

L'INCUBO DELLE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI IN GRAVIDANZA

P. Presbitero, G.G. Boccuzzi, G.L. Gasparini

**Unità Operativa di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica,
Dipartimento Cardiovascolare IRCCS,
Istituto Clinico Humanitas di Rozzano - MI.**

Le cardiopatie, per quanto rare, sono nei paesi occidentali una delle principali cause di mortalità materna. Possono essere preesistenti alla gravidanza o venir diagnosticate durante la gravidanza a causa del sovraccarico emodinamico che coinvolge il cuore, specie nel terzo trimestre quando la portata cardiaca raddoppia. La gravidanza comporta fisiologicamente significative modificazioni emodinamiche che permettono che l'utero e il feto in via di sviluppo ricevano un adeguato apporto ematico. Queste modificazioni sono ben tollerate da un cuore sano ma possono determinare disordini emodinamici in caso di cardiopatia. La gravidanza può quindi slatentizzare una cardiopatia precedentemente misconosciuta. Una patologia cardiaca è presente nello 0.5-1% delle pazienti gravide ed è responsabile di circa il 15-20% della mortalità materna complessiva^{1,2}. I disordini ipertensivi rappresentano gli eventi cardiovascolari più frequenti durante lo stato gravidico, verificandosi in circa il 6-8% di tutte le gravidanze. Le cardiomiopatie sono rare, ma rappresentano la causa di gravi complicanze cardiovascolari durante la gravidanza. La più comune fra queste è rappresentata dalla cardiomiopatia peripartum (PPCM).

Condizioni materne ad alto rischio

Ipertensione polmonare

Ancora oggi è riportato un rischio di mortalità materna del 30-50% nelle pazienti con severa malattia vascolare polmonare, sia con difetti settali (sindrome di Eisenmenger) sia senza^{3,4}; il rischio di perdita fetale è di entità simile. La vasodilatazione sistemica aumenta lo shunt destro-sinistro e diminuisce il flusso polmonare, comportando uno stato di bassa portata. La morte si verifica negli ultimi mesi di gravidanza o nei primi giorni dopo il parto a causa di crisi ipertensive polmonari, per lo più dovute a necrosi fibrinoide o, raramente, a trombosi polmonare. Si può verificare anche in pazienti che prima della gravidanza o durante la gestazione

non hanno manifestato sintomi o hanno avuto solo lievi disturbi. Il livello di ipertensione polmonare che dovrebbe essere considerato a rischio è di circa 70 mmHg di pressione polmonare sistolica o >30 mmHg di pressione polmonare media. Anche forme moderate di malattia vascolare polmonare possono peggiorare durante la gravidanza a causa della diminuzione delle resistenze sistemiche o del sovraccarico del ventricolo destro. È consigliabile l'interruzione della gravidanza. Se la gravidanza continua, le pazienti dovrebbero limitare l'attività fisica, evitare la posizione supina ed effettuare la profilassi della tromboembolia polmonare con eparina sottocute se non vi è storia di emoftoe ripetute. L'infusione endovenosa o polmonare di prostacicline (epoprostenolo) è stata occasionalmente utilizzata per diminuire la pressione polmonare durante il parto e nel postpartum, allo scopo di gestire crisi ipertensive polmonari^{5,6,7}. Sono necessari ulteriori studi prima di utilizzare durante la gravidanza nuove terapie come l'inibitore orale della fosfodiesterasi (Sildenafil) o l'antagonista del recettore dell'endotelina (Bosentan).

Ostruzioni all'afflusso ed all'efflusso del ventricolo sinistro

Stenosi mitralica

Per quanto la sua incidenza sia in diminuzione in Europa, la cardiopatia reumatica è ancora responsabile della maggior parte delle complicazioni cardiologiche durante la gravidanza. La stenosi della valvola mitralica, quasi sempre di origine reumatica, è il più comune (90%) e importante problema cardiaco di tipo valvolare in gravidanza. La mortalità nelle gravide con sintomi minimi è dell'1% ma può raggiungere il 5% in caso di patologia grave. Il travaglio, il parto e l'immediato postpartum sono i periodi maggiormente a rischio^{8,9}. Il gradiente di pressione attraverso la valvola mitralica stenotica può aumentare in modo consistente durante la gravidanza a causa del fisiologico aumento della frequenza cardiaca e della portata cardiaca. Ciò può comportare l'aumento delle pressioni di incuneamento atriale sinistra e polmonare e l'incapacità della portata cardiaca ad aumentare in modo appropriato sotto sforzo. L'instaurarsi dei sintomi clinici (eccessivo affaticamento, affanno sotto sforzo, ortopnea e dispnea notturna) può verificarsi anche in donne con stenosi valvolare moderata o in pazienti precedentemente asintomatiche, e si verifica di solito nel trimestre centrale. Lo sviluppo di fibrillazione atriale può aggravare ulteriormente lo stato clinico, portando allo sviluppo di edema polmonare acuto. I fattori predittori di esiti materni avversi includono il grado di stenosi valvolare mitralica (area valvolare < 1.5 cm²), una classe funzionale NYHA II o superiore prima della gravidanza e una storia di eventi cardiaci. Le pazienti con stenosi valvolare lieve (area valvolare > 1.5 cm²) che sono asintomatiche o che presentano sintomi minori possono essere quasi sempre gestite con consigli comportamentali (restrizione dell'assunzione di sale, riduzione dell'attività fisica fino al completo riposo a letto) e con un'appropriata terapia medica (diuretici per ridurre la congestione polmonare e venosa; beta-bloccanti per ridurre la frequenza cardiaca e aumentare il tempo di riempimento diastolico). L'instaurarsi di tachiaritmie come la fibrillazione atriale o la tachicardia sopraventricolare richiede un trattamento immediato con la cardioversione. La terapia anticoagulante è indicata nelle pazienti con fibrillazione atriale. Nelle pazienti con stenosi valvolare mitralica moderata (area valvolare 1.1-1.5 cm²), le differenti strategie terapeutiche dipendono dalla gravità dei sintomi prima e durante la gravidanza e

dall'aumento della pressione polmonare: le pazienti che sono asintomatiche o lievemente sintomatiche (NYHA I-II) dovrebbero essere controllate strettamente con ecocardiografie seriate (misurazione del gradiente medio transmitralico e della pressione arteriosa polmonare) e con frequenti valutazioni cliniche; la valvuloplastica percutanea o la riparazione/sostituzione valvolare durante la gravidanza dovrebbero essere considerate nei casi con persistenza dei sintomi nonostante una terapia medica ottimale (tab. I). Nelle pazienti con stenosi valvolare mitralica severa (area valvolare $<1 \text{ cm}^2$), sono indicati prima della gravidanza la valvuloplastica percutanea o l'intervento chirurgico. Nelle pazienti in gravidanza devono essere programmati un attento monitoraggio e l'effettuazione di queste procedure al momento giusto. La valvuloplastica percutanea è una procedura sicura ed efficace e rappresenta, in centri con esperienza, l'intervento di prima scelta da eseguire in gravidanze nelle valvole adatte dal punto di vista anatomico¹⁰. Il travaglio e il parto dovrebbero essere pianificati attentamente. Un'analgesia efficace nel minimizzare il dolore e lo stato emotivo di agitazione, oltre all'abbreviazione del secondo stadio del travaglio, sono in grado di diminuire la richiesta emodinamica. Un monitoraggio ECG dovrebbe essere effettuato per documentare disturbi del ritmo. Sono frequentemente utilizzati nelle stenosi mitraliche moderate e severe i cateteri di Swan-Ganz per monitorare il bilancio di liquidi.

Stenosi aortica

La stenosi valvolare aortica congenita, per lo più bicuspid, è rara in gravidanza perché si riscontra più frequentemente nei soggetti di sesso maschile e perché le pazienti di solito vanno incontro a valvuloplastica percutanea o chirurgica nell'infanzia o comunque prima della gravidanza. Una severa stenosi della valvola aortica ad eziologia reumatica si verifica in forma isolata solo raramente, mentre è più spesso associata a stenosi mitralica. Nella stenosi aortica severa (area della valvola aortica $< 1.0 \text{ cm}^2$ o $V \text{ max} > 4 \text{ m/sec}$ o gradiente medio ecografico $> 50 \text{ mmHg}$ o gradiente di picco $> 64 \text{ mmHg}$) la resistenza fissa può non essere in grado di adattarsi all'aumento della portata cardiaca che si verifica in gravidanza. Si determina un aumento sia del gradiente sia della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, che può comportare scompenso cardiaco, bassa portata e riduzione della perfusione utero-placentare^{11,12,13}. Possono manifestarsi importanti modificazioni elettrocardiografiche (ECG) da sovraccarico ventricolare sinistro in un ECG precedentemente normale, o segni di scompenso cardiaco e bassa pressione sistemica. Ecocardiografie effettuate in modo seriato nel periodo pre-gravidico e durante la gravidanza dimostrano un aumento significativo dei gradienti medi e di picco transvalvolari. I sintomi clinici si verificano tipicamente a 20-24 settimane di gravidanza. Alle donne con area valvolare aortica $<1.0 \text{ cm}^2$ si dovrebbe sconsigliare di intraprendere una gravidanza prima di effettuare il trattamento, specialmente quando sono sintomatiche (tab. I), per quanto recenti casistiche di gravidanze in pazienti con stenosi aortica siano incoraggianti, in quanto vengono riportate gravidanze con esito favorevole e con bassi tassi di complicazioni cardiovascolari maggiori, ma con un alto tasso di interventi nei casi severi.

La stima del rischio deve essere basata sui sintomi (alto rischio se NYHA $>II$), sulla funzione ventricolare sinistra (alto rischio se la frazione di eiezione è $<40\%$), sulla presenza di ipertensione polmonare e sulla scarsa tolleranza allo sforzo. Se il feto ha raggiunto le 34 settimane è consigliabile l'espletamento del parto, ripristinando così lo stato emodinamico pregravidico. Se la valvola non è

gravemente calcifica e non è presente insufficienza, si può effettuare con successo la valvuloplastica percutanea. Sono stati descritti diversi casi, con una significativa riduzione del gradiente transvalvolare, in cui si è potuto continuare la gravidanza. La valvuloplastica percutanea, quindi, deve essere considerata una procedura palliativa, che permette che la gravidanza continui in modo sicuro differendo il trattamento definitivo in un momento successivo^{14,15,16}. Oltre a considerare le complicazioni cardiologiche materne, non dobbiamo dimenticare quelle ostetriche e perinatali. Le complicazioni non cardiologiche non sono infrequenti, tra queste il parto prematuro (8-13.2%), i nati piccoli per l'epoca gestazionale (2-13.2%) e un lieve aumento dei disordini ipertensivi (11.3% vs 8% nella popolazione generale).

Tabella 1 - Raccomandazioni sulle ostruzioni all'afflusso ed all'efflusso del ventricolo sinistro secondo le linee guida sulla "Gestione delle patologie cardiovascolari in gravidanza" della Società Europea di Cardiologia¹⁷.

	<i>Class</i>	<i>Level</i>
STENOSI MITRALICA		
Nei pazienti con sintomi o ipertensione polmonare, viene raccomandata una limitazione dell'attività fisica e l'impiego di farmaci β 1-bloccanti selettivi	I	B
I diuretici sono raccomandati qualora i sintomi di scompenso congestizio persistano nonostante l'impiego di farmaci beta-bloccanti	I	B
Le pazienti con SM severa dovrebbero essere sottoposte ad intervento chirurgico prima della gravidanza	I	C
La terapia anticoagulante è raccomandata in caso di fibrillazione atriale, trombosi atriale sinistra o pregresso episodio embolico	I	C
La commissurotomia mitralica percutanea dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti gravide con sintomatologia severa o pressione sistolica dell'arteria polmonare > 50 mmhg nonostante la terapia medica	Ila	C
STENOSI AORTICA		
Le pazienti con SA severa dovrebbero essere sottoposte ad intervento chirurgico prima della gravidanza se:		
- sono sintomatiche	I	B
- è presente disfunzione ventricolare sinistra	I	C
Le pazienti asintomatiche con SA severa dovrebbero essere sottoposte ad intervento chirurgico qualora sviluppassero sintomi durante test da sforzo	I	C
Le pazienti asintomatiche con SA severa dovrebbero essere valutate per un intervento prima della gravidanza qualora si verificasse un importante calo pressorio rispetto al basale durante test da sforzo	Ila	C

Funzionalità ventricolare sistemica compromessa

Oltre alla cardiopatia di base, la funzionalità ventricolare sistemica è tra i principali elementi che determinano la prognosi materna e neonatale. Per quanto riguarda il ventricolo sinistro, non sono disponibili studi che indichino un valore di cut-off della frazione di eiezione del ventricolo sinistro sotto il quale la gravidanza

sia controindicata. Si dovrebbe consigliare di interrompere la gravidanza se la frazione di eiezione è inferiore al 40% con aumento delle dimensioni del ventricolo sinistro e se la paziente è francamente sintomatica. La *cardiomiopatia peri-partum* (PPCM) ha un'incidenza che varia da 1:300 a 1:4000 gravidanze, con un importante ruolo giocato da fattori genetici e culturali. Fattori predisponenti sembrano essere la multiparità ed il parto multiplo, la storia familiare, l'etnia, il fumo, il diabete, l'ipertensione, la pre-eclampsia, la malnutrizione, l'età avanzata delle madri o una gravidanza in età adolescenziale e l'uso prolungato di b-agonisti. L'eziologia della PPCM è incerta; si pensa che possano giocare un ruolo favorente fattori come infezioni, infiammazioni e processi autoimmuni. Si sospetta che la PPCM possa essere la conseguenza di uno stress ossidativo che porta ad una scissione proteolitica della prolattina durante l'allattamento in potenti fattori angiostatici ed in frammenti pro-apoptotici. Secondo le definizioni correnti, la PPCM è una cardiomiopatia idiopatica che si manifesta con un'insufficienza cardiaca secondaria alla disfunzione sistolica ventricolare sinistra verso la fine della gravidanza o nei mesi successivi al parto. Si tratta di una diagnosi di esclusione, quando non viene riscontrata nessun'altra causa di scompenso cardiaco. Il ventricolo sinistro può non essere dilatato, ma la frazione di eiezione è quasi sempre ridotta al di sotto del 45%. I sintomi ed i segni sono spesso quelli tipici dello scompenso cardiaco ma, a causa della particolare situazione fisiologica legata alla gravidanza ed al post-partum, lo spettro dei sintomi riportati dalle pazienti affette da PPCM è più ampio. La PPCM deve essere sospettata in tutte le donne con un ritardato ritorno allo stato pre-gravidico. Spesso le pazienti presentano insufficienza cardiaca acuta. Sono inoltre descritte aritmie ventricolari complesse e morte cardiaca improvvisa.

L'ecocardiografia è il metodo preferito per valutare la funzione ventricolare sinistra. In caso di PPCM, l'insufficienza cardiaca può svilupparsi molto rapidamente; in tale caso devono essere applicate le linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco acuto. Se una paziente necessita di farmaci inotropi, nonostante un'ottimale terapia medica, questa dovrebbe essere trasferita in una struttura dove siano disponibili contro-pulsatore aortico e dispositivi di assistenza ventricolare sinistra ed inoltre risulti possibile consultare un team di specialisti di trapianto cardiaco. È importante notare che la prognosi della PPCM è diversa da quella della cardiomiopatia dilatativa, con una percentuale significativa di miglioramento o normalizzazione della funzione ventricolare sinistra nel corso dei primi 6 mesi dopo la diagnosi. Il tasso relativamente alto (50%) di recupero spontaneo deve essere tenuto presente nel momento in cui occorre considerare le diverse opzioni terapeutiche. Dopo una cardiomiopatia peripartum si possono verificare, in gravidanze successive, una disfunzione ventricolare sinistra e un peggioramento clinico. Comunque, nel caso in cui dopo la prima gravidanza non si abbia un completo recupero della funzionalità ventricolare, poiché il tasso di complicità è circa del 50%, è opportuno sconsigliare ulteriori gravidanze (tab. II)¹⁷.

Protesi valvolari cardiache

Nelle donne in età riproduttiva, la riparazione valvolare chirurgica è sempre preferibile alla sostituzione e dovrebbe essere effettuata ogni volta sia possibile. Se è invece necessaria la sostituzione valvolare, per decidere quale sia il tipo migliore di protesi valvolare da utilizzare, si dovrebbe tenere in conto l'età della paziente (nelle donne molto giovani è comune che si verifichi una rapida degenerazione

Tabella II - Raccomandazioni sul trattamento dello scompenso cardiaco secondo le linee guida sulla "Gestione delle patologie cardiovascolari in gravidanza" della Società Europea di Cardiologia ¹⁷.

	<i>Class</i>	<i>Level</i>
La terapia anticoagulante è raccomandata nelle pazienti con un trombo endocardico rilevato con tecniche di imaging oppure con evidenza di embolia sistemica	I	A
Le donne affette da scompenso cardiaco durante la gravidanza dovrebbero essere trattate in accordo con le attuali linee guida sullo scompenso, rispettando eventuali controindicazioni circa alcuni farmaci	I	B
Le donne con cardiomiopatia dilatativa dovrebbero essere informate circa la possibilità di un'ulteriore progressione della patologia di base durante la gravidanza	I	C
Nelle pazienti con storia familiare di morte improvvisa è raccomandata una stretta sorveglianza con immediati accertamenti in caso di palpitazioni o pre-sincopi riferite	I	C
La TAO (o EBPM in accordo con l'età gestazionale) è raccomandata in caso di fibrillazione atriale	I	C
Nelle donne affette da cardiomiopatia ipertrofica il parto dovrebbe avvenire in terapia beta-bloccante	IIa	C
I farmaci beta-bloccanti dovrebbero essere considerati in tutte le pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e con un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro più che moderata o con uno spessore di parete > 15 mm per prevenire l'edema polmonare acuto	IIa	C
Nella cardiomiopatia ipertrofica la cardioversione elettrica dovrebbe essere presa in considerazione in caso di fibrillazione atriale persistente	IIa	C
A causa dell'elevato dispendio metabolico legato all'allattamento, quest'ultimo andrebbe evitato in caso di cardiomiopatia peri-partum	IIb	C
In caso di cardiomiopatia peri-partum, un'ulteriore gravidanza non è raccomandata se non si assiste ad un completo recupero della funzione ventricolare sinistra	III	C

del tessuto valvolare), la presenza di altre condizioni, come una fibrillazione atriale che necessiti di terapia anticoagulante, e il rischio di un ulteriore intervento chirurgico. Le protesi valvolari biologiche sembrano essere la scelta migliore, posto che la paziente sia informata della degenerazione strutturale della valvola associata alla gravidanza e dell'inevitabilità di un'ulteriore intervento, con i rischi ad esso legati. Considerando la più lunga durata di alcune valvole bovine attualmente disponibili e il minor tasso di mortalità legato al reintervento, la sostituzione valvolare con protesi biologiche è probabilmente la soluzione migliore nelle donne in età riproduttiva. La gestione di una paziente portatrice di protesi valvolare biologica dovrebbe prevedere seriate valutazioni cliniche ed ecocardiografie bidimensionali per riconoscere precocemente il deterioramento strutturale della valvola; la profilassi antibiotica è raccomandata al momento del parto, nelle pazienti ad alto rischio. Nelle donne portatrici di valvole meccaniche, la gravidanza è associata ad

un rischio del 10% di trombosi della protesi valvolare e/o di embolizzazione sistemica, ed è quindi necessario l'uso di alcune forme di terapia anticoagulante per tutta la durata della gravidanza^{18,19,20}. L'uso di warfarin, in particolare tra le 6 e le 12 settimane di gravidanza, è associato a sviluppo di malformazioni fetali (ipoplasia nasale, ossea e atrofia ottica) in circa il 6% dei casi e ad un aumentato rischio di aborto o di mortalità fetale (emorragia cerebrale fetale). A causa di questo duplice pericolo materno e fetale, le pazienti con protesi meccanica dovrebbero essere informate a proposito dei rischi legati alla gravidanza e della necessità di un test di gravidanza immediato in caso di ritardo mestruale. La terapia anticoagulante più adeguata è basata su diversi fattori: il tipo di protesi valvolare, la posizione della protesi valvolare (mitralica versus aortica), una storia di precedenti eventi tromboembolici, la dose di warfarin utilizzata, la presenza di fibrillazione atriale e il desiderio dei futuri genitori. A causa della mancanza di trial e dell'esiguità dei dati, la gestione della terapia anticoagulante in gravidanza rimane controversa. La review di Oran e colleghi ha sottolineato l'importanza di uno stretto monitoraggio e dell'aggiustamento della dose per mantenere in range i livelli di anti-Xa. Il tasso di eventi tromboembolici nelle gravide con valvola meccanica trattate con LMWH varia dal 12% (10 casi su 81) nella popolazione generale al 2% (1 caso su 51) nelle gravide in cui i valori del fattore anti-Xa vengono strettamente controllati²¹. Sulla base delle attuali conoscenze, la Società Europea di Cardiologia indica come trattamento di scelta la terapia anticoagulante orale durante il secondo ed il terzo trimestre; nel primo trimestre è indicata invece una terapia con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare, mantenendo i livelli di anti-Xa tra 0.7 e 1.2 U/ml a distanza di 4-6 ore dalla somministrazione (tab. III)¹⁷.

Sindrome di Marfan

Con un'incidenza nella popolazione di 1 ogni 5.000, la sindrome di Marfan è il più comune disordine da deficit di fibrillina-1. È trasmessa in modo autosomico dominante ed è caratterizzata da una disfunzione multiorgano, che principalmente interessa gli occhi, lo scheletro e il sistema cardiovascolare. Ci sono principalmente tre problemi in una donna con sindrome di Marfan che desidera intraprendere una gravidanza:

- 1) il rischio di severe complicazioni materne durante la gravidanza o poco dopo il suo termine;
- 2) il rischio di complicazioni ostetriche e/o neonatali;
- 3) il rischio di ricorrenza della malattia nel neonato (50%).

La predisposizione alla dissecazione aortica è dovuta allo stato iperdinamico e ipervolemico tipico della gravidanza. È stato inoltre riportato che gli estrogeni inibiscono la deposizione di collagene e di elastina comportando la frammentazione delle fibre reticolari. Ogni volta sia possibile, prima di intraprendere una gravidanza, le pazienti con sindrome di Marfan dovrebbero sottoporsi a una valutazione clinica complessiva (storia familiare, esame ecografico di tutta la aorta, ecocardiografia, RMN) e ad un attento counselling sui rischi materni e fetali. Il rischio di dissecazione aortica o di altre importanti complicazioni cardiovascolari (endocarditi o scompenso cardiaco congestizio) durante la gravidanza è dell'1% anche in assenza di dilatazione della radice aortica, e può ulteriormente aumentare, raggiungendo il 10%, in presenza di storia familiare significativa, di rapida dilatazione aortica durante la gravidanza, di diametro della radice aortica >45

Tabella III - Raccomandazioni sul trattamento anticoagulante durante la gravidanza secondo le linee guida sulla "Gestione delle patologie cardiovascolari in gravidanza" della Società Europea di Cardiologia ¹⁷.

	<i>Class</i>	<i>Level</i>
La TAO è raccomandata durante il secondo ed il terzo trimestre sino alla 36a settimana	I	C
Eventuali cambiamenti della terapia anticoagulante dovrebbero avvenire in regime di ospedalizzazione	I	C
Se il travaglio di parto inizia durante terapia anticoagulante orale, è indicato il parto cesareo	I	C
La TAO dovrebbe essere sospesa a partire dalla 36a settimana e sostituita con UFH o con LMWH	I	C
Nelle gravide in terapia con LMWH, il livello di anti-Xa post-dose dovrebbe essere controllato settimanalmente	I	C
LMWH dovrebbe essere sostituita con UFH almeno 36 ore prima del parto programmato, sino a 4-6 ore prima del parto e ripresa 4-6 ore dopo in assenza di segni di sanguinamento	I	C
Un immediato controllo ecocardiografico è indicato nelle gravide con protesi valvolari meccaniche che presentino dispnea e/o segni di eventi embolici	I	C
La prosecuzione della TAO dovrebbe essere considerata durante il primo trimestre se la dose di warfarin richiesta è < 5mg/die, dopo aver adeguatamente informato la paziente	IIa	C
La sospensione della TAO tra la 6a e la 12a settimana e la sua sostituzione con UFH o LMWH due vv/die, dovrebbe essere considerata nelle pazienti che necessitano di una dose di warfarin >5 mg/die	IIa	C
La sospensione della TAO tra la 6a e la 12a settimana e la sua sostituzione con UFH o LMWH sotto stretto controllo clinico dovrebbe essere considerata individualmente nelle pazienti che necessitano, per un'adeguata anticoagulazione, dosi di warfarin < 5 mg/die	IIb	C
La prosecuzione della TAO tra la 6a e la 12a settimana dovrebbe essere considerata individualmente nelle pazienti che necessitano, per un'adeguata anticoagulazione, dosi di warfarin > 5 mg/die	IIb	C
LMWH dovrebbe essere evitata, nel caso in cui non vengano monitorati i livelli di anti-Xa	III	C

mm all'inizio della gravidanza e di significativa insufficienza valvolare mitralica o aortica ²³. Oltre all'aumentato rischio di complicazioni materne, un recente studio ha dimostrato un aumento delle complicazioni ostetriche e/o neonatali, come il parto pretermine (15%) e un'aumentata mortalità fetale e neonatale complessiva del 7% (2% e 5% rispettivamente). Considerata l'elevata frequenza di instabilità pelvica, il taglio cesareo è maggiormente indicato rispetto al parto spontaneo. In uno studio prospettico con follow-up a lungo termine, Rossiter e colleghi hanno dimostrato che la gravidanza nelle pazienti con sindrome di Marfan, in cui il coinvolgimento cardiovascolare è minore e in cui il diametro della radice aortica è <40 mm, è di solito ben tollerata, senza successiva evidenza di peggioramento della dilatazione della radice aortica ^{22,23}.

Raccomandazioni

- Le pazienti con dilatazione della radice aortica uguale o superiore a 4.5 cm dovrebbero essere sottoposte a intervento chirurgico in elezione prima della gravidanza; altrimenti si dovrebbe sconsigliar loro di intraprendere una gravidanza.
- Nelle pazienti con dilatazione della radice aortica uguale o superiore a 4.5 cm, è raccomandata la valutazione delle dimensioni della radice aortica con ecocardiografie seriate (ogni trimestre fino a 6 mesi dopo il parto). Durante la gravidanza, si dovrebbe limitare l'attività fisica ed è raccomandata la terapia con beta-bloccanti.
- Anche nelle pazienti senza coinvolgimento cardiovascolare, dovrebbe comunque essere discusso il relativamente "basso" rischio di complicazioni (1%), che si possono verificare anche al di fuori della gravidanza. Durante la gravidanza si dovrebbe effettuare un monitoraggio clinico ed ecocardiografico ed il parto dovrebbe essere espletato per via vaginale. L'emorragia uterina postpartum può essere una complicazione attesa, in quanto è stata riportata quasi nel 40% delle pazienti.

Considerando che il tasso di dilatazione della radice aortica è di 0.2 cm all'anno e che solo il 30% delle pazienti con sindrome di Marfan raggiunge l'età di 25-30 anni senza dilatazione della radice aortica, la gravidanza dovrebbe essere programmata in giovane età.

Ipertensione e preeclampsia

L'ipertensione, il più comune disordine medico che si verifica in gravidanza, riguarda il 10% di tutte le gravide e contribuisce in modo significativo alla mortalità e morbilità fetale e neonatale. I disordini ipertensivi della gravidanza sono una delle principali cause di mortalità materna, determinando almeno il 15% delle morti. Normalmente la pressione tende a diminuire nella prima metà della gravidanza, risalendo poi al livello pregravidico o al di sopra di questo livello dalle 30 settimane di età gestazionale. L'ipertensione che si verifica in gravidanza deve essere distinta dall'ipertensione preesistente alla gravidanza. Come ci si può aspettare, l'impatto di queste due differenti condizioni su madre e feto è diverso, come diverse sono anche le strategie terapeutiche. Entrambe queste forme ipertensive possono portare alla preeclampsia, che si verifica quando compare proteinuria. La preeclampsia è responsabile di circa la metà dei parti pretermine iatrogeni e la necessità di riconoscere lo sviluppo di preeclampsia il prima possibile è la ragione principale della sorveglianza prenatale. L'ipertensione può essere definita lieve (PAS 140-159 mmHg e PAD 90-109 mmHg) o severa (PAS > 160 mmHg e PAD >110 mmHg). Gli esami di laboratorio da eseguirsi nelle gravide ipertese per riconoscere il più precocemente possibile l'insorgere delle preeclampsia includono l'emoglobina e l'ematocrito, la conta piastrinica, la creatininemia, l'uricemia, le transaminasi, l'albuminemia, i livelli di latticodeidrogenasi, il profilo della coagulazione e la quantificazione dell'escrezione urinaria di proteine. Come precedentemente accennato, i disordini ipertensivi della gravidanza possono essere classificati in: ipertensione cronica, ipertensione gestazionale, preeclampsia e preeclampsia sovrainposta a ipertensione cronica²⁴. L'ipertensione cronica è definita come presenza di valori pressori sistolici > 140 mmHg o valori diastolici >90 mmHg preesistenti alla gravidanza o scoperti prima delle 20 settimane di epoca ge-

stazionale. Si parla di ipertensione gestazionale in caso di rialzi pressori ($>140/90$ mmhg) individuati per la prima volta nella seconda metà della gravidanza (dopo le 20 settimane di gestazione) senza proteinuria. L'ipertensione indotta dalla gravidanza può tramutarsi in preeclampsia, una sindrome che si manifesta come ipertensione insorta nell'ultima parte della gravidanza con proteinuria associata. L'ipertensione è solo un aspetto della preeclampsia, è variabile nell'espressione e può essere anche assente in pazienti che presentano altre severe manifestazioni della patologia. La preeclampsia deve essere sospettata anche in assenza di proteinuria se una paziente ipertesa in gravidanza manifesta sintomi come dolore epigastrico, sintomi neurologici, trombocitopenia e presenta un feto piccolo. La preeclampsia si verifica nel 3-8% delle gravidanze e si pensa che sia la conseguenza di anomalie nei vasi sanguigni materni che forniscono sangue alla placenta. La preeclampsia è una patologia multisistemica, che colpisce l'endotelio di tutti i vasi sanguigni ed è caratterizzata da vasospasmo, attivazione del sistema della coagulazione e modificazioni in diversi sistemi bioumorali e ormonali relativi al controllo del volume e della pressione. I fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia includono la dislipidemia, l'insulinoresistenza o il diabete, i disordini infiammatori con ipercoagulabilità e la gravidanza multipla. Uno studio epidemiologico precedentemente pubblicato ha messo in evidenza un aumentato rischio di patologie cardiovascolari nelle donne con storia di preeclampsia pretermine, ma il dato non è stato ancora confermato in studi prospettici. Basandoci sulle attuali conoscenze, nelle donne con disordini ipertensivi in gravidanza è indicato un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolari. La diagnosi di preeclampsia sovrainposta viene effettuata quando compare una proteinuria di nuova insorgenza in una donna ipertesa che non presentava proteinuria nelle prime fasi di gravidanza o se si verifica un improvviso aumento della proteinuria o dei valori pressori in una donna con ipertensione e proteinuria già prima delle 20 settimane. La terapia definitiva dell'ipertensione indotta dalla gravidanza è l'espletamento del parto. Dal momento che questo tipo di forma ipertensiva si verifica nelle ultime fasi della gravidanza, si dovrebbe stabilire una programmazione del parto, talvolta con taglio cesareo. Se è presente ipertensione severa nelle prime fasi della gravidanza, la miglior opzione può essere l'interruzione di gravidanza in quanto si verifica quasi sempre l'evoluzione di queste forme in preeclampsia ed eclampsia. Rimane ancora argomento di discussione quando si debba utilizzare la terapia antiipertensiva e quali siano i livelli target di pressione arteriosa da mantenere. Per quanto l'obiettivo della terapia dei disordini ipertensivi sia quello di ridurre i rischi materni, i farmaci scelti devono essere efficaci ma anche sicuri per il feto. La gravidanza e la preeclampsia non hanno una durata così lunga da giustificare o da necessitare il trattamento dell'ipertensione al fine di prevenire le complicazioni a lungo termine, non esistono i rischi a lungo termine, ma l'obiettivo è quello di raggiungere un'età gestazionale che permetta di partorire in condizioni di sicurezza. Non sono stati dimostrati in studi clinici i benefici della terapia antiipertensiva nelle forme di ipertensione moderata, sia cronica sia indotta dalla gravidanza. Se indicata dal punto di vista clinico, la terapia antiipertensiva può essere incominciata, i farmaci di prima linea utilizzati in caso di ipertensione non severa sono la metildopa e il labetalolo, con la nifedipina in seconda linea. I diuretici non sono raccomandati (tab. IV).

Tabella IV - Raccomandazioni sul trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza secondo le linee guida sulla "Gestione delle patologie cardiovascolari in gravidanza" della Società Europea di Cardiologia ¹⁷.

	Class	Level
È raccomandato un trattamento non farmacologico per le gravide con PAS di 140-150 mmHg o PAD di 90-99 mmHg	I	C
Nelle donne con ipertensione gestazionale o pre-esistente aggravata da un'ipertensione gestazionale o con ipertensione e danno d'organo subclinico o sintomi in qualsiasi periodo della gravidanza, l'inizio di una terapia farmacologica è raccomandato per valori di PA > 140/90. In ogni altra circostanza l'inizio della terapia è raccomandato per valori di PAS > 150 mmHg o PAD > 95 mmHg	I	C
Valori di PAS > 170 mmHg o di PAD > 110 mmHg in una donna gravida rappresentano un'emergenza e l'ospedalizzazione è raccomandata	I	C
L'induzione del parto è raccomandata nell'ipertensione gestazionale con proteinuria associata a condizioni avverse quali disturbi della vista, anomalie della coagulazione o sofferenza fetale	I	C
Nella preeclampsia associata ad EPA è raccomandata la nitroglicerina in infusione	I	C
Nell'ipertensione severa è raccomandata la terapia con labetalolo ev, metildopa orale, nifedipina orale	I	C
Le donne con ipertensione pre-esistente dovrebbero proseguire con la terapia ipertensiva in corso, ad eccezione degli ace-inibitori e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina	Ila	C

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lupton M, Otehng-Ntim E, Ayida G et al.* Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:137-43
- 2) *Thilen U, Olsson SB.* Pregnancy and heart disease: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75:43-50
- 3) *Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al.* Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1650-7
- 4) *Yentis SM, Steer PJ, Plaat F et al.* Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:921-2
- 5) *Bildirici I, Shumway JB.* Intravenous and inhaled epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1102-5
- 6) *Lacassie HJ, Germain AM, Valdes G et al.* Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1118-20
- 7) *Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896-903
- 8) *Yap S, Drenthen W, Pieper PG, et al.* Risk of complication during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Internal J Cardiol* 2008; 126:240-6
- 9) *Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al.* Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:1386-9
- 10) *Arias F, Pineda J.* Aortic stenosis and pregnancy. *J Reprod Med* 1978; 20:229-32
- 11) *Banning AP, Pearson JF, Hall RJ.* Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis. *Br Heart J* 1993; 70:544-5

- 12) Myerson SG, Mitchell ARJ, Ormerod OJ, et al. What is the role of balloon dilatation for severe aortic stenosis during pregnancy? *J Heart Valve Dis* 2005; 14:147-50
- 13) Presbitero P, Bocuzzi GG, Bruno F. Cardiac percutaneous intervention and surgery during pregnancy. In Oakley C, Warnes CA (eds.). *Heart Disease in Pregnancy* 2nd edn., 2007. Oxford: Blackwell Publishing Group, pp. 304-15
- 14) Reimold SC, Rutherford MB. Valvular heart disease in pregnancy. *N Engl J Med* 2003; 349:52-9
- 15) Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:1382-5
- 16) Souza JAM, Martinez EE, Ambrose JA, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:900-3
- 17) Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifrova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JSR, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas A, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines of the Management of Cardiovascular Diseases during pregnancy. The Task Force on The Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:3147-97
- 18) Hung L, Rahimtoola S. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003; 107:1240-6
- 19) Hanania G, Thomas D, Michel PL et al. Pregnancy in patients with valvular prostheses: retrospective cooperative study in France (155 cases). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87:429-37
- 20) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. The Task force on Management of Valvular Heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:230-68
- 21) Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92:747-51
- 22) Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ et al. A Prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1599-606
- 23) Lopes KR, Delezoide AL, Baumann C, et al. Prenatal Marfan syndrome: report of one case and review of the literature. *Prenat Diagn* 2006; 26:696-9
- 24) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22