

LINEE GUIDA

# Rene e Gravidanza: Suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida



**Coordinatore:** Santina Castellino<sup>1</sup>, **Collaboratori:** Gianfranca Cabiddu<sup>2</sup>, Giuseppe Gernone<sup>3</sup>, Linda Gammaro<sup>4</sup>, Gina Gregorini<sup>5</sup>, Monica Limardo<sup>4</sup>, Dario Manfellotto<sup>6</sup>, Claudio Pozzi<sup>7</sup>, Donatella Spotti<sup>8</sup>, Piero Stratta<sup>9</sup>, **Revisori:** Alessandro Amore<sup>10</sup>, Enrico Imbasciati<sup>11</sup>, **Coordinamento Generale e Revisitazione Critica:** Pietro Ravani<sup>12</sup>, Bruno Cianciaruso, Leonardo Cagnoli<sup>13</sup>, Giuseppe Quintaliani<sup>14</sup>, Giovanni Strippoli<sup>15</sup>, Carmine Zoccali<sup>16</sup>

(1) UO di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Vincenzo, Taormina

(2) Azienda Ospedaliera G. Brotzu Cagliari

(3) Azienda Sanitaria Locale Bari - Putignano

(4) Ospedale Manzoni, Lecco

(5) Divisione di nefrologia Spedali Civili Brescia

(6) Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma

(7) Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo

(8) Ospedale San Raffaele, Milano

(9) Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

(10) Ospedale Regina Margherita, Torino

(11) Scuola di Specialità Università Milano Bicocca, Monza Ospedale S. Gerardo

(12) Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

(13) SC Nefrologia e Dialisi, Rimini

(14) Chairman governo Clinico SIN

(15) University of Otago, Christchurch, New Zealand

(16) aCNR-IBIM Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Hypertension bNephrology, Dialysis and Transplantation Unit of Reggio Calabria

## Abstract

Il nefrologo si trova spesso a dover gestire in consulenza o direttamente donne che hanno sviluppato complicazioni della gravidanza o del post-partum nelle quali il rene giuoca un ruolo importante.

Scopo del presente documento elaborato da alcuni esperti del gruppo Rene e Gravidanza della SIN, è quello di offrire suggerimenti e raccomandazioni di buona pratica clinica basati sulle evidenze fornite dalla letteratura. Per tale obiettivo sono stati identificate le seguenti tematiche:

1. ipertensione arteriosa in gravidanza,
2. la gravidanza in donne con nefropatia cronica,
3. insufficienza renale acuta in gravidanza,
4. infezioni delle vie urinarie in gravidanza,
5. la gravidanza nel trapianto renale.

Per ognuno di questi temi sono state espresse raccomandazioni sotto forma di risposte sintetiche ad alcuni quesiti clinici ritenuti rilevanti per la gestione delle pazienti, seguite da commenti esplicativi basati sulla letteratura aggiornata. Per alcuni di questi temi si è tenuto conto di linee guida già disponibili formulate da società scientifiche autorevoli. Le raccomandazioni sono offerte alla attenzione non solo dei nefrologi ma anche degli ostetrici e di altri specialisti coinvolti nella gestione di donne affette da patologie connesse con le complicazioni renali in gravidanza.

## Introduzione

### Presentazione

La malattia renale cronica è un problema emergente di salute pubblica che coinvolge, oltre ai nefrologi, altri specialisti. Il 3% di donne in età fertile è affetto da un deficit di funzione renale e/o albuminuria [1].

La presenza di una nefropatia comporta un'aumentata incidenza di complicanze materne e fetali quali preeclampsia, ritardo di crescita e parto prematuro [2], [3] (full text) [4] (full text). L'incidenza e la gravità delle complicanze nelle gravidanze in donne con malattia renale sono tanto più gravi quanto maggiore è lo stadio della nefropatia [5]. Si stima che 1 ogni 750 gravidanze sia complicata da una insufficienza renale stadio 3-5 [5]. Anche un modesto deficit funzionale (filtrato glomerulare stimato 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) se associato a ipertensione arteriosa risulta predittivo di eventi avversi in gravidanza [6] (full text).

D'altro canto le donne che hanno avuto gravidanze complicate da preeclampsia hanno una un aumentato rischio di sviluppare nel tempo malattie cardiovascolari [7], microalbuminuria e insufficienza renale terminale [8].

Inoltre se si considera l'incremento nei paesi sviluppati di obesità, sindrome metabolica e diabete, condizioni predisponenti i disordini ipertensivi in gravidanza, si comprende l'importanza di un inquadramento corretto delle donne affette da tale patologia, di un approccio multidisciplinare e di un adeguato *follow-up* di tali soggetti, anche in vista di possibili interventi preventivi e curativi dei soggetti a rischio.

Per questo motivo il Gruppo di Studio (GdS) Rene e Gravidanza della SIN ha ritenuto opportuno affrontare tali problematiche allo scopo di formulare raccomandazioni aggiornate di buona pratica clinica. In questo ambito, le linee guida (LG) e le raccomandazioni di buona pratica clinica sono utili al fine di:

1. Valutare la funzione renale e condividere con l'ostetrico e altri specialisti eventuali provvedimenti necessari per prevenire lo sviluppo di complicanze.
2. Identificare una preesistente o concomitante nefropatia per un opportuno counseling gestazionale e per valutare la possibilità di deterioramento della funzione renale o di progressione della nefropatia.
3. Monitorare lo stadio della malattia renale e la possibile insorgenza di gravi manifestazioni renali nel LES o in altre malattie autoimmuni.
4. Fornire uno strumento utile e chiaro di supporto per tutti gli specialisti coinvolti nella gestione della donna in gravidanza e in grado di informare la paziente sui controlli necessari ad identificare i problemi derivanti dalla patologia.

Rientra nella finalità di questo documento, affrontare, sotto forma di quesiti clinici identificati sulla base della letteratura scientifica, i principali problemi delle manifestazioni renali in gravidanza, negli ambiti clinici più rilevanti per i nefrologi quali, le nefropatie croniche, l'ipertensione e la preeclampsia, il trapianto renale, le infezioni urinarie e l'insufficienza renale acuta.

Le risposte ai quesiti clinici sviluppate dal gruppo di lavoro, sono il prodotto dell'aggiornamento e del successivo adattamento delle LG 2003 della Società Italiana di Nefrologia, pubblicate a cura del GdS Rene e Gravidanza. Attraverso la revisione della letteratura, sono state aggiornate una parte dei testi del documento originale e formulati suggerimenti ragionati su quesiti clinici della pratica clinica quotidiana con l'obiettivo di fornire uno strumento utile e condivisibile a tutti gli specialisti coinvolti.

## Gruppo di lavoro e quesiti clinici

Il gruppo promotore è costituito da nefrologi del GdS Rene e Gravidanza esperti nel campo, alcuni dei quali hanno partecipato alla stesura della precedente edizione delle linee guida. Nel luglio 2011 il coordinatore del GdS ha richiesto al comitato delle Linee guida SIN di aggiornare/adattare le linee guida sull'argomento pubblicate nel 2003. Il Gruppo ha inoltre segnalato il nome di alcuni esperti revisori di comprovata professionalità ed esperienza. Per l'aggiornamento, le strategie di ricerca già adottate nella stesura delle precedenti LG sono state utilizzate nella revisione di letteratura pubblicata in un intervallo di tempo che va dal gennaio 2004 al novembre 2011. La revisione della letteratura non è stata effettuata per tutti gli argomenti delle LG 2003, ma sono state selezionate 5 tematiche, per ognuna delle quali sono state formulate raccomandazioni chiave correlate con alcuni quesiti:

### 1. Ipertensione arteriosa in gravidanza

- Quali target pressori nelle donne con ipertensione gestazionale?
- Quali farmaci?
- Quali consigli alimentari?
- Quale *follow-up*?

### 2. La gravidanza in donne con nefropatie croniche

- Quale counselling pre-concezionale nelle donne con malattia renale cronica?
- Quali farmaci e quale monitoraggio durante la gravidanza
- Quale gestione e quale trattamento immunomodulatore possono essere intrapresi nella nefropatia lupica in gravidanza?
- Come gestire la gravidanza in donne con nefropatia diabetica

### 3. Insufficienza renale acuta in gravidanza

- Come porre diagnosi differenziale?
- Quando utilizzare le infusioni di plasma e la plasmateresi.

### 4. Infezioni delle Vie Urinarie in Gravidanza.

- Quale importanza rivestono diagnosi precoce e trattamento della batteriuria asintomatica in gravidanza e quali procedure sono coinvolte?
- È possibile trattare ambulatorialmente le infezioni urinarie sintomatiche in gravidanza?

### 5. La Gravidanza nel trapianto renale

- Qual è l'importanza di pianificare la gravidanza nelle donne con trapianto renale?
- Quali farmaci immunomodulatori?
- Quali altre terapie e raccomandazioni possono essere efficaci per ottimizzare il decorso clinico e l'esito della gravidanza?

## Metodologia

In occasione del convegno SIN di Genova, nel settembre 2011, è stata presentata e condivisa la seguente metodologia di sviluppo:

- individuare quesiti considerati rilevanti per l'argomento,
- individuare linee guida e/o lavori scientifici che rispondano ai quesiti,
- riportare e commentare i lavori scientifici ritenuti più rilevanti fornendo una chiave di lettura.

In aree in cui non vi erano sostanziali evidenze nella ricerca il gruppo di lavoro ha considerato altre Linee Guida e consensus statements o ha usato la propria esperienza collettiva

per identificare raccomandazioni di buona pratica clinica. Per alcuni quesiti (1 e 4) gli estensori hanno ritenuto raccomandazioni di buona pratica clinica. Per alcuni quesiti (1 e 4) gli estensori hanno ritenuto sufficiente un aggiornamento non strutturato della letteratura secondo alcuni recenti lavori.

## Grading

In considerazione dell'argomento trattato il gruppo non ha adottato uno schema preciso di grading per esprimere la forza delle raccomandazioni, ma ha deciso di esplicitare in forma narrativa l'intensità con la quale si raccomanda una determinata pratica clinica, o di riportare il livello di evidenza e la forza della raccomandazione espresse da altre società scientifiche, laddove disponibili, come nel caso della gravidanza nelle donne trapiantate.

## Prospettive

La formulazione di raccomandazioni di *best practice* è un processo continuo che richiede un aggiornamento periodico della letteratura e una verifica/confronto con gli operatori del campo. Per questo motivo la piattaforma [nephroMEET](#) della SIN appare uno strumento efficace per un tale confronto. In particolare la patologia renale in gravidanza e le sue sequele sono un ambito che richiede un confronto, non solo tra nefrologi che si trovano ad affrontare tali problematiche, ma anche con altri specialisti, *in primis* l'ostetrico, il cardiologo, il reumatologo, il diabetologo e non ultimo il medico generalista. È auspicabile che lo sforzo dei promotori di questa iniziativa possa trovare un ampio riscontro.

## Iperensione

### Premesse

Non esiste consenso sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antiipertensivo 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.

Per quanto riguarda le terapie non farmacologiche l'analisi della letteratura dimostra che nessuna delle strategie sinora utilizzate si associa a benefici significativi.

Verranno quindi riportate e commentate le raccomandazioni pubblicate dalle più importanti società scientifiche:

- [Lindheimer MD - 2008 \[9\]](#);
- [Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy Ministry of Health, NSW 2011 \[10\]](#);
- [Report of the National High Blood Pressure Education program Working group - 2000 \[11\]](#);
- [Linee guida per il management dell'ipertensione in gravidanza. AIPE- 2007 \[12\]](#);
- [Magee LA - 2008 \[13\]](#);
- [Duley L - 2006 \[14\]](#).

## Target Pressori e Farmaci

### A. Quali target pressori nelle donne con ipertensione gestazionale?

- In presenza di ipertensione gestazionale grave, con valori sistolici  $\geq 170$  mmHg e diastolici superiori  $\geq 110$  mmHg, è necessario intraprendere una terapia con farmaci antiipertensivi.

- In caso di ipertensione gestazionale lieve e moderata non esiste consenso sull'utilità di un trattamento antipertensivo, sui livelli pressori oltre i quali sia opportuno iniziare il trattamento antipertensivo e sugli obiettivi da raggiungere.
- In presenza di ipertensione cronica si ritiene opportuno ottenere valori pressori inferiori a 150/100 mmHg ma non inferiori a 80 mmHg.

### B. Quali farmaci?

- Sulla base delle evidenze disponibili non è possibile evidenziare differenze significative nell'efficacia dei diversi farmaci comunemente utilizzati nella terapia dell'ipertensione gestazionale.
- ACE inibitori e Sartanici debbono essere evitati in quanto comportano aumentato rischio di malformazioni, ritardo di crescita, oligo-idramnios, anuria fetale.

### Commento

L'utilizzo di farmaci antiipertensivi nell'ipertensione gestazionale non è finalizzato alla cura della malattia ma alla prevenzione dell'emorragia cerebrale, dell'evoluzione verso l'eclampsia e possibilmente a procrastinare la comparsa di proteinuria. Non ci sono chiare evidenze che dimostrino che la normalizzazione dei valori pressori elimini i rischi di comparsa e/o di evoluzione della preeclampsia [15]. L'utilizzo di farmaci ipertensivi si correla, infatti, con una diminuita incidenza di ipertensione grave con un rischio di evoluzione verso la preeclampsia sostanzialmente invariato in assenza di una significativa riduzione di morti fetali e neonatali, parto pretermine e bambini di basso peso. E' tuttavia necessario sottolineare che il controllo dei valori pressori può consentire il prolungamento della gravidanza per il periodo necessario a favorire la maturazione polmonare fetale consentendo una riduzione delle complicanze materne e fetali. Studi recenti dimostrano. Una recente review della Cochrane ha dimostrato un'efficacia paragonabile per i diversi farmaci comunemente antipertensivi, suggerendo l'uso del farmaco con cui si ha una maggiore familiarità [15]. Si raccomanda, tuttavia, di evitare una brusca diminuzione dei valori pressori al fine di evitare una riduzione della perfusione placentare [10].

Per il trattamento acuto dell'ipertensione arteriosa grave la maggior parte delle linee guida considera farmaci di scelta la nifedipina (10-20 mg per via orale) ed il labetalolo (20-50 mg e.v.). Tra i farmaci utilizzati nel trattamento non acuto l'Alfametildopa è stato il primo utilizzato in gravidanza ed è classicamente considerato il farmaco di scelta, non perché il 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 [16]. Tuttavia, l'efficacia terapeutica è modesta ed il controllo pressorio si ottiene con dosaggi elevati. L'orientamento clinico più recente considera i calcioantagonisti la classe di farmaci di prima scelta nella terapia dell'ipertensione gestazionale. Tra questi il più utilizzato è la Nifedipina che induce una importante vasodilatazione periferica con riduzione delle resistenze e del lavoro cardiaco. È sicuro per la madre ed il feto e si associa a scarsi effetti collaterali materni quali tachicardia ed edemi alle estremità [16].

L'efficacia e la sicurezza dei beta bloccanti (in particolare Propanololo, Pindolo, Metoprololo) nel trattamento dell'ipertensione gestazionale sono ancora assai controverse. Diversi studi evidenziano, infatti, che l'efficacia terapeutica di questi farmaci risulta inferiore rispetto ad altri antipertensivi, quali i Calcio antagonisti, oltre ad un aumentato rischio di ridotto accrescimento fetale [16]. Anche la Clonidina viene ormai molto spesso utilizzata nel trattamento della ipertensione gestazionale, ma per lo più nella formulazione transdermica, estremamente maneggevole e di pratico impiego nel periodo post-partum.

Farmaci da evitare in gravidanza sono gli ACE inibitori ed Sartani poiché diversi studi e una recente metanalisi hanno dimostrato che il loro impiego si associa ad importanti complicanze fetali [17] (full text). Anche i diuretici sono controindicati in gravidanza. La somministrazione di diuretici provoca una diminuzione del volume plasmatico che potrebbe aggravare la condizione già esistente di emoconcentrazione ed ipovolemia tipica della gravidanza complicata da ipertensione gestazionale. L'uso dei diuretici dovrebbe essere limitato a casi eccezionali caratterizzati da una spiccata ritenzione idrosalina, o in condizioni di emergenza, quali un edema polmonare acuto o uno stato edematoso di particolare gravità. Quanto alla Idralazina, sempre citata da tutte le linee-guida internazionali, va ricordato che tale farmaco da molti anni non è più in commercio in Italia.

## Consigli alimentari e *Follow-up*

### A. Quali consigli alimentari?

- La ridotta assunzione di sodio è considerata inefficace nella prevenzione e terapia dell'ipertensione gestazionale [18].
- Un ridotto apporto calorico sembra non essere in grado di ridurre l'incidenza di ipertensione gestazionale e preeclampsia persino nelle donne obese. Non ci sono evidenze che dimostrino l'efficacia della riduzione di peso nella prevenzione dell'ipertensione gestazionale.

### B. Quale *follow-up*?

Donne con gravidanza complicata da disturbi ipertensivi presentano un rischio di malattia ischemica e morte per patologia coronaria più elevato rispetto a donne di simile età e fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre presentano un aumentato rischio di malattia renale cronica, pertanto debbono essere seguite quanto a controllo pressorio, stili di vita e monitoraggio della funzione renale.

#### Commento

Una recente metanalisi riporta un rischio 3 volte aumentato di ipertensione cronica, due volte aumentato di malattia ischemica, ictus e tromboembolismo venoso con una mortalità globale, 14 anni dopo una gravidanza complicata da preeclampsia, di circa 1,5 volte aumentata [19] (full text). Esiste, inoltre, una diretta correlazione con l'entità della sindrome ipertensiva della gravidanza e la malattia a distanza con un rischio che aumenta progressivamente dall'ipertensione gestazionale non complicata, alla preeclampsia, alla sindrome HELLP, all'eclampsia. Benché non sia chiaro se l'aumentato rischio di malattia cardiovascolare sia una diretta conseguenza dell'ipertensione gestazionale o alla presenza di cause comuni alle due malattie, è auspicabile suggerire il controllo dei fattori modificabili di rischio cardiovascolare ed il controllo periodico dei valori pressori. Le donne che hanno avuto una gravidanza complicata da ipertensione hanno anche un rischio aumentato di sviluppare microalbuminuria e insufficienza renale [8]. Pertanto necessitano periodici controlli della funzione renale e interventi atti a prevenire o rallentare la progressione del danno renale.

## Nefropatie Croniche

### Counselling pre-concezionale

#### Quale *counselling* pre-concezionale nelle donne con malattia renale cronica?

La donna con malattia renale cronica (CKD) deve essere informata dei rischi materni e fetali prima di intraprendere una gravidanza.

1. Nelle donne con CKD, la presenza di GFR < 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e una proteinuria > 1 g/24ore prima del concepimento o l'ipertensione non controllata nel corso della gra-

vidanza comportano un aumentato rischio per l'evoluzione della nefropatia materna e per l'esito fetale.

2. La gravidanza nelle donne con CKD stadio 1-2 non sembra incidere sull'evoluzione a lungo termine della nefropatia, ma comporta un aumentato rischio di preeclampsia e di eventi avversi ostetrico-fetali.
3. La natura della nefropatia non sembra avere un ruolo predittivo sull'outcome materno e fetale salvo il caso di alcune nefropatie sistemiche per le quali sono riconoscibili specifici fattori di rischio (v. C e D)
4. Prima del concepimento la terapia deve essere rivalutata ed eventualmente modificata, considerando il rapporto rischio/beneficio di ciascun farmaco. La terapia con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina deve essere sospesa all'inizio della gravidanza. Particolare attenzione deve essere poi prestata al trattamento immunomodulatore (v. 3.3).

### Commenti

I dati di letteratura riguardanti la gravidanza in donne con CKD sono limitati per l'impossibilità di condurre studi randomizzati controllati, pertanto è necessario basarsi su studi osservazionali, nella maggior parte dei casi retrospettivi, spesso con basso numero di casi. Inoltre parte degli studi disponibili risalgono a decenni fa, quando le cure, sia per la madre che per il neonato, non erano paragonabili a quelle attuali. Pertanto il livello di evidenza delle raccomandazioni è debole. Tuttavia alcuni studi recenti comprendono gruppi di controllo (donne con la stessa nefropatia che non hanno avuto gravidanze o confronti di evoluzione della nefropatia pre- e post-gravidanza o rispetto alla popolazione generale). In base a questi studi è oggi possibile impostare il *counselling* sulla base di fattori predittivi di *outcome* sufficientemente solidi.

La gravidanza nelle donne con CKD stadio 1-2 non sembra incidere sull'evoluzione a lungo termine della nefropatia, mentre la presenza di una funzione renale compromessa e una proteinuria > 1 g/24ore prima del concepimento o l'ipertensione non controllata nel corso della gravidanza comportano un aumentato rischio per l'evoluzione della nefropatia materna [20], [21].

Per quanto riguarda gli *outcomes* ostetrici, gli studi recenti confermano una elevata incidenza di basso peso alla nascita e di morte perinatale nelle donne con nefropatia, rispetto alla popolazione generale [4] (full text), [22], [2], [3] (full text); sebbene la ridotta funzione renale materna sia un importante fattore di rischio fetale, anche donne con funzione conservata hanno un aumentato rischio di preeclampsia e di complicanze fetali [4] (full text), [22], [23], [6] (full text), [24]. Tale rischio è difficilmente quantificabile, anche per la mancanza di criteri condivisi nella definizione dei fattori di rischio e degli *outcomes* [25] (full text), ma si può ritenere correlato, oltre che con la funzione renale, con la proteinuria e l'ipertensione arteriosa [4] (full text), [3] (full text).

**Note.** Le raccomandazioni destinate alle donne con CKD sono supportate da debole evidenza, pertanto non è stato valutato il grading, tuttavia si basano su analogie o presupposti biologici largamente accettabili.

### Farmaci e Monitoraggio

#### Quali farmaci e quale monitoraggio durante la gravidanza

1. Il follow-up clinico dovrebbe avvenire in centri con esperienza nella gestione della gravidanza a rischio, dove sia presente una collaborazione tra ginecologi e nefrologi e dove sia disponibile una unità intensiva neonatale.

2. Il monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale deve essere programmato come tipologia e frequenza delle indagini, in base alla presenza e al peso dei fattori di rischio materno e fetale e deve essere intensificato nel terzo trimestre.

3. In presenza di ipertensione nelle donne con CKD si suggerisce un target pressorio di 130/80 mm/Hg diversamente da quanto suggerito nei soggetti con ipertensione senza danno renale in gravidanza in cui si raccomanda un target di 140/90 mm/Hg. I dosaggi debbono essere modulati in modo da evitare bruschi cali di pressione arteriosa che possono compromettere la perfusione placentare.

4. I farmaci anti-ipertensivi maggiormente sperimentati in gravidanza sono l'alfa-metildopa, il labetalolo e la nifedipina a rilascio ritardato. Vanno evitati gli ACE-Inibitori e gli antagonisti recettoriali della angiotensina in quanto associati ad una maggiore incidenza di malformazioni [17] (full text). I diuretici dovrebbero essere evitati per le possibili conseguenze di una riduzione della volemia sulla perfusione placentare. Tuttavia non vi sono prove che l'uso dei diuretici dell'ansa e dell'amiloride abbia di fatto comportato una aumentata incidenza di eventi avversi fetali [26].

5. La valutazione del flusso placentare mediante indagine ultrasonografica Doppler delle arterie uterine intorno alla 20° settimana è un utile mezzo per valutare il rischio di sviluppo della preeclampsia e ritardo di crescita. L'aumento delle resistenze vascolari valutato mediante alcuni indici unitamente ad altri indicatori di rischio clinici e laboratoristici deve suggerire una aumentata sorveglianza della paziente. Nel terzo trimestre il Doppler delle arterie uterine e ombelicali consente di valutare lo stato di benessere fetale e ridurre l'incidenza di morte intrauterina.

6. L'aspirina a basse dosi (75 mg/die) viene consigliata a partire dalla 12 settimana allo scopo di ridurre l'incidenza di preeclampsia ritardo di crescita e perdita fetale; l'aspirina dovrebbe essere sospesa dopo la 36° settimana, per evitare il rischio di sanguinamenti profusi al parto.

## Commenti

Le raccomandazioni sul valore predittivo degli indici di resistenza dei flussi delle arterie uterine o di altri predittori di eventi avversi materno-fetali e sulla efficacia della aspirina o di altri interventi per la prevenzione della preeclampsia sono basate su studi di popolazioni selezionate in base al rischio di sviluppo della preeclampsia [27], [28], [29]. Le donne con CKD sono generalmente incluse nel gruppo dei soggetti ad alto rischio, tuttavia non esistono studi controllati specificamente condotti in questa popolazione. Va inoltre considerato che la riduzione del rischio che si ottiene con l'aspirina nelle popolazioni sopraccitate è limitata (17% per la preeclampsia, 14% per la perdita fetale, 10% per il ritardo di crescita) [28].

Parimenti le indicazioni di scelta dei farmaci anti-ipertensivi si basano su studi condotti in soggetti affetti da ipertensione cronica definita come ipertensione preesistente o comparsa prima della 20° settimana [30]. L'opportunità di raggiungere target pressori più bassi nelle donne con CKD rispetto a quanto suggerito nelle gravidanze di donne con ipertensione preesistente è suggerita da alcune linee guida e dai risultati di studi che hanno utilizzato tali target senza avere maggiore incidenza di eventi avversi fetali [31].

La terapia con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina deve essere sospesa all'inizio della gravidanza [17] (full text). Tuttavia in un recente studio [32] (full text) il loro uso nelle prime settimane di gravidanza non era associato a un aumentato rischio di malformazioni rispetto all'uso di altri farmaci. Pertanto, tenuto conto dei benefici clinici di tali farmaci, soprattutto per le pazienti con nefropatia diabetica non si ritiene necessaria la loro



sospensione mesi prima del concepimento, ma se ne consiglia la sospensione all'inizio della gravidanza

### Nefropatia lupica

**Quale gestione e quale trattamento immunomodulatore possono essere intrapresi nella nefropatia lupica in gravidanza?**

1. Le donne con nefrite lupica, anche quelle con una lunga storia di malattia o un severo coinvolgimento renale all'esordio, possono avere con successo una gravidanza a condizione che affrontino la gestazione in fase di remissione stabile [33], [34] (full text).
2. I *flares* renali sono frequenti sia durante che dopo la gravidanza e sono prevedibili sulla base dell'attività della nefropatia al concepimento: il rischio di *flare* è elevato in donne con proteinuria >200 mg <1g/24 ore e lo è ancor più in caso di proteinuria >1g/24ore e/o GFR < 60 ml/min [34] (full text). Tra gli indicatori di attività deve essere inclusa la presenza di ematuria [33].
3. Il *counselling* pre-concezionale ha un'importanza cruciale nelle donne con nefropatia lupica, per cui si raccomanda di pianificare la gravidanza in una fase di remissione consolidata. Le donne in trattamento con ciclofosfamide, metotrexate o micofenolato che intendono affrontare la gravidanza debbono sospendere tali farmaci 3-6 mesi prima del concepimento,.
4. Le donne con nefrite lupica hanno un elevato rischio di aborto spontaneo, ritardo di crescita e morte perinatale rispetto ai soggetti con lupus senza danno renale [35] (full text), [36]. La presenza di *lupus anticoagulant*, di elevati livelli di anticorpi anti fosfolipidi/anti beta2-glicoproteina I, è associata a una maggiore incidenza di perdita fetale e di preeclampsia [33], [36], [37] (full text), [38]. Anche bassi livelli di complemento sono predittivi di *outcome* fetale sfavorevole [34] (full text), [37] (full text).
5. Le donne con nefrite lupica quiescente in terapia di mantenimento con steroidi a basse dosi, con idrossiclorochina, con azatioprina, con inibitori della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), o con associazioni dei farmaci precedenti possono continuare con le stesse dosi [39] (full text).
6. Nelle donne in cui si ha l'esordio della nefrite lupica in gravidanza o che sviluppano un grave *flare* renale si consiglia un breve corso di boli di steroidi endovena [40].
7. Si raccomanda la terapia con aspirina a basse dosi nel corso della gravidanza in donne con nefropatia lupica a partire dalla 12° settimana. Nei soggetti con sindrome da anti-fosfolipidi si raccomanda l'aggiunta di eparina a basso peso molecolare, a dosi scoagulanti nei soggetti che hanno una storia di trombosi, a dosi profilattiche negli altri [38].
8. Il monitoraggio deve comprendere oltre ai parametri nefrologici (funzione renale, proteinuria, sedimento urinario), i *markers* immunologici del LES e il doppler delle arterie uterine alla 20° settimana [40]. Il monitoraggio fetale deve essere intensificato nel terzo trimestre specie nei soggetti con anti-fosfolipidi. Tra i *markers* sierologici la presenza di anticorpi anti-SSA e anti-SSB suggerisce una particolare sorveglianza per il rischio di lupus neonatale e di blocco A-V congenito [40].

### Commenti

Il LES è una malattia eterogenea quanto a profilo sierologico, presentazione clinica e prognosi. Questa

eterogeneità, presente anche nell'*outcome* della gravidanza è un ostacolo alla formulazione di raccomandazioni basate sulla evidenza, tuttavia l'alto numero di studi osservazionali consente di supportare alcuni suggerimenti di buona pratica clinica [40].

Trial randomizzati e controllati sono disponibili solo per il trattamento dei soggetti con alti livelli di anticorpi anti-fosfolipidi. Va tuttavia sottolineato che i risultati degli studi sulla aggiunta della eparina al trattamento con basse dosi di aspirina per la prevenzione della perdita fetale non sono univoci e altri studi sono necessari per raggiungere un buon livello di evidenza [38].

Per quanto riguarda il trattamento immunosoppressivo le raccomandazioni si basano su due aspetti: l'esclusione di farmaci teratogeni e le esperienze acquisite in altri campi come il trapianto [41]. Vanno pertanto esclusi ciclofosfamide, metotrexate, micofenolato e leflunomide [39] (full text), anche se sono state riportate gravidanze condotte con successo in donne che avevano assunto ciclofosfamide per breve periodo [42]. Per l'azatioprina, riconosciuta come teratogena nell'animale, esiste una larga esperienza nel trapianto che non dimostra una aumentata incidenza di malformazioni nelle donne trattate con tale farmaco in gravidanza [41]. Parimenti gli inibitori della calcineurina sono stati utilizzati largamente nelle gravidanze di pazienti trapiantate senza significativi aumenti di incidenza di malformazioni, tuttavia vanno tenuti presenti gli effetti ipertensivo e diabetogeno di tali farmaci, effetti che possono influire sullo sviluppo fetale; inoltre nel coniglio l'esposizione in utero alla ciclosporina è risultata associata a un ridotto numero di nefroni nei reni degli animali trattati [43] (full text).

Gli steroidi a basse dosi non sembrano avere effetti sullo sviluppo fetale, anche perché prednisone e metilprednisolone in gran parte vengono metabolizzati a livello placentare [41], tuttavia anche per questi farmaci vanno tenuti presenti gli effetti metabolici e sulla pressione arteriosa, pertanto viene consigliato di non superare la dose di 20 mg/kg [40]. Per il trattamento dei *flares* viene suggerita la somministrazione di boli di 250-500 mg di metilprednisolone [40], tuttavia l'esperienza di tali regimi è molto limitata. Il Rituximab, come altri monoclonali è in grado di attraversare la placenta; l'esperienza con questo farmaco in gravidanza si riduce a pochi casi, tuttavia non vi è evidenza che possa produrre gravi effetti collaterali sul feto specie se utilizzato nel primo trimestre [44].

### Nefropatia Diabetica

#### Come gestire la gravidanza in donne con nefropatia diabetica

1. Il *counselling* pre-concezionale è essenziale nelle donne diabetiche, in particolare per la prevenzione delle malformazioni fetali, e diventa cruciale nelle donne con nefropatia diabetica. Si raccomanda di pianificare la gravidanza una volta raggiunto un controllo glicemico ottimale (livelli di HbA1c < 6.5 - 7%).
2. Determinare l'albuminuria e la funzione renale con il dosaggio della creatinina plasmatica in tutte le donne diabetiche prima di intraprendere una gravidanza.
3. Valutare all'inizio della gravidanza e poi mensilmente esame urine e albuminuria, bi-mensilmente urinocoltura.
4. Nelle pazienti con micro- o macroalbuminuria valutare il GFR mediante la clearance della creatinina durante la gravidanza. Si sconsiglia la stima del GFR mediante la formula MDRD, poiché in gravidanza sottostima la funzione renale.
5. Ottimizzare il controllo glicemico e pressorio al fine di ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia e migliorare l'*outcome* perinatale. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA1c normali o il più possibile vicini alla norma (<6%), consentendo uno scostamento massimo pari al 1% del limite superiore (<7%).
6. La terapia con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina deve essere sospesa all'inizio della gravidanza [17] (full text) [32] (full text). Se necessario, iniziare il trattamento con altri farmaci antiipertensivi (v. B).

7. Nelle donne con nefropatia conclamata si consiglia di ridurre l'intake proteico a 1.1 g/Kg/die, ma non inferiore a 60 g/giorno.
8. In presenza di GFR < a 60 ml/min o di difficile controllo della pressione arteriosa la paziente dovrebbe essere indirizzata a un centro esperto nel trattamento della nefropatia diabetica.
9. Per le pazienti diabetiche con creatinina >2mg/dL o GFR <30ml/min la gravidanza dovrebbe essere sconsigliata

### Commenti

Il diabete mellito in gravidanza comporta una aumentata incidenza di preeclampsia, aborti spontanei e malformazioni congenite [45]. La presenza di nefropatia diabetica conclamata (proteinuria>500mg/24h in un'epoca antecedente alla 20° settimana di gestazione), specie se associata a ipertensione arteriosa, influenza negativamente l'evoluzione della gravidanza, aumentando ulteriormente il rischio di malformazioni congenite, ritardi di crescita intrauterina, morti perinatali, parti pretermine e preeclampsia [45]. E' stato dimostrato che esiste una stretta associazione tra controllo glicemico materno, valutato con HbA1c, e malformazioni congenite: se la HbA1c al momento del concepimento e nei primi mesi di gravidanza è nel range di normalità la frequenza di malformazioni nel feto è di circa il 2%, pari a quello della popolazione non diabetica.

Nell'ultima decade l'outcome materno e fetale nelle gravide con nefropatia diabetica è significativamente migliorato come risultato di uno stretto controllo glicemico, di un efficace trattamento antipertensivo, di più avanzate cure neonatali e adeguato trattamento delle complicanze correlate alla gravidanza [46], [47]. La sopravvivenza perinatale supera il 95% nella maggior parte delle casistiche [48].

Nelle donne diabetiche di tipo I con microalbuminuria l'escrezione di albumina tende ad aumentare nel terzo trimestre, talora fino a livelli di macroalbuminuria, per tornare a livelli precedenti la gravidanza 12 settimane dopo il parto [49]. La presenza di microalbuminuria nelle diabetiche pre-gravidanza o nel primo trimestre si associa ad una maggiore incidenza di preeclampsia [49].

Il ruolo della gravidanza sulla progressione della nefropatia diabetica non è ancora chiarito, anche se molti presupposti teorici supportano la potenziale influenza della gravidanza sulla storia naturale della nefropatia. La gravidanza non peggiora la funzione renale nella maggior parte delle donne diabetiche con una normale funzione renale prima del concepimento [50]. Nelle donne con nefropatia moderata o grave la funzione renale può peggiorare, anche se questo peggioramento è solitamente limitato al periodo della gravidanza; vi è però un sottogruppo di queste pazienti che mostra un accelerato declino della funzione renale. E' stato suggerito che ogni declino della funzione renale dopo la gravidanza sia da attribuire alla storia naturale della nefropatia diabetica piuttosto che alla gravidanza di per sé [48]. Comunque per l'elevato rischio di complicanze materne (insufficienza renale durante o dopo la gravidanza, preeclampsia, malattie cardiovascolari) la gravidanza dovrebbe essere sconsigliata quando la creatininemia è >2 mg/dL e la clearance della creatinina <30 ml/min [51].

## Insufficienza Renale Acuta

L'insufficienza renale acuta che si presenta in gravidanza o nel post-partum si inserisce nel contesto di condizioni molto diverse. Si tratta di condizioni severe e associate a elevata morbilità e mortalità materna e fetale e con rischio di sequele permanenti. Queste condizioni,

pur presentando meccanismi eziopatogenetici diversi, condividono anomalie fisiopatologiche, manifestazioni cliniche e dati di laboratorio e questo rende difficile la diagnosi differenziale.

Le anomalie fisiopatologiche condivise sono:

- Vasocostrizione
- Attivazione e consumo di piastrine
  - Emolisi intravascolare microangiopatica
  - Trombosi del microcircolo
  - Disfunzione endoteliale
  - Ridotta perfusione tissutale

Sono malattie generali, con coinvolgimento multi-sistemico: oltre al rene, gli organi coinvolti sono il fegato, il cervello, il polmone, il cuore e il pancreas. Sono indispensabili per la diagnosi differenziale delle varie malattie oltre agli esami di laboratorio e strumentali, l'anamnesi patologica della paziente, l'accurato esame del contesto clinico in cui si è sviluppato il quadro, il rapporto della malattia con la gravidanza stessa, in particolare l'epoca gestazionale in cui la malattia si è sviluppata, la presenza o meno di preeclampsia e la compromissione della circolazione utero-placentare.

Secondo una recente revisione di un autore che si è dedicato negli ultimi anni all'argomento sono numerose le diverse condizioni cliniche da prendere in considerazione in presenza di un quadro di IRA in gravidanza [52], [53] (full text). Lo stesso autore premette due considerazioni di grande rilievo:

- un quadro di preeclampsia può sovrapporsi a ciascuna di queste malattie in origine diverse;
- per la notevole somiglianza clinica e di laboratorio tra le varie condizioni, la diagnosi può essere un problema anche per clinici esperti.

Questi sono i diversi quadri da prendere in considerazione:

1. Preeclampsia grave e *Hemolysis Elevated Liver enzyme Low Platelet* (HELLP)
2. *Acute Fatty Liver of Pregnancy* (AFLP),
3. Porpora trombotica trombocitopenica (PTT),
4. Sindrome emolitica uremica associata alla gravidanza,
5. Esordio acuto o flare di LES,
6. Sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi,
7. Sindrome infiammatoria sistemica (SIRS) e shock settico,
8. Grave emorragia da atonia uterina,
9. Distacco intempestivo di placenta,
10. Infezione disseminata da *Herpes simplex*,
11. Crisi emolitica da anemia falciforme.

Di seguito verranno descritte le forme principali.

## Come porre diagnosi differenziale? Le principali patologie

### Preeclampsia grave e HELLP

Il contesto clinico è quello della preeclampsia e della HELLP con le caratteristiche tipiche della malattia materna, dei segni della severa compromissione della circolazione utero-placentare valutati con doppler utero-placentare e delle manifestazioni fetali valutate con ecografia e cardiotocografia fetali [54].

Tutti i casi di Preeclampsia severa presentano una riduzione significativa della funzione renale. Questo dato è difficilmente percepito poiché i livelli di creatinina sierica sono di poco superiori a quelli dello stato non gravidico (ma nettamente superiori a quelli della gravidanza fisiologica). In generale i livelli di creatinina non sono superiori 1,5-2 mg/dl e la oliguria è espressione dello stato edemigeno e prontamente responsiva alla terapia diuretica.

Nella HELLP è frequente il riscontro di insufficienza renale più severa, tuttavia nella maggior parte dei casi la diuresi è conservata e l'insufficienza renale migliora spontaneamente come le altre manifestazioni entro 72 ore dal parto [55]. Alcuni rari casi possono complicarsi con insufficienza renale acuta oligo-anurica tale da richiedere l'emodialisi. Questi casi si sviluppano più frequentemente nel contesto di complicanze ostetriche, favorite dalla preeclampsia, come l'emorragia acuta del post partum (tale da richiedere l'isterectomia) o il distacco di placenta. I casi con oligo-anuria e necessità di dialisi temporanea sono caratterizzati alla biopsia renale dalla presenza di lesioni da necrosi tubulare acuta in aggiunta alle lesioni da microangiopatia trombotica e possono comportare conseguenze a distanza [56].

#### **Acute Fatty Liver on Pregnancy (AFLP)**

È una forma di insufficienza epatica acuta che si presenta nel III trimestre di una gravidanza a decorso regolare ed è ad esordio rapido [57]. Il quadro clinico può variare da isolato movimento delle transaminasi ad insufficienza epatica fulminante. Nella forma grave le manifestazioni sono quelle del danno epatocellulare acuto: l'ittero, la ipoglicemia, la coagulopatia e l'iperammoniemia. L'insufficienza renale si inserisce nel quadro della sindrome epato-renale. La diagnosi precoce e l'immediata interruzione della gravidanza sono essenziali per la sopravvivenza della madre e del feto. Quindi, in presenza di prodromi anche aspecifici come febbre, malessere, anoressia, nausea e dolore epigastrico deve essere presa in considerazione tale patologia. La terapia è quella della insufficienza epatocellulare acuta.

Recenti lavori hanno suggerito una forte relazione fra AFLP e disordini congeniti del metabolismo degli acidi grassi del feto come il deficit congenito di LCHAD. (Long -Chain 3-Hydroxyacyl CoA Deidrogenasi [58] (full text)). In particolare madri eterozigoti con feto omozigote sarebbero a rischio di sviluppare nel 16% dei casi una malattia come AFLP o HELLP [58] (full text).

La distinzione fra AFLP e HELLP può essere in taluni casi molto difficile poiché:

- più del 50% di AFLP presenta ipertensione e proteinuria
- le due malattie condividono alcuni aspetti clinici del coinvolgimento epatico
- presentano come fattore predisponente, il deficit fetale di LCHAD
- condividono alcuni aspetti istologici epatici (la HELLP può presentare infiltrazione di grasso negli epatociti tipica della AFLP).

#### **Porpora Trombotica Trombocitopenica (PTT)**

Un deficit acquisito (da autoanticorpi) o congenito (difetto genetico) di ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs) 13 (enzima che processa il Fattore von Willebrand) è ritenuto la causa specifica della PTT, una forma di microangiopatia trombotica associata a severa anemia microangiopatica (numerossimi schistociti in circolo) e severa trombocitopenia (< 20.000) e manifestazioni neurologiche da lievi (letargia, convulsione, cefalea) a molto importanti (deficit neurologici fluttuanti e convulsioni); il coinvolgimento renale è in genere minimo.

La gravidanza fisiologica può scatenare l'esordio o le recidive della malattia prevalentemente nell'ultima parte del II e nel III trimestre attraverso due meccanismi principali [59], [60] (full text):

- aumento progressivo del Fattore von Willebrand durante la gestazione (che può arrivare fino a valori 200-500% superiori al valore normale a termine della gravidanza), con comparsa in circolo di multimeri “*ultralarge*” che sono altamente trombogenici.
- riduzione fisiologica in gravidanza della attività della ADAMTS 13: l'attività dell'ADAMTS 13 si riduce gradualmente a partire dalla fine del I trimestre fino alla fine della prima parte del puerperio e può raggiungere in tale periodo livelli insufficienti a controbilanciare l'azione inibitoria di anticorpi anti-ADAMTS 13.

### **Sindrome emolitico uremica atipica (aSEU) associata alla gravidanza**

La aSEU associata alla gravidanza è un sottotipo non raro di aSEU (circa il 20% nel Registro Francese) in cui la gravidanza (di per sé con decorso normale sotto il profilo materno e fetale) gioca un ruolo scatenante importante nella genesi del quadro. Ha prognosi severa: circa il 75% delle pazienti comporta un trattamento sostitutivo a un mese dalla diagnosi. Condivide con le aSEU non correlate a gravidanza una elevata incidenza di deficit di origine genetica od acquisita dei fattori che regolano la via alterna di attivazione del complemento [Dragon-Durey MA - 2010 \[61\] \(full text\)](#), [\[62\] \(full text\)](#). In quasi il 50% vi è carenza del fattore H. La caratteristica peculiare è che si presenta in più del 75% nel periodo del post partum. Questo dato, che può sembrare paradossale, è spiegato dal fatto che nel corso della gravidanza la produzione da parte del trofoblasto e da parte del feto (per i geni di origine paterna) di fattori che inibiscono la attivazione della via alterna del complemento è in grado di compensare il deficit materno. Nel post partum le madri portatrici di deficit di origine genetica od acquisita dei fattori che regolano la via alterna di attivazione del complemento a causa della infiammazione secondaria al parto di per sé, al release di cellule fetali nella circolazione materna, ad infezioni e ad emorragie vanno incontro ad una attivazione sistemica della via alterna, non controbilanciata da un sistema regolatorio efficace, che porta alla aSEU.

### **Esordio acuto o *flare* di LES**

In considerazione dell'età tipica in cui può esordire il LES non è raro che in corso di gravidanza si possa osservare un esordio od una riacutizzazione di Lupus. Il quadro della nefrite lupica può imitare quello della preclampsia severa (sindrome edemigena, ipertensione arteriosa, insufficienza renale). È frequente la presenza di piastrinopenia. La febbre, i sintomi reumatologici, le lesioni cutanee ma soprattutto il laboratorio con la documentazione del consumo di complemento e la presenza di anticorpi anti-DNA nativo e il riscontro di un sedimento urinario attivo aiutano nella diagnosi [\[63\] \(full text\)](#).

Il sottogruppo di pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipi (Sindrome APA) presenta un aumentato rischio di eventi trombotici che in gravidanza coinvolgono elettivamente il circolo utero-placentare e presentano alto rischio di aborto tardivo, morte endouterina e di preclampsia precoce e severa ed HELLP. La gravidanza diventa proprio per questo il momento di diagnosi della sindrome APA in molte pazienti.

### **Sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi**

La sindrome catastrofica da anticorpi antifosfolipidi (CAPS) è una condizione potenzialmente mortale, temibile evoluzione della sindrome da anticorpi antifosfolipidi. È caratterizzata da trombosi multiple disseminate, coinvolgenti molti parenchimi, che determinano una Multi Organ Failure (MOF) a rapida progressione. La mortalità può essere ridotta solo dalla terapia anticoagulante e dal trattamento immunosoppressivo (steroidi, immunoglobuline, plasmafaresi)

La CAPS può presentarsi in gravidanza, rappresentando il 6% di tutti i casi descritti di CAPS. La gravidanza può indurre tale sindrome in quanto di per sé stato trombofilico, per aumento

dei livelli delle proteine della coagulazione e riduzione del sistema fibrinolitico. Il passaggio nel circolo materno di microparticelle dalle cellule endoteliali materne, dalle piastrine e dal trofoblasto placentare contribuisce ulteriormente allo stato trombofilico. Alcuni fattori scatenanti sono stati associati alla CAPS, fra questi le endometriti, le infezioni dell'episiotomia o della ferita del cesareo, le revisioni della cavità uterina dopo morte intrauterina del feto, le mastiti, la sospensione dell'anticoagulazione durante il travaglio e il flare lupico [64].

La presentazione clinica della CAPS è indistinguibile dalla HELLP, ma con alcune significative peculiarità:

- la precocità nel corso della gravidanza;
- la severità del quadro (quasi tutti i quadri osservati sono severi);
- la persistenza e la severità della piastrinopenia a distanza dal parto, responsiva solo alla plasmateresi;
- il coinvolgimento di molti più organi con le caratteristiche della MOF;
- la trombosi della porta e delle vene epatiche con infarti epatici.

La storia di aborti precoci e insuccessi gravidici può orientare per una CAPS.

### **Sindrome infiammatoria sistemica (SIRS) e shock settico**

Le pazienti in gravidanza possono andare incontro ad uno stato settico di ogni origine.

Essendo pazienti giovani ed in genere senza patologie croniche la evenienza non è frequente ed in particolare, per la attenzione che viene posta oggi alla salute materna in corso di gravidanza, sono spesso esito di combinazioni sfortunate di eventi [65]. Una delle etiologie più frequente è quella della pielonefrite acuta, in genere causata da infezione urinaria ad alta carica protratta nel tempo, favorita dalla fisiologica dilatazione ureterale in gravidanza e/ o da calcoli. Un'altra causa da tenere in considerazione è quella delle endometrite o corioamniosite (infezioni a partenza dall'utero o dalle membrane) anche a tuttora nel contesto di aborti settici.

### **Terapia: Plasma e Plasmaferesi**

#### **Quando utilizzare le infusioni di plasma e la plasmaferesi**

Le infusioni di plasma e la plasmaferesi hanno rivoluzionato il trattamento della TTP e della SEU,

malattie che prima della introduzione di queste terapie presentavano una mortalità materna fino al 60 % dei casi [53] (full text). Il plasma contiene la metalloproteinasi che manca alle pazienti. La plasmaferesi contribuisce a rimuovere i multimeri "ultralarge" del fattore von Willebrand ed eventuali anticorpi diretti contro la ADAMTS 13. La terapia è efficace in più del 90% dei casi. La terapia deve essere iniziata il più precocemente possibile.

Nella SEU la terapia con plasma e la plasmaferesi agisce nel ripristinare la attività carente di inibitori della attivazione della via alternativa del complemento sia essa carente per deficit genetico o per presenza di autoanticorpi. La plasmaferesi ricopre un ruolo importante anche nel trattamento delle complicanze severe della sindrome da antifosfolipidi e soprattutto nella CAPS.

Sono queste quindi le condizioni che devono essere rapidamente riconosciute e trattate con plasma infusione e plasmaferesi. È così rilevante nell'outcome delle pazienti la terapia con plasma e la rapidità di instaurazione della terapia con plasma, che vi è consenso generale sull'attivare questi trattamenti anche nel periodo di attesa della conferma di queste malattie ed in generale è preferibile effettuare questi trattamenti in pazienti sulle quali verrà effet-

tuata una diagnosi diversa piuttosto che rischiare di non trattare o trattare in ritardo una paziente con queste patologie.

## Infezioni Vie Urinarie

### Diagnosi Precoce e Terapia

**Quale importanza rivestono diagnosi precoce e trattamento della batteriuria asintomatica in gravidanza e quali procedure sono coinvolte?**

1. Lo screening per Batteriuria Asintomatica (BA) deve essere eseguito tra la 12a e la 16a settimana di gestazione (o alla prima visita prenatale, se questa si verifica più tardi) Se negativo, va ripetuto all'inizio del III Trimestre. Se positivo, va ripetuto dopo un ciclo di terapia e poi ogni mese anche se si è negativizzato. [66] (full text), [67], [68], [4] (Grado A).
2. Per la diagnosi, è considerato sufficiente anche un solo campione di urina ed il trattamento viene iniziato per colture  $\geq 105$  ufc/ml senza aspettare una coltura di conferma. [66] (full text), [67], [69] (Grado A).
3. Antibiotici da utilizzare preferenzialmente per l'efficacia contro i germi più comuni nelle infezioni urinarie, per la concentrazione che raggiungono nelle urine e per la compatibilità con la gravidanza, sono i betalattamici (cefalosporine, penicilline) con o senza inibitori delle betalattamasi, e la fosfomicina. Altri antibiotici con un buon profilo di sicurezza in gravidanza (G) sono eritromicina, azitromicina e clindamicina. [70], [71], [72], [73] (Grado B).
4. Aminoglicosidi, Tetracicline e Fluorchinoloni vanno evitati durante G e allattamento. [71], [74] (Grado B) Anche Trimetoprim e Nitrofurantoina sono da evitare durante il primo trimestre. [75], [76], [77] (full text), [78] (full text), [79] (Grado A) I Sulfamidici (ed il Ceftriaxone) invece dovrebbero essere evitati negli ultimi giorni di G perché competono con la bilirubina per il legame con l'albumina e teoricamente possono determinare kernicterous. [72] (Grado A).
5. Come durata di trattamento vengono raccomandati regimi standard di 3-7 giorni [69], [70], [80], [81] (Grado B). Se al termine della terapia l'urinocoltura è ancora positiva è necessario avviare un altro ciclo di antibioticoteraia utilizzando lo stesso antimicrobico per un ciclo più lungo od un altro antibiotico secondo un regime standard. [72] (Grado B) Se la BA persiste dopo due o più cicli di terapia è necessario considerare un ciclo di terapia soppressiva continua per tutta la durata della G, secondo uno schema quotidiano. [70] (Grado A).

### Commenti

La BA è la più frequente patologia infettiva della G e si rileva nel 2-7 % delle donne gravide analogamente alle donne non gravide), con una maggiore prevalenza nelle donne diabetiche 8-14 % [66] (full text). La BA è stata associata, pure con alcune eccezioni [82], ad un aumentato rischio di aborto, parto pretermine (rischio maggiore di 2 volte), basso peso alla nascita (aumento del rischio del 54%) e mortalità perinatale [83], [84], [85].

Se non trattata, la BA, persiste nel 60-85% dei casi e si complica con PNA nel 15-45% delle donne in G. Tale rischio si riduce del 70-80 % se la BA viene eradicata. Sono possibili inoltre ulteriori complicanze come Iperensione Arteriosa gestazionale/ Preeclampsia (rischio 5 volte maggiore). [66] (full text), [67], [69], [86].

Test rapidi di screening (dipstick, screening enzimatici, es. sedimento, interleukina 8, etc.) non hanno sensibilità, specificità e valore predittivo paragonabile all'urinocoltura, pertanto non devono essere usati. [87], [88], [89], [70] Il riscontro di piuria è comune nei soggetti con



batteriuria asintomatica (30%-70% delle donne). Tuttavia la piuria di per sè non è un indicazione per il trattamento [\[66\] \(full text\)](#).

Di fatto screening e trattamento della BA in G sono divenuti uno standard operativo e mostrano un vantaggio in termini di costo-beneficio [\[90\] \(full text\)](#). L'antibioticoterapia negativizza la coltura nel 90% delle gravide con BA; riduce l'incidenza di PNA del 60-75%; riduce l'incidenza di "low birthweight"; riduce il rischio di parto pretermine [\[66\] \(full text\)](#), [\[82\]](#), [\[67\]](#), [\[69\]](#), [\[70\]](#). Benchè il trattamento breve (1-3 giorni) della BA sia divenuto una pratica accettata e non siano state dimostrate differenze significative nell'incidenza di infezioni sintomatiche, parto pretermine e tolleranza alla terapia tra i trattamenti brevi e quelli di più lunga durata [\[91\]](#), [\[92\]](#), [\[93\]](#), un maggior numero di insuccessi terapeutici è stato osservato proprio con i cicli brevi [\[67\]](#) [\[67\]](#), [\[94\]](#).

Va anche ricordato che molte infezioni sono causate da ceppi produttori di beta lattamasi [\[95\]](#). Nitrofurantoina e fosfomicina sono attivi in vitro contro molti ceppi di tali microrganismi [\[96\]](#) [\[96\]](#), [\[97\] \(full text\)](#).

Il ciclo di terapia soppressiva continua per tutta la durata della G prevede uno schema quotidiano: basse dosi serali di antibiotico fino a 4-6 mesi post-partum (es. cefalexina 250-500 mg, nitrofurantoina 50-100 mg), ovvero intermittente: assumendo la stessa posologia del farmaco subito dopo ogni rapporto sessuale [\[67\]](#), [\[72\]](#).

### Terapia Ambulatoriale

**È possibile trattare ambulatorialmente le infezioni urinarie sintomatiche in Gravidanza?**

1. La cistite acuta (CA) può essere trattata ambulatorialmente con un ciclo della durata di 3-7 giorni [\[72\]](#), mentre nella pielonefrite acuta (PNA) è necessario ospedalizzare le pazienti e trattarle con antibioticoterapia ev. (Grado B). Una volta apiretiche per 48 ore, le pazienti possono essere trattate con terapia orale, quindi dimesse con l'indicazione al trattamento per 10 - 14 giorni. Se i sintomi e la febbre persistono oltre le prime 24-48 ore di trattamento, è necessario ripetere l'urinocoltura ed effettuare uno studio delle vie urinarie per escludere foci d'infezione e/o patologie del tratto urinario [\[98\]](#) (Grado B).
2. Regimi antibiotici per via parenterale compatibili con la gravidanza prevedono per i casi di PNA da lieve a moderata l'uso di Ceftriaxone (1 g ogni 24 h), Cefepime (1 g ogni 12 h), Aztreonam (1 g ogni 8 o 12 h quale alternativa in caso di allergia alle beta lattamine). In caso di forme severe, in pz immunocompromesse, possono essere impiegati Ampicillina-Sulbactam (1.5 g ogni 6 h), Ticarcillina-Clavulanico (3.1 g ogni 6 h), Piperacillina-Tazobactam (3.375 g ogni 6 h), Meropenem (500 mg ogni 8 h) od Imipenem (500 mg ogni 6 h); questi ultimi efficaci in caso di ceppi produttori di beta-lattamasi [\[72\]](#).
3. Nei casi di CA o di PNA ricorrenti viene raccomandata, per il resto della G, una profilassi antibiotica a basso dosaggio sino a due settimane post-partum (Nitrofurantoina 50-100 mg per os o Cefalexina 250-500 mg per os al momento di coricarsi) ed una sorveglianza continua. [\[67\]](#), [\[98\]](#), [\[99\]](#) (Grado A).
4. Nelle donne che hanno avuto una infezione urinaria sintomatica in G si raccomanda una ricerca accurata di anomalie della via escrettrice, in particolare del reflusso vescico-ureterale, da eseguire dopo il parto [\[67\]](#) (Grado C).

### Commenti

La Cistite Acuta (CA) e la Pielonefrite Acuta (PNA) mostrano ciascuna una prevalenza dell'1-2%; la PNA è più comune nella seconda metà della G, è prevalentemente unilaterale ed in-

teressa per lo più il rene dx [67], [100], [101], [102]. La loro rilevanza è caratterizzata dalla preminenza del quadro clinico che per la CA è rappresentato da sintomi specifici quali disuria, dolore sovrapubico e talora macroematuria (mentre frequenza ed urgenza minzionale sono sintomi comuni in G pertanto non specifici) [100], [103] e per la PNA, in maniera assai più rilevante, da dolore al fianco, dolore addominale o pelvico, nausea/vomito, febbre (> 38 ° C) ed impegno dell'angolo costo-vertebrale; in presenza o assenza di sintomi CA. Talvolta la PNA si manifesta con sepsi, complicanze multiorgano, shock, insufficienza renale acuta. Temibili le complicanze che includono anemia (23 %), batteriemia (17 %) con shock settico (1-2 %), insufficienza respiratoria (7 %) fino all'ARDS (2%) ed insufficienza renale acuta (2 %). [72], [101].

Nessuna correlazione è stata stabilita tra Infezioni delle vie urinarie (IVU) sintomatiche ed aumento del rischio di basso peso alla nascita o parto pretermine [101]. Data la preminenza del quadro clinico è necessario avviare empiricamente il trattamento delle forme sintomatiche anche prima del risultato dell'urinocoltura. Per la CA non vi sono abbastanza prove per raccomandare un particolare schema di trattamento [100], nel caso di PNA, dato l'alto rischio di complicanze, è necessario ospedalizzare le pazienti e trattarle con antibiotico-terapia ev.

Nei casi di CA ricorrente o persistente il ciclo di terapia soppressiva dev'essere iniziato già dopo il primo episodio se si tratta di donne diabetiche. La terapia può essere continua ovvero intermittente, in tal caso assumendo la stessa posologia del farmaco subito dopo ogni rapporto sessuale. Tale criterio va adottato sin dal principio della G in pz con storia di IVU antecedenti la G stessa [67] [67], [72].

E' necessario indagare già in G, con l'ecografia, le IVU ricorrenti (sia asintomatiche che sintomatiche) concludendo le indagini dopo il parto [67].

#### Nota

Nelle raccomandazioni il grading è quello utilizzato nelle linee guida di riferimento [67]:

- A solida evidenza scientifica (Trial randomizzati controllati, Systematic Reviews e meta-analisi di trial).
- B studi clinici ben condotti ma senza randomizzazione.
- C parere di esperti, opinioni e studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche.

## Trapianto Renale

### Premessa

Nonostante decenni di esperienza, e di miglioramenti clinico ottenuti nel campo dei trapianti, la gravidanza nelle donne sottoposte a trapianto renale rimane una condizione ad alto rischio di complicazioni materne e fetali [41]. Pur non essendo disponibili per motivi etici studi controllati e randomizzati in questo settore, l'esperienza accumulata attraverso studi retrospettivi e di coorte, in parte basati su larghi data-base di registri nazionali, ha permesso di formulare linee guida e raccomandazioni basate sulla metodologia della *evidence based medicine* e finalizzate alla ottimizzazione dell'esito della gravidanza in donne trapiantate.

Di seguito vengono riportate e commentate alcune raccomandazioni pubblicate come espressione di società scientifiche operanti nel campo dei trapianti:

- *Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation* della *American Society of Transplantation (AST)* [104],
- *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* [105],
- *Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology (CST/CSN)* [106],
- *European Best Practice Guideline (EBPG)* patrocinato dall'EDTA [107] ([full text](#)),
- Gruppo di Studio Rene e Gravidanza della Società Italiana di Nefrologia (SIN) [Linee Guida Rene e Gravidanza -2000](#) [67].

Le raccomandazioni sotto-riportate, raccolte sotto forma di quesiti, selezionati in base alla rilevanza clinica, sono accompagnate dai giudizi di evidenza formulati dai gruppi di lavoro sopracitati.

### **Pianificazione della Gravidanza Qual è l'importanza di pianificare la gravidanza nelle donne con trapianto renale?**

1. Il *counseling* *preconcepimento* permette di valutare il timing ottimale della gravidanza e dovrebbe essere offerto a entrambi i futuri genitori al più presto dopo il trapianto. [KDIGO e CST/CSN Not graded; EBPG level B].

1. Si suggerisce una attesa di almeno 1 anno dopo il trapianto, programmando la gravidanza con una funzione renale stabile e proteinuria < 1g/24h [KDIGO e CST/CSN level 2C].
2. Le condizioni ottimali per affrontare la gravidanza sono rappresentate da a) da buone condizioni cliniche con stabilità immunologica per almeno 2 anni, b) nessuna evidenza di rigetto, c) funzione renale stabile (creatininemia < 1,5 mg/dl), d) Proteinuria assente o moderata (< 500 mg/dl), e) assenza di ipertensione o ipertensione moderata, f) Immunosoppressione a dosi di mantenimento, g) aspetto ecografico renale normale e assenza di dilatazione delle vie escretrici. [SIN level B, EBPG (criteri similari) level B].

### **Commenti.**

Pur essendo sostanzialmente concordanti le linee guida KDIGO e le EBPG differiscono nella stima del tempo minimo di attesa dal momento del trapianto per la pianificazione della gravidanza. Le ragioni di tale discrepanza risiedono nella stima del tempo in cui mediamente si può ottenere la stabilità immunologica: le KDIGO sono più recenti e riflettono l'esperienza accumulata con nuovi schemi terapeutici che hanno consentito una riduzione di incidenza di rigetti e quindi il raggiungimento della stabilità immunologica e funzionale nel primo anno di vita del trapianto. Tale criterio comunque deve tener conto di particolari condizioni che potrebbero influire sulle raccomandazioni e che, pertanto, dovranno essere valutate caso per caso. Secondo la *Consensus Conference* della AST [104] le circostanze da considerare nella pianificazione della gravidanza sono le seguenti: a) rigetto nel primo anno di trapianto (considerare un approfondimento con eventuale biopsia), b) età materna, c) fattori comorbidi che possono influire sulla gravidanza e sulla funzione dell'organo, d) la compliance del paziente nella assunzione dei farmaci. La *Consensus Conference* della AST suggerisce inoltre di considerare le condizioni che possono influire sull'esito della fetale come le infezioni batteriche e virali e l'eziologia della malattia di base (rischio di ricorrenza e malattie ereditarie).

Per quanto riguarda i criteri funzione renale e proteinuria non vi sono dati adeguati per stabilire i livelli ottimali per affrontare la gravidanza nella donna trapiantata, tuttavia uno studio tratto dal registro inglese delle gravidanze nel trapianto ha dimostrato che una creatinina plasmatica > 1,7 mg/dL, specie se combinata con ipertensione preesistente si associa una maggiore incidenza di outcome ostetrici sfavorevoli e a un rischio di peggioramento della funzione renale. Può essere ragionevole applicare alla donna trapiantata i criteri emersi negli studi sulle gravidanze nelle donne con nefropatia cronica che dimo-

strano come la combinazione di un GFR stimato  $<40$  ml/min/m<sup>2</sup> e di una proteinuria  $> 1$ g/24h si associano ad un effetto deleterio sulla progressione del danno renale e a maggiori rischi per il feto (v. sezione gravidanza e malattia renale cronica).

#### Farmaci Immunomodulatori Quali farmaci immunomodulatori?

1. La terapia immunosoppressiva basata su ciclosporina o tacrolimus, con o senza steroidi e azatioprina può essere continuata durante la gravidanza [EBPG level C], Modificare le dosi di ciclosporina in base ai livelli ematici [SIN level B].
2. Sirolimus e Mofetil Micofenolato (MMF), sono controindicati [EBPG level C]. Si raccomanda la sostituzione di MMF e EC-MPS con azatioprina prima dell'inizio della gravidanza [KDIGO level 1A]. Si suggerisce la sospensione e sostituzione di inibitori di mTOR (Sirolimus, Everolimus) prima dell'inizio della gravidanza [KDIGO level 2D]

Non effettuare la conversione Sandimmun/Neoral/Tacrolimus durante la gravidanza o nei primi

tre mesi del *post-partum* per evitare i problemi di adeguamento [SIN level C].

#### Commenti.

Nella scelta dei farmaci immunomodulatori occorre tener conto dei potenziali effetti teratogeni dimostrati negli animali da esperimento e nella pratica clinica e dei possibili effetti tossici (ritardo di crescita) di ogni singolo farmaco. Non esistono farmaci immunodepressori esenti da potenziali effetti avversi sul feto, pertanto la scelta dei farmaci si dovrà tener conto oltre che del tipo di farmaco, del dosaggio e delle associazioni. Un utile riferimento per la valutazione dell'effetto teratogeno è la classificazione FDA riportata in una *review* recente [41].

Il **Micofenolato** inizialmente collocato dalla FDA nella categoria C (rischio teratogeno nell'animale ma non provato nell'uomo) successivamente è stato spostato nella categoria D (evidenza di rischio nell'uomo) a seguito di una incidenza di malformazioni nei feti esposti maggiore rispetto alla popolazione generale e con un particolare pattern di anomalie (malformazioni dell'orecchio).

Pochi sono i reports sull'uso di **mTORi** in gravidanza senza una evidenza di effetti avversi sul feto. La FDA cataloga gli **mTORi** nella classe C tuttavia il farmaco va evitato fino a quando non ci saranno dati certi sulla sicurezza.

Gli **Steroidi** sono classificati nella categoria B (rischi potenziali nell'animale e assenza di rischi nell'uomo). Il prednisone a dosi contenute al di sotto di 15 mg/die è riportato come sicuro nelle gravidanze delle donne trapiantate. Dosi maggiori possono essere associate a rottura prematura delle membrane e insufficienza surrenalica nel neonato.

L' **Azatioprina** è catalogata nella categoria D dalla FDA (evidenze di rischio fetale), tuttavia vi è una larga esperienza nelle pazienti trapiantate che non dimostra una aumentata incidenza di malformazioni e pertanto è considerato un immunomodulatore compatibile con la gravidanza.

Anche per la **Ciclosporina** (categoria C FDA) disponiamo di una larga esperienza in gravidanza ed è catalogata nella categoria C dalla FDA. È riportata una incidenza di anomalie strutturali numericamente più elevato ma non statisticamente significative rispetto alla popolazione generale e senza un particolare pattern malformativo. Inoltre nel coniglio il trattamento con ciclosporina nella seconda metà della gravidanza è risultata associata a un ritardo di crescita e a un ridotto numero di nefroni nei reni dei feti esposti. La riduzione della popolazione nefronica nei reni fetali, che nelle gravidanze della donna trapiantata può essere dovuta anche alla aumentata incidenza di basso peso alla nascita, potrebbe essere causa di ipertensione e di insufficienza renale nell'adulto. Mancano studi in proposito su soggetti esposti *in utero* a tali farmaci.

L'esperienza con il **Tacrolimus** (categoria C FDA) è minore rispetto alla ciclosporina. Non vi è evidenza di aumentata incidenza di malformazioni. L'*outcome* della gravidanza è simile a quello dei soggetti trattati con ciclosporina.

Altri farmaci utilizzati per l'induzione del condizionamento dell'allotrapianto o per la terapia del rigetto, vengono classificati nelle categorie FDA B (basiliximab) o C (anti-timoglobulina, OKT3, daclizumab, rituximab). Va tenuto presente che il passaggio transplacentare dei farmaci monoclonali è molto basso nel primo trimestre, mentre diviene consistente nel secondo e terzo trimestre e data la lunga emivita può essere attivo sul sistema immunitario nel neonato.

### **Altre terapie Quali altre terapie e raccomandazioni possono essere efficaci per ottimizzare il decorso clinico e l'esito della gravidanza?**

1. **Le trapiantate in gravidanza vanno indirizzate in centri esperti di gravidanze ad alto rischio** [*KDIGO not graded*]. Monitorare pressione arteriosa, peso e funzione renale ogni 2-4 settimane con maggiore attenzione nel terzo trimestre. I farmaci antipertensivi devono essere scelti tra quelli tollerati in gravidanza. Gli ACE inibitori e gli antagonisti recettoriali della angiotensina sono assolutamente controindicati [*EBPG level B*].
2. A causa del passaggio dei farmaci nel latte materno **l'allattamento al seno non è raccomandato** [*EBPG level C*]. Le pazienti dovranno essere informate dei rischi e dei benefici dell'allattamento al seno [*KDIGO not graded*].

### **Commenti.**

Comparata con la popolazione generale, la gravidanza nel trapianto renale è ad alto rischio di complicanze materne e fetali. Tra le complicanze materne: ipertensione e preeclampsia. Tra le principali complicanze fetali: il parto pretermine (< 37 settimane) e il basso peso alla nascita (< 2500 g). È perciò necessario indirizzare la gravida ad un team multidisciplinare che includa un ostetrico specializzato nella gestione delle gravidanze ad alto rischio.

I farmaci **antipertensivi** maggiormente utilizzati in gravidanza sono l'alfametildopa, il labetalolo e la nifedipina a rilascio prolungato ([v. sezione Ipertensione in Gravidanza](#)). Per gli ACE inibitori e antagonisti recettoriali della angiotensina, è dimostrata una aumentata incidenza di anomalie fetali, oligoidramnios e oligo-anuria del neonato. Tuttavia secondo recenti studi basati su larghi data-base l'esposizione in utero di questi farmaci nel primo trimestre non risulta associato a una aumentata incidenza di malformazioni ([v. sezione Gravidanza in donne con nefropatia cronica](#)).

---

### **Bibliografia**

[1] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009;150:604-12

[2] Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR et al. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004;43:415-23

[3] Nevis IF, Reitsma A, Dominic A et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Nov;6(11):2587-98 (full text)

[4] Piccoli GB, Attini R, Vasario E et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 May;5(5):844-55(full text)

[5] Williams D, Davison J Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008 Jan 26;336(7637):211-5

[6] Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2009;24:3744-50 (full text)

- [7] McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *American heart journal* 2008 Nov;156(5):918-30
- [8] McDonald SD, Han Z, Walsh MW et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Jun;55(6):1026-39
- [9] Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG et al. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2008 Nov-Dec;2(6):484-94
- [10] Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy Ministry of Health, NSW 2011.
- [11] Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000 Jul;183(1):S1-S22
- [12] Linee guida per il management dell'ipertensione in gravidanza. AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia). EDITEAM 2007
- [13] Magee LA, Helewa M, Moutquin JM et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2008 Mar;30(3 Suppl):S1-48
- [14] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006 Jul 19;(3):CD001449
- [15] Abalos E, Duley L, Steyn DW et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007 Jan 24;(1):CD002252
- [16] Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Seminars in nephrology* 2011 Jan;31(1):70-85
- [17] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *The New England journal of medicine* 2006 Jun 8;354(23):2443-51 (full text)
- [18] Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA et al. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1998 Apr;105(4):430-4
- [19] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2007 Nov 10;335(7627):974 (full text)
- [20] Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Seminars in nephrology* 2011 Jan;31(1):86-99
- [21] Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007 Jun;49(6):753-62
- [22] Limardo M, Imbasciati E, Ravani P et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy: results of an Italian multicenter study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010 Sep;56(3):506-12
- [23] Bramham K, Briley AL, Seed PT et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 2011 Jul;18(7):623-30
- [24] Shimizu A, Takei T, Moriyama T et al. Effect of kidney disease stage on pregnancy and delivery outcomes among patients with immunoglobulin A nephropathy. *American journal of nephrology* 2010;32(5):456-61
- [25] Piccoli GB, Conijn A, Attini R et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *Journal of nephrology* 2011 May-Jun;24(3):282-99 (full text)
- [26] Churchill D, Beevers GD, Meher S et al. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007 Jan 24;(1):CD004451
- [27] Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM et al. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010 Aug 4;(8):CD001450
- [28] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007 May 26;369(9575):1791-8
- [29] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007 Apr 18;(2):CD004659
- [30] Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG et al. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 2009 Apr;11(4):214-25
- [31] Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011 Jul 6;(7):CD006907
- [32] Li DK, Yang C, Andrade S et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2011 Oct 18;343:d5931 (full text)
- [33] Moroni G, Quaglini S, Banfi G et al. Pregnancy in lupus nephritis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2002 Oct;40(4):713-20
- [34] Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Feb;24(2):519-25 (full text)
- [35] Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Nov;5(11):2060-8 (full text)
- [36] Clowse ME, Magder LS, Witter F et al. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstetrics and gynecology* 2006 Feb;107(2 Pt 1):293-9
- [37] Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002 Jun;41(6):643-50 (full text)
- [38] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010 Oct 30;376(9751):1498-509
- [39] Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy* 2006;8(3):209 (full text)

- [40] Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA Managing lupus patients during pregnancy. Best practice & research. Clinical rheumatology 2009 Aug;23(4):575-82
- [41] McKay DB, Josephson MA Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. The New England journal of medicine 2006 Mar 23;354(12):1281-93
- [42] Lannes G, Elias FR, Cunha B et al. Successful pregnancy after cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. Archives of gynecology and obstetrics 2011 Mar;283 Suppl 1:61-5
- [43] Tendron A, Decramer S, Justrabo E et al. Cyclosporin A administration during pregnancy induces a permanent nephron deficit in young rabbits. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2003 Dec;14(12):3188-96 (full text)
- [44] Ostensen M, Förger F Treatment with biologics of pregnant patients with rheumatic diseases. Current opinion in rheumatology 2011 May;23(3):293-8
- [45] Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. Diabetes care 2008 May;31(5):1060-79
- [46] Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER et al. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? Diabetes care 2009 Jan;32(1):38-44
- [47] Carr DB, Koontz GL, Gardella C et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. American journal of hypertension 2006 May;19(5):513-9
- [48] Leguizamón G, Reece EA Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. The Journal of maternal-fetal medicine 2000 Jan-Feb;9(1):70-8
- [49] Biesenbach G, Zazgornik J, Stöger H et al. Abnormal increases in urinary albumin excretion during pregnancy in IDDM women with pre-existing microalbuminuria. Diabetologia 1994 Sep;37(9):905-10
- [50] Rossing K, Jacobsen P, Hommel E et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia 2002 Jan;45(1):36-41
- [51] Khoury JC, Miodovnik M, LeMasters G et al. Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next? 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 2002 Apr;11(4):238-44
- [52] Sibai BM Imitators of severe pre-eclampsia. Seminars in perinatology 2009 Jun;33(3):196-205
- [53] Ganesan C, Maynard SE Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. Journal of nephrology 2011 Sep-Oct;24(5):554-63
- [54] Gul A, Aslan H, Cebeci A et al. Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. Renal failure 2004 Sep;26(5):557-62
- [55] Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM et al. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2003 May 1;108(1):99-102
- [56] Jacquemyn Y, Jochems L, Duiker E et al. Long-term renal function after HELLP syndrome. Gynecologic and obstetric investigation 2004;57(2):117-20
- [57] Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. American journal of obstetrics and gynecology 1999 Aug;181(2):389-95
- [58] Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. The New England journal of medicine 1999 Jun 3;340(22):1723-31 (full text)
- [59] Vesely SK, Li X, McMinn JR et al. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion 2004 Aug;44(8):1149-58
- [60] Mannucci PM, Canciani MT, Forza I et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. Blood 2001 Nov 1;98(9):2730-5
- [61] Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010 Dec;21(12):2180-7 (full text)
- [62] Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2010 May;21(5):859-67 (full text)
- [63] Doria A, Tincani A, Lockshin M et al. Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology (Oxford, England) 2008 Jun;47 Suppl 3:iii9-12
- [64] Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome during pregnancy and puerperium: maternal and fetal characteristics of 15 cases. Annals of the rheumatic diseases 2007 Jun;66(6):740-6
- [65] Sheffield JS Sepsis and septic shock in pregnancy. Critical care clinics 2004 Oct;20(4):651-60; viii
- [66] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2005 Mar 1;40(5):643-54 (full text)
- [67] Linee Guida Rene e Gravidanza - 2000
- [68] Lin K, Fajardo K, U.S. Preventive Services Task Force et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Annals of internal medicine 2008 Jul 1;149(1):W20-4
- [69] Smaill F, Vazquez JC Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2007 Apr 18;(2):CD000490
- [70] Guinto VT, De Guia B, Festin MR et al. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2010 Sep 8;(9):CD007855
- [71] Lockwood CJ 2011
- [72] Hooton TM - 2011
- [73] Stein GE Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomicin trometamine. The Annals of pharmacotherapy 1998 Feb;32(2):215-9

- [74] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2009 Jan;23(1):18-28
- [75] Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2009 Nov;163(11):978-85
- [76] Ben David S, Einarson T, Ben David Y et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundamental & clinical pharmacology* 1995;9(5):503-7
- [77] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine* 2000 Nov 30;343(22):1608-14 (full text)
- [78] Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American journal of epidemiology* 2001 May 15;153(10):961-8 (full text)
- [79] Urbina O, Ferrández O, Salas E et al. [Safety of nitrofurantoin in pregnancy]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* 2010 Jun-Jul;28(6):403
- [80] Smaill F Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2007 Jun;21(3):439-50
- [81] Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J et al. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Current opinion in obstetrics & gynecology 2010 Apr;22(2):95-9
- [82] Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995 Aug;173(2):590-6
- [83] Mittendorf R, Williams MA, Kass EH et al. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1992 Apr;14(4):927-32
- [84] Millar LK, Cox SM Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infectious disease clinics of North America* 1997 Mar;11(1):13-26
- [85] Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *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* 2009 May;22(5):423-7
- [86] Mittendorf R, Lain KY, Williams MA et al. Preeclampsia. A nested, case-control study of risk factors and their interactions. *The Journal of reproductive medicine* 1996 Jul;41(7):491-6
- [87] Millar L, DeBuque L, Leialoha C et al. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2000 Apr;95(4):601-4
- [88] McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL et al. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000 May;182(5):1076-9
- [89] Shelton SD, Boggess KA, Kirvan K et al. Urinary interleukin-8 with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2001 Apr;97(4):583-6
- [90] Honest H, Forbes CA, Durée KH et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009 Sep;13(43):1-627 (full text)
- [91] Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000;(2):CD000491
- [92] Estebanez A, Pascual R, Gil V et al. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2009 Dec;28(12):1457-64
- [93] Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 2009 Feb;113(2 Pt 1):339-45
- [94] Patterson TF, Andriole VT Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infectious disease clinics of North America* 1997 Sep;11(3):593-608
- [95] Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *International journal of antimicrobial agents* 2009 Nov;34(5):407-13
- [96] Akyar I [Antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. strains isolated from urinary tract infections in a private hospital]. *Mikrobiyoloji bulteni* 2008 Oct;42(4):713-5
- [97] Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of internal medicine* 2008 Sep 22;168(17):1897-902
- [98] ACOG educational bulletin. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Number 245, March 1998 (replaces no. 117, June 1988). American College of Obstetricians and Gynecologists. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 1998 Jun;61(3):299-308
- [99] Lenke RR, VanDorsten JP, Schiffrin BS et al. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *American journal of obstetrics and gynecology* 1983 Aug 15;146(8):953-7
- [100] Vazquez JC, Abalos E Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011 Jan 19;(1):CD002256
- [101] Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2005 Jan;105(1):18-23
- [102] Archabald KL, Friedman A, Raker CA et al. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009 Oct;201(4):406.e1-4
- [103] Hooton TM - 2011
- [104] McKay DB, Josephson MA, Armenti VT et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of*



Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons  
2005 Jul;5(7):1592-9

[105] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)  
Transplant Work Group KDIGO clinical practice guideline for the  
care of kidney transplant recipients. American journal of  
transplantation : official journal of the American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons  
2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155

[106] Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P et al. Canadian  
Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology

commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the  
care of kidney transplant recipients. American journal of kidney  
diseases : the official journal of the National Kidney Foundation  
2010 Aug;56(2):219-46

[107] EBPG Expert Group on Renal Transplantation European best  
practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term  
management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal  
transplant recipients. Nephrology, dialysis, transplantation : official  
publication of the European Dialysis and Transplant Association -  
European Renal Association 2002;17 Suppl 4:50-5