



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

LES e GRAVIDANZA HELLP

Dott.ssa Ermelina Duro



LES e GRAVIDANZA

- Alta incidenza in età fertile
- Impatto negativo della gravidanza sul LES
- Impatto negativo del LES sull'esito della gravidanza



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

- Malattia ad eziologia sconosciuta caratterizzata da una compromissione del sistema immunitario ed un interessamento diffuso del connettivo

- Andamento evolutivo caratterizzato da remissioni e riacutizzazioni



EPIDEMIOLOGIA

Incidenza:

- 4,8-7,4/100.000 abitanti all'anno
- Picco tra i 25 - 40 anni → l'età fertile
- Più alta nella popolazione afro-caraibica ed asiatica rispetto alla popolazione caucasica

Prevalenza:

- 28-50/100.000 abitanti

Rapporto F/M: 9/1



MANIFESTAZIONI CLINICHE

Quadro clinico estremamente polimorfo

- **Sintomi costituzionali:** astenia, anoressia e calo ponderale, febbre non infettiva
- **Manifestazioni articolari:** artrite, mialgie, astenia muscolare
- **Manifestazioni dermatologiche:** fotosensibilità, rash, alopecia, vasculite, fenomeno di Raynaud
- **Manifestazioni ematologiche:** leucopenia, anemia, piastrinopenia
- **Manifestazioni renali:** glomerulonefrite
- **Sierositi:** pleurite, pericardite, peritonite
- **Manifestazioni neurologiche e psichiatriche**

Le manifestazioni più frequenti sono l'artrite, il rash malare, le sierositi e la glomerulonefrite

Il coinvolgimento renale e del SNC sono indice di mortalità e morbilità aumentate



ALTERAZIONI BIOUMORALI

- VES e PCR ↑
- IgG ↑
- Complemento (totale e frazioni C3 e C4) ↓
- **Auto-anticorpi :**
 - anticorpi anti-nucleo (ANA) e in particolare anti-ds-DNA → 95% delle pazienti
 - anticorpi anti antigene nucleare estraibile (ENA): anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB
 - antifosfolipidi (aPL): LAC, beta2-GPI, aCL → 30% delle pazienti



CRITERI DIAGNOSTICI – SLICC 2012

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

Clinical Criteria

1. Acute Cutaneous Lupus*
2. Chronic Cutaneous Lupus*
3. Oral or nasal ulcers *
4. Non-scarring alopecia
5. Arthritis *
6. Serositis *
7. Renal *
8. Neurologic *
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia *
11. Thrombocytopenia (<100,000/mm³)

Immunologic Criteria

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid Ab *
5. Low complement (C3, C4, CH50)
6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

* See notes for criteria details



TERAPIA

La terapia di scelta è rappresentata dall'uso dei **corticosteroidi**:

- Prednisone
- Metilprednisolone

In aggiunta, per artrite e per le manifestazioni cutanee, uso di **antimalarici di sintesi**:

- Idrossiclorochina

Immunosoppressori sono riservati a forme severe di nefrite o di vasculite

- Ciclofosfamide
- Ciclosporina
- Azathioprina
- Methotrexate
- Micofenolato mofetil

Nuovi **farmaci biologici** utilizzati per evitare gli effetti a lungo termine dei glucocorticoidi e per il trattamento dei pazienti non responders



LES ← GRAVIDANZA



LES ← GRAVIDANZA

Fisiopatologia delle riacutizzazioni

Gravidanza:

- ↑ estrogeni
- ↑ prolattina (ormone pro-infiammatorio)
- Shift Th1 → Th2 della risposta immunitaria (con prevalenza dell'immunità umorale)

Puerperio:

- ↓ steroidi
- ↑ prolattina (ormone pro-infiammatorio)

[Doria A. et al. Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jun;1069:247-56]



RIACUTIZZAZIONI IN GRAVIDANZA E PUERPERIO

Study	N. Pr	Controls	Flare rate
Lockshin (1984)	33	Matched non pregnant SLE	=
Mintz (1986)	92	Matched non pregnant SLE	=
Petri (1991)	40	Matched non pregnant SLE and post pregn. course	↑
Wong (1991)	29	Matched non pregnant SLE	↑
Urowitz (1993)	79	Matched non pregnant SLE	=
Ruiz-Irastorza (1996)	78	Matched non pregnant SLE and post pregn. course	↑
Tandon (2004)	78	Matched non pregnant SLE	=



LES ← GRAVIDANZA

Riacutizzazione del LES

- Incidenza variabile tra 35-75% nelle diverse casistiche
 - 40-50% riacutizzazioni lievi
 - 15-30% riacutizzazioni moderate/severe
- Sono più frequenti nel II-III trimestre e in puerperio
- Dermatologiche > articolari > renali > ematologiche



LES ← GRAVIDANZA

Riacutizzazioni renali del LES

- 20-30% delle pazienti con impegno renale
- Forme più gravi con **prognosi peggiore**
- **DD difficile tra riacutizzazione renale e preeclampsia** (proteinuria e ipertensione)

Markers	Pre-eclampsia	Flare Nephritico
C3, C4	Normale o elevato	Spesso basso
Anti-DNA Ab	Normale o stabile	Elevato
Piastrine	Spesso basse	Normali o basse
AST-ALT	Spesso alte	Normali
Uricemia	Elevata	Spesso normale
Sedimento urinario	Non attivo	Attivo
Proteinuria	Rapido ↓ dopo parto	Persistenza dopo parto



LES ← GRAVIDANZA

Fattori di rischio per la riacutizzazione del LES

- LES attivo nei 6 mesi prima del concepimento
- Impegno renale
- Brusca sospensione della terapia

[Cortes-Hernandez J et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. Rheumatology. 2002;41:643-50.]



LES → GRAVIDANZA



LES → GRAVIDANZA

Complicanze Materne

- Ipertensione gestazionale
- Preeclampsia/Eclampsia
- Trombosi venosa profonda
- Embolia polmonare
- Morte materna

A national study of the complications of lupus pregnancy

Clowse MEB et al AJOG 2008

13,555 SLE vs non SLE women (16.7 million admissions)

From NIS database (20% of US hospitalizations) years 2000-2003

Complication	SLE delivery	Non SLE	OR
Preeclampsia	22.5%	7.6%	3.0
Stroke	0.32%	0.03%	6.5
Deep vein thrombosis	1.0%	0.01%	7.9
Pulmonary embolus	0.4%	0.01%	5.5
Pneumonia	1.7%	0.2%	4.3
Maternal Death	0.32%	0.01%	17.8



LES → GRAVIDANZA

Complicanze ostetriche e fetali

- Aborto spontaneo (6-35%)
- MEU (0-22%)
- Parto pretermine spontaneo o iatrogeno (17-49%)
- IUGR (10-16%)



LES → GRAVIDANZA

Aborto spontaneo e MEU: fattori prognostici negativi

- Anamnesi positiva per pregressi aborti o MEU
- Positività per aPL
- Fase attiva del LES nei 6 mesi precedenti al concepimento
- Riattivazione del LES in gravidanza
- Impegno renale
- Positività per ab anti-dsDNA

[Clowse ME, Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet. Gynecol.* 107(2 Pt 1), 293–299 (2006)]



LES → GRAVIDANZA

Lupus neonatale

- Neonati di madri con **positività per ab anti-Ro/SSA ed anti-La/SSB** possono presentare lesioni cutanee, alterazioni ematologiche ed epatiche reversibili, e occasionalmente blocco cardiaco congenito (BAV completo) dovuti al passaggio transplacentare di questi anticorpi (**IgG**)
- BAV completo
 - Rischio del 2-5%
 - Se precedente figlio con BAV → rischio 33%



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza in pazienti con LES necessita di un **controllo intensivo da parte di un team multidisciplinare** (ginecologo-reumatologo-pediatra) in centri di III livello



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Consulenza pre-concezionale

- Informare la paziente circa i rischi materni e fetali
- Individuare condizioni che sconsiglino la gravidanza
- Individuare condizioni a maggior rischio
- Programmare la gravidanza dopo una fase di remissione di almeno 6 mesi
- Impostare una terapia ottimale per ottenere/mantenere la remissione minimizzando i rischi per il feto



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

La gravidanza è sconsigliata:

- Grave riacutizzazione della malattia negli ultimi 6 mesi
- Iperensione polmonare severa
- Scompenso cardiaco congestizio
- Insufficienza renale cronica
- Storia di preeclampsia/HELLP nonostante la terapia con ASA/eparina
- Storia di ictus negli ultimi 6 mesi

[Ruiz-Irastorza G, et al. Managing lupus patients during pregnancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:575-82



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Condizioni a maggior rischio:

- Impegno viscerale (renale)
- Storia ostetrica sfavorevole
- Malattia in fase attiva
- Positività anticorpale per:
 - aPL (aCL, β 2GPI, LAC) → marker di rischio fetale e di preeclampsia
 - Ab antiSSA/SSB → lupus neonatale (BAV)
 - Ab anti-dsDNA → marker di attività nefropatica

[Witter FR. Management of the high-risk lupus pregnant patient. Rheum Dis Clin N Am. 2007;33:253-65]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Farmaci da sospendere in gravidanza (3-6 mesi prima del concepimento)

- Metotrexate
- Ciclofosfamide
- Micofenolato mofetil

Teratogeni

- Farmaci biologici → non ci sono dati sull'utilizzo in gravidanza

[Meyer J. Making pregnancy safer for patients with LES. JBS 2004; 71(3): 178-82]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Farmaci con rischi < benefici in gravidanza

- Corticosteroidi (prednisone e metilprednisone)
- Idrossiclorochina *
- Azathioprina
- Ciclosporina

* L'interruzione brusca dell'idrossiclorochina sembra essere una delle cause principali delle riacutizzazioni della malattia in gravidanza

[Levy RA, *et al* Hydroxychloroquine (HCQ) in Lupus pregnancy: double-blind and placebo controlled study. *Lupus* 10(6), 401–404(2001)]



CONTRACCCEZIONE IN LES

Scelta del metodo contraccettivo

- Metodi di barriera
- IUD → aumentato rischio di PID in pazienti in terapia con immunosoppressori
- EP → - non evidenza di ↑ rischio di riacutizzazione
 - ↑ rischio tromboembolico soprattutto in pazienti con positività per aPL
- Contraccettivi progestinici → opzione valida in pazienti con positività per aPL o fattori di rischio tromboembolico

[Dunlop AL, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:S310-27]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Controlli in gravidanza

Alla prima visita e ogni trimestre

- Esame urine, proteinuria/24 h, clearance creatinina, sedimento urinario
- Ab anti-dsDNA, aCL/ β 2GPI/LAC, aSSA e aSSB (se positivi alla 1° visita)
- Complementemia (C3, C4)



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Controlli in gravidanza

Monitoraggio del benessere fetale

- NST e profilo biofisico fetale a partire dalla 34° sg in assenza di complicanze e fattori di rischio
- In presenza di complicanze o fattori di rischio NST, profilo biofisico fetale e flussimetria doppler dell'arteria ombelicale settimanali, dal momento in cui si presenta la complicanza e comunque a partire dalla 30°sg



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Flussimetria doppler delle arterie uterine

- Indicata a 20-22 sg e ripetuta a 28-32 sg in assenza di alterazioni
- In presenza di alterazioni va ripetuta a 24 sg

Miglior predittore dell'outcome tardivo della gravidanza: MEU, IUGR e preeclampsia

[Le Thi HD, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(3): 332-8]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Ecocardiogramma fetale in pazienti con ab antiSSA/antiSSB

- Ogni due settimane dalla 18 s.g. alla 28 s.g., per individuare precocemente segni di BAV ed eventualmente prevenirne la progressione (desametasone)
- In presenza di BAV completo occorre programmare il posizionamento di un pacemaker alla nascita

[Friedman DM. Et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR interval and Dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. Circulation. 2008;117 (4): 485-93]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Profilassi antitrombotica

Soggetti con a-PL:

- ASA a basse dosi risulta essere la terapia d'elezione
- ASA a basse dosi ed Eparina a dosi profilattiche in soggetti con precedenti perdite fetali

ASA a basse dosi consigliabile anche in Pazienti gravide con **LES senza a-PL**, e in particolare in quelle con **nefrite lupica**

L'aspirina riduce l'incidenza di pre-eclampsia del 17%, di perdita fetale del 14%, di ritardo di crescita del 10%

Cochrane review 2007

[Askie LM. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007 May 26;369(9575):1791-8]



MONITORAGGIO DELLA GRAVIDANZA

Puerperio

- ↑ rischio di riacutizzazione della malattia

Farmaci e allattamento

Controindicano l'allattamento:

- Azathioprina
- Ciclofosfamide
- Ciclosporina
- Micofenolato mofetile

Non controindicano l'allattamento:

- Corticosteroidi a basse dosi (<15-20 mg/die)
- Idrossiclorochina

Temprano KK, et al. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Semin Arthritis Rheum. 2005 Oct;35(2):112-21. Review.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Scuola di Specializzazione in Ginecologia ed Ostetricia - A.A. 2012 / 2013

CASO CLINICO



E. L. - 31 ANNI

- **Etnia africana**
- **PARA 0010 (1 IVG)**
- **Anamnesi Familiare** : ndp
- **Anamnesi Fisiologica** : **allergia a penicilline**, nega allergie ad altri farmaci, mai assunto E/P, mai fumato, alvo e diuresi regolari
- **Anamnesi patologica remota** :
 - Pregressa infezione malarica trattata in Nigeria;
 - MRGE da ernia iatale
 - 2006: **diagnosi di LES** con principale impegno articolare ed ematologico
 - 2007: **sdr. emorragica con piastrinopenia severa ed anemia autoimmune**
 - 2008: grave impegno articolare, mai in remissione completa nonostante la terapia
 - 04/2012: sospensione della terapia con Methotrexate ed Abatacept e prosecuzione della terapia con prednisone e idrossiclorochina, in previsione di una gravidanza, su indicazione del reumatologo curante
- **U.M. 06/05/12**, non viene rispettato il periodo minimo di wash out (3 mesi) dalla sospensione dei suddetti farmaci



E. L. - 31 ANNI

- **Ricovero (12 +3 s.g.) c/o la nostra Clinica** : quadro clinico di ematemesi, su MRGE, risoltosi dopo terapia con PPI
- **Ultrascreen** : basso rischio per T21 e T18
- **Eco I trimestre** : biometria corrispondente
- **Profilo anticorpale** (inizio gravidanza): positività per ANA (1:640), ab anti-SSA



E. L. - 31 ANNI

12/09/12 (18 + 4 s.g.) Ricovero presso Reumatologia

- **Diagnosi di ingresso:** *riacutizzazione articolare di LES, con quadro di severa poliartrite, febbre e grave anemizzazione*
- **Durante la degenza:**
 - 4 EC
 - *Emocolture ed urinocolture (negative)*
 - *Terapia con:*
 - Metilprednisolone 20 mg. 1fl e.v. in 100 ml di SF/la mattina
 - Ciclosporina 50 mg, cpr/sera
 - Idrossiclorochina 200 mg cpr: 1 cpr alternata a 2 cpr a giorni alterni
 - Perfalgan 1 g ev al bisogno
 - PPI



E. L. - 31 ANNI

17/09/12 (19 + 1 s.g.)

**Trasferimento presso la nostra clinica per
monitoraggio del benessere fetale e materno**



QUADRO CLINICO ALL'INGRESSO

- Iperpiressia
- Anemizzazione
- Tosse secca
- Quadro articolare in risoluzione
- Terapia all'ingresso:
 - Metilprednisolone 20 mg, fl ev in 100 ml di SF/la mattina
 - Ciclosporina 50 mg, cpr/sera
 - Idrossiclorochina 200 mg cpr: 1 cpr alternata a 2 cpr a giorni alterni
 - Perfalgan 1 g ev al bisogno
 - PPI
- Terapia antibiotica con Clindamicina (allergia alle penicilline)



DECORSO CLINICO

18/09/12

- **Iperpiressia (fino a 40°C) resistente agli antipiretici, tosse secca**
- **Consulenza infettivologica:**
 - sierologia per ricerca di legionella, clamidia, micoplasma, pneumococco, plasmodium malarie, HAV, HEV, EBV, leptospirosi, leishmaniosi, brucellosi, salmonellosi, Quantiferon e coltura dell'escreato per ricerca del BK, emocolture ed urinocolture seriate (picchi febbrili)
 - terapia antibiotica a largo spettro (allergia alle penicilline): Rocefin 2 gr ev + Zitromax 500 mg ev
- **Rx torace con schermazione:** "... versamento pleurico bilaterale ..."
- **Consulenza pneumologica:**
 - Polisierosite conseguente a collagenopatia;
 - Tosse sine materia legata alla polisierosite e al reflusso gastroesofaleo;
 - Aerosol terapia con ½ fl Clenil in 2 cc SF
- **Ecografia ostetrica (19 + 2 s.g):** BCF e MAF visualizzati, placenta posteriore, LA regolare, buon tono fetale



DECORSO CLINICO

19-23/09/12

- **Anemizzazione (Hb 70 g/l) e Iperpiressia (fino a 39 °C)**
- **2 EC (Hb 86 g/l)**
- **In attesa riultati sierologia e colturali**



DECORSO CLINICO

24/09/12

- **Anemizzazione (Hb 72 g/l) e Iperpiressia (fino a 39 °C)**
- **2 EC (Hb 83 g/l)**
- **Emocolture e urinocolture:** negative
- **Sierologia eseguita nei giorni precedenti:** negativa
- **Consulenza reumatologica:**
 - Esclusi quadri infettivi → terapia con 1 bolo / die di metilprednisolone 250 mg per 3 giorni, al mattino
- **Consulenza infettivologica:**
 - Iperpiressia verosimilmente non sostenuta da quadro infettivo ma legata a patologia di base → terapia con Meropenem 1 gr x 3 / die



DECORSO CLINICO

25-28/09/12

- **Anemizzazione (Hb 74 g/l) e Iperpiressia (fino a 39 ,4°C)**
- **3 EC(Hb 91 g/l)**
- **Ecografia ostetrica (20 + 6 s.g):** BCF e MAF visualizzati, emodinamica fetale regolare, placenta posteriore. LA regolare, buon tono fetale
- **Consulenza ematologica:**
 - Terapia per l'anemia emolitica autoimmune: Prednisone 80 mg/die (60 mg mattina+ 20 mg sera) e Azathioprina 100 mg (50 mg mattina+ 50 mg sera)



DECORSO CLINICO

29-30/09/12

- **Iperpiressia (fino a 40°C) e discrete condizioni generali**
- **Consulenza reumatologica:**
 - Terapia con Ig aspecifiche e.v. 400 mg/kg/die per 5 giorni (29/09/12-03/10/12)

01-02/10/12

- **Iperpiressia (fino a 38,6°C)**
- **Ecografia morfologica (21 + 1 s.g):** biometria fetale corrispondente, morfologia indagata nella norma, LA ai limiti inferiori, pp cefalica, placenta fundica
- **Consulenza infettivologica e reumatologica:**
 - Sospendere terapia antibiotica



DECORSO CLINICO

03-18/10/12

- **Apiretica e buone condizioni generali**

Si riduce progressivamente la terapia con Cortisone e Azathioprina

Si sospende la terapia con Cortisone e.v. e si intraprende terapia con Deltacortene 25 mg 1 cp / die



DECORSO CLINICO

19/10/12 (23+5 s.g.)

- **Condizioni cliniche stazionarie**
- **Apiretica da circa 2 settimane**
- **Esami bioumorali stabili**



DIMISSIONE

Terapia domiciliare:

- Deltacortene 25 mg, cpr: 1 cpr/die
- Idrossiclorochina 200 mg, cpr: 1 cpr alternata a 2 cpr a giorni alterni
- Azathioprina 50 mg, cpr: 2 cpr/die
- Paracetamolo 1 g, cpr: 1 cpr al bisogno (max 3g/die)
- Multivitaminico della gravidanza: 1 cpr/die
- Ferro, cpr: 1 cpr/die
- Ac. Folico, cpr: 1 cpr/die



FOLLOW-UP POST DIMISSIONE

- Controlli periodici presso l'ambulatorio di gravidanze a rischio
- Ecocardio fetale ogni 2 settimane fino alla 28° s.g. (positività antiRo/SSA)
- Controlli periodici presso gli ambulatori di reumatologia



ESITO DELLA GRAVIDANZA

- Taglio cesareo programmato a 36+2 sg
- Neonato vivo e vitale, sesso maschile, peso 2875, altezza 48 cm
- Puerperio: persiste artralgia alle piccole articolazioni senza riacutizzazioni
- Prosecuzione terapia con:
 - Deltacortene 5 mg, cpr: 2 cpr/die
 - Idrossiclorochina 200 mg, cpr: : 1 cpr alternata a 2 cpr a giorni alterni