



# GRAVIDANZA POST-TRAPIANTO: UN PROGETTO DA PIANIFICARE

**Alessandra Trubian, Gianluigi Zaza, Carlo Rugiu, Paola Tomei, Antonio Lupo**

Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

## Post-renal transplant pregnancy: a project to plan carefully

*Kidney transplant is the best treatment for end-stage renal disease (ESRD) as it improves the quality of life and reduces the mortality risk for most patients compared with maintenance dialysis. Additionally, evidence from the literature suggests that renal function, endocrine status and libido rapidly improve after kidney transplant, and one in 50 women of childbearing age become pregnant. Therefore, it seems clear that pregnancy after transplant is a great challenge for physicians involved in this field. The available information on pregnancy outcomes is largely derived from case reports and single-center series, which are unlikely to be representative. Moreover, poor results are less likely to be reported. Many of the reports on long-term outcome show the results of past medical, obstetric, and neonatal care, which may be very different from current practice. Attempts are being made to provide more up-to-date, representative data through national transplantation pregnancy registries. A great number of researchers worldwide have analyzed the biological and endocrinological machinery associated with this event. Additionally, several strategies have been introduced to avoid unplanned pregnancies and to minimize maternal and fetal complications in renal transplant recipients. It seems evident that the return to fertility soon after transplant is often associated with unplanned pregnancy, which can expose both mother and fetus to considerable risks. This underpins the necessity to recommend contraceptive counseling and start clinical follow-up in order to early identify possible pregnancy-related risk factors. In general, pregnancy should not be recommended within the first year after kidney transplant because the risk of acute rejection is greatest and immunosuppressive therapy the most aggressive. It should be planned when organ function and immunosuppressive therapy are stabilized and there is no sign of rejection, hypertension, or chronic infection. Additionally, renal transplant patients and their physicians together must try to identify the best timing, carry out pre-pregnancy screening, and delineate clinical follow-up and future pharmacological programs to minimize or avoid serious maternal and fetal complications. Finally, additional studies are needed to better understand the physiology associated with this condition, improve the pharmacological approach, and analyze the complex ethical and social implications of this important aspect of renal transplantation.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Pregnancy, Immunosuppression, Nephrology, Renal transplantation

### PAROLE CHIAVE:

Gravidanza, Immunosoppressori, Nefrologia, Trapianto renale

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Gianluigi Zaza  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata  
Piazzale A. Stefani 1  
37126 Verona  
e-mail: gianluigi.zaza@univr.it

## GRAVIDANZA E TRAPIANTO RENALE TRA PASSATO E FUTURO

Il trapianto renale è da considerarsi il trattamento di scelta per i pazienti affetti da uremia terminale poiché ne migliora significativamente il tasso di sopravvivenza (1, 2) e la qualità di vita (3). Il recupero del benessere psico-fisico globale di molti pazienti nel periodo post-trapianto si accompagna, rispetto al periodo dialitico, a un incremento delle potenzialità riproduttive. Pertanto, essendoci stato negli ultimi anni un costante aumento del numero totale di trapianti, non sorprende che vi sia stato, parallelamente, un incremento di gravidanze in donne portatrici di trapianto renale (4, 5).

Unitamente al progredire delle conoscenze, la gravidanza post-trapianto è stata oggetto di un'attenta valutazione da parte della comunità scientifica internazionale e degli ambienti medici multi-specialistici. Questa problematica, in realtà, sin dagli esordi dell'era trapiantologica, è stata largamente discussa e analizzata nelle sue componenti etiche, psicologiche e mediche. Vi è stata inoltre una costante e progressiva attenzione nell'ottimizzazione della gestione clinica e farmacologica di questa popolazione di pazienti, con il fine ultimo di ridurre significativamente le complicanze materno-fetali (6-11).

Già nel 1958, infatti, gli Autori del primo caso clinico riguardante una gravidanza decorsa con successo in una donna trapiantata di rene (12) (si trattava di trapianto da donatore vivente, gemella omozigote) sottolineavano che il buon esito della stessa era primariamente attribuibile al mancato utilizzo di farmaci immunosoppressori e, quindi, all'assenza di fattori tossici legati alla terapia. Pochi anni dopo, nel 1967, fu pubblicato, invece, il primo caso di gravidanza portata a termine con successo nonostante l'utilizzo della terapia immunosoppressiva (Azatioprina in associazione a corticosteroidi) (13). Da allora, si è assistito a un moltiplicarsi di segnalazioni riguardanti le gravidanze in pazienti trapiantate, mediante registri volontari (*National Transplant Pregnancy Registry* negli USA, *European Dialysis Transplant Association Registry*, *United Kingdom Renal Registry* e *Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (6)), studi retrospettivi effettuati in singoli centri e casi clinici (1, 5, 6, 14), sulla base dei quali sono state redatte le recenti Linee Guida internazionali (15).

Il Registro NTPR dal 1991 al 2006 ha registrato 1418 casi di gravidanza da 919 donne trapiantate d'organo; circa il 75% delle gravidanze nel post-trapianto ha raggiunto, senza complicanze, il secondo trimestre e, di queste, più del 95% è decorso senza alcuna complicanza (16); il registro del Regno Unito tra il 1994 e il 2001 ha registrato 193 gravidanze da 176 donne trapiantate, di cui 149 portate a termine con la nascita di neonati sani (14); il Registro australiano ha

riportato, invece, 577 gravidanze in 381 pazienti con 588 neonati sani (3).

In Italia sono state segnalate, nel periodo compreso tra il 1988 e il 2002, 217 gravidanze in trapiantate di rene, di cui l'80% portate a buon fine, con una mortalità perinatale del 5.1% (vs una mortalità perinatale di circa il 4 per 1000 nati vivi); tra le gravidanze non portate a termine, nel 52% dei casi vi è stato aborto spontaneo (17).

## ASPETTI BIOLOGICI E FERTILITÀ

Negli ultimi anni è stata intrapresa una serie di progetti di ricerca finalizzati allo studio dei fattori biologici ed endocrinologici responsabili del ripristino della capacità riproduttiva nel post-trapianto (18, 19). Una serie di evidenze suggerisce che, già entro i primi sei mesi post-trapianto, si assiste alla normalizzazione delle principali alterazioni endocrino-metaboliche (per esempio, elevati livelli di LH, FSH e Prolattina) presenti in fase uremica (20, 21) e a un ripristino di normali livelli ormonali che, riflettendosi sul *re-setting* dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, determinano un significativo miglioramento della fertilità (19, 22).

Vi è tuttavia una certa percentuale di pazienti, di poco superiore tuttavia a quella evidente nella popolazione generale, in cui permane una condizione di ipo- o infertilità post-trapianto (1, 18, 23-27). Le ragioni di questa mancata ripresa della normale capacità riproduttiva sono diverse: a) persistenza post-trapianto di disfunzioni ormonali e ovariche (oligo-ovulazione o anovulazione) secondarie ad alterazioni della fase luteinica del ciclo mestruale (18, 25), b) persistenza di alterazioni del tessuto endometriale (iperplasia endometriale, fibromi, poliposi) che si manifestano clinicamente con metrorragie e *spotting* intermestruale (21), c) "*premature ovarian failure*" (25), la cui eziologia va ricercata, per esempio, nella presenza di malattie autoimmuni (come *Lupus Eritematoso Sistemico*) e nell'utilizzo di terapia immunosoppressiva pre- (per esempio Ciclofosfamide) e post-trapianto (18) e d) ruolo negativo operato dalle comorbidità post-trapianto (alterazioni cardio-vascolari, diabete) (23, 27).

Non va inoltre dimenticato che anche nei soggetti di sesso maschile si assiste, nel periodo post-trapianto, al ripristino del normale bilancio ormonale compromesso nella fase di uremia (19, 20, 25, 28) e al recupero quasi totale, in tempi brevi, della fertilità (mediamente dopo 6-12 mesi) (19, 29). In alcuni casi, però, anche in questa popolazione, si può assistere al mancato recupero di una condizione di normale fertilità per la persistenza di gravi danni della spermatogenesi secondari alla malattia renale cronica (soprattutto se iniziata nel periodo puberale) (20)

e all'uso di terapie immunosoppressive pre- e post-trapianto (20, 25, 29). In particolare, è stato ampiamente descritto che gli inibitori di mTOR (Everolimus e Sirolimus), riducendo in modo reversibile i livelli di testosterone e aumentando quelli di ormone luteinizzante (LH), possono indurre uno stato di oligo-azoospermia (25, 30). Altri studi sperimentali, invece, suggeriscono che la Ciclosporina possa sovvertire, in maniera dose-dipendente, il tessuto testicolare, alterare il numero e la motilità degli spermatozoi, ridurre la qualità del liquido seminale e determinare apoptosi e necrosi delle cellule spermatogeniche (29).

### VALUTAZIONI CLINICHE, COUNSELING PRE-GRAVIDANZA E CONTRACCEZIONE

Gli Autori degli innumerevoli *report* presenti in letteratura e delle Linee Guida nazionali e internazionali in tema di "rene e gravidanza" sono concordi nello stabilire che la corretta informazione rappresenta un fattore estremamente importante al fine di evitare, nel post-trapianto, gravidanze complicate e danni materno-fetali. Infatti, è ampiamente descritto che le pazienti giovani in età riproduttiva affette da insufficienza renale cronica (IRC) in attesa di trapianto renale dovrebbero essere informate precocemente dell'aumentata possibilità di intraprendere una gravidanza nel post-trapianto; inoltre sarebbe opportuno effettuare, per quanto è possibile, all'interno degli accertamenti previsti dal protocollo di immissione in lista d'attesa, valutazioni cliniche relative anche all'ambito ginecologico, finalizzate a valutare, per esempio, le caratteristiche anatomiche (per esempio ecografie pelviche e ovariche, *pap test*) e l'assetto glico-metabolico (per valutare il metodo contraccettivo più indicato) e per programmare un attento *screening* infettivologico pre-trapianto effettuando, se possibile, eventuali vaccinazioni (anti-rosolia, anti-HBV) nel tempo di permanenza in lista d'attesa (5, 31). Inoltre, è opportuno, se possibile, pianificare già in lista d'attesa la futura terapia immunosoppressiva post-trapianto.

È indispensabile accertarsi che vi siano i presupposti necessari per affrontare una gravidanza in relativa sicurezza e nel rispetto del *timing* consigliato dalle Linee Guida (2, 15, 17, 25, 31). Tra questi è necessario che vi siano: a) funzione renale stabile con livelli di creatinemia <1.5 mg/dL e proteinuria assente o minima (<500 mg/24 h), b) buon controllo della pressione arteriosa, c) assenza di episodi di rigetto acuto nell'anno antecedente la gravidanza, d) assenza di infezioni in atto che possono essere trasmesse al feto, e) assenza di assunzione di farmaci teratogeni, f) assenza di dilatazione delle vie urinarie e g) terapia immunosoppressiva a dosaggi di mantenimento (Tab. I). In presenza

**TABELLA I - FATTORI DI SICUREZZA E DI RISCHIO ASSOCIATI ALLA GRAVIDANZA POST-TRAPIANTO RENALE**

#### Principali fattori di sicurezza

- Creatinemia <1.5 mg/dL
- Proteinuria assente o <500 mg/24 h
- Buon controllo dei parametri pressori (PA <130/80 mmHg)
- Assenza di episodi di rigetto acuto nell'anno antecedente la gravidanza
- Assenza di infezioni in atto che possono essere trasmesse al feto
- Non assunzione di farmaci teratogeni
- Assenza di alterazioni anatomiche delle vie urinarie (per esempio dilatazione)
- Adeguate tipologia e dosaggio delle terapie immunosoppressive

#### Principali fattori di rischio

- Alterazione della funzione renale (creatinemia >1.5 mg/dL e/o proteinuria > 500 mg/24 h)
- Età materna avanzata
- Episodi di rigetto acuto in tempi ravvicinati alla gravidanza
- Diabete mellito
- Scarsa *compliance* farmacologica
- Obesità
- Recenti variazioni dei livelli ematici di terapia immunosoppressiva

di uno o più fattori di rischio, invece, la gravidanza andrebbe sconsigliata o, almeno, rimandata a un momento più opportuno (6, 15, 32).

Vi è una percentuale significativa di pazienti portatrici di trapianto renale che, a causa dell'"inatteso" recupero della capacità riproduttiva (24, 27, 33) e della mancanza di adeguata contraccezione (33), va incontro a gravidanze non programmate; queste ultime, a differenza di quelle attentamente pianificate, possono presentare *outcome* peggiori proprio in quanto non precedute da interventi preventivi (27).

Pertanto, al fine di ridurre tale eventualità, è vivamente consigliato effettuare un *counseling* preconcezionale già nel periodo pre-trapianto, da parte dell'equipe medica del Centro Dialisi o dei referenti della Dialisi Peritoneale che hanno in cura la paziente e ne gestiscono l'immissione in lista d'attesa (4, 5, 7, 14, 23-25, 33) o, nell'immediato periodo post-trapianto, da parte dello specialista che ha in cura la paziente nel *follow-up* clinico. Tale colloquio deve sottolineare i rischi derivanti da una gravidanza non pianificata per la madre e le possibili ripercussioni cliniche sfavorevoli sul feto (5, 23, 25, 33).

Risulta, pertanto, importante pianificare con lo spe-

cialista di fiducia (nefrologo o trapiantologo che ha in cura la paziente nel *follow-up* post-trapianto) la migliore tipologia di contraccezione e definire i tempi di un'eventuale gravidanza.

Non vi è accordo sul metodo contraccettivo ideale nelle donne trapiantate di rene e, di conseguenza, la sua scelta deve tenere conto delle caratteristiche cliniche delle pazienti valutando, di volta in volta, il bilancio rischio/beneficio derivante dal suo utilizzo, i costi, la possibile *compliance* e, non ultimo, il reale desiderio della paziente di intraprendere una gravidanza. Si è concordi nel ritenere che i contraccettivi orali e i metodi di barriera, anche in associazione, debbano rappresentare la prima scelta, mentre i dispositivi intrauterini, sebbene recentemente rivalutati (34), sono sconsigliabili perché gravati da un aumentato rischio infettivo nelle donne immunodepresse (14, 15, 23). Non bisogna dimenticare che i contraccettivi ormonali (progestinici o estrogeno-progestinici, per via orale, intramuscolare o transdermica), caratterizzati generalmente da un buon livello di sicurezza ed efficacia, possono avere un'efficacia minore nelle trapiantate a causa di interferenze farmacologiche determinate da alcuni immunosoppressori (34, 35) e possono accompagnarsi a maggiori effetti collaterali rispetto alla popolazione non trapiantata (ipertensione, tromboembolismo). Se necessario, potrebbero essere indicati contraccettivi ormonali caratterizzati da bassi dosaggi di progestinici (34).

I metodi di barriera presentano diversi vantaggi: consentono alla paziente di evitare l'assunzione di ulteriori farmaci e non interferiscono con le vie metaboliche degli immunosoppressori (34).

Per donne di età avanzata o non interessate alla gravidanza è possibile effettuare, se non sono presenti controindicazioni, la legatura tubarica (25).

## TIMING E GRAVIDANZA POST-TRAPIANTO

È ormai largamente dimostrato che le donne trapiantate presentano un rischio maggiore di complicanze rispetto alla popolazione normale di controllo (8, 14, 15, 32) e, di conseguenza, necessitano di un monitoraggio clinico serrato e di un'attenta pianificazione dell'eventuale concepimento. La gravidanza andrebbe, se possibile, rimandata al momento in cui le condizioni cliniche generali e la funzione renale siano il più possibile stabilizzate e vi sia un minor rischio di rapida insorgenza di eventi acuti post-trapianto (rigetto acuto vascolare, infezioni acute da *Citomegalovirus* e *BK virus*) (5, 23, 25, 34, 36).

Comunque, considerando la variabilità inter-paziente, non vi è un intervallo di tempo di attesa tra trapianto e concepimento ideale e definibile a priori. Un tem-

po di attesa troppo breve potrebbe comportare, oltre ad alterazioni immunologiche gravi con incrementata incidenza di rigetti acuti, complicanze infettive (17), problematiche ostetriche (6, 9) e alterazioni fetali (basso peso alla nascita, LBW). Dall'altro lato, un'attesa prolungata potrebbe instaurare processi patologici alla base del rapido peggioramento della funzione renale con conseguente perdita del *graft* subito dopo il parto (17, 24, 27).

Le attuali Linee Guida americane consigliano un'attesa di almeno un anno post-trapianto (15), mentre quelle europee richiedono un'attesa maggiore, di almeno due anni (31).

In particolare, si consiglia di valutare con estrema cautela la programmazione di una gravidanza in presenza di (6, 9, 14, 15, 32): a) età materna avanzata, b) scarsa *compliance* farmacologica, c) episodi di rigetto acuto in tempi ravvicinati alla gravidanza, d) alterata funzione renale, e) insorgenza di diabete post-trapianto, f) ipertensione arteriosa mal controllata e g) obesità (Tab. I).

## COMPLICANZE MATERNE

Negli ultimi anni i dati della letteratura hanno dimostrato che la gravidanza dopo il trapianto è un evento, seppure di complessa gestione, realizzabile (9). È noto che circa il 75% delle gravidanze nel post-trapianto raggiunge, senza complicanze, il secondo trimestre e, di queste, più del 95% va a buon fine (circa 73% del totale delle gravidanze, l'80% secondo i dati italiani) (4, 7, 16, 17).

Non bisogna comunque dimenticare che, a causa della maggiore incidenza di complicanze, tutte le gravidanze nel post-trapianto devono essere considerate "ad alto rischio" (6, 24) e, pertanto, richiedono una gestione multi-disciplinare in cui siano coinvolti sia lo specialista nefrologo (o chirurgo) esperto nella gestione dei pazienti trapiantati che lo specialista ginecologo-ostetrico, supportati da una divisione di patologia neonatale (1, 14, 17) al fine di evitare o limitare ripercussioni sulla salute della madre e del feto (6, 11) e sulla funzionalità del *graft* (9).

Tra le possibili complicanze associate alla gravidanza si annoverano:

a) *ipertensione arteriosa (IA) gestazionale*: questa condizione, di frequente riscontro nelle gravidanze post-trapianto (50-73% vs l'1-5% nella popolazione americana (25), vs 10% nella popolazione italiana (37)), può essere indotta dalla gravidanza stessa (70%) o essere preesistente (30%). Non vi è un consenso generale sul *cut-off* di valori di pressione arteriosa in grado di delimitare la condizione di relativa normalità da quella di patologia. Si è stabilito di definire come



IA valori assoluti di pressione arteriosa diastolica (PAD) >90 mmHg e sistolica (PAS) >140 mmHg. Il valore della PAD corrisponde alla soglia di rilievo di aumentata mortalità fetale. Il valore assoluto è maggiormente indicativo di IA e il valore di PAD è più affidabile rispetto al valore di PAS. Per la diagnosi di IA gestazionale si possono anche utilizzare le variazioni relative dei valori pressori in donne prima normotese (aumento di PAD e PAS rispettivamente di 15 e 30 mmHg). Si definisce IA "grave" la presenza di valori di PAD >110 mmHg e di PAS pari a 160-170 mmHg (4). Le Linee Guida, anche se non concordi e non basate su univoci dati della letteratura, suggeriscono di trattare precocemente l'ipertensione in gravidanza (5, 14, 15) con valori di PAD  $\geq$ 90 mmHg (4) per mantenerla a valori prossimi alla normalità (<130/80 mmHg) (15, 25, 26) per consentire l'allungamento dei tempi della gestazione permettendo un'ulteriore maturazione fetale.

Diversi farmaci possono essere utilizzati in sicurezza in gravidanza. L'Alfa-metildopa è ancora il farmaco consigliato come prima scelta in quanto ampiamente studiato e sicuro nei confronti della prognosi del bambino anche a distanza dal parto. In alternativa, come farmaci di seconda scelta, si possono utilizzare Nifedipina e Verapamil (23). Labetalolo e Metoprololo si sono dimostrati sicuri se utilizzati nelle fasi tardive della gravidanza, ma possono associarsi a ritardo di crescita intrauterina (IUGR) se utilizzati nel primo trimestre e necessitano di un controllo del betablocco fetale/neonatale. I diuretici dovrebbero essere usati solo in presenza di malattie cardiache o renali con sodiosensibilità (4) altrimenti vanno sospesi per il rischio di ipovolemia derivante. ACE-inibitori e Sartanici vanno evitati per i loro noti effetti teratogenici (14, 32) e, se la paziente era già in terapia con queste tipologie di farmaci, essi vanno sospesi nel momento in cui la paziente si prepara a intraprendere una gravidanza; anche in questo aspetto quindi si evidenzia l'importanza di un'attenta pianificazione del concepimento.

Il fine ultimo del trattamento è quello di ridurre le possibili complicanze indotte dall'ipertensione (4, 32, 36) che possono essere: a) abrupto placentae, b) insufficienza renale acuta, c) scompenso cardiaco e accidenti cerebrali nella madre, d) IUGR ed e) morte neonatale;

b) *pre-eclampsia (PE)*: si verifica in un terzo circa delle donne trapiantate in gravidanza (17, 25, 31), dove presenta un'incidenza maggiore rispetto alle donne non trapiantate (27% vs 3-5%) (32), soprattutto se già ipertese prima della gravidanza (PE sovrapposta a ipertensione cronica).

Fattori di rischio per lo sviluppo di pre-eclampsia sono: a) l'alterata funzione renale pre-gravidanza associata o meno a episodi di rigetto acuto (9), b) l'ipertensione arteriosa, c) il diabete mellito, d) l'obe-

sità ed e) l'età materna avanzata (32). La diagnosi di pre-eclampsia si basa su elementi clinici (ipertensione, proteinuria ed edemi); in queste pazienti è resa più difficile dalla presenza di proteinuria e di ipertensione arteriosa già nel periodo pre-gravidico e dal fatto che i livelli di uricemia, spesso utilizzati come ausilio diagnostico, sono spesso aumentati a causa della terapia con inibitori della calcineurina (14, 17). È opportuno monitorare attentamente in queste pazienti la pressione arteriosa, la crescita intrauterina, la flussimetria delle arterie uterine e i parametri laboratoristici relativi alla coagulazione e alla funzionalità epatica.

Le complicanze delle PE sono costituite da: a) IUGR, b) ridotta età gestazionale alla nascita e c) LBW (32); secondo alcuni Autori, la pre-eclampsia può costituire un fattore di rischio cardiovascolare (25) e di successivo sviluppo di IRC nella madre (32).

Inoltre, è da considerare il possibile sviluppo della sindrome HELLP (definita come emolisi, incremento degli enzimi epatici, piastrinopenia) a esordio nel III trimestre o entro le prime settimane dopo il parto. Solo in alcuni casi vi può essere l'evoluzione verso lo stato eclampico (dopo la ventesima settimana di gestazione) con la presenza di convulsioni tonico-cloniche, danni neurologici, disturbi visivi, nausea e vomito. La terapia della pre-eclampsia consiste fondamentalmente nell'espletamento del parto, mentre quella dell'eclampsia necessita di un supporto intensivistico.

Inoltre, sembra esserci una lieve riduzione dell'insorgenza di PE nelle donne ad alto rischio, con l'uso di acido acetilsalicilico (ASA) (4, 31, 32, 38).

Non vi sono invece evidenze di efficacia sulla prevenzione dell'IA gestazionale o della PE derivanti dall'uso di dieta iposodica, supplementazioni di magnesio, zinco, ferro e folati (4);

c) *infezioni*: le complicanze infettive rappresentano un problema di rilievo nelle gestanti trapiantate (5). Fra le infezioni virali post-trapianto, la più frequente è rappresentata dall'infezione da *Citomegalovirus (CMV)*. Il rischio di contrarre il *virus* è maggiore nel primo anno post-trapianto, pertanto, se rispettato il tempo di attesa consigliato, tale rischio dovrebbe ridursi (4, 23). Nelle donne con infezione primaria o riattivazione intragradica di CMV, l'infezione, diagnosticabile attraverso l'esame colturale del liquido amniotico (31), può essere trasmessa al feto (4) nel 20-40% dei casi, con serie complicanze nel 10% dei neonati infetti (morte perinatale, microcefalia, ritardo mentale e sordità) (17). L'efficacia del trattamento con Gancyclovir non è stata dimostrata e dosi doppie rispetto a quelle utilizzate in clinica risultano teratogene in modelli animali (31). Questa evidenza ne sconsiglia l'utilizzo in gravidanza.

L'infezione primaria o la riattivazione dell'*Herpes Virus* durante la gravidanza comportano il rischio di trasmissione verticale *intrapartum* se l'infezione si verifica

o persiste durante il III trimestre; tale rischio può essere ridotto, dopo l'esecuzione di un tampone cervicale, con l'espletamento del parto cesareo (4, 31). L'Acyclovir può essere utilizzato in sicurezza (17).

Il virus dell'epatite B può essere trasmesso verticalmente al feto (17, 31); ai neonati da madri HBsAg positive la somministrazione di Immunoglobuline specifiche entro 12 ore e la somministrazione della prima dose di vaccino entro 48 ore dalla nascita sembrano offrire una protezione in più del 90% dei neonati (23).

La trasmissione verticale dell'infezione da HCV è relativamente bassa (<7%) (23).

Un tipo di infezione da considerare durante la gravidanza è quella da *Poliomavirus*. Dopo l'infezione primaria, che generalmente avviene nell'infanzia, i *Poliomavirus* restano latenti in diversi tessuti e i soggetti sani sono portatori del BK virus (BKV) a livello delle cellule epiteliali tubulari dei dotti collettori, dei calici e della pelvi renale. Uno stato di immunodepressione (come il trapianto e/o la gravidanza) determina la riattivazione virale nelle cellule tubulari. È chiaro quindi come le donne trapiantate in gravidanza siano a maggior rischio di riattivazione del BKV (25). Su questo argomento ci sono molti punti dubbi da chiarire e molti quesiti sono ancora privi di risposta (25) come, per esempio, se serva monitorare il BKV in gravidanza ed eventualmente in quali pazienti, come trattare un'infezione attiva e cosa consigliare a una donna che ha una storia di nefropatia da BKV in merito alla possibilità o meno di intraprendere una gravidanza. Riguardo alla trasmissione transplacentare del BKV la letteratura non è concorde: alcuni Autori la escludono (39), mentre per altri la possibilità è consistente e si verifica in misura elevata (40). Non essendoci una risposta univoca a tali questioni, il consiglio che viene fornito attualmente è di monitorare la viremia per BKV nelle pazienti che hanno già dimostrato una pregressa positività (25). Nel caso si verifichi un'infezione attiva da BKV nel corso della gravidanza, vista l'embriotossicità dei farmaci comunemente utilizzati per il suo trattamento (Leflunomide e Cidofovir), l'unica opzione terapeutica ragionevole sembra essere la riduzione della terapia immunosoppressiva (25).

Le infezioni batteriche più frequenti coinvolgono le vie urinarie (IVU) e si verificano nel 40% delle gestanti trapiantate (17, 23, 31). Considerata l'alta incidenza e le serie ripercussioni cliniche materno-fetali che possono derivarne, come aborti spontanei, IUGR e aumentata mortalità *peripartum* (32, 41), si consiglia di effettuare un attento e frequente monitoraggio laboratoristico (generalmente valutazione mensile con esame delle urine *standard* e urocoltura) (5, 23, 31). La presenza di batteriuria, anche asintomatica, va trattata per almeno due settimane (17, 23, 31) per evitare il rischio di pielonefrite acuta. Tra gli antibiotici da utiliz-

zare, la scelta ricade, *in primis*, su penicilline e cefalosporine (17, 23). Ovviamente è necessario adeguare la posologia degli antibiotici alle modifiche della farmacocinetica durante la gravidanza;

d) *anemia*: a seguito della fisiologica emodiluizione gestazionale, l'anemia è un riscontro pressoché costante durante la gravidanza nella popolazione generale; nei pazienti trapiantati di rene l'anemia ha un'alta prevalenza, spesso anche in assenza di alterazioni della funzione renale. Non sorprende quindi che essa sia un'evenienza comune nelle gravidanze post-trapianto (5, 25), dove presenta un'incidenza maggiore rispetto a donne gravide non trapiantate (17). Se necessario, per mantenere livelli di ematocrito stabili in pazienti che già ne fanno uso o che lo richiedono *ex novo*, il trattamento eritropoietinico ricombinante umano non è controindicato in gravidanza (4, 5, 25). Comunque, non vi sono in letteratura indicazioni chiare sulla soglia emoglobinica a cui avviare il trattamento con ESA nelle donne trapiantate gravide né sui tempi e sui modi di somministrazione;

e) *diabete mellito (DM)*: non è una complicanza riportata frequentemente dalla letteratura (9), ma ha una prevalenza dell'8% circa nelle gravidanze delle trapiantate di rene (5, 6). Dato che la gravidanza stessa può indurre una condizione di insulino-resistenza che predispone allo sviluppo di DM, è importante effettuare precocemente uno *screening* nelle donne trapiantate. Per le donne in terapia con Tacrolimus, sebbene non vi sia una chiara evidenza del rischio di sviluppare diabete gestazionale (42), sarebbe auspicabile un più stretto *follow-up* laboratoristico finalizzato all'individuazione precoce di alterazioni glicemiche. Qualora si instauri una condizione di DM, se la dieta non è sufficiente a mantenere una condizione di euglicemia, è necessario avviare una terapia con insulina (5);

f) *gravidanza ectopica*: è un evento possibile dopo il trapianto di rene, che si verifica con un'incidenza di circa lo 0.6% (6) e le sue cause vanno ricercate nella presenza di aderenze pelviche dovute all'intervento chirurgico di trapianto, all'eventuale pregressa dialisi peritoneale e all'infiammazione pelvica conseguente alla terapia immunosoppressiva (7).

## TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA E GRAVIDANZA

Dati attualmente disponibili indicano che i rischi di malformazioni relative all'uso di farmaci immunosoppressori sono relativamente bassi (8): secondo i dati del *National Transplant Pregnancy Registry* (NTPR), infatti, la prevalenza di malformazioni neonatali è del 5%, valore simile alla loro prevalenza nella popolazione generale, il 3% (14, 17). Recentemente, la *Food*

TABELLA II - ELENCO DELLE POSSIBILI COMPLICANZE A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA NEFRECTOMIA

FARMACO	Categoria FDA	CARATTERISTICHE	INDICAZIONI
Azatioprina (AZA)	D	Dati contrastanti in letteratura riguardo la teratogenicità nell'uomo	Continuare il trattamento monitorando i parametri dinico/laboratoristici
CNI	C	Superano la barriera placentare e si riscontrano nel liquido amniotico, nella placenta e nei tessuti fetali mantenendo proprietà immunosoppressive. Interferiscono con l'espansione del volume plasmatico e con l'aumento del flusso plasmatico renale. Si associano a IUGR e LBW e ipertensione (nella madre).	Continuare il trattamento monitorando i parametri dinico/laboratoristici
Inibitori di m TOR	C	Pochi dati a disposizione. Segnalati palatoschisi, microtia e tetralogia di Fallot.	Sospendere
MMF e MPA	D	Si associano a malformazioni congenite soprattutto a carico dell'apparato uditivo (microtia e alterazioni del canale auricolare), regione buccale/palato (labio- e palato-schisi), dita (brachidattilia del 5° dito) e sono stati segnalati casi di atresia esofagea, spina bifida, agenesia del corpo calloso e anemia congenita. Inoltre, il loro utilizzo si associa ad aumentato rischio di aborto spontaneo.	Sospendere
Steroidi	B	Sembra che la placenta metabolizzi e le loro concentrazioni nel sangue fetale siano minime. Comunque, sono stati segnalati casi di insufficienza surrenalica e ipoplasia timica, difetti dello sviluppo mentali e strutturali del feto, aumentata frequenza di IUGR e di rottura prematura della membrana.	Continuare il trattamento monitorando i parametri dinico/laboratoristici

Categorie FDA: Classe A: studi controllati non hanno dimostrato un rischio per il feto nel primo trimestre di gravidanza e non si hanno prove di rischio nei mesi successivi; Classe B: studi condotti su animali non hanno dimostrato alcun rischio per il feto e non si hanno studi controllati su donne in gravidanza; in alternativa, gli studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso, ma studi controllati effettuati su una popolazione di donne in gravidanza non hanno dimostrato alcun rischio per il feto; Classe C: studi su animali hanno dimostrato un effetto sfavorevole sul feto; non si possiedono studi controllati sugli umani, ma i benefici previsti possono rendere accettabile l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza nonostante il rischio; Classe D: studi controllati od osservazionali hanno evidenziato un possibile rischio fetale nell'uomo, ma i benefici previsti possono rendere accettabile l'uso del farmaco nelle donne in gravidanza.

and Drug Administration (FDA), sulla base di studi sull'uomo o su modelli animali, ha suddiviso i farmaci in varie classi (1, 8) a seconda della loro sicurezza in gravidanza e ha inquadrato gli immunosoppressori, a parte gli steroidi (categoria B), nella categoria C o D, cioè con rischio fetale molto probabile o certo (Tab. II).

Tutti i farmaci immunosoppressori superano la barriera placentare (8, 14, 25); non è ancora noto quanta percentuale di farmaco arrivi al fegato fetale e poi alla circolazione fetale mantenendo le proprietà farmacologiche e, quindi, quale sia la reale esposizione del feto a questi farmaci (8).

Gli effetti avversi dei farmaci immunosoppressori sono diversi (tra cui, per esempio, aborto spontaneo, malformazioni congenite di vario grado ed entità,

difetti di sviluppo neurologico e immunologico nel neonato, disturbi comportamentali nel nascituro), ma è difficile la reale valutazione dei rischi connessi al loro utilizzo poiché le malformazioni congenite sono specie-specifiche (9) e non si manifestano in tutti i feti esposti (8) e poiché le conoscenze sulla fetotossicità derivano principalmente da studi osservazionali (14) (caratterizzati dalla bassa numerosità del campione osservato e da una bassa incidenza di effetti avversi registrati).

Attualmente, l'indicazione fornita dalle Linee Guida è quella di mantenere la terapia immunosoppressiva durante la gravidanza per evitare il rischio di rigetto (15, 31), riducendola ai livelli di mantenimento che vanno "aggiustati" sulla base del monitoraggio dei li-

velli plasmatici (4, 14).

Quali siano il farmaco ideale e il dosaggio appropriato durante la gravidanza ancora non è noto (15). Dal momento che non sono state dimostrate anomalie congenite associate all'uso di Ciclosporina, Azatioprina e steroidi, le Linee Guida concordano nel consentire l'utilizzo (5, 9, 15, 31, 43).

Alcuni Autori hanno consigliato le seguenti dosi "massime" di mantenimento durante la gravidanza: Prednisone 15 mg/die, Azatioprina 2 mg/Kg/die e Ciclosporina 4 mg/Kg/die (4, 7, 16, 17, 31).

**Corticosteroidi:** Betametazone e Desametazone superano la barriera placentare mantenendo a livello fetale la propria forma attiva (8); il Prednisone viene metabolizzato dalla placenta per il 90% prima di raggiungere il circolo fetale (14); il Metilprednisolone viene metabolizzato quasi per il 100%.

Questo pone il feto relativamente al sicuro dagli effetti tossici conseguenti all'esposizione agli steroidi, che infatti vengono classificati dalla FDA in categoria B.

Occasionalmente sono state registrate insufficienza surrenalica e ipoplasia timica nei neonati di donne sottoposte a terapia steroidea a dosaggio superiore a 15 mg/die (23) durante la gravidanza e sembra che l'utilizzo di steroidi possa portare a difetti dello sviluppo mentale e strutturale del feto (segnalati casi di labbro leporino) (8, 23); gli steroidi possono inoltre aggravare l'ipertensione arteriosa nella madre e, a dosaggi elevati (>20 mg/die), possono favorire l'insorgenza di infezioni (17). Gli steroidi sono stati inoltre chiamati in causa nell'aumentata frequenza di IUGR e nella rottura prematura delle membrane (23), perché da un lato alterano l'espressione proteica a livello extracellulare delle membrane fetali e, dall'altro, interferendo con l'asse ipofisi-surrene, alterano la concentrazione dell'ormone di rilascio della corticotropina, CRH, che determina la durata della gravidanza, favorendo lo stimolo al parto pretermine (8).

**Inibitori della calcineurina (CNI):** questi farmaci (Ciclosporina e Tacrolimus) superano la barriera placentare umana (25) e si ritrovano nel liquido amniotico, nella placenta, nel cordone ombelicale (a concentrazioni maggiori rispetto al sangue materno) (8) e nel feto (la Ciclosporina in concentrazione dimezzata rispetto al sangue materno) (8, 10, 14), dove mantengono proprietà immunosoppressive (14). L'incidenza di malformazioni fetali conseguenti all'uso di CNI è relativamente bassa (4-5%, rispetto al 3% della popolazione che non ne fa uso secondo i dati del NTPR); pertanto, al momento attuale, le Linee Guida internazionali consigliano di non sospenderli durante la gravidanza, riducendone però le dosi a livelli di sicurezza, identificati per la Ciclosporina pari a non più di 4 mg/Kg/die (17, 23).

Le esperienze cliniche di gravidanze condotte con

l'utilizzo del Tacrolimus sono più limitate rispetto a quelle con Ciclosporina. Comunque, dai dati presenti in letteratura si evince che le gravidanze condotte con l'utilizzo di Tacrolimus hanno un'incidenza globale di complicanze mediche (diabete, PE) e ostetriche (aborti e malformazioni congenite) sovrapponibile agli altri schemi terapeutici (31, 42).

A seguito delle modificazioni del volume plasmatico ed extracellulare che si verificano in gravidanza, i livelli ematici di Ciclosporina e Tacrolimus subiscono notevoli variazioni (7, 14): mentre il metabolismo della Ciclosporina aumenta in gravidanza (23, 44), il metabolismo del Tacrolimus viene ridotto per inibizione del citocromo P450 (8); pertanto, è necessario monitorare attentamente i livelli plasmatici degli CNI per poterne eventualmente modificare la posologia (45) al fine di mantenere la concentrazione plasmatica nei valori di riferimento pre-gravidici (14). Sono spesso necessarie dosi più alte di Ciclosporina rispetto alle dosi pre-gravidiche per mantenerne l'efficacia immunosoppressiva e limitare il rischio di rigetto (14, 23, 32, 44, 45). Le dosi di Tacrolimus invece sembra possano restare invariate oppure, secondo alcuni Autori, vanno ridotte fino al 60% della dose pre-gravidica (17, 23) per evitare la tossicità derivante.

I CNI interferiscono con l'espansione del volume plasmatico e con l'aumento di flusso plasmatico renale, riducendoli; inoltre, secondo alcuni Autori, possono contribuire allo sviluppo di ipertensione gestazionale e di pre-eclampsia per la loro capacità di incrementare i livelli di trombassano e di endotelina (23, 31) e di ridurre l'espressione placentare di ossido nitrico-sintetasi (17). L'utilizzo di Ciclosporina è stato da alcuni lavori associato a un aumentato rischio di IUGR (31), probabilmente perché la Ciclosporina inibisce il trasporto transplacentare di aminoacidi, e di LBW (32); si ritiene inoltre che possano essere implicati nell'aggravamento della funzione renale post-gravidanza (23).

**Azatioprina (AZA):** l'AZA supera la barriera placentare; il fegato fetale tuttavia non possedendo l'enzima inositolipirofosforilasi, necessario per convertirla nel suo metabolita attivo (e tossico) che è la 6-Mercaptopurina, è relativamente protetto dallo sviluppo di effetti tossici (23, 25).

I dati in letteratura riguardo alla teratogenicità nell'uomo da Azatioprina sono contrastanti. È posta dalla FDA in categoria D (25) sulla base di studi osservazionali condotti su animali che hanno dimostrato malformazioni scheletriche e anomalie ematologiche e dell'osservazione nell'uomo di alcuni casi di mielo-depressione congenita (14, 23, 31), transitoria immunodepressione neonatale e malformazioni congenite (ipospadia e polidattilia) (8); d'altra parte però molti report riguardanti gravidanze condotte con terapia con Azatioprina non hanno riportato danni fetali con-



seguenti al suo utilizzo e, pertanto, al momento attuale, le Linee Guida internazionali consigliano di non sospendere durante la gravidanza.

**Micofenolato mofetile (MMF)/Acido micofenolico (MPA):** originariamente in classe FDA C, MMF e MPA sono stati di recente modificati in classe D (25, 46).

MMF e MPA comportano un elevato rischio di malformazioni fetali (8, 9, 25, 32). In un recente lavoro è stato identificato quello che potremmo considerare un "fenotipo caratteristico" nei neonati esposti a MMF/MPA, coinvolgente, come organi principali, l'orecchio (microtia e alterazioni del canale auricolare), la bocca (labio- e palato-schisi), le dita (brachidattilia del quinto dito) e in misura diversa altri organi (sono stati segnalati casi di atresia esofagea, spina bifida, agenesia del corpo calloso, anemia congenita) (35, 36). Inoltre il loro utilizzo si associa a un aumentato rischio di aborto spontaneo (23). È quindi sconsigliato il loro utilizzo in gravidanza (14, 23, 31) e le Linee Guida suggeriscono di sospenderli almeno sei settimane prima del concepimento, sostituendoli, se necessario, con un altro farmaco (9).

**Inibitori di m-TOR:** ci sono ancora pochi studi in letteratura che documentano la sicurezza degli inibitori di m-TOR nella donna gravida; pertanto si raccomanda particolare cautela in gravidanza. La FDA li pone in categoria C (32). Le Linee Guida ne sconsigliano l'utilizzo (31).

Sugli effetti del Sirolimus in gravidanza ci sono pochi dati in letteratura che ne garantiscano la sicurezza d'uso per cui viene raccomandata massima attenzione al suo utilizzo (25) o addirittura la sua sospensione, sostituendolo con Azatioprina (32); sono stati segnalati, a seguito del suo utilizzo, casi di aumentata incidenza di aborto spontaneo e malformazioni fetali come palato-schisi, microtia e tetralogia di Fallot.

Riguardo all'utilizzo di Everolimus in gravidanza non ci sono report nel NTPR. Una recente segnalazione italiana (47) non evidenzia la comparsa di anomalie congenite a seguito dell'esposizione del feto a Everolimus durante l'intera gravidanza. I dati a nostra disposizione tuttavia sono ancora troppo limitati per poter trarre conclusioni generalizzabili.

## **RIGETTO ACUTO E DISFUNZIONE CRONICA DEL TRAPIANTO (CAD) IN GRAVIDANZA**

**Rigetto acuto (RA):** la gravidanza, sebbene determini uno stato di tolleranza immunologica, limitata al feto, non sembra determinare una sostanziale riduzione dell'attività del sistema immune della madre (14), esponendo la donna, se non adeguatamente immunosoppressa, a un significativo rischio di insorgenza di rigetto acuto. È stata stimata un'incidenza di RA in

gravidanza o entro tre mesi dal parto in una percentuale che va tra il 2 e il 14% delle pazienti (5), dato che tuttavia non è inferiore rispetto alle trapiantate non in gravidanza (5, 7, 14, 17, 31).

Va ricordato che nel corso della gestazione, a causa delle frequenti oscillazioni dei valori di creatinemia e alla comparsa occasionale di proteinuria, risulta difficile la diagnosi di rigetto acuto in gravidanza.

È importante, per questi motivi, ricordare che la gravidanza induce nel rene profonde alterazioni fisiologiche, quali: a) aumento del volume plasmatico e aumento del flusso plasmatico renale fino a valori del 50-70% superiori ai valori pre-gravidici con conseguente aumento del GFR fino al 50%; questi meccanismi portano alla riduzione della creatinemia e alla possibile comparsa di proteinuria, b) vasodilatazione con riduzione delle resistenze periferiche, 3) aumento del diametro longitudinale renale e 4) dilatazione di calici, pelvi renale e ureteri per un meccanismo endocrino e/o meccanico.

I fattori di rischio associati a maggiore incidenza di RA sono un alto valore di creatinemia prima del concepimento e la variazione dei livelli ematici di farmaci immunosoppressori durante la gestazione (9, 17).

Le Linee Guida consigliano di indagare anche in modo invasivo, se necessario, gli episodi di rigetto acuto in gravidanza mediante biopsia renale ecoguiadata (15, 31); essa infatti è l'unico strumento che permette di differenziare il RA da altre condizioni cliniche come pielonefriti, glomerulonefriti, nefrotossicità da Ciclosporina o *BK virus-nephropathy* (7, 31).

La terapia del rigetto acuto prevede l'utilizzo di steroidi (5, 17, 31) e immunoglobuline endovenose, farmaci considerati privi di effetti deleteri sul feto.

In presenza di RA steroide-resistente o HLA-mediato, non essendoci chiare indicazioni dettate dalla letteratura, è necessario adottare un atteggiamento prudente, adeguato al periodo gestazionale e finalizzato a preservare il più possibile la salute della madre e, possibilmente, del feto.

Alcuni Autori consigliano di somministrare una dose maggiore di steroidi nel puerperio proprio per minimizzare il rischio di rigetto che in questa fase può presentarsi con un'alta frequenza (17, 31).

Considerando quindi la possibilità di insorgenza di RA, sia durante la gravidanza che nei primi mesi dopo il parto, si raccomandano in questi periodi un rigoroso *follow-up* clinico e un attento monitoraggio della funzionalità renale e della farmacocinetica degli immunosoppressori utilizzati (5, 14, 17, 31, 44).

**Disfunzione cronica del trapianto (CAD):** nelle donne trapiantate possono verificarsi occasionalmente una transitoria riduzione del filtrato glomerulare (GFR) (2, 41), un incremento transitorio della proteinuria e un peggioramento della funzione renale (in circa il 15%

di esse) che, in alcuni casi, può persistere anche dopo il parto (7, 48). La letteratura tuttavia non ha dimostrato evidenti correlazioni tra gravidanza e successivo peggioramento dei principali outcome trapiantologici a lungo termine (2, 5, 41, 49, 50).

La *conditio sine qua non* per evitare il deterioramento funzionale del graft, sulla quale la letteratura è concorde, è che il concepimento avvenga in condizioni di buona funzione renale (5, 6, 17, 23, 31, 32, 44, 49, 50).

## PROBLEMATICHE NEONATALI

Come descritto in precedenza, la gravidanza nelle donne trapiantate si associa a importanti complicanze neonatali (22, 44, 51); per questo motivo la donna trapiantata dovrebbe essere seguita in un ambiente attrezzato nella gestione di gravidanze ad alto rischio, collegato a un reparto di patologia neonatale e con esperienza di collaborazione multidisciplinare.

Tra queste, il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) si può verificare in una percentuale che arriva fino al 30% dei casi e può essere causa di mortalità perinatale.

La prematurità è spesso in relazione con la terapia immunosoppressiva in atto, con l'aumentata incidenza di rottura prematura delle membrane (favorita dalla terapia steroidea) e con la più alta incidenza di IVU nelle pazienti trapiantate (17). Essa costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di multiple patologie nel corso dello sviluppo del bambino (15), come sordità, ritardo di apprendimento e ridotto quoziente intellettivo (QI).

Il basso peso alla nascita (LBW), che ha un'incidenza del 50% secondo i registri EDTA e NTPR, si associa ad aumentata probabilità di sviluppare, da adulti, ipertensione arteriosa, diabete mellito, IRC e patologie cardiovascolari (3).

**Parto:** per il parto le linee di veduta sono molto contrastanti. La maggior parte degli Autori tuttavia consiglia l'espletamento del parto per via naturale (5, 17, 31), riservando il parto cesareo solo a quei casi in cui siano presenti concomitanti problematiche ostetriche (5, 14, 15, 23). Nel momento in cui si effettua il parto cesareo, le modalità anestesologiche (preferibilmente anestesia peridurale o subaracnoidea e anestesia generale se le condizioni cliniche materne non consentono l'anestesia locoregionale) andrebbero pianificate in anticipo con un anestesista esperto, previa valutazione clinica e dei parametri laboratoristici della paziente.

Si ricorda come la presenza di un tampone cervicale positivo per infezione da *Herpes Simplex Virus* sia un'indicazione all'espletamento del parto cesareo (4, 31).

**Allattamento:** l'allattamento, pur non essendo controindicato (soprattutto dalle Linee Guida americane) (15), deve essere intrapreso con cautela e in molti casi va sconsigliato (vedi Linee Guida europee) (31).

È comunque fondamentale che la madre sia ben informata sul potenziale rischio di esporre il neonato agli effetti della terapia immunosoppressiva a seguito dell'allattamento (8, 14, 25).

Gli steroidi vengono secreti nel latte materno, dove raggiungono un picco di concentrazione dopo due ore dall'assunzione; pertanto, per evitare il rischio di trasmissione al neonato, l'allattamento andrebbe posticipato dopo tale periodo (8).

La Ciclosporina viene secreta nel latte materno, e gli studi finora condotti nel valutarne le concentrazioni rivelano risultati contrastanti, da dosi molto basse a dosi simili a quelle del siero materno (8); non se ne può inoltre prevedere l'assorbimento fetale; pertanto, al momento, l'allattamento nelle pazienti che assumono Ciclosporina è sconsigliato.

Il Tacrolimus viene secreto nel latte materno, dove le concentrazioni sembrano dimezzarsi (25), e sembra che l'assorbimento fetale sia basso; tuttavia, non ci sono studi sufficienti per fornire indicazioni univoche sulla sicurezza dell'esposizione al Tacrolimus.

L'Azatioprina, e soprattutto il suo metabolita 6-Mercaptopurina, vengono secrete nel latte materno, dove però mantengono basse concentrazioni (8); inoltre, non sono stati rilevati casi di anomalie di sviluppo in bambini allattati da madri che assumevano Azatioprina. Pertanto, al momento, l'allattamento non è sconsigliato, però la madre deve essere informata del fatto che non abbiamo elementi sufficienti per garantire la totale assenza di fattori di rischio per il bambino.

Non vi sono dati riguardanti le concentrazioni di MMF, Sirolimus ed Everolimus nel latte materno; alle pazienti che li assumono, proprio per la mancanza di informazioni, l'allattamento è sconsigliato (8).

Infine, il numero dei bambini nati da donne trapiantate ed esposti durante la vita intrauterina a terapia immunosoppressiva è progressivamente aumentato nel corso del tempo, ma le informazioni relative al loro sviluppo psicofisico a distanza di anni dal parto sono ancora insufficienti (14, 15, 22, 25). Le evidenze cliniche, il più delle volte non concordi (5, 9, 14, 43), hanno documentato solo casi sporadici di alterazioni organiche in neonati da madri portatrici di trapianto d'organo (14, 22), e molti lavori si esprimono favorevolmente riguardo allo sviluppo dei bambini nati da donne trapiantate (14, 43, 51).

Anche in questo caso, tuttavia, sono ancora da definire in maniera univoca e condivisibile la tempistica e la modalità del *follow-up* dei bambini nati da donne trapiantate (17).

## CONCLUSIONI

Il trapianto di rene è considerato la terapia di scelta dell'insufficienza renale cronica e si associa a un significativo miglioramento delle condizioni psico-fisiche riportando molte volte le pazienti in una condizione di benessere prossima a quella di individui sani.

Questa condizione, pertanto, spinge gli operatori sanitari ad affrontare con le pazienti le innumerevoli sfaccettature etico-morali implicate e le possibili problematiche cliniche connesse alla gravidanza.

Comunque, è ormai ben descritto che, se adeguatamente pianificata, la gravidanza in molte pazienti trapiantate è possibile e si può accompagnare alla nascita di neonati in buona salute. Pertanto, lo sforzo collettivo deve essere orientato a informare bene le pazienti e a predisporre precocemente (già nel periodo dialitico) tutte le misure atte a prevenire future complicanze materno-fetali.

Infine, è assolutamente necessario migliorare la comprensione della complicata macchina biologica attivata dalla gravidanza post-trapianto, definire delle Linee Guida clinico-assistenziali condivise a livello nazionale e internazionale, standardizzare le metodologie diagnostiche e terapeutiche per queste pazienti e attuare programmi di ricerca finalizzati al miglioramento della gestione di questo importante aspetto della medicina trapiantologica contemporanea.

Ci sembra auspicabile, in un prossimo futuro, la creazione, anche in Italia, di un Registro Nazionale per la raccolta dei dati relativi al *follow-up* di queste pazienti e dei loro figli nel breve e nel lungo termine.

Infine, bisogna ricordare che la gravidanza è un percorso che costituisce la chiave dell'esistenza per molte donne e pertanto, anche se complessa, essa rappresenta una sfida che il medico deve saper affrontare, insieme alla propria paziente.

### TEST DI VERIFICA

**1) Il primo report presente in letteratura che ha descritto una gravidanza post-trapianto renale ha riguardato:**

- Una gravidanza non portata a termine per gravi complicanze gestazionali
- Una gravidanza complicata dagli effetti tossici della terapia immunosoppressiva
- Una gravidanza portata a termine senza complicanze materne e con nascita di un feto vivo e vitale
- Una gravidanza associata a severe complicanze cliniche tali da determinare un ritorno della paziente al trattamento emodialitico.

**2) Quali sono le possibili cause di mancata ripresa della fertilità dopo il trapianto renale?**

- Persistenza post-trapianto di disfunzioni ormonali, alterazioni ovariche e anomalie del tessuto endometriale
- "Premature ovarian failure"
- Effetti tossici sistemici della terapia immunosoppressiva pre- e post-trapianto
- Concomitante presenza di severe comorbidi-tà nel post-trapianto
- Tutte le precedenti.

**3) In quale dei seguenti casi il tempo di attesa tra trapianto e concepimento andrebbe prolungato oltre il tempo minimo consigliato dalle Linee Guida?**

- Presenza di episodi di rigetto acuto in tempi ravvicinati alla gravidanza e/o alterata funzione renale al momento del concepimento
- Funzione renale stabile con livelli di creatinemia <1.5 mg/dL e proteinuria assente o minima (<500 mg/24 h)
- Buon controllo della pressione arteriosa
- Assenza di infezioni in atto che possono essere trasmesse al feto
- Terapia immunosoppressiva adeguata e a dosaggi di mantenimento.

**4) Quale delle seguenti condizioni cliniche può complicare il decorso della gravidanza post-trapianto renale?**

- Ipertensione arteriosa e pre-eclampsia
- Infezioni
- Anemia
- Diabete mellito
- Tutte le precedenti.

**5) In presenza di ipertensione arteriosa durante la gravidanza post-trapianto:**

- È assolutamente sconsigliato l'uso di farmaci antipertensivi
- L'unica opzione terapeutica consigliata è l'espletamento del parto
- Si può utilizzare qualsiasi farmaco antipertensivo
- Si può utilizzare alfa-metildopa (farmaco di prima scelta) o in alternativa si possono utilizzare Nifedipina e Verapamil (farmaci di seconda scelta)
- Si deve utilizzare l'associazione ACE inibitori-Sartanici.

**6) Come deve essere gestita la terapia immunosoppressiva durante la gravidanza nelle donne trapiantate?**

- Dopo il concepimento deve essere immediatamente sospesa
- Deve essere mantenuta durante la gravidan

za per evitare il rischio di rigetto, ma devono essere eliminati immediatamente i farmaci potenzialmente teratogeni e il dosaggio va modificato rispettando i livelli plasmatici dettati dalle Linee Guida

- c. Deve essere sospesa nel primo trimestre di gravidanza
- d. Può essere ripresa solo prima dell'espletamento del parto
- e. Deve essere mantenuta solo se la paziente ha presentato nella sua storia clinica episodi di rigetto acuto.

**7) Quali farmaci immunosoppressori possono essere utilizzati in gravidanza?**

- a. Tutti
- b. Steroidi, Micofenolato Mofetile e Ciclosporina
- c. Azatioprina, Everolimus, Micofenolato Mofetile e Tacrolimus
- d. Azatioprina, Inibitori della Calcineurina e Steroidi
- e. Nessuno, la terapia immunosoppressiva va sospesa.

**8) Il rigetto acuto durante la gravidanza:**

- a. Non si verifica mai
- b. Si verifica solo nelle donne portatrici di doppio trapianto
- c. Si può verificare nel 2-14% delle pazienti
- d. Va possibilmente diagnosticato attraverso l'uso di una biopsia renale ecoguidata
- e. Si può verificare nel 2-14% delle pazienti e deve essere possibilmente diagnosticato attraverso l'uso di una biopsia renale ecoguidata.

**9) Quali condizioni possono determinare un rapido peggioramento della funzione renale in gravidanza?**

- a. Pielonefrite
- b. Tossicità acuta da inibitori della calcineurina
- c. Rigetto acuto
- d. BK virus-nephropathy
- e. Tutte le precedenti.

**10) I feti/neonati di donne trapiantate:**

- a. Hanno una maggiore probabilità di presentare complicanze (per esempio, ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita, prematurità) rispetto a quelli nati da donne non affette da malattia renale e/o trapiantate
- b. A causa della terapia immunosoppressiva presentano sicuramente gravi malformazioni
- c. Devono essere allattati necessariamente al seno
- d. Presentano generalmente alla nascita insufficienza renale
- e. Nessuna delle precedenti.

## RIASSUNTO

*Il trapianto renale è oggi considerato il trattamento di scelta per i pazienti affetti da uremia terminale poiché ne migliora significativamente il tasso di sopravvivenza e la qualità di vita. Inoltre, la letteratura suggerisce che dopo il trapianto, essendoci un miglioramento della funzione renale e della capacità riproduttiva, vi è la possibilità che 1 donna su 50 in età fertile possa portare a termine con successo una gravidanza. Pertanto, la gravidanza nel post-trapianto rappresenta una grande sfida per tutti i medici coinvolti in questo settore.*

*Allo stato attuale, i dati riguardanti questa popolazione di pazienti e le Linee Guida utilizzate per la loro gestione clinica sono estremamente frammentari e derivano, il più delle volte, da singoli report e lavori monocentrici; inoltre, dal momento che la maggior parte dei dati proviene da studi retrospettivi non recenti ed effettuati in ambiente non strettamente nefrologico o trapiantologico, risulta essenziale creare un sistema di raccolta dati su scala nazionale e internazionale in grado di fornirci informazioni utili per il corretto follow-up e per minimizzare possibili complicanze materno-fetali. È consigliabile effettuare precocemente un adeguato counseling pre-gravidanza in tutte le donne in età fertile per limitare le possibili complicanze materno-fetali. Infatti, è noto che una percentuale significativa di pazienti portatrici di trapianto renale a causa dell'"inatteso" recupero della capacità riproduttiva e della mancanza di adeguata contraccezione va incontro a gravidanze non programmate le quali, a differenza di quelle attentamente pianificate, possono presentare outcome peggiori. La gravidanza andrebbe, se possibile, rimandata al momento in cui le condizioni cliniche generali e la funzione renale siano il più possibile stabilizzate e vi sia un minor rischio di insorgenza di eventi acuti post-trapianto.*

*Medici e pazienti dovrebbero collaborare per cercare di identificare la tempistica migliore per la gravidanza, effettuare le adeguate valutazioni pre-gravidiche, definire le tempistiche per un corretto follow-up e personalizzare la terapia farmacologica per evitare l'insorgenza di gravi complicanze materno-fetali.*

*Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio gli aspetti fisiologici associati alla gravidanza post-trapianto e gli innumerevoli risvolti etico-sociali coinvolti in questo peculiare aspetto della vita delle donne trapiantate.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.



## BIBLIOGRAFIA

1. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, et al. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1541-9.
2. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, et al. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 (3): 244-7.
3. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2433-40.
4. Cabiddu F, Castellino S, Daidone G, et al. Linee Guida Rene e Gravidanza. *G Ital Nefrol* 2000; 17: 24-46.
5. Concepcion BP, Shaefer HM. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant* 2011; 25 (6): 821-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01492.
6. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011; 11: 2388-404.
7. Celik G, Töz H, Ertilav M, et al. Biochemical parameters, renal function, and outcome of pregnancy in kidney transplant recipient. *Transplant Proc* 2011; 43: 2579-83.
8. Fuchs KM, Coustan DR. Immunosuppressant therapy in pregnant organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007; 31: 363-71.
9. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev* 2008; 22: 223-40.
10. Venkataraman R, Koneru B, Wang CC, et al. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988; 46 (3): 468-9.
11. Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, et al. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 178-81.
12. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, et al. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 1963; 269: 341-3.
13. Board JA, Lee HM, Draper D, Hume D. Pregnancy following kidney homotransplantation from a non-twin. *Obstet Gynecol* 1967; 29: 318-23.
14. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs - effects on mother and child. *N Engl J Med* 2006; 354: 1281-93.
15. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1592-9.
16. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29 (4): 227-33.
17. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, et al. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol* 2003; 16: 792-806.
18. Douglas NC, Shah M, Sauer MV. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007; 31: 332-8.
19. Ghahramani N, Habili H, Karimi M, et al. Renal transplantation: levels of prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone. *Transplant Proc* 1999; 31: 3145.
20. Wang G, Zheng J, Xu L, et al. Measurements of serum pituitary-gonadal hormones and investigation of sexual and reproductive functions in kidney transplant recipients. *Int J Nephrol* 2010; 2010: 612126.
21. Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, et al. Gynecological issues after organ transplantation. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 852-6.
22. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002; 65: 5-9.
23. Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 703-7.
24. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, et al. Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc* 2004; 36: 1405-6.
25. Josephson MA, McKay DB. Pregnancy and kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2011; 31: 100-10.
26. K/DIGO clinical practice Guideline for kidney transplant recipients. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Am J Transplant* 2009; 9 (3): S1-155.
27. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Khatami MR, et al. Infertility among female renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 387-90.
28. Saha MT, Saha HH, Niskanene LK, et al. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 2002; 92: 735-7.
29. Xu LG, Yang YR, Wang HW, et al. Characteristics of male fertility after renal transplantation. *Andrologia* 2011; 43: 203-7.
30. Boobes Y, Bernieh B, Saadi H, et al. Gonadal dysfunction and infertility in kidney transplant patients receiving Sirolimus. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 493-8.
31. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 4): 50-5.
32. Castellano A, Losappio V, Gesualdo L. Update on pregnancy in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 253-60.
33. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Khatami M, et al. Unwanted pregnancy among kidney transplant recipients in Iran. *Transplant Proc* 2005; 37: 3085-6.
34. Estes CM, Westhoff C. Contraception for the transplant patient. *Semin Perinatol* 2007; 31: 372-7.
35. Merlob P, Stahl B, Klinger G. Tetrad of the possible Mycophenolate Mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 105-8.
36. López V, Maríñez D, Viñolo C, et al. Pregnancy in kidney transplant recipients: effects on mother and newborn. *Transplant Proc* 2011; 43: 2177-8.
37. Borghi C, Cicero AF, Degli Esposti D, et al. Hemodynamic and neurohumoral profile in patients with different types of hypertension in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 227-34.
38. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 14-22.
39. Boldorini R, Veggiani C, Amoruso E, et al. Latent human polyomavirus infection in pregnancy: investigation of possible transplacental transmission. *Pathology* 2008; 40: 72-7.
40. Pietropaolo V, Di Taranto C, Degener AM, et al. Transplacental transmission of human polyomavirus BK. *J Med Virol* 1998; 56 (4): 372-6.
41. Aivazoglou L, Sass N, Silva HT Jr, et al. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 129-31.
42. Garcia-Donaire JA, Acevedo M, Gutiérrez MJ, et al. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 3754-55.
43. Willis FR, Findlay CA, Gorbie MJ, et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 230-5.
44. Fischer T, Neumayer H, Fischer R, et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with Cyclosporine and with Azathioprine. *Am J Transplant* 2005; 5: 2732-9.
45. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in Cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59: 476-9.
46. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Parenthood posttransplantation: 50 years later. *Transplantation* 2008; 85: 1389-90.
47. Veroux M, Corona D, Veroux P. Pregnancy under Everolimus-based immunosuppression. *Transpl Int* 2011; 24: 115-7.
48. Salmela KT, Kyllönen LE, Holmberg C, Grönhagen-Riska C. Impaired Renal Function After Pregnancy in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 1993; 56: 1372-5.
49. Rizzoni G, Ehrlich JHH, Broyer M, et al. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 279-87.
50. Gutiérrez MJ, González P, Delgado I, et al. Renal allograft function and cardiovascular risk in recipients of kidney transplantation after successful pregnancy. *Transplant Proc* 2009; 41: 2399-402.
51. Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES, et al. Pregnancy after renal transplantation in Italian patients: focus on fetal outcome. *J Nephrol* 2002; 15: 626-32.