



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI AFFETTE DA PATOLOGIE CRONICHE PREESISTENTI

Manuela Wally Ossola
Clinica Ostetrico- Ginecologica
" L. Mangiagalli"
Fondazione IRCCS Policlinico
Milano



Milano, 23 giugno 2018



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI AFFETTE DA PATOLOGIA CRONICA PREESISTENTE

FARE , NON FARE , DEMANDARE ???



Patologie materne preesistenti

- Potenziali effetti sul feto (patologia, farmaci , prematurità iatrogena)
- Effetti della gravidanza sulla patologia
- Farmaci
- Quali controlli in gravidanza?
- Dove ? (multidisciplinarietà)
- Timing e modalità del parto



IN UN MONDO IDEALE

- ✓ adeguato counseling preconcezionale ,
possibilmente multidisciplinare
- ✓ stratificazione del rischio
- ✓ valutazione di possibilità correzione medica o chirurgica,
scelta dei farmaci più adeguati
- ✓ ottimizzare il timing concepimento





.....MA NEL MONDO REALE

- ✓ counseling preconcezionale non sempre eseguito
- ✓ stratificazione del rischio spesso eseguita a gravidanza già in corso
- ✓ trattamento farmacologico non sempre adeguato
- ✓

Patologie materne preesistenti

- Nefropatie
- Pat. ...
- Pat. ...
- Epil...
- ... autoim...
- ... respiratori...
- *E altro ancora.....*



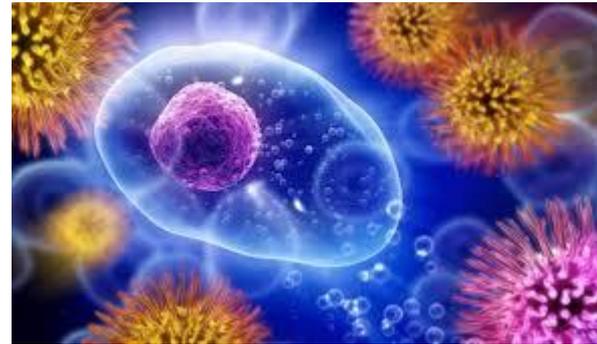


PATOLOGIE MATERNE “ PARADIGMATICHE ”

←
CARDIOPATIE



→
PATOLOGIE AUTOIMMUNI



1 gravida su 200 nei paesi "ricchi" ha una cardiopatia

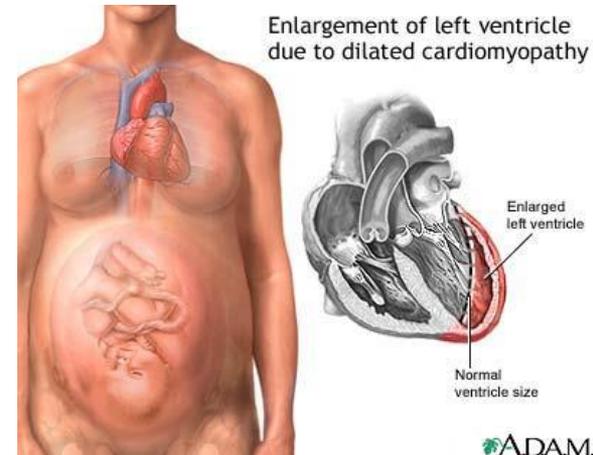


Cardiopatie reumatiche

Cardiopatie congenite



Prima causa indiretta di morte materna



CARDIOPATIE E GRAVIDANZA

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

- In passato rapporto 3:1 tra cardiopatie reumatiche e congenite
- Attualmente il rapporto si sta modificando per gli ottimi risultati cardiocirurgia nelle cardiopatie congenite
- Problema della ricomparsa delle cardiopatie reumatiche legato all'immigrazione
- Esiti cardiopatia ischemica , aritmie , devices





COUNSELLING PRECONCEZIONALE PER LA PAZIENTE CON PATOLOGIA CARDIACA

- ✓ stratificazione del rischio
 - rischio materno cardiaco
 - rischio materno ostetrico
 - rischio fetale e neonatale
- ✓ Effetti della gravidanza sulle condizioni cardiache , anche a lungo termine
- ✓ aspettativa di vita materna
- ✓ consulenza genetica
- ✓ variazioni del trattamento farmacologico
- ✓ ottimizzazione delle condizioni cardiovascolari
- ✓ adeguata pianificazione della gravidanza



COUNSELLING PRECONCEZIONALE PER LA PAZIENTE CON PATOLOGIA CARDIACA

✓ stratificazione del rischio

- rischio materno cardiaco
- rischio materno ostetrico
- rischio fetale e neonatale
- ✓ Effetti della gravidanza sulle condizioni cardiache , anche a lungo termine
- ✓ aspettativa di vita materna
- ✓ consulenza genetica
- ✓ variazioni del trattamento farmacologico
- ✓ ottimizzazione delle condizioni cardiovascolari
- ✓ adeguata pianificazione della gravidanza

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI OUTCOME CARDIOVASCOLARE AVVERSO IN PAZIENTI CON PATOLOGIA CARDIACA

CARPREG	Siu SC, 2001
ZAHARA	Drenthen W , 2010
WHO modified	ESC guidelines , 2011
CARPREG II	Silversides CK, 2018
ROPAC	In progress

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI OUTCOME CARDIOVASCOLARE AVVERSO IN PAZIENTI CON PATOLOGIA CARDIACA

CARPREG	Siu SC, 2001
ZAHARA	Drenthen W , 2010
<u>WHO modified</u>	<u>ESC guidelines , 2011</u>
CARPREG II	Silversides CK, 2018
ROPAC	In progress

CLASSIFICAZIONE WHO MODIFICATA



European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197
doi:10.1093/eurheartj/ehr218

ESC GUIDELINES



ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy

The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM)

CLASSIFICAZIONE WHO MODIFICATA

CLASSE DI RISCHIO	RISCHIO DELLA GRAVIDANZA
I	Non aumento del rischio della mortalità materna ; nessun/ lieve aumento del rischio di morbilità
II	Lieve aumento del rischio di mortalità materna o moderato rischio di morbilità
III	Significativo aumento del rischio di mortalità materna o severa morbilità . Richiesto counseling in centri di III livello
IV	Rischio di mortalità o severa morbilità estremamente alto . Gravidanza controindicata



CLASSIFICAZIONE WHO MODIFICATA

WHO I (nessun/ lieve aumento del rischio di morbilità)

Stenosi polmonare lieve

Pervietà dotto di Botallo lieve

Prolasso valvolare mitralico

**Lesioni semplici riparate con successo (DIA ,
DIV, PDA , RPVA)**

WHO II (lieve aumento del rischio di mortalità materna , moderato aumento del rischio di morbilità)

DIA e DIV non operati

TOF operata



CLASSIFICAZIONE WHO MODIFICATA

**WHO III (significativo aumento del rischio di mortalità
materna o severa morbidità)**

Protesi valvolare meccanica

Ventricolo destro sistemico

Fontan

Cardiopatie cianogene non corrette

Altre cardiopatie complesse

Marfan con Ao 40-45 mm

Aorta Bicuspide con Ao 40-45 mm



CLASSIFICAZIONE WHO MODIFICATA

WHO IV (gravidanza controindicata)

Ipertensione polmonare

Disfunzione ventricolare sistemica severa

Stenosi mitrale severa

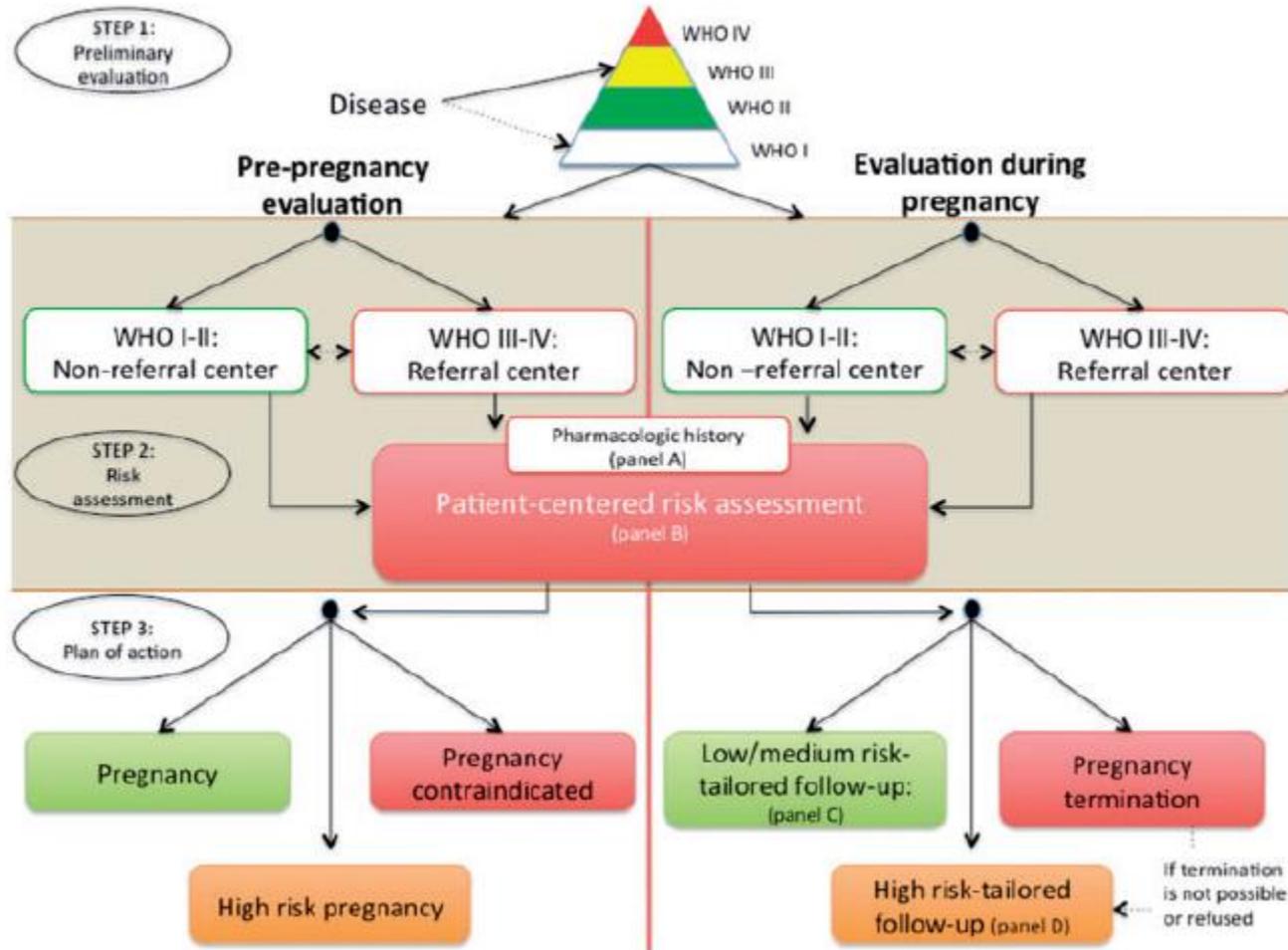
Stenosi aortica severa, sintomatica

Dilatazione aortica > 50 mm in aorta bicuspidi

Marfan con dilatazione aortica > 45

Coartazione aortica severa

CLASSIFICAZIONE WHO : MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA



FARE , NON FARE , DEMANDARE



CARDIOPATIA : MANAGEMENT DELLA GRAVIDANZA

**STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO : se possibile prima
dell'inizio della gravidanza**

**Le donne ad alto rischio WHO devono essere seguite da team
multidisciplinari in centri specializzati**

Prima valutazione cardiologica almeno entro la fine del I trimestre

Individualizzazione dell'assistenza , del follow up e delle modalità del parto

Anticipazione del parto e taglio cesareo nelle classi di rischio avanzato

FARE , NON FARE , DEMANDARE



PREVALENZA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNITARIE

Ratio femmina/maschio

Lupus eritematoso sistemico **9 : 1**

Sindrome di Sjogren **9 : 1**

Artrite reumatoide **4 : 1**

Sclerodermia **3 : 1**



Secular trends of pregnancies in women with inflammatory connective tissue disease

MARIANNE WALLENIUS^{1,2}, KJELL Å. SALVESEN^{3,4}, ANNE K. DALTVEIT^{5,6} & JOHAN F. SKOMSVOLL¹

¹National Advisory Unit on Pregnancy and Rheumatic Diseases, Department of Rheumatology, Trondheim University Hospital, Trondheim, ²Department of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, ³National Center for Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Trondheim University Hospital, Trondheim, ⁴Department of Laboratory Medicine, Women's and Child Health, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, ⁵Department of Global Public Health and Primary Health Care, University of Bergen, Bergen, and ⁶Medical Birth Registry of Norway, Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Bergen, Norway

Incremento del numero di nascite da donne con patologie reumatiche

Table 1. Characteristics of women with connective tissue disease and reference women, Norway 1967–2009.

Year of delivery	Group	Total	Parity at delivery (SD)	Gestational age (days) mean (SD)	Smoking at time of conception (%)
1967–1979	CTD	33	28.9 ^a (6.1)	271.7 ^a (20.4)	n.a.
	Ref	773563	26.2 (5.3)	281.5 (15.8)	n.a.
1980–1989	CTD	96	28.6 ^a (4.4)	267.0 ^a (28.6)	n.a.
	Ref	517621	27.3 (5.0)	281.3 (15.6)	n.a.
1990–1999	CTD	302	30.3 ^a (4.9)	269.7 ^a (25.8)	n.a.
	Ref	581627	28.7 (5.0)	280.3 (15.6)	n.a.
2000–2009	CTD	420	32.1 ^a (4.8)	271.0 ^a (21.0)	13.7 ^a
	Ref	564299	30.0 (5.1)	278.4 (14.1)	19.4

^aSignificant difference between CTD women and reference women. n.a., not applicable; Ref, reference subjects, SD, standard deviation.

LE PATOLOGIE AUTOIMMUNI :IL COUNSELLING PRECONCEZIONALE e la STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

• FATTORI DI RISCHIO GENERALI

- ✓ Età!
- ✓ Ipertensione arteriosa
- ✓ Diabete
- ✓ Obesità / BMI
- ✓ Fumo ,alcool
- ✓ Patologie tiroidee

• FATTORI CORRELATI ALLA MALATTIA REUMATICA

- ✓ Malattia attiva nei 6-12 mesi pre- concepimento
- ✓ Malattia attiva a livello renale , cardiaco , neurologico etc
- ✓ Danno d'organo moderato – severo
- ✓ Pregressi eventi trombotici
- ✓ Pregresse perdite gravidiche e complicanze ostetriche

IL COUNSELLING PRECONCEZIONALE e la STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO



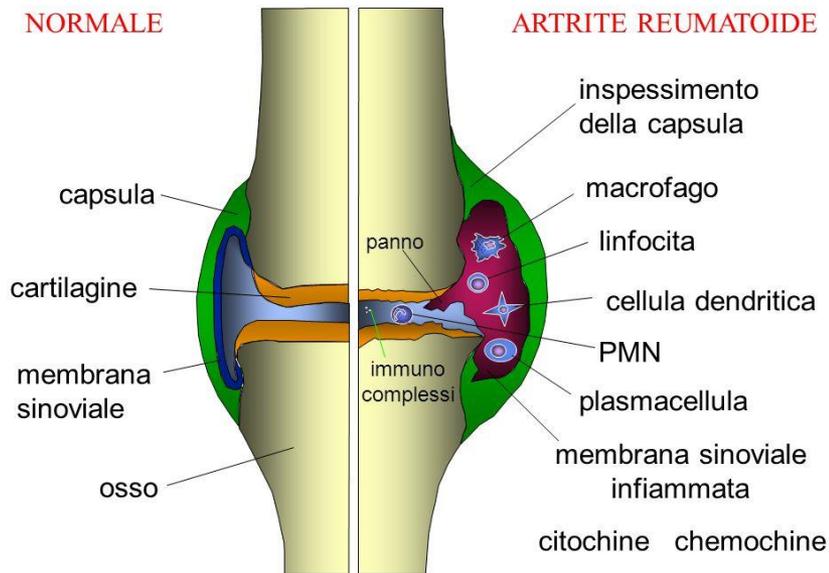
- FATTORI CORRELATI ALLA MALATTIA REUMATICA
- ✓ Positività per anti-Ro/SSA e anti-La/SSB
- ✓ Profilo per aPL (LAC, ACA, anti- β 2 GPI)
- ✓ Sierologia specifica per attività di malattia nel LES (C3-C4 , anticorpi anti-ds DNA)

LE DOMANDE A CUI DOBBIAMO RISPONDERE



- ✓ avro' difficoltà ad avere gravidanze ?
- ✓ quando posso pensare a programmare una gravidanza?
- ✓ Le condizioni della mia patologia potranno peggiorare con la gravidanza , la mia malattia potrà nuocere alla gravidanza ?
- ✓ dovro' sospendere l'assunzione dei farmaci ?
- ✓ quali controlli dovrò fare in gravidanza ?

ARTRITE REUMATOIDE



✓ attualmente è stata quasi del tutto smentita l'osservazione di un miglioramento dell'AR in gravidanza

✓ dati di Hench , 1938

Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study

YAËL A. DE MAN, RADBOUD J. E. M. DOLHAIN, FLEUR E. VAN DE GEIJN, STEN P. WILLEMSSEN, AND JOHANNA M. W. HAZES

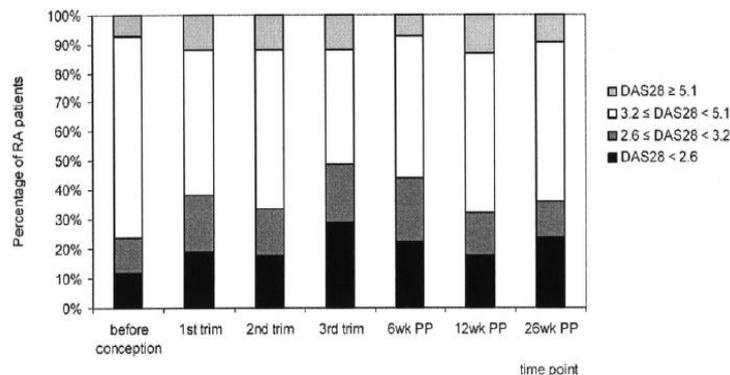


Figure 2. The percentages of patients grouped, according to Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) during pregnancy and postpartum, into remission (DAS28 < 2.6), low disease activity (DAS28 2.6–3.2), moderate disease activity (DAS28 3.2–5.1), and high disease activity (DAS28 > 5.1). RA = rheumatoid arthritis; trim = trimester; wk = weeks; PP = postpartum.

PARA study : studio nazionale prospettico Paesi Bassi ; 2002 -2006 ; 84 pz con RA

- ✓ le pz raggiungono una remissione durante la gravidanza e peggiorano in puerperio , ma meno frequentemente rispetto a quanto descritto in passato
- ✓ le pz con patologia attiva e negative per ACPA e FR sono quelle con maggiori probabilità di miglioramento

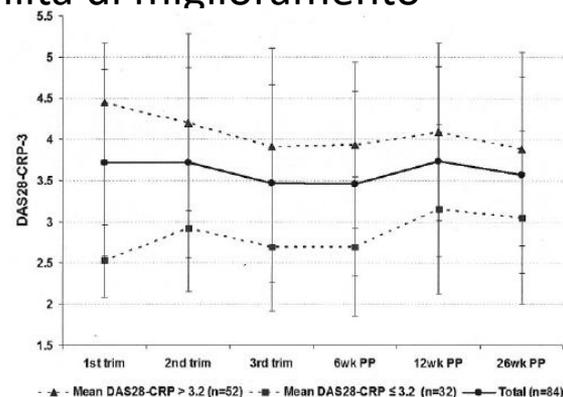
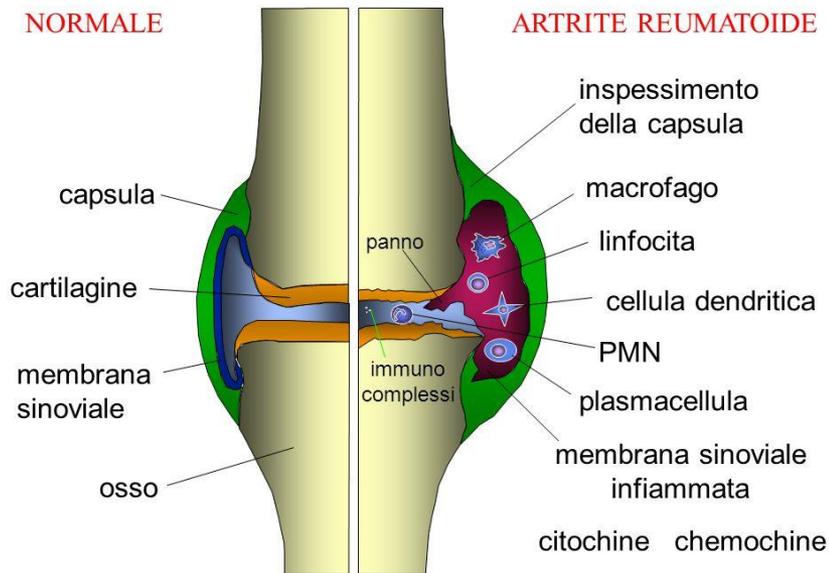


Figure 3. Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) measured with swollen joint count, tender joint count, and C-reactive protein level (DAS28-CRP-3) during and after pregnancy presented as means and 95% confidence intervals. Trim = trimester; wk = weeks; PP = postpartum.

ARTRITE REUMATOIDE : outcome ostetrico



RISCHI RELATIVI per outcome

ostetrico sfavorevole :

- ✓ PIH /PE : possibile ; OR 2.2
- ✓ Parto pretermine :aumentato;
OR 1.78
- ✓ SGA : aumentato ; OR 1.47
- ✓ TC : aumentato
- ✓ Morte fetale : no correlazione

OBSTETRICS

A national study of the complications of lupus in pregnancy

Megan E. B. Clowse, MD, MPH; Margaret Jamison, PhD; Evan Myers, MD, MPH; Andra H. James, MD, MPH

TABLE 3
Pregnancy complications in SLE pregnancies

Pregnancy complication	Percentage of SLE deliveries with the complication	Percentage of non-SLE deliveries with the complication	OR	95% CI	P value
Cesarean section	36.6%	25.0%	1.7	1.6-1.9	< .001
Preterm labor ^a	20.8%	8.1%	2.4	2.1-2.6	< .001
Intrauterine (fetal) growth restriction	5.6%	1.5%	2.6	2.2-3.1	< .001
Preeclampsia	22.5%	7.6%	3.0	2.7-3.3	< .001
Eclampsia	0.5%	0.09%	4.4	2.7-7.2	< .001

CI, confidence interval; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus.

^a Preterm labor indicates women admitted for preterm labor but is not an accurate proxy for preterm birth.

Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008.

OBSTETRICS

A national study of the complications of lupus in pregnancy

Megan E. B. Clowse, MD, MPH; Margaret Jamison, Ph

TABLE 3
Pregnancy complications in SLE pregnancies

Pregnancy complication	Percentage of SLE deliveries with the complication	Percentage of non-SLE deliveries with the complication	OR
Cesarean section	36.6%	25.0%	1.7
Preterm labor ^a	20.8%	8.1%	2.4
Intrauterine (fetal) growth restriction	5.6%	1.5%	2.6
Preeclampsia	22.5%	7.6%	3.0
Eclampsia	0.5%	0.09%	4.4

CI, confidence interval; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus.

^a Preterm labor indicates women admitted for preterm labor but is not an accurate proxy for Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet GynecolTABLE 4
Medical complications in SLE pregnancies

Medical complication	Percentage of SLE pregnancies with the complication	Percentage of non-SLE pregnancies with the complication	OR	95% CI	P value
Thrombotic complications					
Stroke	0.32%	0.03%	6.5	2.8-10.3	<.001
Pulmonary Embolus	0.4%	0.04%	5.5	2.8-10.8	<.001
DVT	1.0%	0.01%	7.9	5.0-12.6	<.001
Infectious complications					
Sepsis	0.5%	0.1%	3.5	2.0-6.0	<.001
Pneumonia	1.7%	0.2%	4.3	3.1-5.9	<.001
Hematologic complications					
Transfusion	2.7%	0.5%	3.6	2.8-4.2	<.001
Postpartum hemorrhage	4.5%	3.3%	1.2	1.0-1.5	.01
Antepartum bleeding	2.0%	0.4%	1.8	1.3-2.4	<.001
Anemia at delivery	12.6%	6.8%	1.9	1.7-2.2	<.001
Thrombocytopenia	4.3%	0.4%	8.3	6.8-10.1	<.001

CI, confidence interval; DVT, deep venous thrombosis; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus.

Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008.

Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus

A Cohort Study

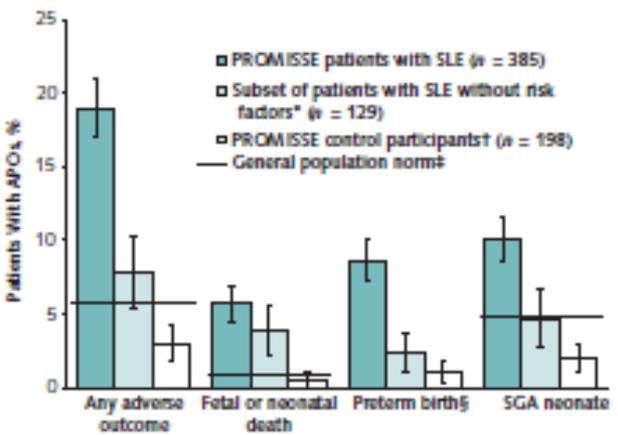
Jill P. Buyon, MD; Mimi Y. Kim, ScD; Marta M. Guerra, MS; Carl A. Laskin, MD; Michelle Petri, MD, MPH; Michael D. Lockshin, MD; Lisa Sammaritano, MD; D. Ware Branch, MD; T. Flint Porter, MD, MPH; Allan Sawitzko, MD; Joan T. Merrill, MD; Mary D. Stephenson, MD, MS; Elisabeth Cohn, BA; Lamyra Garabet, MD; and Jane E. Salmon, MD

STUDIO PROMISSE
 385 PAZ LES
 (escluse :≤ 12 wks, segni di insufficienza renale o terapia con prednisone > 20 mg/die)



Adverse pregnancy outcomes
 APOs
 Perdita fetale > 12 wks o MEU
 Parto < 36 wk per PE o insuff. placentare
 Neonato SGA

Figure. Frequency of APOs in patients and healthy control participants.



APOs:
 19% gravidanze
 Perdita fetale nel 4%
 Parto < 36 wks 9%
 SGA 10%
 FLARE : 2.5% nel II trim e 3% nel III trim

Malattie autoimmuni in gravidanza

Les : cosa e' cambiato

- Modalita' di controllo in gravidanza
- Terapia
- Diagnosi e terapia della sindrome da antifosfolipidi (30 %)
- Concepimento in fase inattiva della malattia

Consulenza pregravidica

- Valutazione attività della malattia: consigliare il concepimento dopo 6 mesi di remissione
- Valutazione terapia in atto: consigliare il concepimento nel momento in cui la paziente non sta assumendo farmaci citotossici o antiinfiammatori non steroidei
- Esami ematochimici per valutare la presenza di: anemia, trombocitopenia, funzionalità renale, es urine, presenza di Anticorpi Anticardiolipina, ANA, anti dsDNA, ENA, anti-RO
- Consulenza sulle complicanze ostetriche: rischio di perdita fetale, parto prematuro, sviluppo di preeclampsia, IUGR, lupus neonatale.

Effetti della gravidanza sul LES

Se remissione completa di malattia da almeno 6 mesi dal concepimento: la malattia si aggrava in circa 1/3 dei casi (flare lieve), ma dopo il parto vi è quasi sempre il ripristino delle condizioni pregravidiche.

(Hayslett, 1988)

Nelle donne con LES in attività a breve distanza dal concepimento o nelle quali la malattia si presenta per la prima volta in gravidanza si può verificare:

- nel 10% dei casi un miglioramento della malattia
- nel 50% dei casi un peggioramento (con differente coinvolgimento di organi: più comune il coinvolgimento di rene e sistema ematologico)
- nel 40% dei casi le condizioni rimangono stazionarie.

(Petri, 1991; Ruiz-Irastorza, 1996; Hayslett, 1991)

Gestione della paziente gravida con LES

- Visite periodiche ogni 2-4 sett : ginecologo e reumatologo
- Esami ematochimici periodici con indici di attività di malattia .
- Ecografia ostetrica con valutazione della biometria e benessere fetale ogni 4-6 sett.
- Valutazioni più frequenti in caso di flare, ipertensione, proteinuria, IUGR, S. Ab anticardiolipina, Ab anti Ro/SSA e anti La/SSB

LUPUS NEONATALE (NL)

- Anti-Ro/SSA o La/SSB presenti nel 60% LES
- Solo 1-2% dei neonati manifestano NL
- ✓ *manifestazioni cutanee, epatiche , ematologiche , neurologiche*
- ✓ CARDIACHE :blocco AV congenito: rischio basso ; rischio di ricorrenza 12%
 - *- dati discordanti su efficacia di steroidi fluorurati*
 - dati sperimentali su terapia combinata con steroidi fluorurati, IVIG, e plasmaferesi*
 - efficacia di profilassi con idrossiclorochina nel ridurre il rischio di recidiva*

SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

TROMBOSI VASCOLARI

e/o

COMPLICANZE OSTETRICHE

- ✓ Una o più morti intrauterine inspiegate di feti morfologicamente normali alla/oltre la 10^a settimana gestazionale;
- ✓ Una o più nascite pre-termine prima della 34^a settimana gestazionale, dovute a insorgenza di pre-eclampsia, eclampsia o insufficienza utero-placentare;
- ✓ Tre o più aborti spontanei consecutivi prima della 10^a settimana gestazionale, avendo escluso cause anatomiche, ormonali o cromosomiche materne o paterne.

+

Anticorpi aCL IgG/IgM
> 40 GPL/MPL

e/o

Anticorpi anti- β_2 GPI IgG/IgM
> 99^o percentile

e/o

Lupus Anticoagulant

Confermati in almeno due occasioni a 12 settimane di distanza.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è caratterizzata da un **ALTO RISCHIO** di complicanze ostetriche:

Studio prospettico multicentrico 590 gravide con APL: 1580 gravidanze

- Aborti ricorrenti del I trimestre (35.4%)
- MEU del II-III trimestre (16.9%)
- Pre-eclampsia severa (9.5%)
- Parto prematuro (10.6%)
- Eclampsia (4.4%)
- Distacco di placenta (2.2%)

- SOLO IL 30% ha una gravidanza fisiologica

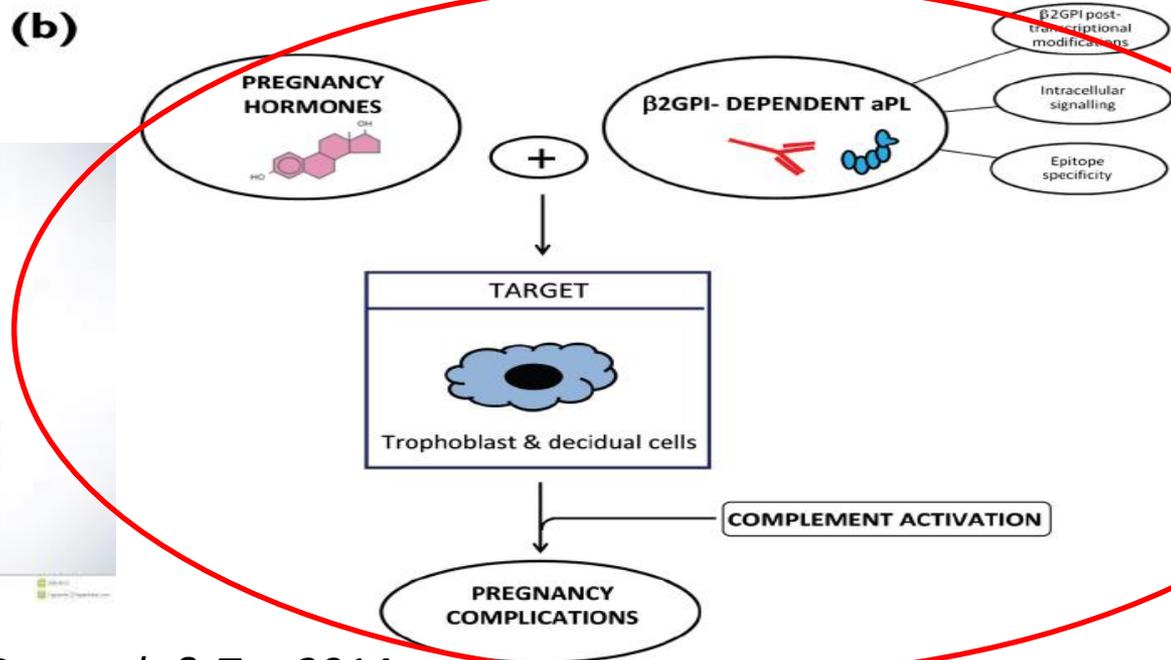
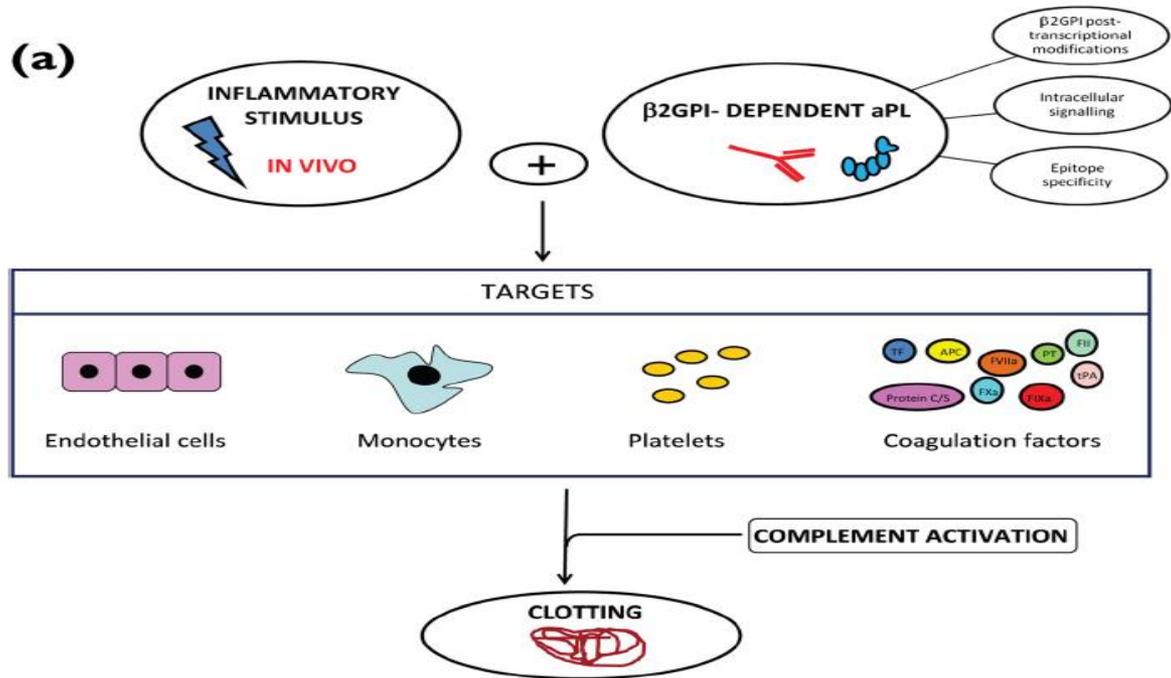


Cervera, 2002



APS : FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI

- Triplice positività per APL
- LLAC positivo
- Alto titolo anticorpale
- Isotipo anticorpale IgG
- Ipocomplementemia
- Piastrinopenia
- Malattia autoimmune clinica associata





GINECOLOGO + IMMUNOREUMATOLOGO



CONTROLLI SERIATI

- ✓ clinici
- ✓ ematochimici
- ✓ ecografici e dopplerflussimetrici

BENESSERE MATERNO

BENESSERE FETALE

FARE , NON FARE , DEMANDARE



INDICAZIONI A CONTROLLI IN AMBULATORIO PATOLOGIA DELLA GAVIDANZA II LIVELLO

	APDG	Consulenza e ripresa in carico successiva
CARDIOPATIE	√	
NEFROPATIE , IPERTENSIONE PRECONC	√	
AUTOIMMUNI	√	
NEUROLOGICHE , NEUROCHIR	√	
DIABETE	√	
ONCOLOGICHE	√	
EMATOLOGICHE MAGG	√	
TIREOPATIE		√
TROMBOFILIA		√