

**Tabella 1 - Malattie renali con interessamento elettivo di alcune strutture renali, forme eredo-familiari e forme in corso di patologie autoimmuni**

Malattie glomerulari	Malattie tubulo interstiziali	Malattie a trasmissione ereditaria	Interessamento renale in corso di malattie sistemiche
Podocitopatie (Glomerulonefrite a lesioni minime Glomerulosclerosi segmentaria e focale)	Nefriti interstiziali da farmaci	Rene policistico autosomico dominante	-Glomerulonefrite lupica -Glomerulonefriti da altre collagenopatie -Glomerulonefrite crioglobulinemica
Glomerulonefrite membranosa	Pielonefriti	Sindrome di Alport (nefrite ereditaria con sordità)	In corso di MGRS <sup>1</sup> o di Mieloma (nefropatia da catene leggere; mieloma kidney; glomerulonefriti fibrillari; amiloidosi)
-Glomerulonefriti mesangiali -Glomerulonefriti proliferative	Nefropatie tubulo-interstiziali con uveite	Nefronoftisi giovanile e malattia cistica della midollare	
Glomerulonefrite extra-capillare	Nefriti interstiziali da mezzo di contrasto iodato	Sindrome nefrosica congenita	Sarcoidosi
Glomerulonefriti associate ad infezioni (HBV, HCV, HIV)	Nefriti interstiziali in corso di uropatie ostruttive e malformative congenite (CAKUT)	Malattia di Fabry	-Sindrome di Goodpasture -Vasculiti ANCA associate

<sup>1</sup>MGRS= Gammopatia monoclonale di significato renale

Tabella 2 - Principali complicanze per la madre e per il feto che possono insorgere durante e dopo la gravidanza in donne affetta da LES

Complicanze materne	
<b>Riaccensione del LES e della nefropatia lupica (NL)</b>	Molti studi retrospettivi e prospettici hanno mostrato che un LES in fase attiva al concepimento correla con l'insorgenza di flare durante la gravidanza [1]. In particolare le donne affette da LN hanno un rischio del 20-30% di flare durante la gravidanza e il rischio si riduce in relazione al tempo della remissione clinica prima del concepimento [2]. La riaccensione di una nefropatia pre-esistente può comparire in qualunque periodo della gestazione, ma occorre anche sottolineare che una NL può comparire <i>de novo</i> nel corso della gravidanza e nel puerperio [2]. Bassi livelli di C3 e C4 ed un alto titolo di anti-dsDNA al baseline sono predittori di flare renali [3]. Molti studi hanno mostrato che continuare la terapia con idrossiclorochina durante la gravidanza riduce il rischio di flare in gravidanza e nel puerperio [4].
<b>Iperensione gestazionale e Diabete gestazionale</b>	La presenza di una NL pre-esistente rappresenta una condizione favorente la comparsa di ipertensione gestazionale (9.5% nelle donne con NL vs 1.2% nelle donne con LES, ma senza coinvolgimento renale), allo stesso modo l'assunzione protratta di steroidi favorisce la comparsa di ipertensione gestazionale. Il diabete gestazionale è molto frequente nelle gravide che hanno fatto terapia protratta con glucocorticoidi o che ne stanno assumendo una dose > 10 mg/die [13].
<b>Pre-eclampsia</b>	Una pre-eclampsia può comparire nel 13-35% delle gravidanze in donne con LES (vs 5-8% della popolazione generale) [3,5]. Il rischio di pre-eclampsia è più frequente nelle donne che presentano una nefropatia lupica, presenza di APLs e trombocitopenia [2].
<b>Sindrome HELLP</b>	Rappresenta la forma più severa delle sindromi eclamptiche; è molto più frequente nel subset di donne con positività degli APLs [5]. La presenza di ipertensione arteriosa, di NL e di insufficienza renale avanzata si associano fortemente al rischio di pre-eclampsia /HELLP. Spesso può risultare difficile distinguere una pre-eclampsia da un flare renale; entrambe le condizioni sono caratterizzate da ipertensione e proteinuria. Un alto titolo di anticorpi anti-dsDNA, anti C1q, l'ipocomplementemia ed una proteinuria associata a sedimento telescopico sono più frequenti nei flare renali, mentre il complemento risulta normale in caso di pre-eclampsia/HELLP [2]. La terapia di elezione della sindrome eclamptica è l'induzione del parto, mentre nel flare renale (senza eclampsia) è necessario intensificare la terapia immunosoppressiva con i farmaci appropriati [6].
<b>Progressione del danno renale dopo la gravidanza</b>	Il rischio di un peggioramento funzionale renale è aumentato nelle donne che iniziano la gravidanza con valori di eGFR < 40 mL/min o di una creatinina sierica $\geq 1,5$ mg/dL e proteinuria > 1g/die [7]. Viceversa, una gravidanza intrapresa in un periodo di quiescenza della NL, con stretto monitoraggio da parte di un team multidisciplinare non peggiora la prognosi renale a distanza [3,7].
<b>Mortalità materna</b>	Uno studio del 2008, che ha utilizzato dati amministrativi americani relativi al periodo tra il 2000 e 2003, riporta che le donne gravide con LES hanno un rischio di mortalità 20 volte superiore rispetto alle donne non affette [8]. La mortalità si riduce drasticamente quando le gravide sono seguite in un centro terziario esperto [3].
Complicanze fetali	
<b>Aborti</b>	Gli aborti precoci (<9° settimana) e la perdita del feto (>12 settimane) sono eventi che donne con LES si verificano da 2 a 5 volte in più, rispetto alle gravide non affette [1]. I fattori di rischio comprendono la presenza di APLs (in particolare positività del LAC) o di una sindrome da APLs (APS), la presenza di NL, di insufficienza renale ed un LES in fase attiva nei 6 mesi precedenti il concepimento [6].
<b>Nascita pre-termine</b>	Il rischio di nascita pre-termine (<37° settimana di gestazione) viene riportato nel 19-49% delle gravidanze. I fattori di rischio per la nascita pretermine sono gli stessi riscontrati per la pre-eclampsia e per la perdita fetale, e comprendono il concepimento mentre il LES è in fase attiva, la presenza di una NL in fase attiva, l'ipertensione cronica preesistente la gravidanza e la positività per gli APLs [3, 6].
<b>Ritardo della crescita intrauterina</b>	Il ritardo di crescita è una complicanza rara nella popolazione generale (1,6%), mentre è più frequente nelle gravide con LES (5,3%). L'ipertensione arteriosa ed una gravidanza con un LES in fase attiva rappresentano i principali fattori di rischio [2].
<b>Lupus neonatale</b>	E' una rara manifestazione autoimmune con interessamento cutaneo, ematologico e cardiaco. Si verifica in circa il 10% di gravide con LES che esprimono anche gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, a causa del passaggio transplacentare di questi autoanticorpi. Nei neonati con manifestazioni cutanee, il bambino presenta rash cutaneo, fotosensibilità, citopenia transitoria ed aumento degli enzimi epatici; le manifestazioni tendono a scomparire tra i 6 e i 9 mesi. Nell'1-2% dei bambini di madri con positività anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, il feto può nascere con un blocco atrioventricolare completo [1], che può comportare una morte intrauterina prima della 30° settimana.

Tabella 3 - Farmaci comunemente usati nella terapia del LES: indicazioni e controindicazioni durante la gravidanza e allattamento

Farmaco	pre-concepimento	gravidanza	allattamento	annotazioni
<b>Idrossiclorochina (ICQ)</b>	compatibile	compatibile	compatibile	La maggior parte degli studi sugli esiti dei neonati esposti nella vita intrauterina all'ICQ sono rassicuranti, concludendo che non vi è stato un aumento di malformazioni [1] e che il farmaco può essere usato anche durante l'allattamento. Recenti Linee Guida suggeriscono di intraprendere la terapia con ICQ in tutte le donne con LES [9] e di continuare per tutta la gravidanza [10]; infatti l'interruzione di ICQ ha comportato un aumento del rischio di flare e di pre-eclampsia [2,11]. L'uso di ICQ sembra protettivo nei confronti del blocco cardiaco completo del neonato, riducendo il rischio di recidiva di questo evento nelle donne con positività anti-Ro/SSA e anti-La/SSB [6].
<b>Glucorticoidi</b>	compatibile a dosi <20mg/die	compatibile a dosi <20 mg/die	compatibile a dosi <20 mg/die	Espongono la madre al rischio di ipertensione e di diabete gestazionali, nonché di rottura precoce delle membrane [2]. Le raccomandazioni attuali suggeriscono che in gravidanza si provi ad utilizzare la dose più bassa possibile (< 7,5 mg/die); dosi di prednisone tra 5 e 10 mg/die sono sicuri per la madre e per il feto. Il prednisone, inoltre, è indicato per il trattamento di flare non-renali alla dose più bassa possibile [2], mentre i boli ev di metil-prednisolone (250-500 mg/die per 2 o 3 giorni) possono essere impiegati in caso di flare renali [2, 3].
<b>Azatioprina</b>	compatibile	compatibile	Compatibile (scarso passaggio nel latte materno)	La placenta è in grado di metabolizzare l'azatioprina a composti inattivi e nel sangue fetale il 63% - 93% della dose assunta dalla madre è sotto forma di metaboliti inattivi [6]. Pertanto, l'uso in gravidanza è considerato abbastanza sicuro [3,6,11,12] e nelle donne che sono in terapia con MMF o alchilanti, nella prospettiva di una gravidanza, è necessario effettuare una conversione terapeutica ad azatioprina prima del concepimento [11].
<b>Inibitori calcineurine (CNI)</b> §escluso voclosporin	compatibile	compatibile	compatibile	I farmaci CNI rappresentano una buona alternativa terapeutica per le donne gravide in cui persiste un LES attivo ed in particolare se coesiste una NL [12]. L'associazione tacrolimus e azatioprina è utile in caso di flare renali [2]. §L'uso di voclosporin è contro-indicato, poiché la formulazione contiene alcol, la cui esposizione in gravidanza si associa a danni fetali [2, 12].
<b>Ciclofosfamide</b>	Stop 12 settimane mesi prima del concepimento [1,2,9]; attenzione alla dose cumulativa di farmaco somministrata, che può causare infertilità e tossicità gonadica	Non compatibile	Non compatibile	L'uso in gravidanza è fortemente controindicato per gli effetti teratogeni [2]. Si può eventualmente prendere in considerazione, caso per caso, solo a gravidanza inoltrata (2° e 3° trimestre), a fronte di forme estremamente severe di LES, che mettano a rischio la vita della madre e che non rispondano alle altre alternative terapeutiche [9].
<b>Mofetil micofenolato e micofenolato sodico (MMF)</b>	Stop almeno 6 settimane prima del concepimento [1,2,9]	Non compatibile	Non compatibile	Il MMF è teratogeno e in una gravidanza pianificata va interrotto preventivamente. L'uso in gravidanza si associa ad un aumento degli aborti spontanei (45%) e delle malformazioni fetali (22%) [1], in particolare labbro e schisi palatina, malformazioni cardiache ed esofagee e agli arti inferiori [3].

<b>Metotrexate</b>	Stop da 1 a 3 mesi prima del concepimento [1,9]	Non compatibile (In caso di una gravidanza non pianificata, sospendere immediatamente e somministrare acido folico)	passa nel latte materno in piccola quantità	Il metotrexate ha effetti teratogeni e "feto-tossici" e provoca aborti [11]. L'uso nei primi mesi di gravidanza si associa a ritardo della crescita e gravi malformazioni (assenza o ipoplasia delle ossa frontali, craniosinostosi, malformazioni del naso, della mandibola e delle orecchie) [3]
<b>Leflunomide</b>	Controindicata; necessario uno stop di almeno 2 anni prima di pianificare la gravidanza a [27, 2]	non compatibile	non compatibile	Gli studi sperimentali hanno mostrato effetti teratogeni e fetotossici [11]. I metaboliti restano a lungo nel sangue materno. Nel caso di una gravidanza non pianificata è necessario tentare un washout con colestiramina, se persistono livelli ematici elevati [2,3,9,11]
<b>Belimumab</b>	Al momento non è raccomandato per mancanza di dati [2]	Non ha l'indicazione d'uso	compatibile	Nell'animale sperimentale, in alcuni case reports e i dati di alcuni RCT non mostrano un aumento di effetti teratogeni del belimumab sul feto [2,11]. Tuttavia, al momento, il farmaco non è utilizzabile per mancanza dell'indicazione d'uso da parte delle Autorità Regolatorie, poiché i dati sulla sicurezza in gravidanza sono ancora numericamente scarsi [11].
<b>Rituximab (RTX)</b>	La gravidanza dovrebbe essere pianificata dopo almeno 6 mesi dall'ultima infusione di RTX [27]	Al momento non raccomandato [3]	Dati di sicurezza insufficienti [27]	Secondo FDA non si può completamente escludere un rischio teratogeno da RTX [11]. Se utilizzato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza può causare una severa linfopenia nel neonato [3]. L'uso in gravidanza al momento non può essere raccomandato [3].
<b>Aspirina a basse dosi</b>	compatibile	compatibile	compatibile	Basse dosi di aspirina sono raccomandate in tutte le donne con LES ed in particolare nelle donne con NL a partire dal 1° trimestre di gravidanza, al fine di ridurre il rischio di pre-eclampsia [1,2]. Controindicati ticlopidina e clopidogrel
<b>Eparina non frazionata ed eparina basso p.m.</b>	compatibile	compatibile	compatibile	Nelle pazienti con LES e APS (precedenti trombosi o APS ostetrica) viene raccomandata una profilassi con eparina a basso p.m. per tutta la gravidanza e il puerperio, eventualmente in associazione con basse dosi di aspirina [1,6,9]. Nelle donne con la sola positività per APLs (senza precedenti trombotici o senza sindrome APS) è sufficiente la profilassi con aspirina a basse dosi [9].
<b>Inibitori del sistema renina angiotensina</b>	controindicato	controindicato	controindicato	L'esposizione a questa classe di farmaci durante il 1° trimestre si associa ad aumentata incidenza di malformazioni a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso, e l'uso nei due trimestri successivi è stato associato a casi di agenesia renale, oligoidramnios, ritardo di crescita ed insufficienza renale anurica del neonato [3,9].

Tabella 4 - Fabbisogni nutrizionali in donne gravide con CKD

		(CKD 3-5) Non in dialisi	HD	PD	
<b>Macronutrienti</b>					
Calorie (Kcal/kg/giorno) *	Trimestre	Primo	35	30-35	25-30
		Secondo- Terzo	30-35 (+300 Kcal)	30-35 (+300 Kcal)	25-30 (+300 Kcal)
Proteine (g/kg/giorno) *			0.6-0.8 (+10 g) <i>se la sindrome uremica non è controllata, inizia la dialisi</i>	1.2 (+10 g)	1.2 (+10g)
	<b>Micronutrienti</b>				
Acido folico (mg/giorno)		6	2-5		
25-OH vitamina D (UI/giorno)		1000 - 2000	1000 - 2000		
Zinco (mg al giorno)		15	15		
Ferro (mg al giorno)		20-30	20-30		
<b>Elettroliti</b>					
Calcio (mg al giorno)		<2000	1500-2000 - 1		
Fosfato (mg/giorno)		Stadi CKD 4-5: 800-1000	1200		
Potassio mEq/L/giorno (g)		Secondo i livelli sierici	< 75 (3 g)		

Abbreviazioni: CKD malattia renale cronica, HD: emodialisi, PD: dialisi peritoneale.

Note: Per i pazienti CKD nella fase 1-2 seguire le raccomandazioni per la gravidanza sana

\* Calcolato sul peso pre-gravidico - Compreso: vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6 e B12. Per i valori di riferimento e un elenco completo di indicazioni, vedere Rif 48 e 49.

**Tabella 5 - Aumento di peso totale e settimanale nel secondo e terzo trimestre per IMC pregravidico (IOM 2009; Linee guida Gravidanza Fisiologica, 2011 [50])**

<b>IMC pregravidico</b>	<b>Aumento di peso totale (intervallo in kg)</b>	<b>Aumento di peso nel secondo e terzo trimestre* media (intervallo) in kg/settimana</b>
sottopeso (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	12,5 - 18	0,51 (0,44 – 0, 58)
normopeso (18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	11,5 -16	0,42 (0,35 – 0, 50)
sovrappeso (25 – 29,9kg/m <sup>2</sup> )	7 - 11,5	0,28 (0,23 – 0, 33)
Obesità (≥30,0 kg/m <sup>2</sup> )	5 - 9	0,22 (0,17 – 0, 27)

*\* i calcoli presuppongono un aumento di peso di 0,5-2 kg nel primo trimestre*

## Bibliografia

1. Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199-211. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S282604> PMID:35210867
2. Zucchi D, Fischer-Betz R, Tani C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(4):101860. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101860> PMID:37596173
3. Moroni G, Ponticelli C. Important considerations in pregnant patients with lupus nephritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):489-498. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1476139> PMID:29764231
4. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):855-860. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212535> PMID:29463519
5. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecol 2020; 64:24-30. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002> PMID: 31677989
6. Tarter L, Bermas BL. Expert Perspective on a Clinical Challenge: lupus and Pregnancy. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(3):321-331. <https://doi.org/10.1002/art.42756> PMID:37975160
7. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):753-762. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.022> PMID:17533018
8. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1-127.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.03.012> PMID:18456233
9. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529e56 . doi: [10.1002/art.41191](https://doi.org/10.1002/art.41191) PMID: 32090480
10. Clowse MEB, Eudy AM, Balevic S, et al. Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: a meta-analysis of individual participant data. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000651. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000651> PMID:35318256
11. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018;7(12):552. <https://doi.org/10.3390/jcm7120552> PMID:30558290
12. Jiang Y, Tao M, Chen J, et al. Calcineurin inhibitors in the treatment of systemic lupus erythematosus during pregnancy: A narrative review with emphasis on efficacy and safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;294:148-155. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.12.039> PMID:38245953