale, mola idatiforme in rapido accrescimento, idrope fetale (11, 53-58). Recentemente sono state identificate tra le condizioni di rischio la diatesi trombofilica e gli autoanticorpi isolati (nota 2), (59-68). Nelle donne a rischio ridotto una prevenzione primaria non è dimostrata, in studi controllati (SC) e non (SnC), con la dieta iperproteica (69, 70), la riduzione del peso (neanche nelle donne obese) (71) la restrizione sodica (72) le supplementazioni di magnesio (73-74) zinco (75) ferro e folati (76-77).

1.5.1. Supplementazione di calcio

È stata proposta (78-83) sulla base di studi epidemiologici (relazione inversa tra apporto di calcio e IA gestazionale) e del riscontro di ipocalciuria nella PE (22). I risultati favorevoli di una recente meta-analisi (84) non sono stati confermati da un successivo SC (85). L'analisi sistematica della Cochrane Collaboration dimostra come la mancanza di efficacia emersa dall'ultimo SC sia riferita a donne a basso rischio (nullipare sane), con apporto dietetico di calcio adeguato (> 800 mg/ die) e uso di integratori con basse dosi di calcio, nelle quali c'è comunque evidenza di un minor incremento della PA (86, 87). L'efficacia è più evidente nelle donne ad alto rischio e basso introito di calcio, che presentano anche una significativa riduzione di PE e parto pretermine (88, 89). Assenti effetti collaterali, incluse le infezioni urinarie, la litiasi e la cristalluria (22, 90).

1.5.2

L'uso di **acido acetilsalicilico** (ASA) a basse dosi (60-80 mg/die) è basato sull'ipotesi di una inibizione selettiva del trombossano piastrinico e non della prostaciclina endoteliale. Il risultato di numerosi SC condotti su più di 20.000 donne (91-93), almeno 5 meta-analisi (46, 92, 924-96) e due revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration (97-98) non ha chiarito ancora tutti i dubbi. Una efficacia non è dimostrata nel prevenire l'IA gestazionale nel rischio basso-moderato, mentre una riduzione del 25% della incidenza di PE è risultata da meta-analisi che raggruppano, tuttavia, studi con un grado elevato di eterogeneità (92). Più consistenti le evidenze di prevenzione dell'incidenza e del ritardo di comparsa di PE grave nelle donne ad alto rischio di parto pre-termine precoce, ma non della mortalità perinatale. Una efficacia rispetto al ritardo di crescita assente nelle meta-analisi precedenti, è emersa nella più recente (94) che ha indicato maggiore efficacia con dosi di 100-150 mg/die rispetto a 50-80 mg/die, ed inizio prima della 17^a settimana. Non tossicità materno/ fetale né rischio emorragico (99).

1.5.3

Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di antiossidanti, l'integrazione dietetica con acidi grassi omega-3 (100-104) o l'uso di anti-serotonici (105) risultati efficaci, in piccoli studi preliminari, nella prevenzione di PE e parto pretermine in donne ad alto rischio.

Raccomandazioni: Prevenzione primaria (A, B)

non ci sono evidenze di efficacia con:

- dieta iperproteica (A), riduzione del peso (B), restrizione sodica (B), supplementazioni di magnesio (A), zinco (A), ferro e folati (B)
 - profilassi con acido acetil-salicilico a basse dosi (A)
 - supplementazioni di calcio in presenza di apporto dietetico adeguato (A)
-

Raccomandazioni: Prevenzione secondaria (B)

- il controllo farmacologico della IA cronica non previene la PE (B)
 - l'apporto di calcio 1.5-2 g/ die è indicato nelle donne ad alto rischio con dieta a basso tenore calcico (B)
 - la profilassi con ASA 100-150 mg>/die dalla 16^a settimana è indicata nelle donne ad alto rischio di PE precoce (A) e di ritardo di crescita fetale (B)
-

1. 6 Prevenzione terziaria

Non esistono, al momento, dimostrazioni che tentativi terapeutici di interferire con gli ipotizzati meccanismi patogenetici della IA gestazionale/PE (supplementazioni di calcio, ASA a basse dosi, antiossidanti, espansione dei volumi intravascolari) siano efficaci nell'arrestare o modificare il decorso della malattia (45, 88, 97, 98, 106, 107) L'unica terapia risolutiva della IA gestazionale/PE è il parto.

1.6.1 Trattamento dell' IA

Il trattamento dell'IA in gravidanza ha l'obiettivo di evitare le complicanze materne e fetali. Nella PE, il controllo della PA può consentire una prudente attesa, per prolungare la gravidanza con ulteriore maturazione fetale, se il quadro non è grave e compare in una fase gestazionale intermedia (28^a – 32^a settimana con sviluppo già sufficiente). Gli obiettivi sono la sicurezza della madre ed un neonato senza necessità di assistenza intensiva (35). Il parto pretermine è a rischio di morbidità (distress respiratorio, emorragie cerebrali, esiti neurologici) e di mortalità (alta fino alla 28^a settimana, ridotta tra 28^a e 34^a, e poi in riduzione fino a termine) (108). Tra 28 e 32 settimane protrarre la gravidanza di pochi giorni può migliorare la prognosi fetale (107-108).

1.6.2 Indicazioni al trattamento non farmacologico e farmacologico dell'IA

Al di fuori dell' IA grave, non esiste consenso sui livelli di inizio del trattamento, né sugli obiettivi, perché non ci sono evidenze che la normalizzazione pressoria elimini i rischi di comparsa e dell'evoluzione della PE (10, 11, 35, 45, 46) e non sono disponibili dati certi sull'autoregolazione della circolazione utero-placentare (109). Secondo alcuni autori gli approcci non farmacologici sarebbero l'unica forma di intervento per l'IA lieve- moderata (fino a valori di PAS di 150 e di PAD di 99) o comunque da affiancare ai farmaci. L'ospedalizzazione continuativa e il riposo assoluto non sono risultati più efficaci del riposo parziale e dei controlli periodici ad intervalli brevi in ospedale (35, 45, 107, 110). È opinione degli estensori di queste Linee Guida che per l'assenza di effetti negativi, per la aumentata mortalità fetale a PAD >90 e per la correlazione tra IA precoce e sviluppo di PE, sia bene iniziare la terapia ipotensiva a PAD 90.

1.6.3 Trattamento delle complicanze: HELLP

I criteri generali del trattamento sono simili a quelli della PE. Per quanto ancora non validate, sono suggerite terapie plasmatiche, in analogia ad altre forme di microangiopatie trombotiche (plasma fresco congelato 20-30 ml/kg/die). Sporadiche segnalazioni, nella HELLP complicata, di risultati favorevoli con plasmaferesi e con steroidi (20-40 mg/die di metilprednisolone (e.v) (23, 33, 36, 41, 42).

1.6.4. Eclampsia

Non vi è accordo sulla necessità di profilassi nelle pazienti con PE (111). Alcuni autori consigliano MgSO₄, (carico di 4-6 g ev in 15-20 min, seguito da infusione continua di almeno 2-3 g/h per mantenere Mg nei range terapeutici di 2-3.5 mmol/L), dimostratosi superiore alla fentoina e al diazepam per trattare l'eclampsia (112-114). Concentrazioni superiori a 4 mmol/L possono causare tossicità (vomito, sonnolenza, diplopia, dislalia, perdita dei riflessi patellari, paralisi, arresto respiratorio e cardiaco) che può essere trattata con infusione di 1 g di Ca gluconato ev. Monitorizzare i riflessi tendinei e la PA per i rischi di ipotensione in associazione ai calcio antagonisti. In presenza di I. renale ridurre la dose e la velocità di infusione. Nell'eclampsia pre partum, la terapia deve proseguire fino a 24 h dopo il parto.

Raccomandazioni. Prevenzione terziaria: trattamento non farmacologico e farmacologico (A, C)

Posta la diagnosi di IA, l'ospedalizzazione ed il tipo di trattamento dipendono dal grado di IA, dalla presenza di Pto, dai sintomi e dal contesto sociale e psicologico: le raccomandazioni possono andare da limitazione delle attività e riposo a letto non stretto anche a domicilio, con controlli settimanali in day-hospital, a ricovero immediato con avvio di trattamento farmacologico (C)

- Il trattamento farmacologico dell'IA va iniziato a valori di PAD 90 (C)
- Non ci sono evidenze di efficacia di farmaci o misure non farmacologiche nell'arrestare o evitare l'evoluzione della IA gestazionale/PE (A)
- Nella PE grave prima della 28^a settimana indurre il parto dopo profilassi corticosteroidica dell'ARDS (C)
- Nella PE grave dopo la 34^a settimana indurre il parto (C)

- Tra la 28^a e la 34^a settimana, nelle PE non severe, considerare una terapia conservativa sotto monitoraggio materno-fetale, da interrompere in presenza di aggravamento (C)
 - Programmare il parto in strutture adatte a fronteggiare complicanze materno-fetali (C)
 - Le modalità del parto sono decise in base alle indicazioni ostetriche (C)
 - HELLP: Terapia di base della PE con infusione di plasma (20-30 ml/kg/die) (C)
 - Eclampsia: trattamento con MgSO₄ (A), (4-6 g ev in 20' seguito da infusione in 2-3 h) con monitoraggio della funzione neuromuscolare e della PA se associato a calcio antagonisti
-

1.7 Terapia dell'ipertensione

1.7.1 Ipertensione lieve-moderata

L'obiettivo proposto in SC è di PAD <90 (46, 115). Le indicazioni all'uso dei farmaci derivano dai risultati di SC con obiettivi diversi (prevenzione di IA grave, di PE sovrapposta, di parto pretermine, di ritardo di crescita, di mortalità perinatale, assenza di complicanze) (nota 3). Ne risulta che l'indicazione di prima scelta rimane l'alfametildopa, non perché il farmaco migliore, ma perché il più studiato e sicuro nei confronti della prognosi del bambino anche a distanza (116-154). L'idralazina non è disponibile in Italia.

Raccomandazioni. Trattamento farmacologico dell'ipertensione lieve-moderata (A, B, C)

- Obiettivo: mantenere la PAD <80 -90 (C)
 - Farmaco di prima scelta: metildopa (A) 500 mg x2 o x4
 - Farmaci di seconda scelta: nifedipina 20-40 mg x2 (A) (a lunga durata d'azione) - labetalolo (A) 200- 600 mgx 2-x3; - pindololo (A) 5-15 mgx2 - oxprenololo (A) 20-80 mgx2-x3.
 - Farmaci di terza scelta: clonidina (A) 0.05-0.2 mg x2-x4 metildopa + 1 farmaco di 2^a scelta (C)
 - Indicazioni particolari:
 - Diuretici solo in presenza di malattie cardiache o renali con sodiosensibilità (C)
 - Da evitare: Ace-inibitori (B), Antagonisti recettoriali dell'angiotensina (C)
 - Precauzioni: controllare i segni di betablocco fetale/neonatale in donne trattate con betabloccanti
-

1.7.2 Trattamento dell'ipertensione grave

Non evidenze di superiorità di un farmaco rispetto ad un altro (155-160). Una sofferenza fetale compare se la riduzione è troppo rapida (161) e con l'associazione nifedipina- MgSO₄ (162). La nifedipina sublinguale non si associa a ipoperfusione placentare (158, 163). Il diazossido, associato anche a basse dosi a ipotensione, arresto del travaglio, ipoglicemia materno/fetale e il nitroprussiato di sodio (164-167) non sono più raccomandabili.

Raccomandazioni. Trattamento dell'ipertensione grave (A, C)

- Livello di diagnosi: PAD **III**
 - Obiettivo: mantenere la PAD tra 90-100 (C)
 - Farmaci di prima scelta: labetalolo (A): somministrato sia in boli refratti (50 mg ogni 20-30 m') o in infusione continua (20-160 mg/h). Scarsi gli effetti collaterali materni.
 - nifedipina (A): somministrazione orale o per via sublinguale di 10 mg
 - Precauzioni:
 - non usare nifedipina se in corso terapia con magnesio solfato (C)
 - controllo della frequenza cardiaca fetale nel trattamento acuto (C)
-

1. 8 Follow-up postpartum

L'osservazione di pazienti che abbiano sviluppato PE in gravidanza deve proseguire nel tempo per valutarne le sequele e per escludere la presenza di nefropatie non diagnosticate.

Raccomandazioni. Follow-up post partum (C)

- Tutte le donne con PE richiedono controlli per la possibile comparsa di eclampsia e di IRA.
- È necessario verificare a distanza la scomparsa dei segni di nefropatia e dell'IA (C)

- In caso di persistenza è necessario indagare con esami radiologici e talora con la biopsia renale (C)
-

Sezione 2. La gravidanza in donne con nefropatie croniche

La gravidanza in pazienti con malattie renali è una condizione di rischio per l'evoluzione della nefropatia e per l'esito fetale. I fattori di rischio sono legati più ai livelli di funzione renale e ad alcuni sintomi [IA, Pto, sindrome nefrosica (SN)] che alla natura della malattia, salvo che per alcune malattie sistemiche.

2.1 Consiglio preconcezionale

La donna deve essere informata dei rischi materni e fetali.

2.1.1 Glomerulonefriti primitive, nefropatie interstiziali, malattia policistica

2.1.1a Fattori di rischio fetale. Le nefropatie comportano una aumentata incidenza di aborto spontaneo, morte intrauterina, ritardo di crescita, parto prematuro e *abruptio placentae*, anche in assenza di PE, che è un ulteriore fattore di rischio. La prognosi fetale è migliorata nelle casistiche recenti per la maggiore disponibilità di strutture che ottimizzano la sorveglianza materno fetale. La **natura della malattia** ha scarso valore predittivo della prognosi fetale, che è invece correlata con alcuni indicatori di gravità quali I. renale, l'IA, la Pto, la SN. I risultati di SC e SnC dimostrano che una creatininemia (Cr_s) al concepimento >1.4 mg/dl è la soglia per un peggioramento della prognosi fetale. In donne normotese, con funzione renale preservata, la probabilità di successo della gravidanza è elevata. Nelle donne con Cr_s > 1.4 mg/dl studi recenti dimostrano mortalità perinatale del 7% (in passato 12-88%), mentre è elevato il rischio di parto pretermine (59%) e di ritardo di crescita (37%). L'*abruptio placentae* è più frequente con IA preesistente (3% versus 1%); la sopravvivenza neonatale è alta anche nelle donne con I. renale moderata (intorno al 90%); mancano studi sullo sviluppo a distanza dei bambini (11, 35, 168-170).

2.1.1b Preeclampsia sovrapposta: Le nefropatie croniche configurano un rischio aumentato per PE, moderato in presenza di funzione renale e PA normale (7-14%), elevato di insufficienza renale e IA (>14%). La diagnosi di PE sovrapposta può non essere agevole, perché l'aumento di PA e Pto potrebbero essere correlati ad una evoluzione della nefropatia e l'aumento dell'uricemia alla ridotta funzione renale. In base agli studi che hanno valutato le donne a distanza, l'incidenza della PE risulta del 25-30% nelle situazioni di alto rischio (35, 168-170).

2.1.1c Rischio di evoluzione della nefropatia: I risultati di SC e SNC di confronto tra l'evoluzione a lungo termine della nefropatia in donne con gravidanze rispetto a nullipare con nefropatia sovrapponibile suggeriscono che la gravidanza non comporti un aggravamento della nefropatia in presenza di funzione renale e PA normale: un modesto e transitorio peggioramento funzionale è riportato nell'8-15% dei casi (171, 172). Tuttavia, con insufficienza renale al concepimento risulta un rischio di peggioramento proporzionale alla compromissione renale. Con Cr_s >1.4 mg/dl un declino della funzione durante o subito dopo la gravidanza più rapido rispetto all'andamento pregravidico è riscontrato nel 35-44%, in relazione soprattutto all'incremento pressorio del terzo trimestre: in un terzo circa dei casi il peggioramento è transitorio, con ritorno ai valori pregravidici entro 6 mesi dal parto, mentre negli altri è permanente (31%) e può raggiungere l'uremia terminale entro 1 anno dal parto (rispettivamente nel 2% e 33% delle donne con Cr_s al concepimento < 0 > 2 mg/dl). Una comparsa o peggioramento dell'IA sono riportati rispettivamente nel 26%, nel 57-76% e un aumento della Pto in range nefrosico nel 29% (170, 173). Aumentato il rischio di infezioni delle vie urinarie (173) nella nefropatia da reflusso e nel diabete.

Raccomandazioni. Consiglio preconcezionale nelle GN primitive, nefropatie interstiziali, e policistico (A, B)

- Funzione renale normale senza IA e Pto: è prevedibile una gravidanza regolare, senza peggioramento persistente della funzione (B). Il rischio fetale è minimo per gravidanze seguite in strutture attrezzate per quadri a rischio; la probabilità di avere un neonato sottopeso è del 35% (B)

