

# Il ruolo cruciale del nefrologo nella gestione della gravidanza per le donne affette dalla malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto

Francesca Tunesi<sup>1</sup>, Liliana Italia De Rosa<sup>1</sup>, Martina Catania<sup>1</sup>, Marta Vespa<sup>1</sup>, Kristiana Kola<sup>1</sup>, Giuseppe Vezzoli<sup>1</sup>, Donatella Spotti<sup>1</sup>, Micaela Petrone<sup>2</sup>, Marco Simonini<sup>1</sup>, Chiara Livia Lanzani<sup>1</sup>, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy; Università Vita Salute San Raffaele, Milano - Italy

<sup>2</sup>U.O. Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy; Università Vita Salute San Raffaele, Milano - Italy

## The crucial role of the nephrologist in the management of pregnancy in women with adult autosomal dominant polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetic kidney disease characterized by gradual kidney enlargement and progressive renal function loss. Pregnancy is a significant risk factor for adverse maternal and fetal outcomes in chronic kidney disease (CKD), regardless of the nephropathy. Women with ADPKD often face concerns about worsening their renal condition and passing the disease on to their offspring. Recent studies show better outcomes due to improved pregnancy surveillance and prior counseling. Risk factors for poor fetal and maternal outcomes include advanced maternal age, pre-existing hypertension, urinary infections, proteinuria, and renal failure.

Collaboration between nephrologists and gynecologists is essential for addressing clinically significant concerns in pregnant women with ADPKD. Nephrologists should play an active role in assisting and supporting pregnant ADPKD patients as part of a multidisciplinary team.

**Keywords:** ADPKD, Counseling, CKD, Pregnancy

## Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) è la malattia renale geneticamente determinata più frequente. Circa 12 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di ADPKD, facendone la quarta causa di dialisi tra le diverse patologie renali (1).

I geni responsabili dell'ADPKD, vale a dire PKD1 e PKD2, sono stati individuati oltre 20 anni fa (2). Tuttavia, studi più recenti si concentrano sulla ricerca di altri possibili geni correlati ai fenotipi incerti o difficilmente classificabili. Ogni figlio di un individuo eterozigote per una variante patogena

dell'ADPKD ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia. Oltre ai geni, sono stati identificati fattori molecolari, cellulari ed epigenetici che contribuiscono allo sviluppo dell'ADPKD.

Nel corso della vita, gli individui affetti sviluppano progressivamente cisti renali, con un aumento graduale del volume renale complessivo e una progressiva perdita di funzionalità, anche se spesso non manifestano sintomi fino a un'età più avanzata. Le manifestazioni cliniche dell'ADPKD includono ipertensione arteriosa, ingombro addominale, dolore cronico al fianco o lombare, ematuria macroscopica, cisti epatiche e pancreatiche, anomalie vascolari, diverticolosi del colon, infezioni ricorrenti delle vie urinarie e nefrolitiasi. Di solito, i sintomi si presentano nella terza o nella quarta decade di vita e l'insufficienza renale cronica terminale si sviluppa di solito entro 5-10 anni dall'insorgenza della malattia renale.

Considerando la natura ereditaria della patologia e il quadro clinico associato, la gravidanza rappresenta spesso una delle principali preoccupazioni per le donne affette da ADPKD. Esse temono di peggiorare la propria condizione renale o di sviluppare altre complicanze, oltre alla possibilità di trasmettere la malattia ai propri figli.

In questa review ci siamo pertanto proposti di rivedere la letteratura in merito ad ADPKD e gestazione che ancora oggi

**Received:** July 3, 2023

**Accepted:** July 3, 2023

### Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Tunesi  
IRCCS Ospedale San Raffaele  
Università Vita Salute San Raffaele  
Via Olgettina 60  
20132 Milano - Italy  
tunesi.francesca@hsr.it



è piuttosto scarsa e, alla luce dei dati disponibili e della nostra esperienza riguardo a questa patologia, di incentivare il ruolo del nefrologo nella gestione multidisciplinare della gravidanza nelle donne affette da ADPKD.

### ADPKD e il desiderio di maternità

Nelle donne affette da ADPKD con una funzionalità renale normale, la fertilità non risulta alterata (3). Tuttavia, negli uomini, la fertilità può essere leggermente compromessa a causa di anomalie degli spermatozoi o della presenza di cisti nel tratto seminale distale (4,5).

Dalla letteratura emerge che le donne con policistosi renale tendono ad avere meno gravidanze. Infatti, solo il 45% delle pazienti in età fertile ha l'intenzione di avere figli, un numero ancora inferiore se le donne presentano già un'insufficienza renale cronica (chronic kidney disease, CKD) (6,7). Questa ridotta propensione alla maternità è correlata principalmente alla preoccupazione riguardante l'ereditarietà della malattia.

L'età media al primo parto risulta simile tra le donne con policistosi renale e la popolazione generale. Tuttavia, le pazienti affette da ADPKD tendono ad avere un numero inferiore di gravidanze, in media soltanto una, rispetto alla popolazione generale (8).

### Counseling

Quando si pianifica una gravidanza, le donne affette da ADPKD devono affrontare decisioni complesse riguardanti la propria salute, nonché gli esiti per la futura prole, inclusa l'ereditarietà della malattia, oltre alle aspettative dei partner e delle famiglie (9). Tuttavia, talvolta l'attenzione e il giudizio sui rischi possono sopraffare la speranza e la positività, portando alla rinuncia. Pertanto, è fondamentale che la discussione sulla gravidanza e la sua pianificazione facciano parte della routine dell'assistenza clinica per tutte le donne affette da ADPKD, soprattutto se già affette da CKD (10,11). È necessaria una valutazione personalizzata del rischio, che comprenda la valutazione della funzionalità renale, della proteinuria e della pressione arteriosa. Inoltre, l'esecuzione di un'ecografia renale, se non è stata effettuata nell'ultimo anno, può essere utile per determinare l'estensione delle cisti e confrontarla con i progressi durante la gravidanza (12).

Un altro aspetto di grande importanza riguardante la gravidanza è l'ereditarietà della malattia. A causa dell'elevata probabilità di trasmissione della malattia, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) possono rappresentare un'opzione allettante per le pazienti con ADPKD che desiderano avere figli sani. Tuttavia, solo il 41% dei nefrologi (e solo il 23% dei nefrologi pediatrici) propone attivamente la PMA alle pazienti. È quindi essenziale che i nefrologi, sia quelli che si occupano di pazienti adulti che quelli che si occupano di pazienti pediatrici, aumentino la loro conoscenza dei

test genetici preimpianto al fine di personalizzare al massimo le cure per i pazienti affetti da malattie renali monogeniche e le loro famiglie (13,14).

### Tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA)

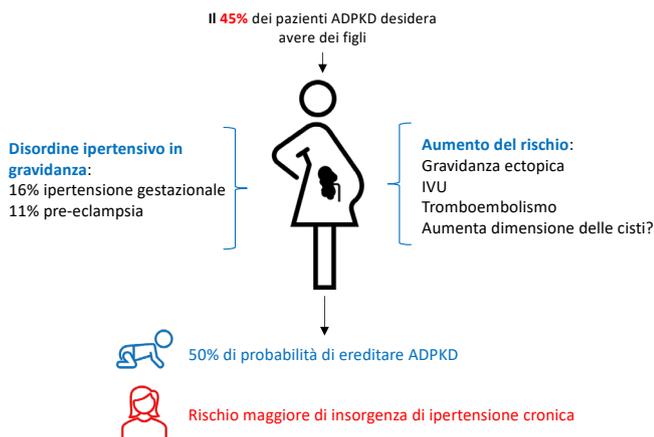
Al fine di facilitare le decisioni riguardanti la pianificazione familiare e di migliorare l'accesso a tali servizi, è opportuno fornire alle pazienti informazioni dettagliate sulle opzioni relative alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) (6,13,15). Negli ultimi decenni, la fecondazione in vitro di terza generazione (IVF) e il test genetico preimpianto (PGT) sono stati utilizzati con successo per garantire la nascita di bambini non affetti da ADPKD (14,16). Come precedentemente accennato, i genitori affetti da ADPKD hanno il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai loro figli, ma, grazie al PGT, questo rischio può essere ridotto all'1%-2% (17). Tuttavia, il test genetico preimpianto è possibile solo se viene identificata la mutazione responsabile della malattia nella famiglia e se viene sviluppato un test genetico su singola cellula. In alcune famiglie affette da ADPKD, la complessità della penetranza variabile causata da alleli polimorfi e varianti modificatrici può complicare la consulenza genetica e rendere impossibile il test genetico preimpianto (18). Purtroppo, le tecniche di PMA possono presentare alcuni limiti che possono contribuire a insuccessi. Per esempio, il PGT è tecnicamente complesso e a volte può fornire risultati falsi negativi (7). Inoltre, i rischi per la salute associati alla fecondazione in vitro includono un aumento del rischio di gravidanze multiple, un lieve aumento del rischio di malformazioni congenite, una sindrome da iperstimolazione ovarica, una gravidanza ectopica e il livello di stress e ansia legati alla procedura di prelievo degli ovociti (19).

### Gravidanza in caso di ADPKD

#### Outcome materno-fetale

È noto da precedenti revisioni sistematiche che le pazienti con malattia renale cronica presentino un rischio più elevato di esiti avversi sia per la madre che per il feto, rispetto alle donne con una funzione renale normale. Tuttavia, l'influenza di ADPKD sulla gravidanza rimane ancora incerta e non esiste a tutt'oggi un numero sufficiente di studi al riguardo (20). Per le donne affette da ADPKD con una pressione arteriosa normale e una funzione renale normale, di solito si registra un esito favorevole della gravidanza, paragonabile a quello osservato nella popolazione generale (21-23).

Uno studio retrospettivo ha rilevato un'incidenza leggermente maggiore di parto prematuro e di ritardo di crescita intrauterino nelle donne con ADPKD rispetto ai controlli sani, anche se tali risultati non hanno raggiunto la significatività statistica e restano segnalazioni isolate (8). D'altra parte, è stato osservato che la gravidanza potrebbe contribuire all'aumento delle dimensioni delle cisti sia nel rene che nel fegato,



**Fig. 1** - Panoramica della gravidanza in caso di malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD). IVU: infezione delle vie urinarie.

come evidenziato da casi clinici e studi su modelli animali, a causa dell'effetto promotore degli estrogeni. Tuttavia, gli studi di coorte hanno riportato risultati contrastanti anche su questo aspetto che non è stato delineato con certezza assoluta, anche se è altamente probabile (24-29).

Rispetto alla popolazione generale, non sono state riscontrate differenze significative nei tassi di aborto spontaneo, aborto volontario o morti fetali nella popolazione ADPKD (8,23). Tuttavia, si è osservato un aumento dei tassi di sofferenza fetale e di induzione del parto nelle donne con ADPKD (8,23). È plausibile comunque ipotizzare che l'ADPKD di per sé non peggiori significativamente l'esito fetale, considerando che solo un numero non significativo di donne ha riportato gravi complicazioni durante la gravidanza.

L'insufficienza renale pre-esistente, l'ipertensione e l'età materna avanzata sono invece noti come importanti fattori di rischio per un esito sfavorevole del feto in molte patologie renali (30). Inoltre, rispetto alle donne ipertese della stessa età, le donne affette da ADPKD che hanno avuto più di tre gravidanze sembrano mostrare una ridotta funzione renale all'aumentare dell'età (23). Lo sviluppo di pre-eclampsia nelle pazienti con ADPKD è strettamente correlato a un'insorgenza precoce di ipertensione cronica (34 anni contro 45 anni) (12). Non è noto se i problemi correlati alla gravidanza, come l'insorgenza o il peggioramento dell'ipertensione e della pre-eclampsia o altre variabili, siano responsabili della minore sopravvivenza renale.

### ***Ipertensione in gravidanza***

L'ipertensione arteriosa è il sintomo prodromico in corso di ADPKD e può insorgere in età giovanile (31). È stimato inoltre che circa il 70% dei pazienti affetti da ADPKD in età adulta sia iperteso, anche in presenza di normofunzione renale. L'ADPKD rappresenta quindi un fattore di rischio durante la gravidanza per lo sviluppo di ipertensione, il peggioramento

del controllo di un'ipertensione pre-esistente e lo sviluppo di pre-eclampsia (e di pre-eclampsia sovrapposta) (8,32-34). Circa un quarto delle donne in gravidanza sviluppa complicanze ipertensive: il 16% presenta ipertensione gestazionale, mentre l'11% sviluppa pre-eclampsia (23).

Le donne con disturbi ipertensivi in gravidanza presentano tassi di sopravvivenza fetale inferiori e pesi alla nascita più bassi rispetto a quanto osservato per le gravidanze senza complicanze ipertensive (21). Ciò suggerisce che il controllo della pressione arteriosa durante la gravidanza sia di fondamentale importanza in caso di ADPKD (35). Lo sviluppo della pre-eclampsia nelle donne con ADPKD è uno dei principali fattori, infatti, che contribuiscono a un esito sfavorevole della gravidanza.

La pre-eclampsia e la CKD condividono l'ipertensione e la proteinuria, rendendo difficile la diagnosi differenziale. Tuttavia, la patogenesi della pre-eclampsia è associata a una placentazione anormale, mentre i flussi Doppler placentari normali (indice di resistenza < 0,58 (36)) possono essere indicativi di CKD (37). È anche possibile distinguere tra pre-eclampsia e CKD quantificando il rapporto tra i livelli circolanti di sFlt-1/PlGF: in uno studio prospettico su 76 pazienti, il rapporto sFlt-1/PlGF era più basso nei casi di CKD, mentre era più alto nei casi di pre-eclampsia (38).

Diversi farmaci antipertensivi utilizzati per trattare l'ipertensione cronica non possono essere utilizzati in gravidanza. In particolare, l'esposizione ad ACE-inibitori e sartanici nel secondo e nel terzo trimestre può causare gravi anomalie alla nascita come agenesia renale, insufficienza renale, morte fetale e insufficienza renale acuta materna, soprattutto nelle fasi finali della gravidanza (39). Prima di cercare una gravidanza, ACE-inibitori e sartanici devono essere interrotti e le pazienti devono essere stabilizzate con antipertensivi sicuri per l'uso in corso di gestazione.

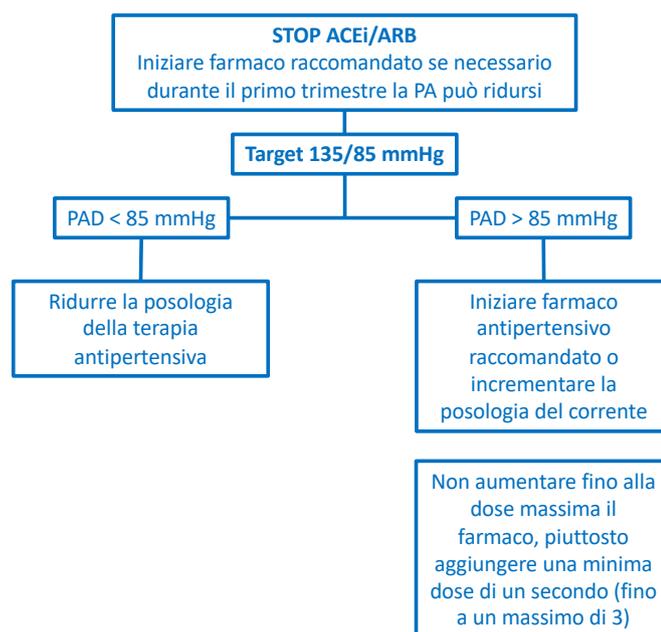
I target ottimali di 125/75 (40), che rappresentano lo standard di riferimento nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'ADPKD, potrebbero non essere adatti durante la gravidanza.

Nella loro revisione, Von Dadelszen et al., che hanno incluso 45 studi controllati randomizzati con 3.773 donne affette da disordine ipertensivo in gravidanza da lieve a moderata, hanno riscontrato una correlazione tra una diminuzione della pressione arteriosa media (MAP) e un ritardo nella crescita fetale. Un maggiore calo della MAP con la terapia antipertensiva è stato associato a una maggiore incidenza di neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) e a un peso medio alla nascita inferiore (41). Tuttavia, Abalos et al., nella loro meta-analisi, che comprendeva 63 studi (incluso lo studio citato sopra) con 5.909 partecipanti, non hanno trovato tale correlazione (42). Lo studio internazionale CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) è stato progettato per valutare se un controllo "meno rigoroso" della PA (obiettivo di pressione arteriosa diastolica (PAD) di 100 mmHg) rispetto a un controllo "più rigoroso" con obiettivo PAD di 85 mmHg potesse portare benefici per il bambino senza aumentare il rischio per la

madre. Si è dimostrato che un controllo meno rigoroso della pressione (obiettivo PAD di 85 mmHg) è vantaggioso per la madre senza comportare rischi perinatali (43).

Le attuali Linee Guida del National Institute for Clinical Excellence (NICE) raccomandano di trattare le pazienti non affette da CKD che presentano una pressione arteriosa di 140/90 mmHg o superiore, con obiettivi di 135/85 mmHg (39). La Società Internazionale per lo Studio dell’Ipertensione in Gravidanza (ISSHP) raccomanda un obiettivo di PAD di 85 mmHg come target per la terapia antipertensiva, indipendentemente dalla pressione arteriosa sistolica (PAS) (44).

<p><b>IPERTENSIONE CRONICA</b> PA&gt;140/90 mmHg</p> <p> Prima di gravidanza o presente &lt; 20 settimane di gravidanza</p>	<p><b>IPERTENSIONE GESTAZIONALE</b> PA&gt;140/90 mmHg</p> <p> Diagnosticata &gt; 20 settimane di gravidanza</p>						
<p><b>PRE-ECLAMPسيا O SUPERIMPOSTED PRE-ECLAMPسيا (quando su ipertensione cronica)</b></p> <table border="0"> <tr> <td>Proteinuria (300 mg/24h)</td> <td>Aumento AST/ALT</td> </tr> <tr> <td>Cr sierica &gt; 1,1 mg/dL o 2x</td> <td>Edema polmonare</td> </tr> <tr> <td>Trombocitopenia</td> <td>Sintomi cerebrali/della vista</td> </tr> </table> <p><b>CKD O PRE-ECLAMPسيا?</b></p> <p> Anomalie nel Doppler delle arterie uterine (quando media delle due) ha IR ≥ 0,58 (Coleman et al.)</p> <p> Rapporto sFlt-1/PlGF (si veda Rolfo et al.)</p>		Proteinuria (300 mg/24h)	Aumento AST/ALT	Cr sierica > 1,1 mg/dL o 2x	Edema polmonare	Trombocitopenia	Sintomi cerebrali/della vista
Proteinuria (300 mg/24h)	Aumento AST/ALT						
Cr sierica > 1,1 mg/dL o 2x	Edema polmonare						
Trombocitopenia	Sintomi cerebrali/della vista						



**Fig. 2** - Sopra la diagnosi dei disturbi ipertensivi in gravidanza; sotto flowchart proposta di trattamento dei disturbi ipertensivi in gravidanza. PA: pressione arteriosa; Cr: creatinina; IR: indice di resistenza; PAD: pressione arteriosa diastolica.

Nelle donne affette da ADPKD, è fondamentale un rigoroso controllo della pressione arteriosa. La loro pressione sanguigna dovrebbe essere monitorata frequentemente durante la gravidanza e si dovrebbe raggiungere un obiettivo di 135/85 mmHg. Tuttavia, questa raccomandazione non è supportata da prove definitive, poiché non esistono studi che abbiano fornito una risposta definitiva a questa domanda nelle donne in gravidanza con ADPKD.

Le donne in gravidanza mostrano spesso riluttanza ad assumere farmaci. Nove su dieci donne in gravidanza che assumono farmaci antipertensivi hanno dimostrato un’aderenza subottimale, sia intenzionale che involontaria (45). Pertanto, è importante che il nefrologo aiuti la paziente a comprendere l’importanza della terapia e a seguirne correttamente l’assunzione.

**Altre complicanze**

Un’altra complicanza importante correlata all’ADPKD durante la gravidanza è la tromboembolia (32). A causa dell’ingrandimento dei reni, in particolare del rene destro, e dell’ingrossamento del fegato, le vene iliache e la vena cava inferiore possono essere compresse, aumentando il rischio trombotico e di embolia polmonare (46,47). Lo stato pro-coagulante della gravidanza aumenta ulteriormente questo rischio. Le Linee Guida di pratica clinica per la gravidanza raccomandano l’uso di una bassa dose di aspirina (75-150 mg al giorno) per ridurre il rischio di pre-eclampsia in tutte le donne con malattia renale cronica in generale durante la gravidanza (48). Non esiste a tutt’oggi una Linea Guida delineata per l’ADPKD.

Tuttavia nell’ADPKD, l’uso dell’acido acetilsalicilico deve essere considerato con cautela a causa del rischio elevato di sanguinamento, soprattutto nelle donne con aneurismi cerebrali o emorragia cistica ricorrente (48,49) e pertanto tale decisione deve essere personalizzata nei singoli casi.

Le donne con ADPKD presentano inoltre un tasso più elevato di gravidanze ectopiche, il che potrebbe indicare problemi strutturali nelle tube di Falloppio (23,50). Inoltre, l’ADPKD è associata a un’incidenza più alta di infezioni delle vie urinarie (IVU) durante la gravidanza (8). Pertanto, queste donne dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica dopo una singola IVU confermata, con o senza sintomi, durante la gravidanza (48).

La scelta del tipo di parto infine dovrebbe essere basata sulla stabilità della paziente e sulla sua prossimità al termine della gestazione. Nei casi in cui la paziente presenti un aneurisma cerebrale, un’emorragia cerebrale durante il travaglio o uno stato clinico e neurologico sfavorevole, il taglio solitamente è mandatorio (51-53).

**CKD**

Le donne con ADPKD e insufficienza renale cronica (CKD) devono essere sottoposte a monitoraggio assiduo e



costante durante tutta la gravidanza per il rischio più elevato di ipertensione gestazionale e di pre-eclampsia (3), data la presenza di due fattori predisponenti, quali la CKD e l'ADPKD.

La gravidanza nelle pazienti con insufficienza renale terminale (ESKD) è rara ed è associata purtroppo a un esito fetale sfavorevole. Al contrario, l'esito della gravidanza nelle pazienti in terapia sostitutiva (preferibilmente emodialisi (54)) è generalmente migliore, con un tasso complessivo di esiti positivi per il feto del 76% (50). Sono state segnalate anche alcune gravidanze di successo in donne con ADPKD in emodialisi, come nel caso riportato da Jung JH et al. (21). Tuttavia, si tratta di singoli casi da cui non si possono trarre conclusioni definitive.

Nelle popolazioni con CKD, i tagli cesarei sono più frequenti (55). Non ci sono studi estesi che indichino come le dimensioni dei reni e del fegato influenzino la scelta delle procedure ostetriche. I gruppi di studio suggeriscono solo il taglio cesareo per le donne con grandi cisti e sanguinamento recente o significativo (56,57).

Dopo la gravidanza, il follow-up della popolazione di Wu et al. ha confermato l'alto rischio di CKD, proteinuria e ipertensione cronica tra i pazienti con ADPKD. Tuttavia, è possibile che queste manifestazioni rappresentino la progressione naturale della patologia, indipendentemente dalla gravidanza e/o dalla multiparità (8,58,59). Sebbene l'impatto di quest'ultimo fattore non sia coerente tra gli studi, l'ipertensione e un numero maggiore di gravidanze (più di tre) sembrano influenzare la progressione della malattia renale cronica.

Secondo le Linee Guida, è consigliato un approccio multidisciplinare che includa un ostetrico e un nefrologo consulente o un medico esperto per fornire una consulenza pre-gravidanza alle donne con CKD che stanno considerando una gravidanza (48).

## Conclusioni

La gestione della gravidanza nelle donne affette da malattia del rene policistico è spesso caratterizzata da incertezza e ansia. Le principali preoccupazioni riguardano l'ereditarietà della malattia, il possibile deterioramento della funzione renale e le complicanze correlate alla gravidanza, come la pre-eclampsia e il travaglio pretermine.

I recenti progressi nei test genetici preimpianto e nei metodi di procreazione medicalmente assistita (PMA) hanno ridotto il rischio di trasmissione della malattia dal 50% all'1-2%. Tuttavia, tali procedure rimangono costose e poco accessibili e spesso le donne ne sono poco informate.

Nel caso della malattia del rene policistico, sono presenti ulteriori fattori di rischio per la madre e il feto, che richiedono una gestione ottimale. Questi includono il controllo dell'ipertensione, il trattamento delle infezioni e delle emorragie ricorrenti e delle infezioni, nonché una valutazione rigorosa della funzionalità renale e del volume addominale.

Tuttavia, quando la funzione renale è preservata, la pressione arteriosa è sotto controllo e le eventuali complicanze vengono monitorate attentamente, gli outcome materno-fetali sembrano essere simili a quelli delle donne sane.

Il ruolo del nefrologo nella gestione multidisciplinare durante la gravidanza, spesso sottovalutato, è invece cruciale. La sua esperienza nella gestione delle malattie renali e delle complicanze specifiche della gravidanza può contribuire a ridurre i rischi e a migliorare la salute materna e fetale. È importante sensibilizzare al massimo la comunità nefrologica sull'importanza del nostro ruolo durante la gravidanza e incoraggiare ulteriori ricerche in questa area vitale, in particolare per malattie complesse come l'ADPKD.

## Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3)(suppl 1): A7-A8. [CrossRef PubMed](#)
2. Rossetti S, Hopp K, Sikkink RA, et al. Identification of gene mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeted resequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(5):915-933. [CrossRef PubMed](#)
3. Vora N, Perrone R, Bianchi DW. Reproductive issues for adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):307-318. [CrossRef PubMed](#)
4. Kanagarajah P, Ayyathurai R, Lynne CM. Male infertility and adult polycystic kidney disease--revisited: case report and current literature review. *Andrologia.* 2012 May;44 Suppl 1:838-41. [CrossRef PubMed](#)
5. Li W, Liu G, Zhao X, et al. Genetic testing, ultrasonography and preimplantation genetic testing of men with autosomal dominant polycystic kidney disease in Hunan, China. *Andrologia.* 2022;54(1):e14273. [CrossRef PubMed](#)
6. Sun M, Xue C, Lu Y, et al. The fertility willingness and acceptability of preimplantation genetic testing in Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):147. [CrossRef PubMed](#)
7. Swift O, Vilar E, Rahman B, Side L, Gale DP. Attitudes in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Toward Prenatal Diagnosis and Preimplantation Genetic Diagnosis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016;20(12):741-746. [CrossRef PubMed](#)
8. Wu M, Wang D, Zand L, et al; W. M. et al. Pregnancy outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(5): 807-812. [CrossRef PubMed](#)
9. Tong A, Brown MA, Winkelmayer WC, Craig JC, Jesudason S. Perspectives on pregnancy in women with CKD: A semi-structured interview study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6): 951-961. [CrossRef PubMed](#)
10. Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health.* 2016;8:273-285. [CrossRef PubMed](#)



11. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-2022. [CrossRef PubMed](#)
12. McBride L, Wilkinson C, Jesudason S. Management of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) during pregnancy: risks and challenges. *Int J Womens Health*. 2020;12:409-422. [CrossRef PubMed](#)
13. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88(1):17-27. [CrossRef PubMed](#)
14. Snoek R, Stokman MF, Lichtenbelt KD, et al. Preimplantation genetic testing for monogenic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(9):1279-1286. [CrossRef PubMed](#)
15. Zhou C, Mei C, Xue C. Preimplantation Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Applied in China. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):767. [CrossRef PubMed](#)
16. Berckmoes V. et al., SPO19 Preimplantation genetic testing for polycystic kidney disease is an option for affected families, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl\_1, May 2018, Page i353. [CrossRef](#)
17. Murphy EL, Droher ML, DiMaio MS, Dahl NK. Preimplantation Genetic Diagnosis Counseling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):866-872. [CrossRef PubMed](#)
18. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al; CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2143-2160. [CrossRef PubMed](#)
19. Kawwass JF, Badell ML. Maternal and fetal risk associated with assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):763-772. [CrossRef PubMed](#)
20. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1992;41(5):1311-1319. [CrossRef PubMed](#)
21. Jung JH, Kim MJ, Lim HJ, et al. Successful pregnancy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease on long-term hemodialysis. *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):301-304. [CrossRef PubMed](#)
22. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2399-2418. [CrossRef PubMed](#)
23. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5(5):1178-1185. [CrossRef PubMed](#)
24. Daneshgar N, Liang PI, Lan RS, et al. Elamipretide treatment during pregnancy ameliorates the progression of polycystic kidney disease in maternal and neonatal mice with PKD1 mutations. *Kidney Int*. 2022;101(5):906-911. [CrossRef PubMed](#)
25. Gevers TJ, Drenth JP; G. T.J.G. and D. J.P.H. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(2):101-108. [CrossRef PubMed](#)
26. Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(1):24-30. [CrossRef PubMed](#)
27. Chaudhary S, Qian Q. 57 Hepatic cyst rupture as a presenting feature of ADPKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(4):B31. [CrossRef](#)
28. Savige J, Mallett A, Tunnicliffe DJ, Rangan GK. KHA-CARI Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Polycystic Liver Disease. *Semin Nephrol*. 2015;35(6):618-622.e5. [CrossRef PubMed](#)
29. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(11):713-726. [CrossRef PubMed](#)
30. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron J*. 1984;36(2):101-105. [CrossRef PubMed](#)
31. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):153-163. [CrossRef PubMed](#)
32. Badejoko OO, Dada OF, Ubom AE, Ajayeoba OT. Suspected pulmonary embolism postcesarean section in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Niger Med J*. 2020;61(4):223-225. [CrossRef PubMed](#)
33. Loeffler CL, Macri CJ, Bathgate SL, Freese L, Larsen JW. Autosomal dominant polycystic kidney disease in pregnancy complicated by twin gestation and severe preeclampsia: a case report. *J Reprod Med*. 2005;50(5):370-372. [PubMed](#)
34. Minelli F. et al., FP045 Maternal foetal outcomes in pregnant women with polycystic kidney disease: high risk for hypertensive disorders of pregnancy. Volume 33, Issue suppl\_1, May 2018, Page i63, [CrossRef](#)
35. Ars E, Bernis C, Fraga G, et al; en nombre del grupo de trabajo de Enfermedades Renales Hereditarias de la Sociedad Española de Nefrología. Consensus document on autosomal dominant polycystic kidney disease from the Spanish Working Group on Inherited Kidney Diseases. Review 2020. *Nefrología (Engl Ed)*. 2022;42(4):367-389. [CrossRef PubMed](#)
36. Coleman MAG, McCowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(1):7-12. [CrossRef PubMed](#)
37. Piccoli GB, Zakharova E, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for higher awareness. a pragmatic review focused on what could be improved in the different CKD stages and phases. *J Clin Med*. 2018;7(11):415. [CrossRef PubMed](#)
38. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E, et al. Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study. *Dis Markers*. 2015;2015:127083. [CrossRef PubMed](#)
39. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. [PubMed](#).
40. Irazabal MV, Abebe KZ, Bae KT, et al; HALT Investigators. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1857-1865. [CrossRef PubMed](#)
41. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9198):87-92. [CrossRef PubMed](#)
42. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10(10):CD002252. [CrossRef PubMed](#)
43. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al; CHIPS Study Group\*. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153-1159. [CrossRef PubMed](#)
44. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy



- classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169. [CrossRef PubMed](#)
45. Helou A, Stewart K, George J. Adherence to anti-hypertensive medication in pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:230-234. [CrossRef PubMed](#)
  46. Basheer M, Saad E, Assy N. Pulmonary Embolism in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Patient Induced by Inferior Vena Cava Mechanical Compression. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8(8):002767. [CrossRef PubMed](#)
  47. Yin X, Blumenfeld JD, Riyahi S, et al. Prevalence of Inferior Vena Cava Compression in ADPKD. *Kidney Int Rep.* 2020;6(1):168-178. [CrossRef PubMed](#)
  48. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1): 401. [CrossRef PubMed](#)
  49. Graf S, Schischma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(5):819-823. [CrossRef PubMed](#)
  50. Milutinovic J, Fialkow PJ, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JJ. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol.* 1983;61(5):566-570. [PubMed](#)
  51. Onat T, Daltaban İS, Tanın ÖŞ, Kara M. Rupture of cerebral aneurysm during pregnancy: a case report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(2):136-139. [CrossRef PubMed](#)
  52. Gately R, Lock G, Patel C, Clouston J, Hawley C, Mallett A. Multiple Cerebral Aneurysms in an Adult With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2020; 6(1):219-223. [CrossRef PubMed](#)
  53. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery.* 2013;72(2): 143-149. [CrossRef PubMed](#)
  54. Klinkert J, Koopman MG, Wolf H. Pregnancy in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76(1):45-47. [CrossRef PubMed](#)
  55. Fitzpatrick A, Venugopal K, Scheil W, McDonald SP, Jesudason S. The spectrum of adverse pregnancy outcomes based on kidney disease diagnoses: A 20-year population study. *Am J Nephrol.* 2019;49(5):400-409. [CrossRef PubMed](#)
  56. Gouveia IF, Silva JR, Santos C, Carvalho C. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in chronic kidney disease: diagnostic challenges, surveillance and treatment throughout the spectrum of kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2021;43(1): 88-102. [CrossRef PubMed](#)
  57. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5): 625-642. [CrossRef PubMed](#)
  58. Cornec-Le GE, Treguer L, Sawadogo T, Benarbia S, Le MY. Clinical factors predicting renal outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): results of the genkyst registry," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. Conference, no. var.pagings, p. i81. *Online (Bergh).* 2013. [CrossRef](#)
  59. Pillai RN, Archana A, Youssouf S, Carr S, Singhal T. *Management of adult polycystic kidney disease in pregnancy: 10-year outcome from a multidisciplinary team clinic.* Vol 120. BJOG; 2013:38. [Online], Available [Online](#).