

LA GRAVIDANZA IN DIALISI CRONICA: ESPERIENZA PERSONALE E REVISIONE DELLA LETTERATURA

G. Villa, G. Montagna, S. Segagni

Divisione di Nefrologia ed Emodialisi, Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS, Centro Medico, Pavia

The pregnancy in chronic dialysis. A case report and a review of the literature

A case report of a pregnancy in a patient with end-stage renal disease on chronic dialysis is presented. The epidemiological data regarding this rare event and the factors influencing and limiting fertility in uremic women are discussed. The outcomes of pregnancy in dialysis as reported in national registries and literature series are analyzed. For the management of pregnancy in dialysis several practical problems have to be dealt with: the type of dialysis, sterilization of dialysis materials, dialysis dose, dialysis bath composition, extracorporeal circuit anticoagulation, and the diet of the pregnant woman. All these issues are discussed, with special attention to solutions facilitating the best outcome of pregnancy. Finally, the main complications of both normal and uremic pregnancies, anemia and hypertension, are discussed together with the solutions proposed in this particular condition. (G Ital Nefrol 2007; 24: 132-40)

KEY WORDS:

Complications,
Dialysis,
ESRD,
Outcomes,
Pregnancy

PAROLE CHIAVE:

Complicanze,
Dialisi,
Gravidanza,
Insufficienza
renale terminale,
Risultati

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Villa
Divisione di Nefrologia ed Emodialisi
Fondazione "S. Maugeri" IRCCS
Via S. Maugeri, 10
27100 Pavia
e-mail: gvilla@fsm.it

PREMESSA

La gravidanza in una paziente in emodialisi cronica è evento così eccezionale da giustificare la povertà della letteratura che è generalmente costituita da esperienze isolate o da casistiche di piccole dimensioni; le rare indagini su popolazioni o tratte da Registri di dialisi non hanno potuto raccogliere un numero importante di eventi. Ciò ha contribuito a rendere impossibile la pubblicazione di Linee Guida cui riferirsi in tale situazione clinica e giustifica la pressoché totale inesperienza di Nefrologi e dializzatori di fronte a questo problema.

Nel nostro Centro, attivo dal 1968, non si era mai verificata, fino ad oggi, una gravidanza in una paziente in emodialisi cronica e probabilmente ciò è comune a molti altri Centri. Riferiamo quindi questo caso nella speranza che la sua descrizione e l'analisi della letteratura sull'argomento possano essere utili ad altri in futuro.

IL CASO CLINICO

Nel 1994, all'età di 16 anni, la paziente ammalata di sindrome nefrosica da glomerulonefrite membranosa

atipica. Tre anni dopo inizia il trattamento emodialitico cronico e, all'età di 20 anni, nel 1998, è sottoposta a trapianto di rene da cadavere. All'inizio del 2004 si osserva un progressivo peggioramento della funzione renale per recidiva di glomerulonefrite membranosa e rigetto cellulare attivo.

Il 26 ottobre 2004, all'età di 26 anni, la paziente ritorna in emodialisi cronica.

All'inizio del 2005 compaiono vivaci dolori in fossa iliaca destra, sede del *graft*, accompagnati da febbre, anemizzazione ed importante movimento degli indici infiammatori (PCR = 10.7mg/dL). La paziente, già in terapia con Eritropoietina, Ferro, Vitamina D, calcio carbonato, è trasfusa e trattata con cortisone e antibiotici; infine si procede all'espanto del rene trapiantato. Durante l'ecografia preoperatoria si evidenzia utero gravido. Si rilevano elevati livelli ematici di β -HCG e, dopo l'espanto del rene, si documenta ecograficamente la presenza di un feto vivo di 22 mm corrispondente alla 9^a settimana di gestazione.

Sono programmati controlli ematochimici settimanali, è organizzata la consulenza ostetrico-ecografica e la terapia in atto (Darboepoietina 60mcg/sett, Ferro gluconato 1fl/sett, Calcitriolo 1 mcg/ev/dialisi, Ca carbonato 2g/die) è integrata con l'aggiunta di Acido Folico e vit B12 alla fine di ogni emodialisi. Si

continua il trattamento in bicarbonato-dialisi *standard* con filtro in polisulfone a bassa permeabilità; le sedute, siamo alla 10^a settimana di gestazione, sono subito portate a quattro alla settimana e la loro durata incrementata a 5 ore cadauna (20 ore dialisi/sett). Su indicazione ostetrica alla 11^a sett inizia terapia con Progesterone (100 mg/*die*). Alla 12^a settimana di gestazione si osservano un rialzo pressorio ed un calo dell'Hb: s'inizia quindi trattamento con alfametildopa (500 mg due volte al dì) e la dose di Darboepoietina viene aumentata a 80 mcg/sett. La potassiemia pre-dialisi scende a 3.3mEq/L ed il bagno di dialisi è corretto a 2.5mEq/L. Una nuova ecografia mostra una CRL (vertice sacco del feto) di 55 mm, con diametro biparietale di 19 mm, misure corrispondenti all'epoca gestazionale supposta; la placenta è normale così come la valutazione della translucenza nucale (1.1 mm). Alla 14^a settimana la PCR si è normalizzata (0.5 mg/dL), il PTHi è sceso a 315 pg/mL, l'Hb è stabile a 9.4 g/dL con Ht 29%, il K è sempre basso (3.2 mEq/L) e il P in discesa (2.8 mg/dL); normali gli altri ematochimici con un test di Coombs diretto polispecifico negativo. La ricerca degli anticorpi irregolari è positiva, senza significato patologico (Positivo Anti E Anti K. Fenotipo paz. CcDee, kk. Partner: B, CCDee, Kk. Partner positivo per antigene di Kell).

Cominciamo a concedere un incremento del peso secco di 0.5 kg ogni 10-15 gg.

Alla 15^a settimana si ha una minaccia d'aborto caratterizzata da metrorragia. La paziente è ricoverata in reparto ostetrico: si somministra isoxsuprina con pronta remissione della metrorragia, il controllo ecografico è normale e la paziente è dimessa. Tra la 17^a e la 20^a settimana si osserva un importante rialzo pressorio che richiede progressivo incremento della terapia ipotensiva: l'alfametildopa è aumentata a 500 mg x3/*die*, si aggiungono Labetalolo 200 mg/*die*, clonidina 150 mcg/*die* e infine Nifedipina a lento rilascio 30 mg/*die*. Ciononostante i valori pressori pre-dialitici si mantengono elevati (160/100 mmHg). Alla 20^a settimana lo sviluppo fetale prosegue normalmente come documentato dall'ecografia:

"Placenta anteriore - Liquido amniotico in quantità normale - Presentazione feto-podalica - DBP: 47 mm. Circonferenza cefalica: 170 mm. Circonferenza addominale: 150 mm. Femore: 31 mm". Alla 21^a settimana si aumenta ancora (3 mEq/L) la concentrazione del K⁺ nel bagno di dialisi al riscontro del continuo calo (2.7 mEq/L) della potassiemia pre-dialitica. Alla 24^a settimana per un ulteriore rialzo pressorio si incrementa la dose di Clonidina a 300 mcg/*die*; alla 25^a settimana per una nuova metrorragia si ricovera ancora la paziente in reparto ostetrico. La isoxsuprina viene sospesa. La metrorragia scompare in pochi giorni, lo sviluppo fetale è ecograficamente normale e la pazien-



Fig. 1 - Il bimbo, alla dimissione dall'Ospedale, all'età di sette settimane.

te viene dimessa. L'Hb scende a 8.5g/dL, ma la dose di darboepoietina viene mantenuta costante. Dalla 26^a settimana la dose dialitica viene incrementata a 25 ore settimana (5 sedute di 5 ore); si potenzia ancora la terapia ipotensiva (Nifedipina a lento rilascio 60 mg/*die*). Il quadro ematochimico è stabile con costante tendenza all'ipokaliemia e all'ipofosforemia. Il PTHi continua a diminuire e il calcitriolo viene ridotto - Compagno edemi declivi - L'ecografia mostra regolare morfologia e sviluppo del feto, ma l'ecodoppler evidenzia un significativo aumento delle resistenze delle arterie uterine. Alla 29^a settimana nefrologi, ostetrici, neonatologi ed anestesisti concordemente decidono di ricoverare la paziente per un monitoraggio più stringente del quadro clinico; vengono organizzati regolari e frequenti consulti tra i diversi specialisti per integrare al meglio le diverse esigenze ed i diversi punti di vista. Alla 31^a settimana si decide insieme di procedere a parto cesareo: nasce un bambino, maschio, vivo e vitale di Kg 1.200. Dopo sette settimane, raggiunto il peso di kg 2.3 è dimesso (Fig. 1).

I DATI EPIDEMIOLOGICI

La prima segnalazione di una gravidanza felicemente condotta a termine in una paziente in emodialisi

si cronica è del 1971 (1); in seguito sono state riportate in letteratura gravidanze complicate da un'insufficienza renale trattata con la dialisi o iniziate a trattamento dialitico cronico già in corso: il numero complessivo è di poche centinaia di casi.

Giatras (2) nel 1998 aveva individuato 120 gravidanze in donne con insufficienza renale terminale.

IL TASSO DI FERTILITÀ

Il Registro EDTA (3) riporta un tasso di concepimento dello 0.9% anni/donna in età fertile, largamente inferiore a quello della popolazione generale; la mancata separazione tra le gravidanze in dialisi e quelle in pazienti trapiantate rende complessa l'interpretazione del dato, in questa come in altre successive raccolte (4, 5).

Il tasso di concepimento più alto, 7 per cento anni/donna in età fertile, è riportato in Arabia Saudita da Souqiyyeh (6); Hou (7) in una ricerca effettuata nel 1990-1991 individua, in 1281 donne tra i 18 e i 44 anni in 206 Centri Dialisi degli Stati Uniti, un tasso di concepimento dello 0.75% anni/donna; la ricerca nazionale belga (8), la più sistematica finora condotta, calcola un tasso di concepimento delle donne potenzialmente fertili in dialisi dello 0.3% all'anno (15 casi su 4545 anni/donna).

Il Registro USA (9), nel 40% dei 2299 Centri Dialisi degli Stati Uniti, riporta, in 6230 donne in età fertile, un tasso di concepimento dello 0.5% l'anno nella popolazione in emodialisi; si registrò un concepimento l'anno ogni 200 donne: in quattro anni, il 2% delle donne in età fertile iniziarono una gravidanza (il 2.4% delle donne in emodialisi e l'1.1% di quelle in dialisi peritoneale).

I dati disponibili sembrano convergere sull'osservazione che la dialisi peritoneale sembra gravata da un tasso di fertilità ancora più basso rispetto all'emodialisi, oltre che per motivi psicologici, probabilmente per una maggior difficoltà dell'ovulo rilasciato dall'ovaio a raggiungere la tuba.

L'*Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry* (ANZDATA) censisce 45 gravidanze con 11 nati vivi in donne in dialisi (9 in emodialisi e 2 in dialisi peritoneale). Tra l'aprile 1992 e il settembre 2002 le gravidanze furono 15 con 4 nati vivi ed un tasso di concepimento, su 1368 donne tra i 15 e i 45 anni, dell'1% anni/donna.

I dati delle diverse casistiche della letteratura sono disomogenei, certamente parziali e non confrontabili tra loro per differenze sistematiche nei criteri di raccolta.

Nella popolazione femminile in età fertile e in trattamento dialitico cronico, non è nota la percentuale in grado di concepire, quella che utilizza metodi contraccettivi e quella sessualmente attiva.

Il numero di concepimenti è quasi certamente sotto-stimato, scontando la tendenza a non segnalare i casi con esito sfavorevole.

LA FERTILITÀ IN DIALISI ED I FATTORI CHE LA INFLUENZANO

Le difficoltà al concepimento per una donna in dialisi sono numerose anche se non chiaramente definite e pertanto non sono disponibili dati epidemiologici completi e credibili.

L'esperienza clinica e la letteratura riportano una frequenza nettamente ridotta del ciclo mestruale in questa popolazione, variabile dal 10% delle prime segnalazioni (10) al 42% di quelle più recenti (11).

L'uremia determina alterazioni dell'assetto endocrino femminile che si traducono in cicli anovulari e/o in un'amenorrea frequente e imprevedibile nella sua evoluzione; il quadro tossico generale ostacola probabilmente tutte le tappe del normale processo riproduttivo con possibili interferenze negative sulla motilità degli spermatozoi, legate ad alterazioni del pH vaginale, sui processi di annidamento dell'ovulo fecondato, sul suo regolare sviluppo sin dalle prime fasi, fattori tutti che si traducono in riduzione della fertilità ed in aborti misconosciuti molto precoci.

I livelli di estradiolo nella fase follicolare del ciclo sono simili a quelli delle donne sane, ma nella donna uremica non si ha il picco di LH e di FSH ed il progesterone resta basso (12).

La concentrazione ematica di LH e FSH aumenta normalmente con la menopausa e dopo stimolo farmacologico (clomifene), ma il 70-90% delle donne in dialisi ha una documentata iperprolattinemia (13), di cui è nota l'interferenza con il ciclo mestruale. Il deficit di eritropoietina può contribuire, insieme all'aumento della prolattina, ad una riduzione della libido (14). Gli elevati livelli di leptina caratteristici dell'insufficienza renale terminale possono negativamente interferire con la fertilità (15, 16).

Il tempo assorbito dalle terapie sostitutive dell'insufficienza renale terminale e l'impatto psicologico negativo che la coscienza di questa irreversibile situazione determina, finiscono per condizionare e limitare la normale attività sessuale e per interferire pesantemente sull'eventuale decisione di cercare una gravidanza.

La funzione riproduttiva si realizza in tutto il regno animale in condizioni di benessere e di salute e spesso è il primo aspetto della vita ad essere negativamente condizionato dalle malattie croniche (17-19).

Negli ultimi anni si è osservato un aumento dei concepimenti in dialisi ed un miglioramento della sopravvivenza dei neonati (9, 26).

TEST DI VERIFICA

1) Quali fattori ormonali condizionano negativamente la fertilità in dialisi?

- a. Un basso livello di progesterone
- b. Un alto livello di prolattina
- c. Un alto livello di leptina
- d. Tutti i precedenti
- e. Nessuno dei precedenti.

2) Quale affermazione è falsa rispetto al tasso di fecondità nella popolazione femminile in dialisi in età fertile:

- a. È inferiore al 7%
- b. È superiore al 10%
- c. È in aumento
- d. È inferiore a quello della popolazione generale.

3) Il tasso di fecondità nella popolazione femminile in dialisi in età fertile riportato in letteratura è:

- a. Sovrastimato
- b. Sottostimato
- c. Correttamente valutato

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gjn e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

L'OUTCOME DELLA GRAVIDANZA IN DIALISI

I dati disponibili derivano da segnalazioni isolate o da piccole serie di casi: solo alla fine degli anni '90 si sono rese disponibili casistiche di popolazione. Purtroppo sono casistiche non comparabili tra loro per le già ricordate differenze metodologiche nei criteri di raccolta delle informazioni. In genere sono presentati insieme i dati di tutte le pazienti sottoposte a trattamento sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale) durante la gravidanza, mentre è fondamentale la distinzione tra le donne che hanno concepito prima dell'inizio di questo, e quelle che hanno iniziato la gravidanza già in trattamento dialitico. Alcune casistiche raccolgono solo i dati delle gravidanze che continuano dopo il 1° trimestre, altre sono vere e proprie rassegne e forniscono dati anche sulle percentuali di aborto spontaneo e terapeutico.

Il concepimento e il felice esito della gravidanza sono più frequenti (4) quando coesiste una funzione renale residua; tutte le segnalazioni concordano con l'attribuire la prognosi migliore alle gravidanze inizia-

te prima del trattamento dialitico e Giatras (2) ha osservato che il 47% delle gravidanze della sua casistica si erano verificate nei primi due anni di dialisi, mentre le donne in dialisi da oltre 10 anni avevano avuto solo 6 concepimenti su 120 casi complessivi. L'inizio della dialisi durante la gravidanza si associa ad una probabilità di sopravvivenza fetale del 30% superiore a quella delle donne in dialisi cronica che diventano gravide (8, 9, 22). Sono stati segnalati casi di gravidanza in donne in dialisi da più di 10 anni (7, 24), ma la nascita di un feto vivo in tali circostanze è estremamente rara (24, 25). Una funzione renale residua è molto importante (24) e correla con una maggiore probabilità di esito positivo. Il Registro EDTA (3) nel 1980 riportava 115 gravidanze di donne in dialisi con 45 aborti terapeutici, 54 spontanei e 16 nati vivi; 12 donne avevano concepito durante il trattamento dialitico. Roxe (20) in una rassegna del 1985 raccoglie 43 gravidanze di 35 donne, tutte avevano concepito quando erano già in dialisi; si verificarono 11 aborti terapeutici e 4 spontanei: delle 26 gravidanze che proseguirono solo 6 si conclusero con un nato vivo, per una percentuale di nascite del 14%.

Redrow (21) riporta nel 1988 una casistica di 14 gravidanze in 13 donne, 9 concepimenti durante la dialisi, 4 aborti spontanei, nessun aborto terapeutico e 10 nati vivi.

Nella casistica saudita (6) le gravidanze erano 27, tutti i concepimenti erano avvenuti durante il trattamento dialitico: vi furono 11 aborti spontanei, nessun aborto terapeutico, i nati vivi furono il 59%, ma la mortalità perinatale ridusse la sopravvivenza al 30%.

Nella casistica belga (8), 1472 donne potenzialmente fertili concepirono 10 volte durante la dialisi, dando alla luce 5 nati vivi.

Romao (22) nel 1998 riporta l'esperienza di un ospedale brasiliano con 17 gravidanze, (5 concepimenti prima e 12 dopo l'inizio della dialisi); si verificarono 3 aborti spontanei e 2 morti perinatali; la persistenza di una funzione renale residua apprezzabile (diuresi > 800 mL/24h) correlava con un esito migliore della gravidanza. L'età gestazionale alla nascita, nelle gravidanze concluse felicemente, era di 32.3 settimane e il peso medio dei neonati 1400 grammi: oltre la metà era al di sotto del 10° percentile per l'età gestazionale, come nelle altre casistiche.

La casistica americana (9) riporta la nascita di un feto vivo nel 40.2% delle gravidanze iniziate da donne in dialisi, rispetto al 73.6% di quelle in cui la dialisi si rese necessaria durante la gravidanza: sulla casistica complessiva gli aborti spontanei nel 1° trimestre erano il 20%, nel 2° il 12%, quelli terapeutici il 10.5%. Le morti neonatali erano il 7.5%. Solo il 54% delle gravidanze che giungevano al 2° trimestre avevano un esito felice.

La casistica giapponese di Toma (23) riferisce di 74 gravidanze iniziate durante il trattamento dialitico: si contarono il 48.6% di nati vivi, il 12.2% di morti in epoca neonatale, il 12.2% di aborti spontanei, il 18.9% di aborti elettivi, l'esito di 6 gravidanze (8.1%) non era noto. L'esperienza del Centro materno-perinatale di Tokio, inserito nella casistica precedente (24) correla la sopravvivenza dei nati vivi (73.3%) ad una gravidanza iniziata nei primi 6 anni di dialisi, ad una diuresi residua, ad una gestazione di almeno 33 settimane e, di conseguenza, ad un peso alla nascita superiore ai 1780 g.

La percentuale di nati vivi da donne in dialisi è aumentata dal 20-23% degli anni '80 a quasi il 50% attuale, probabilmente per il successo di una gestione multidisciplinare che ha coinvolto Nefrologi, Staff di dialisi, Ostetrici e Neonatologi.

La dose dialitica è aumentata, l'anemia è stata trattata con maggior successo, il monitoraggio della gestazione e le cure neonatali sono notevolmente migliorati. Ciononostante il 50% delle gravidanze in dialisi non terminano felicemente, la mortalità neonatale è più alta che nella popolazione generale, il parto è di solito prematuro, la gestazione media di 32 settimane con un conseguente basso peso alla nascita.

TEST DI VERIFICA

1) L'inizio del trattamento dialitico a concepimento già avvenuto determina una maggiore percentuale di nati vivi rispetto all'inizio di una gravidanza in una paziente già in dialisi. A quanto si può stimare la differenza tra le due condizioni?

- a. 10%
- b. 30%
- c. 50%.

2) Quale di queste affermazioni è falsa?

- a. Il tasso di concepimento è maggiore in dialisi peritoneale rispetto all'emodialisi
- b. La presenza di una funzione renale residua correla con un maggior numero di concepimenti e di nati vivi
- c. La fertilità è maggiore nei primi anni di dialisi rispetto alle pazienti in dialisi da lungo tempo
- d. I nati vivi da donne in dialisi cronica sono attualmente circa il 50% dei concepiti.

3) Quale di queste affermazioni è vera?

- a. La fertilità in dialisi è sovrastimata
- b. La percentuale di nati vivi è raddoppiata negli ultimi venti anni
- c. La mortalità neonatale è simile a quella della popolazione generale
- d. La gestazione media è di 36 settimane.

LA GESTIONE DELLA GRAVIDANZA IN DIALISI E LE SUE COMPLICANZE

TIPO DI DIALISI

L'incidenza della gravidanza in dialisi peritoneale è inferiore del 50-70% rispetto a quella in emodialisi; ciò è probabilmente in relazione sia alla presenza di dialisato ipertonico in peritoneo che a pregressi episodi peritonitici, possibile causa di aderenze che rendono difficile all'uovo rilasciato in cavità il raggiungimento della tuba (28, 29). Un impatto negativo potrebbero avere anche motivazioni psicologiche.

Nelle casistiche riportate in letteratura la dialisi peritoneale sembra avere un esito migliore rispetto all'emodialisi, con percentuali più alte di nati vivi, probabilmente in relazione con una funzione renale residua meglio conservata e con un processo depurativo meno brutale (23).

Il vantaggio teorico, rappresentato da una perdita di peso più graduale e da variazioni metaboliche meno brusche, è controbilanciato dalla difficoltà di mantenere un assetto nutrizionale adeguato alla gravidanza, per questo non vi sono motivi legati alla gravidanza che giustificano un passaggio da un tipo di dialisi all'altro e la scelta del trattamento, quando ne sia posta l'indicazione a gravidanza già iniziata dovrà essere guidato dagli abituali criteri di scelta (18).

La formaldeide e l'ossido di etilene, usati nei processi di sterilizzazione delle membrane e dei materiali di dialisi, hanno un'azione potenzialmente teratogena per cui, si dovranno scegliere membrane e materiali sterilizzati con raggi gamma o con calore.

L'incidenza di malformazioni fetali non è significativamente maggiore nelle donne in dialisi (5, 6), anche se Okundaye (9), riporta nella sua casistica 11 neonati con anomalie congenite. Viene spesso segnalata (8, 9, 28) una maggiore incidenza di ritardo di sviluppo e di problemi medici a lungo termine.

DOSE DIALITICA

La dose dialitica correla positivamente con la durata della gestazione, traducendosi in minor prematurità, maggior peso alla nascita, più elevata percentuale di sopravvivenza. Tale indicazione emerge unanimemente da tutta la letteratura e trova il suo razionale nel fatto che lo stato uremico costituisce il principale problema per un normale sviluppo del feto. La sua correzione deve quindi cercare di avvicinare il più possibile alla normalità il "milieu" con cui il feto interagisce e da cui trae quello che serve al suo sviluppo. Questa esigenza diviene progressivamente più importante con l'avanzare della gravidanza e con il conseguente incremento dei bisogni fetali.

In letteratura un valore predialitico di BUN inferiore a 50 mg/dL è indicato come obiettivo ragionevole da perseguire (3, 6-9, 23). L'indicazione è però ricavata da dati retrospettivi e non da studi prospettici.

Dopo le 16-20 settimane di gestazione, la dose dialitica deve essere progressivamente aumentata. La frequenza delle sedute varia, in letteratura, da 3 a settimanali, fino alla dialisi giornaliera; ma il numero di ore settimanali non deve essere inferiore a 20, con un probabile continuo ulteriore miglioramento dell'*outcome* fetale fino a 24-28 ore settimanali di dialisi.

Haase et al. (27) hanno recentemente pubblicato una casistica in cui riferiscono gli ottimi risultati di un protocollo di emodiafiltrazione intensificata che prevede da 24 a 36 ore/settimanali.

Una dialisi intensiva consente, oltre al miglioramento del *milieu* uremico, di ridurre le brusche variazioni della volemia, minimizzando gli episodi ipotensivi e di ipoperfusione placentare.

Una delle complicanze più frequenti della gravidanza in dialisi è il *polidramnios* (18) che si osserva in oltre il 50% dei casi (23) e che può favorire un parto prematuro; un elevato livello di urea nel sangue materno può favorire una diuresi osmotica da parte dei reni normali del feto che aggrava il *polidramnios* stesso. Si è osservato inoltre che l'indice di pulsatilità dell'arteria ombelicale aumenta dopo la dialisi, così come la frequenza cardiaca fetale, come probabile conseguenza dell'ipovolemia fetale da rimozione acuta di fluidi (30). La dialisi frequente consente quindi da un lato di ridurre il rischio di *polidramnios* abbattendo il carico osmotico materno e mantenendo il più costante possibile il volume del liquido amniotico e dall'altro di minimizzare le brusche variazioni e i disturbi della perfusione uteroplacentare e fetale.

La dialisi frequente consente una ridotta escursione dei volumi e permette un più agevole controllo della pressione arteriosa che rappresenta una delle più importanti complicanze materne.

IL BAGNO DI DIALISI

Il trattamento dialitico intensivo richiede quasi inevitabilmente aggiustamenti alla composizione abituale del bagno di dialisi.

La concentrazione del potassio deve essere aumentata almeno fino a 3 mEq/L (2, 18) e ciò risulta agevole con un monitoraggio elettrolitico settimanale.

In letteratura sono state proposte importanti correzioni del calcio fino a 2.5-3.5mmol/L per assicurare un bilancio positivo e controllare l'iperparatiroidismo secondario.

Noi abbiamo preferito continuare con Ca 1.75 mmol/L monitorando settimanalmente i dati. Nella

nostra esperienza la calcemia, bassa all'inizio della gravidanza (8.6mg/dL) si è mantenuta ai limiti inferiori della norma per tutta la gestazione (8.8-9 mg/dL), mentre un iperparatiroidismo fuori controllo (PTHi 1071 pg/mL all'inizio della gravidanza) si riduceva progressivamente fino a normalizzarsi (174 pg/mL la settimana prima del parto) malgrado la drastica riduzione del calcitriolo passato nel periodo da 1 mcg/dialisi ev a 0.25 mcg/dialisi per os.

Tale evoluzione è peraltro coerente con la produzione placentare di 1-25(OH)D3 (31, 32).

Il bicarbonato abitualmente presente nel bagno dialisi (35 mEq/L) è adeguato a tamponare la produzione acida di due giorni e la dialisi più frequente può portare ad uno stato di alcalosi. Questo può essere aggravato dall'iperventilazione indotta dal progesterone che provoca un'alcalosi respiratoria normalmente compensata da una ridotta acidificazione renale; poiché questa non può avvenire nel paziente uremico, potrebbero rendersi necessari bagni di dialisi con concentrazioni ridotte di bicarbonato (18).

LA SCOAGULAZIONE DEL CIRCUITO

L'eparina è la scelta migliore, poiché non attraversa la placenta e non è teratogena (28). La tendenza è sempre quella di usare la minor quantità di farmaco possibile, ma ciò può generare problemi di coagulazione dato che la gravidanza è una condizione caratterizzata da ipercoagulabilità.

Da evitare il warfarin (Coumadin) che attraversa la placenta, è teratogeno e può dare sanguinamento nel feto durante il terzo trimestre (33).

L'aspirina a basse dosi è stata proposta, in associazione all'eparina, per la prevenzione della preeclampsia, in considerazione del suo effetto favorevole, anche se modesto, sulla funzione endoteliale e piastrinica (19).

LA DIETA

La malnutrizione è comune nel paziente in dialisi e la gravidanza può aggravarla. È quindi importante non porre restrizioni dietetiche, ma consigliare un apporto proteico generoso di 1.2-1.3 g/kg/die da riferire per 1 g/kg ad un buon equilibrio nutrizionale della madre e per 20 g/die allo sviluppo del feto (5, 18). Non mancano indicazioni più generose, fino a 1.8 g/kg/die di introito proteico (2).

L'ANEMIA

Le riserve di ferro e l'ematokrito diminuiscono durante la gravidanza normale; il fenomeno è particolar-

mente accentuato nell'insufficienza renale cronica. Le cause non sono chiare e sono probabilmente più complicate del semplice deficit di ferro e di eritropoietina.

La prima segnalazione dell'uso dell'eritropoietina in una gravidanza in dialisi è del 1990 (34). I dati disponibili sono scarsi ma, dopo il 1992, l'Epo (2) sarebbe stata somministrata in oltre il 90% dei casi. Non sono stati segnalati problemi di teratogenicità e, poiché il concepimento in dialisi non è un evento atteso, queste pazienti sono state di regola trattate con eritropoietina nel periodo dell'organogenesi fetale, durante il quale è stata diagnosticata la gravidanza. Il farmaco non è stato associato a problemi di controllo dell'ipertensione materna o a policitemia fetale (18). Nell'uomo l'eritropoietina probabilmente non passa la placenta: infatti, non vi è correlazione tra i livelli materni e fetali dell'ormone il cui peso molecolare elevato ne impedisce la diffusione passiva; non vi sono inoltre recettori per l'Epo sulla placenta umana (2). Per le pazienti gravide in dialisi non trattate con eritropoietina di regola è stato necessario procedere a trasfusioni. Durante la gravidanza, il fabbisogno di Epo aumenta ed è opportuno un aumento del 50-100% rispetto alla dose somministrata prima del concepimento (18). Questa resistenza all'azione dell'Epo sarebbe da mettere in relazione ad un'aumentata produzione di citochine infiammatorie (2, 35). È stato consigliato l'obiettivo terapeutico di un valore di Hb di 10-12 g/dL (Ht 30-35%) con una saturazione della transferrina tra il 30 e il 50% (2, 27, 28) o comunque un livello simile a quello che la paziente aveva prima della gravidanza (8).

La terapia marziale è quindi indispensabile ed è stata regolarmente praticata; il sospetto che, nella gravidanza alle ultime settimane, la somministrazione endovenosa di ferro possa determinare uno sproporzionato carico marziale al feto (28), consiglia l'uso di piccole dosi ripetute. Vi è un generale consenso sulla contemporanea somministrazione di folati, il cui fabbisogno è aumentato in gravidanza e la cui perdita è accentuata dalla dialisi. Il deficit di acido folico nel 1° trimestre di gravidanza è stato infatti associato a difetti nello sviluppo del tubo neurale ed un supplemento è raccomandato dal Ministero della Salute anche nella gravidanza normale. Sono utili e opportuni supplementi di vitamine idrosolubili e di oligoelementi (27).

L'IPERTENSIONE

È molto comune nella gravidanza in dialisi, come del resto nella popolazione generale in dialisi. Nelle diverse casistiche, infatti, è riportata in percentuali sempre molto elevate, dal 49% al 100% (9, 22, 36) e la sua presenza correla con un più sfavorevole outcome fetale. La sua gestione si avvale di vecchi farmaci, alfa

metildopa, clonidina, betabloccanti e calcioantagonisti diidropiridinici che hanno dimostrato una certa efficacia e soprattutto una maggiore sicurezza, essendo controindicati, per la loro azione teratogena, gli ace-inibitori e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

Il controllo del volume che si ottiene facilmente con la dialisi, potrebbe in teoria essere efficace in alcuni casi, ma è di difficile applicazione pratica in assenza di precisi riferimenti clinici; il peso secco, infatti, può essere solo ipotizzato ed adeguato lungo il progredire della gravidanza; la gestione della seduta deve prevenire le ipotensioni che potrebbero essere dannose per il feto e la sottrazione di volume non deve mai arrivare ad aggravare l'ipovolemia che caratterizza ogni condizione di pre-eclampsia. Questo stato è di diagnosi quanto mai difficile nell'uremico: i suoi sintomi si riferiscono, infatti, per lo più alla funzione renale e perdono quindi di significato i classici accertamenti (proteinuria ed uricemia) che ne consentono la diagnosi e la gestione nella popolazione generale. In definitiva la disidratazione deve essere utilizzata con estrema cautela nel cercare il controllo pressorio durante la gravidanza in dialisi, con la consapevolezza che una sua applicazione rigida può scatenare o aggravare una condizione di pre-eclampsia. Può essere d'aiuto e deve essere valorizzato il riscontro di un rialzo della pressione a fine seduta, come espressione di una sovrastimolazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone.

CONCLUSIONI

La scarsità della casistica non ha finora consentito di proporre Linee Guida redatte in modo sistematico e scientifico: in letteratura si trovano una serie di consigli derivati dalla somma e dalla convergenza di diverse esperienze.

La principale indicazione operativa è di programmare un aumento della dose dialitica ad almeno 20 ore/settimana (37-40): questo è lo spartiacque sopra il quale aumenta significativamente il numero di gravidanze che si concludono oltre la 32^a settimana, con il conseguente aumento, con il peso alla nascita, della percentuale di sopravvivenza.

La tendenza ad aumentare ulteriormente il tempo di dialisi è stata incoraggiata dal continuo miglioramento di questi *outcomes* fino a giustificare (27) le recenti indicazioni a 24-28 ore su sei giorni la settimana.

Tutti gli altri problemi della gestione della gravidanza in dialisi e delle sue complicanze, richiedono la conoscenza delle esperienze precedenti, ma devono essere applicati con buon senso al singolo caso,

non potendosi dare, in generale, indicazioni operative assolute.

Il continuo miglioramento della fertilità e soprattutto dell'*outcome* della gravidanza in dialisi, unanimemente riportato dalla letteratura nell'ultimo ventennio, è un fenomeno incoraggiante ed è la prova migliore che il trattamento dialitico sta superando lo scopo primario di consentire la sopravvivenza e sta compiendo qualche progresso verso l'obiettivo di rendere la vita dei pazienti il più possibile simile ad una vita normale. Questo è stato possibile grazie all'evoluzione, non ancora conclusa, della gestione di questa complessa situazione clinica, un'evoluzione che potrà continuare a svilupparsi grazie all'attenzione, alla prudenza e all'umiltà dei Nefrologi coinvolti.

TEST DI VERIFICA

1) Quale affermazione è falsa?

- La dialisi deve superare le 20 ore settimanali e aumentare con l'avanzare della gravidanza
- Dal terzo mese è ragionevole concedere un incremento di peso secco di 500 g ogni 10 giorni
- Le malformazioni fetali sono più numerose che nella gravidanza normale
- Il *polidramnios* è una complicanza attesa e favorita dalla diuresi osmotica del feto
- La dialisi frequente può indurre alcalosi.

2) Quali fattori influiscono negativamente sulla gravidanza di una paziente trattata con dialisi peritoneale rispetto a quella di una paziente in emodialisi?

- La peritoneale è meno efficiente
- Lo sviluppo uterino è ostacolato dal liquido in cavità peritoneale
- L'equilibrio nutrizionale è inadeguato alla condizione gravidica
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

3) La dialisi intensiva indispensabile durante la gravidanza può rendere necessario modificare la composizione del bagno di dialisi rispetto alla concentrazione di:

- Potassio
- Calcio
- Bicarbonato
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

4) Durante la gravidanza di una paziente in emodialisi è necessario:

- Utilizzare il warfarin per scoagulare il circuito ematico
- Ridurre la dose di Eritropoietina per la ridotta resistenza alla stessa durante la gravidanza
- Controllare regolarmente l'uricemia per monitorare il rischio di gestosi
- Controllare l'ipertensione con una drastica riduzione del volume ematico
- Concedere un generoso apporto proteico, superiore a 1.2-1.3 g/kg.

RIASSUNTO

È descritto un caso di gravidanza in una paziente in trattamento emodialitico cronico e sono analizzati i dati epidemiologici di questa condizione poco comune.

Sono presentati i dati della letteratura sulla gravidanza in dialisi, sulla fertilità in condizione di uremia e sui fattori che la riducono e condizionano. Sono poi analizzati gli outcomes della gravidanza in dialisi così come riportati nei diversi Registri e nelle differenti serie presenti in letteratura. Sono quindi elencati e discussi i diversi problemi pratici che si presentano nella gestione della gravidanza in dialisi (tipo di dialisi, modalità di sterilizzazione dei materiali, dose dialitica, composizione del bagno di dialisi, scoagulazione del circuito extracorporeo, dieta della gestante) con particolare riguardo alle soluzioni che si traducono nel migliore esito finale. Infine sono analizzate le principali complicanze, l'anemia e l'ipertensione, comuni alla gravidanza normale e le soluzioni consigliate in questo caso particolare.

BIBLIOGRAFIA

- Confortini P, Galanti G, Ancona G, et al. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1971; 8: 74-80.
- Giatras I, Levy DP, Malone FD, Carlson JA, Jungers P. Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3266-72.
- Wing AJ, Brunner FP, Brynger H, et al. Registration Committee European Dialysis and Transplant Association: Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 839-45.
- Challah S, Wing AJ, Broyer M, Rizzoni G. Successful pregnancies in women on regular dialysis treatment and women

- with a functioning transplant, in Andreucci VE (ed): *The Kindey in Pregnancy*. Boston, MA, Martinus Nijhoff, 1986, 185-94.
5. Rizzoni G, Ehrich JH, Broyer M, Brunner FP. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 279-87.
 6. Souqiyeh MZ, Huraib SO, Saleh AGM, Aswad S. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 1992; 19 (3): 235-8.
 7. Hou S. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (1): 60-3.
 8. Bagon JA, Verneave H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (5): 756-65.
 9. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (5): 766-73.
 10. Perez RJ, Lipner H, Abdulla N, Cicotto S, Abraham M. Menstrual dysfunction of patients undergoing hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1978; 51 (5): 552-5.
 11. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (5): 685-90.
 12. Lim VS, Henriquez C, Sieversten G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: Evidence of hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93 (1): 21-7.
 13. Lim VS, Kathpalia SC, Sieversten G, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48 (1): 101-7.
 14. Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A. Improved sexual function in hemodialysis patients on recombinant erythropoietin. A possible role for prolactin. *Clin Nephrol* 1989; 31 (1): 1-5.
 15. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasmapentin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3): 847-50.
 16. Stenvinkel P. Leptin - a new hormone of definite interest for the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (5): 1099-101.
 17. Levy DP, Giatras I, Junghers P. Pregnancy and end-stage renal disease - past experience and new insights. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (12): 3005-7.
 18. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (2): 235-52.
 19. Prasad S, Parkhurst D, Morton MR, Henning P, Lawton J, Bannister K. Increased delivery of haemodialysis assists successful pregnancy outcome in end-stage renal failure. *Nephrology* 2003; 8 (6): 311-4.
 20. Roxe DM, McLaughlin M. Reproductive capacity in female patients on chronic dialysis. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 249-52.
 21. Redrow M, Cherem L, Elliot J, et al. Dialysis in the management of pregnant patients with renal insufficiency. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67 (4): 199-208.
 22. Romao JE Jr, Luders C, Kahhale S, et al. Pregnancy in women on chronic dialysis: A single center Experience with 17 cases. *Nephron* 1998; 78 (4): 416-22.
 23. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (6): 1511-6.
 24. Nakabayashi M, Adachi T, Itoh S, Kobayashi M, Mishina J, Nishida H. Perinatal and infant outcome of pregnant patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 1999; 82 (1): 27-31.
 25. Reister F, Reister B, Heyl W, et al. Dialysis and pregnancy: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 1999; 21 (5): 533-9.
 26. Eroglu D, Lember A, Ozdemir FN, et al. Pregnancy during hemodialysis. Perinatal outcome in our cases. *Transplant Proc* 2004; 36 (1): 53-5.
 27. Haase M, Morgera S, Bamberg C, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients -the importance of an intensified hemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (9): 2537-42.
 28. Hou S, Firanek C. Management of the pregnant dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5 (1): 24-30.
 29. Chang H, Miller MA, Bruns FJ. Tidal peritoneal dialysis during pregnancy improves clearance and abdominal symptoms. *Perit Dial Int* 2002; 22 (2): 272-4.
 30. Oosterhof H, Navis GJ, Go JG, et al. Pregnancy in a patient on chronic hemodialysis: fetal monitoring by Doppler velocimetry of the umbilical artery. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100 (12): 1140-1.
 31. Reddy GS, Norman AW, Willis DM, et al. Regulation of vitamin D in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56 (2): 363-70.
 32. Zerwekh JE, Breslau NA. Human placental production of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3: biochemical characterization and production in normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 (1): 92-6.
 33. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, (eds). *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins 1994.
 34. Fujimi S, Hon K, Mijima C, et al. Successful pregnancy and delivery in a patient following rHuEpo therapy and on long-term dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: A397.
 35. Fuchs D, Weiss G, Werner-Felmayer GW, Wachter H. Erythropoietin and decreased erythropoiesis in pregnancy. *Blood* 1992; 79 (2): 533-4.
 36. Krane NK. Pregnancy and uremia, during maintenance dialysis and after transplantation. In Llach F, Valderrabano F, eds. *Insuficiencia Renal Cronica*, 2nd ed. Madrid: Ediciones Norma, 1997; 1851-66.
 37. Hou SH. Modifications of dialysis regimens for pregnancy. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 823-6.
 38. Hou SH. Editorial focus: Dialysis and Pregnancy. Pregnancy in dialysis patients: Where do we go from here? *Semin Dial* 2003; 16 (5): 376-8.
 39. Shemin D. Dialysis in Pregnant women with chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2003; 16 (5): 379-83.
 40. Holley JL, Reddy SS. Endocrinology and Dialysis: Issue and therapies. Pregnancy in dialysis patients: A review of Outcomes, Complications and Management. *Semin Dial* 2003; 16 (5): 384-8.