

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Lupus eritematoso sistemico e gravidanza

Dott.ssa Francesca De Marchi



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Malattia reumatica infiammatoria cronica, sistemica, ad eziologia sconosciuta e a patogenesi autoimmunitaria

F:M= 9:1 spt 25-40 anni

INCIDENZA

1.8-7.6/100,000/anno
in aumento!

PREVALENZA

15-67/100,000 abitanti

Caucasici

20.3/100,000 = 1/5000 in aumento!

Asiatici

48.8/100,000

Afro-Caraibici

207/100,000



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.
- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
- **Fotosensibilità:** rash cutaneo cper reazione anomala all'esposizione solare (anamnestico o obiettivo).
- **Ulcere:** ulcere orali o naso-faringee, di regola non dolorose
- **Artrite:** artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche con tumefazione, dolorabilità o versamento.
- **Sierosite:** pleurite (dolore pleurico, sfregamento o versamento pleurico) o pericardite (modificazioni ECG-grafiche sfregamento o versamento pericardico), peritonite
- **Alterazioni renali:** proteinuria persistente (>0.5 g/24 h o $>3+$ nello stick urine) o cilindruria (eritrociti, granulociti, cellule tubulari o misti)



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.





Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosa e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)





Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.
- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
- **Fotosensibilità:** rash cutaneo cper reazione anomala all'esposizione solare (anamnestico o obiettivo).
- **Ulcere:** ulcere orali o naso-faringee, di regola non dolorose
- **Artrite:** artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche con tumefazione, dolorabilità o versamento.
- **Sierosite:** pleurite (dolore pleurico, sfregamento o versamento pleurico) o pericardite (modificazioni ECG-grafiche sfregamento o versamento pericardico), peritonite
- **Alterazioni renali:** proteinuria persistente (>0.5 g/24 h o $>3+$ nello stick urine) o cilindruria (eritrociti, granulociti, cellule tubulari o misti)



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.
- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
- **Fotosensibilità:** rash cutaneo cper reazione anomala all'esposizione solare (anamnestico o obiettivo).
- **Ulcere:** ulcere orali o naso-faringee, di regola non dolorose





Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.
- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
- **Fotosensibilità:** rash cutaneo per reazione anomala all'esposizione solare (anamnestico o obiettivo).
- **Ulcere:** ulcere orali o naso-faringee, di regola non dolorose
- **Artrite:** artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche con tumefazione, dolorabilità o versamento.





Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

- **Rash malare:** eritema fisso, piatto o rilevato, sugli zigomi, con tendenza a risparmiare le pieghe naso-labiali.
- **Rash discoide:** placche eritematose rilevate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
- **Fotosensibilità:** rash cutaneo cper reazione anomala all'esposizione solare (anamnestico o obiettivo).
- **Ulcere:** ulcere orali o naso-faringee, di regola non dolorose
- **Artrite:** artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche con tumefazione, dolorabilità o versamento.
- **Sierosite:** pleurite (dolore pleurico, sfregamento o versamento pleurico) o pericardite (modificazioni ECG-grafiche sfregamento o versamento pericardico), peritonite
- **Alterazioni renali:** proteinuria persistente (>0.5 g/24 h o $>3+$ nello stick urine) o cilindruria (eritrociti, granulociti, cellule tubulari o misti)



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

| Classificazione WHO | Criteri clinici associati |
|-------------------------------------|--|
| Classe I: glomeruli normali | Assenza di alterazioni |
| Classe II: GN mesangiale | Lieve proteinuria, modeste alterazioni del sedimento urinario |
| Classe III: GN proliferativa focale | Proteinuria raramente nefrosica, alterazioni del sedimento urinario Rara la alterazione della funzione renale |
| Classe IV: GN proliferativa diffusa | Proteinuria spesso nefrosica, ematuria, ipertensione, insufficienza renale |
| Classe V: GN membranosa | Sindrome nefrosica. Talvolta insufficienza renale a lenta evoluzione |
| Classe VI: sclerosi glomerulare | Insufficienza renale terminale |

- **Alterazioni renali:** proteinuria persistente (>0.5 g/24 h o >3+ nello stick urine) o cilindruria (eritrociti, granulociti, cellule tubulari o misti)



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

| Classe | ISN/RPS 2003 |
|-------------------------------------|--|
| I Nefrite mesangiale minima | glomeruli normali alla microscopia luce; depositi mesangiali alla IF |
| II nefrite mesangiale proliferativa | Ipercellularità mesangiale con depositi alla IF |
| III Nefrite proliferativa focale | III glomerulonefrite proliferativa focale con < 50% dei glomeruli coinvolti; immunodepositi subendoteliali ed infiltrazione leucocitaria |
| IV Nefrite proliferativa diffusa | Glomerulonefrite proliferativa con $\geq 50\%$ dei glomeruli coinvolti; immunodepositi subendoteliali diffusi |
| V Nefrite membranosa | Ispessimento della parete capillare ed immunodepositi subepiteliali globali o segmentari |
| VI Sclerosante | $\geq 90\%$ dei glomeruli sclerotici |

- **Alterazioni renali:** proteinuria persistente (>0.5 g/24 h o $>3+$ nello stick urine) o cilindruria (eritrociti, granulociti, cellule tubulari o misti)



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:

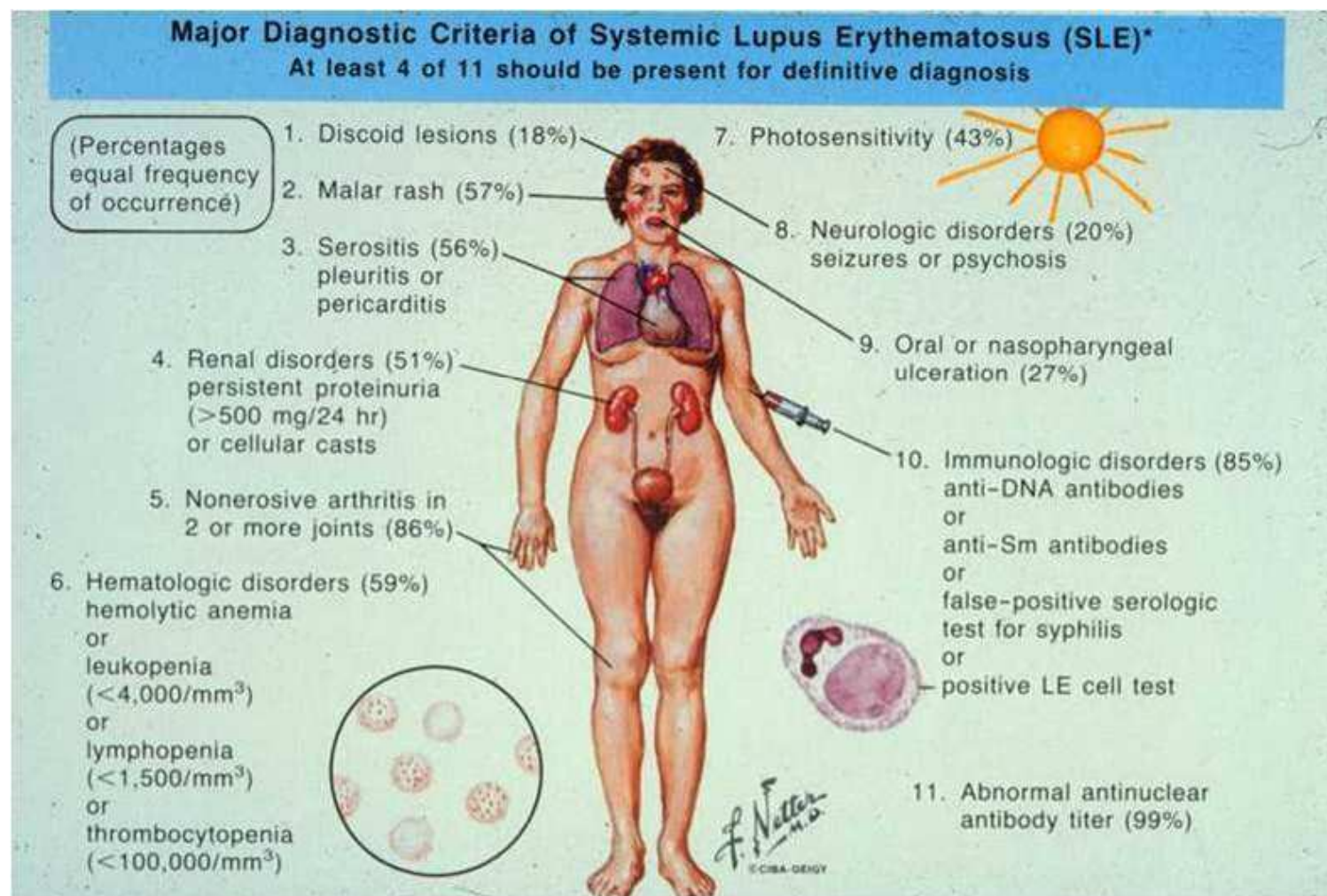
- **Alterazioni neurologiche:** convulsioni o psicosi in assenza di possibile causa farmacologica o disordini metabolici (uremia, chetoacidosi, o squilibri elettrolitici)
- **Alterazioni ematologiche:** anemia emolitica con reticolocitosi, o leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$ in 2 o più occasioni, o linfopenia $< 1500/\text{mm}^3$ in 2 o più occasioni, o piastrinopenia $< 100000/\text{mm}^3$ in assenza di causa farmacologica
- **Alterazioni immunologiche:** presenza di anticorpi anti-DNA nativo a titolo elevato o di anti-Sm o di anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina di tipo IgG o IgM o LAC o VDRL falsamente positiva)
- **Anticorpi anti-nucleo:** titolo elevato degli ANA all'immunofluorescenza o a test equivalenti, in assenza di farmaci capaci di indurre una sindrome simil-LES



Criteri classificativi

(American College of Rheumatology, 1997)

Presenza di almeno 4 criteri tra i seguenti:





Nuovi criteri classificativi proposti dalla SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics)



Petri, Michelle, Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC), ; SLICC Revision of the ACR Classification Criteria for SLE [abstract]. Arthritis Rheum 2009;60 Suppl 10 :895

Purpose:

The ACR Classification Criteria for SLE date from 1982 with a 1997 revision that was not validated. Because of new knowledge of autoantibodies, neuropsychiatric lupus, the importance of low complement and the need for lupus nephritis to be a "stand alone" criterion, the SLICC group undertook a revision.

Results:

Classify a patient as having SLE if: The patient has biopsy-proven lupus nephritis with ANA or anti-dsDNA OR the patient satisfies four of the criteria, including at least one clinical and one immunologic criterion.

Clinical Criteria

1. Acute or subacute cutaneous lupus
2. Chronic cutaneous lupus
3. Oral/Nasal ulcers
4. Nonscarring alopecia
5. Inflammatory synovitis with physician-observed swelling of two or more joints OR tender joints with morning stiffness
6. Serositis
7. Renal: Urine protein/creatinine (or 24 hr urine protein) representing at least 500 mg of protein/24 hr or red blood cell cast
8. Neurologic: seizures, psychosis, mononeuritis multiplex, myelitis, peripheral or cranial neuropathy, cerebritis (acute confusional state)
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia ($<4000/\text{mm}^3$ at least once) OR Lymphopenia ($<1000/\text{mm}^3$ at least once)
11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) at least once

Immunologic Criteria

1. ANA above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA above laboratory reference range (except ELISA: twice above laboratory reference range)
3. Anti-Sm
4. Antiphospholipid antibody : lupus anticoagulant, false-positive test for syphilis anticardiolipin—at least twice normal or medium-high titer, anti-b2 glycoprotein I
5. Low complement :low C3, low C4, low CH50
6. Direct Coombs test in absence of hemolytic anemia

When applied to our patient scenarios, this classification rule had better sensitivity than the ACR II (94% vs. 86%), and roughly equal specificity (92% vs. 93%), and resulted in significantly fewer misclassifications ($p=.0082$).

Conclusion: The SLICC SLE classification criteria address the major deficiencies of the ACR. Currently, ongoing validation will determine if they perform better than the ACR criteria.



CASO CLINICO

Sig.ra C.A., 32 aa

An. Fam: padre LH

An. Fisiol: non allergie, mai fumo, dieta varia, alvo e diuresi reg.

An. Pat Rem: - non interventi chirurgici
- **diagnosi LES a 15 aa, con GN lupica**
- **diagnosi t. Hashimoto a 16 aa**

Classe II ISN/RPS 2003:
mesangiale proliferativa

An. Farmac: - Eutirox 100 µg, 1 cpr/die
- Azatioprina 50 mg, 2 cpr/die
- Deltacortene 5 mg, 1 cpr/die
- Plaquenil 200 mg, 1 cpr/die e 2cpr/die a gg alterni
- CardioASA 1cpr/die da inizio gravidanza

An. Ost. PARA 0101

-2007 TC a 36+2 s.g. ♂ 2950g
(su indicaz. Reumatologica, per la GN lupica e
importante ↑proteinuria)



CASO CLINICO

U.M. 19.07.10

- Gruppo sang: O Rh pos
- Sierologia: Rubeo immune, Toxo recettiva, Parvo B19 recettiva, CMV IgG pos IgM neg, HIV 1-2 neg, lue neg, HBsAg neg, HCV neg
- Incremento ponderale: 12 kg
- Eco I trim (EA 9): CRL 27.3 mm , corrispondente
- Eco II trim (EA 21+4): biometria reg, morfologia reg, LA reg, plac ant
- Eco III trim (EA 28) : biometria reg, LA reg, plac ant, emodinamica fet reg, PP podalica
- Ultrascreen : a basso rischio
- Ecocardio fetale a 20 s.g: escludibili le malformazioni maggiori
- ECG ed ecocardio materno: nei limiti di norma
- Ecocolordoppler ven AAll : neg
- Pap test '10: neg
- OGTT con 75g Gluc a 26+4 s.g. : nella norma
- TV ripetutamente neg



CASO CLINICO

- Monitoraggio pressorio ambulatoriale domiciliare sempre reg
- Ormoni tiroidei sempre reg
- Cons. reumatologica a 25 s.g.: “riferisce lievi artralgie alle piccole articolazioni delle dita delle mani che si autorisolvono in 2-3 gg, nega artrite franca. L’obiettività mostra lieve eritema al dorso delle mani, lieve livedo reticularis alle cosce, per il resto obiettività neg. PA 125/65 mmHg. Situazione clinica stabile, moderate alterazioni bioumorali (↑GB, PCR e VES, moderata anemia normocitica, fx tir reg, proteinuria 24h 0.44g). Prosegue con la tp.”

TC programmato per il 15.04.11, ma
ingresso l’ 11.04.11 per prodromi di travaglio di parto.

TC 11.04.11 a 38 s.g.

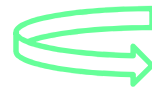
Nascita di neonato ♀, 3140g, 48cm. Apgar 9 e 10.

CASO CLINICO

Alla dimissione:

- **Cons. reumatologica:** "l'obiettività non mostra elementi di rilievo clinico. Continua tp in atto. Prossimo controllo a 3 mesi. "
- **Es. istol. placenta e membrane:**
"sezioni di placenta con ectasia e distorsione dei vasi del piatto coriale e congestione dei villi.
Piccoli focolai multipli di villite e perivillosite linfocitocitaria aspecifica, con necrosi parcellare dello stroma dei villi, estesa talora ai villi staminali e con vasculite.
Corionite di grado lieve con necrosi basofila, senza flogosi di rilievo dell'amnios.
Funicolo con vasi a decorso irregolare, uno dei quali con addensamento delle fibre della parete vasale ed ondulazioni delle fibre dello stroma perivasale."

Hossain N, Paidas MJ. Adverse pregnancy outcome, the uteroplacental interface and preventive strategies. Seminars in perinatology, 31, 208, 2007.



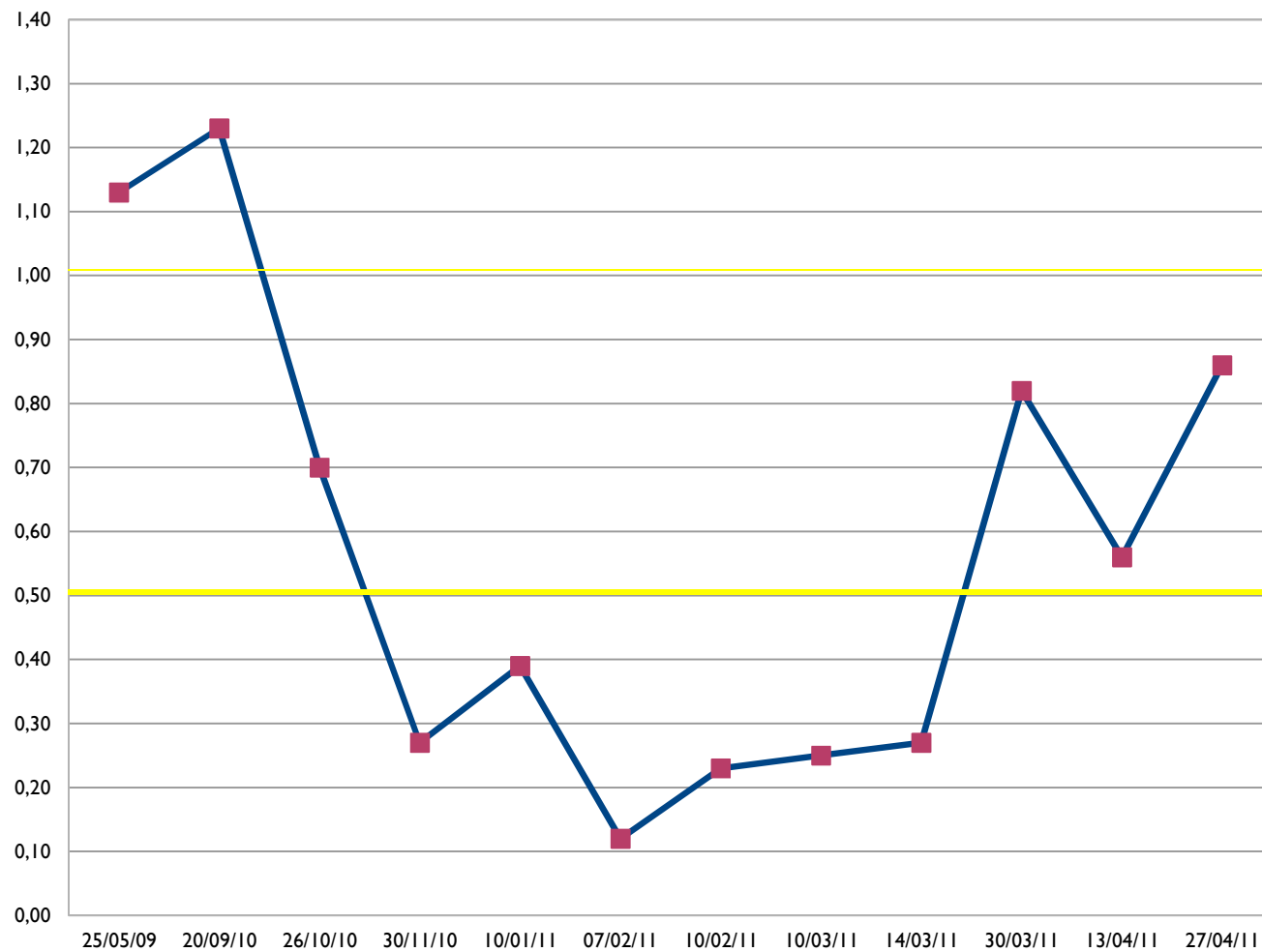
Danneggiamento precoce trofoblasto e vasi utero-placentari per deposizione di IC sulla MB



IUGR, aborto, MEU

CASO CLINICO

Proteinuria 24 h



CASO CLINICO

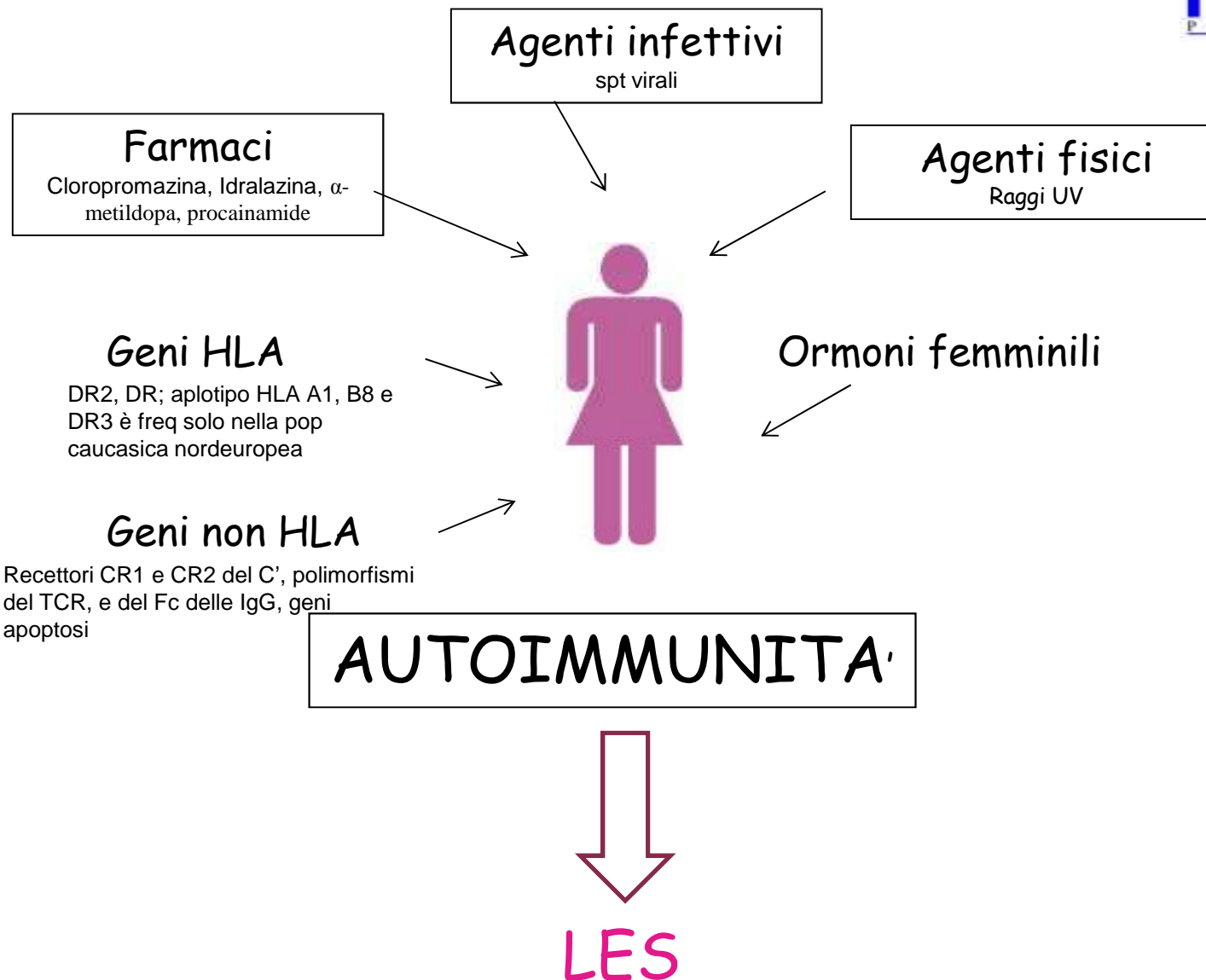
Screening autoimmunità



| | Pre | 14 sg | 25 sg | 36 sg | Post |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Ab anti nucleo (su cell Hep2 < 1:40) | Pos > 1:640 | Pos > 1:640 | Pos > 1:640 | Pos > 1:640 | Pos > 1:640 |
| Ab anti ENA | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg |
| Ab anti Cardiolipina | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg |
| Ab anti β2 GP | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg |
| Ab anti DNA nativo | Pos 240 KIU/L | Pos 631 KIU/L | Pos 240 KIU/L | Pos 369 KIU/L | Pos 218.6 KIU/L |
| LAC | Neg | Neg | Neg | Neg | Neg |
| C3 (0.9-1.8 g/L) | 0.81 | 0.72 | 0.84 | 0.91 | 0.88 |
| C4 (0.09-0.36 g/L) | 0.08 | 0.07 | 0.08 | 0.09 | 0.11 |
| VES (2-38 mm/h) | 52 | 58 | 47 | 52 | 39 |

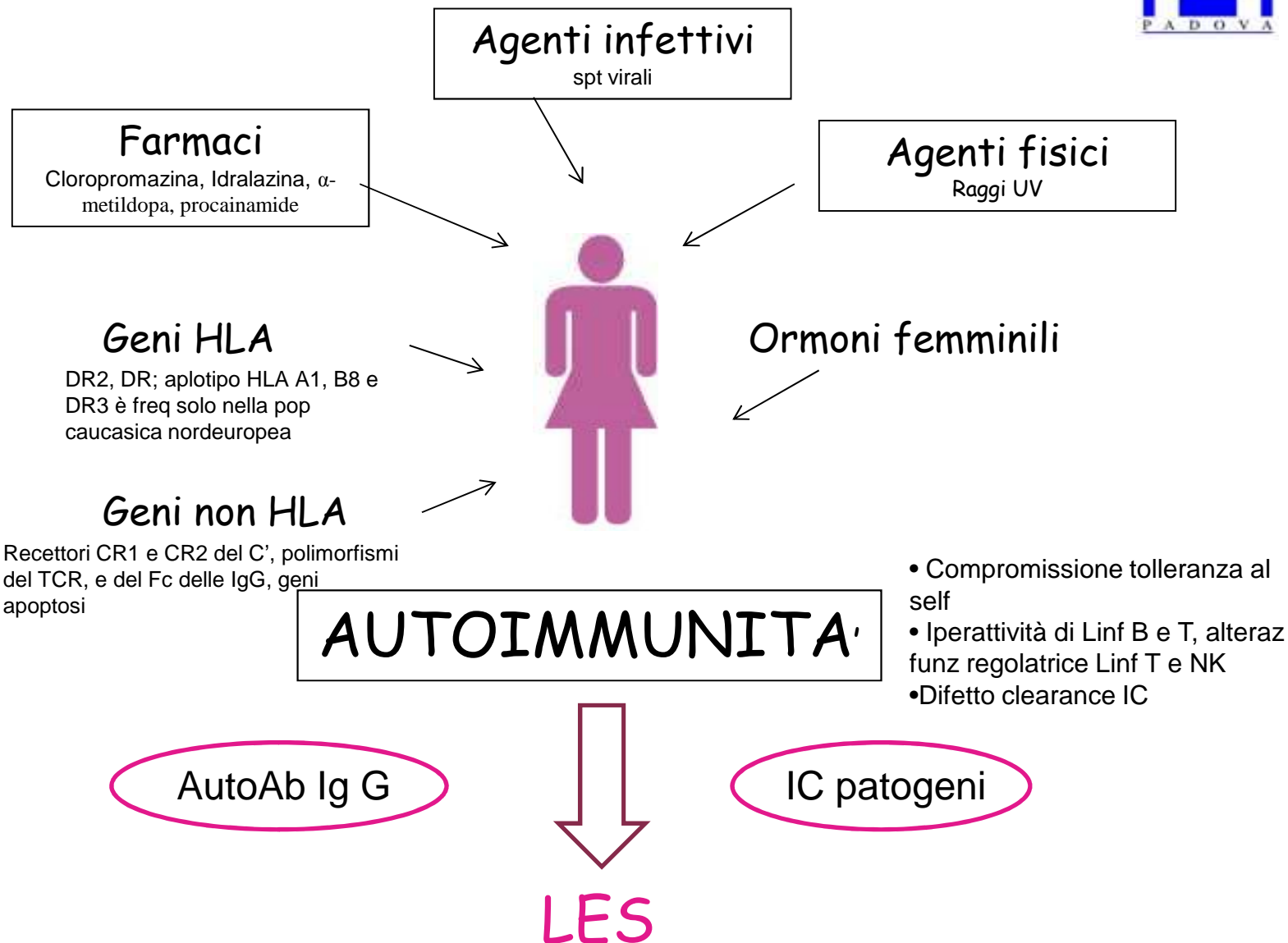


EZIOPATOGENESI multifattoriale





EZIOPATOGENESI multifattoriale





MANIFESTAZIONI CLINICHE



| | |
|----------------------------|--------------|
| Artralgie | 53-95 |
| Artrite | 53-95 |
| Alopecia | 3-45 |
| Fotosensibilità | 11-45 |
| Anemia | 30-78 |
| Rash malare | 39-61 |
| Impegno renale | 31-60 |
| Fenomeno di Raynaud | 18-58 |
| Leucopenia | 41-66 |
| Vasculite cutanea | 21-37 |
| Sierosite | 31-63 |
| piastrinopenia | 7-45 |
| Febbre | 41-86 |
| Linfoadenopatia | 10-59 |
| Tiroidite | 2-32 |



MANIFESTAZIONI CLINICHE



| | |
|----------------------------|--------------|
| Artralgie | 53-95 |
| Artrite | 53-95 |
| Alopecia | 3-45 |
| Fotosensibilità | 11-45 |
| Anemia | 30-78 |
| Rash malare | 39-61 |
| Impegno renale | 31-60 |
| Fenomeno di Raynaud | 18-58 |
| Leucopenia | 41-66 |
| Vasculite cutanea | 21-37 |
| Sierosite | 31-63 |
| piastrinopenia | 7-45 |
| Febbre | 41-86 |
| Linfoadenopatia | 10-59 |
| Tiroidite | 2-32 |



Alterazioni bioumoriali

Ematologiche citopenia inclusa anemia, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia

VDRL falsamente positiva

VES aumentata

PTT prolungato

PCR aumentata

Complemento ridotto (totale e frazioni C3 e C4)

IgG aumentate

Auto-anticorpi

- Anticorpi anti-nucleo (ANA):
 - anti-ds-DNA
 - anti-ss-DNA
 - anti-istoni
 - anti-RNA
 - anti-ENA (anti-Sm, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB)
- Anticorpi anti-citoplasmatici
- Anticorpi anti-molecole di superficie cellulare:
 - (Antieritrociti, antiplastrine, ..)
- Anticorpi anti-fattori sierici (FR, anti-fatt coagulazione)
- Anti-PL (LA e anticardiolipina IgG e IgM)



TERAPIA



Raccomandazioni:

- evitare UV
- evitare Farmaci (contenenti gr. sulfidrilici, tetracicline)
- evitare fumo
- profilassi e tp delle infezioni

→ FORME LIEVI: non impegno viscerale, GB>3000, plts>100000

- FANS
- Corticosteroidi (prednisone)
- Antimalarici (idrossiclorochina e cloroquina)
- Immunosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina, micofenolato mofetil)

→ FORME SEVERE: impegno viscerale, GB<3000, plts<100000, anemia emolitica)

- Cortisonici ad alte dosi
- Immunosoppressori
- Ig ev ad alte dosi
- Plasmaferesi
- Farmaci biologici (Rituximab, Belimumab, *Epratuzimab* e *anti-IFN γ*)



TERAPIA



Raccomandazioni:

- evitare UV
- evitare Farmaci (contenenti gr. sulfidrilici, tetracicline)
- evitare fumo
- profilassi e tp delle infezioni

→ FORME LIEVI: non impegno viscerale, GB>3000, plts>100000

- FANS
- Corticosteroidi (prednisone)
- Antimalarici (idrossiclorochina e cloroquina)
- Immunosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina, micofenolato mofetil)

→ FORME SEVERE: impegno viscerale, GB<3000, plts<100000, anemia emolitica)

- Cortisonici ad alte dosi
- Immunosoppressori
- Ig ev ad alte dosi
- Plasmaferesi
- Farmaci biologici (Rituximab, Belimumab, *Epratuzimab* e *anti-IFN γ*)

SCOPO: remissione malattia

TERAPIA



Raccomandazioni:

- evitare UV
- evitare Farmaci (contenenti gr. sulfidrilici, tetracicline)
- evitare fumo
- profilassi e tp delle infezioni

→ FORME LIEVI: non impegno viscerale, GB>3000, plts>100000

- FANS
- Corticosteroidi (prednisone)
- Antimalarici (idrossiclorochina e cloroquina)
- Immunosoppressori (ciclofosfamide e azatioprina, micofenolato mofetil)

→ FORME SEVERE: impegno viscerale, GB<3000, plts<100000, anemia emolitica)

- Cortisonici ad alte dosi
- Immunosoppressori
- Ig ev ad alte dosi
- Plasmaferesi
- Farmaci biologici (Rituximab, Belimumab, *Epratuzimab* e *anti-IFN γ*)

In futuro:

- trapianto di midollo
- tp genica



LES E GRAVIDANZA

| Gravidanza → LES | LES → Gravidanza |
|--|---|
| ↑ riacutizzazioni ?? (le più f: rash cutanei, artrite, astenia) | = fertilità |
| | ↑ aborto, MEU |
| | ↑ IUGR |
| | ↑ parto pretermine (25-30%) |
| | ↑ basso peso alla nascita |
| | ↑ ipertensione |
| | ↑ preeclampsia |
| | ↑ tromboembolie (spt anti-PL) |
| | Lupus neonatale (anti-Ro/SSA e anti-La/SSB) nel 10% delle + |

Lateef A, Petri M (2010) Systemic lupus erythematosus (SLE) in pregnancy. In: Adu D, Emery P, Madaio MP (eds) Rheumatology and the Kidney, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford (in press).

Clowse ME et al. The impact of increased lupus activity on obstetrics outcomes. Arthr Reum 2005; 52:514-21:237.



Manifestazioni transitorie: rash, epatomegalia, anemia e trombocitopenia.

Manifestazioni permanenti: BAV, cardiomiopatia

Proteinuria
Antiphospholipid syndrome
Thrombocytopenia
Hypertension



Borchers et al.. The implications of autoimmunity and pregnancy. J Autoimmun 34(2010): J287-299.



LES E GRAVIDANZA

TABLE 3
Pregnancy complications in SLE pregnancies

| Pregnancy complication | Percentage of SLE deliveries with the complication | Percentage of non-SLE deliveries with the complication | OR | 95% CI | P value |
|---|---|---|-----------|---------------|----------------|
| Cesarean section | 36.6% | 25.0% | 1.7 | 1.6-1.9 | < .001 |
| Preterm labor ^a | 20.8% | 8.1% | 2.4 | 2.1-2.6 | < .001 |
| Intrauterine (fetal) growth restriction | 5.6% | 1.5% | 2.6 | 2.2-3.1 | < .001 |
| Preeclampsia | 22.5% | 7.6% | 3.0 | 2.7-3.3 | < .001 |
| Eclampsia | 0.5% | 0.09% | 4.4 | 2.7-7.2 | < .001 |

CI, confidence interval; OR, odds ratio; SLE, systemic lupus erythematosus.

^a Preterm labor indicates women admitted for preterm labor but is not an accurate proxy for preterm birth.

Clowse. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008.

Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127.e1-127.e6.



LES E GRAVIDANZA

Fattori predittivi di complicanze materne
(preeclampsia e ↑ riacutizzazioni):

- ✓ LES attivo
- ✓ Interessamento renale
- ✓ Ab anti PL
- ✓ Ab anti-ds DNA
- ✓ sospensione tp

La prognosi è migliore quando Gravidanza è programmata dopo almeno 6 mesi di remissione clinica di malattia e dopo 3-6 mesi dalla sospensione di farmaci teratogeni (CF e MTX).

È importante mantenere una tp con Farmaci non teratogeni, se necessario per garantire remissione clinica. → Remissione clinica senza tp è estremamente rara!

L'interruzione di una tp può recare maggiori danni a madre e feto rispetto agli effetti collaterali dei farmaci stessi

Doria A, Tincani M, Lockshin MD. Challenges of lupus pregnancies. Rheumatology
2008; 47:iii9-ii12

Controindicazioni (fattori legati a ↑ rischio materno e fetale):

- Ipertensione polmonare severa
- Patologia polmonare restrittiva
- Insufficienza cardiaca
- Malattia renale attiva
- IRC
- Storia di preeclampsia severa o sdr HELLP
- Ictus nei 6 mesi precedenti
- Importanti riacutizzazioni nei 6 mesi precedenti



LES E GRAVIDANZA Management

- Pianificazione gravidanza e adeguato counselling
- Monitoraggio frequente e in base a FdR individuali → gravidanze a rischio!

Gestione della pz multidisciplinare

- Attività di malattia 1 volta/trimestre se in remissione
- 1^a visita:
 - es fisico, PA
 - emocromo con formula,
 - fx renale
 - Ab anti ds-DNA
 - Ab anti-PL → *CardioASA*
 - Ab ant-Ro/SSA e anti-La/SSB → *Ecocardio fet seriatì da 18sg*
 - C3 e C4
- A fine ogni trim:
 - fx renale
 - aCL e anti ds-DNA
 - C3 e C4

➤ Gravid. patologica:

< 50%

- ipertensione, IUGR → PA, AFI, flussi (NST) 1v/sett
- BAV fetale → tp pz e flussimetria ed ecocardiofetali
- esacerbazione renale → tp
- ↑ attività sierologica → monitoraggio stretto, no tp!

- Trattamento della malattia attiva
- Parto in un contesto “controllato” in base a condiz materne e fetali
- Monitoraggio Post-partum! → es. cm 1^a visita
- Allattamento → in base ai Farmaci !



LES E GRAVIDANZA Management

Trattamento della malattia attiva

Tp in gravidanza



LES attivo durante gravidanza

> rischio moderato-alto di danno fetale:

Micofenolato mofetil, Cyclofosfamide, MTX, Warfarina → EVITARE

> uso selettivo in Gravidanza:

FANS, glucocorticoidi (Prednisone, Metilprednisolone), Azatioprina

> rischio materno e fetale minimo:

FANS a fine I e II trim,
antimalarici (idrossiclorochina e cloroquina)

> livello di rischio non noto:

Rituximab, Abatacept

Glomerulonefrite lupica _ Epidemiologia

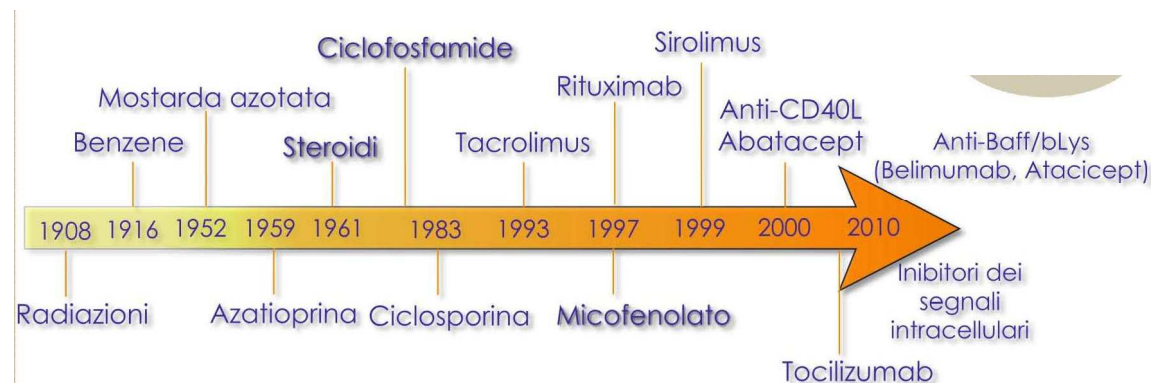


- **30-60%** dei pz con LES mostra segni di coinvolgimento renale
- **100%** ha alterazioni fenali al ME o IF
(Sidiropoulos PI et al *Lupus* 2005; Mok CC et al. *Arthritis Rheum* 2004)
- Il coinvolgimento renale influenza morbilità e sopravvivenza pz con LES:
 - a 10 anni il 10-25 % sviluppa una insufficienza renale terminale
 - mortalità a 10 anni del 10-15%
 - sopravvivenza:

| Periodo | LES | Nefrite | Classe IV |
|-----------|-----|---------|-----------|
| 1953-1969 | 49% | 44% | 17% |
| 1970-1979 | 82% | 67% | 55% |
| 1980-1989 | 86% | 82% | 80% |
| 1990-1995 | 92% | 82% | 82% |
| 1996-2000 | 94% | 88% | 85% |

- In Gravidanza e nel post-partum la maggior parte dell'attività degli organi rimane la stessa con un'eccezione: la nefrite lupica

Petri M. Clinical research in systemic lupus erythematosus: immediate relevance to clinical practice. Int J Rheum Dis 2011;14:1-5.





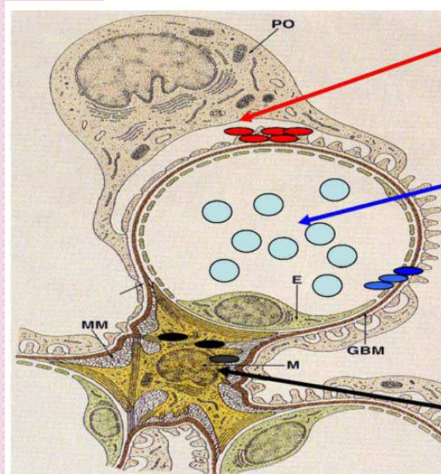
Glomerulonefrite lupica _ patogenesi

**Alterazione della tolleranza
Produzione di autoanticorpi**

anti-dsDNA
anti-C1q

Geni che influenzano la
risposta immune

Accumulo di IC
nel mesangio e **spazio**
subendoteliale,
ma anche in tubuli, interstizio e vasi



Glomerulonefrite
(attivazione C' e cell.
Infiammatorie)

Geni che influenzano:
• la specificità anticorpale
• localizzazione IC
• risposta flogistica agli IC
• suscettibilità del rene agli IC

Danno glomerulare
Proteinuria/ematuria/cilindri cellulari
Perdita della funzione renale

Glomerulonefrite lupica _Classificazione



Classification of renal lupus

WHO 1995 classification

I normal glomeruli
II Mesangiopathy

III Focal segmental
glomerulonephritis

IV Diffuse
glomerulonephritis

V Diffuse membranous
glomerulonephritis

VI Advanced sclerosing
glomerulonephritis

ISN/RPS 2003 classification

I minimal mesangial lupus nephritis
II Mesangial proliferative lupus
nephritis

III Focal Lupus nephritis
III(A) active lesions
III(A/C) active and chronic lesions
III(C) chronic lesions

IV Diffuse lupus nephritis
IV-S(A) active lesions: diffuse
segmental
IV-G(A) active lesions: diffuse global
IV-S(A/C) active and chronic lesions:
diffuse segmental
IV-G(A/C) active and chronic lesions:
diffuse global
IV-S(C) chronic lesions: diffuse
segmental
IV-G(C) chronic lesions: diffuse
global

V Membranous lupus nephritis

VI Advanced sclerosis lupus
nephritis

La classificazione istologica della OMS (1982-1995) è stata rielaborata dalle Società internazionali di Nefrologia e Patologia renale nel 2003



Glomerulonefrite lupica _Classificazione

International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis

Class I: Minimal mesangial lupus nephritis

Normal glomeruli on light microscopy with mesangial immune deposits on immunofluorescence.

Class II: Mesangial lupus nephritis

Mesangial hypercellularity with mesangial immune deposits on immunofluorescence.

Class III: Focal proliferative lupus nephritis

Focal proliferative glomerulonephritis involving <50% of glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits and leucocyte infiltration.

Class IV: Diffuse proliferative lupus nephritis

Diffuse proliferative glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ glomeruli, typically diffuse subendothelial immune deposits.

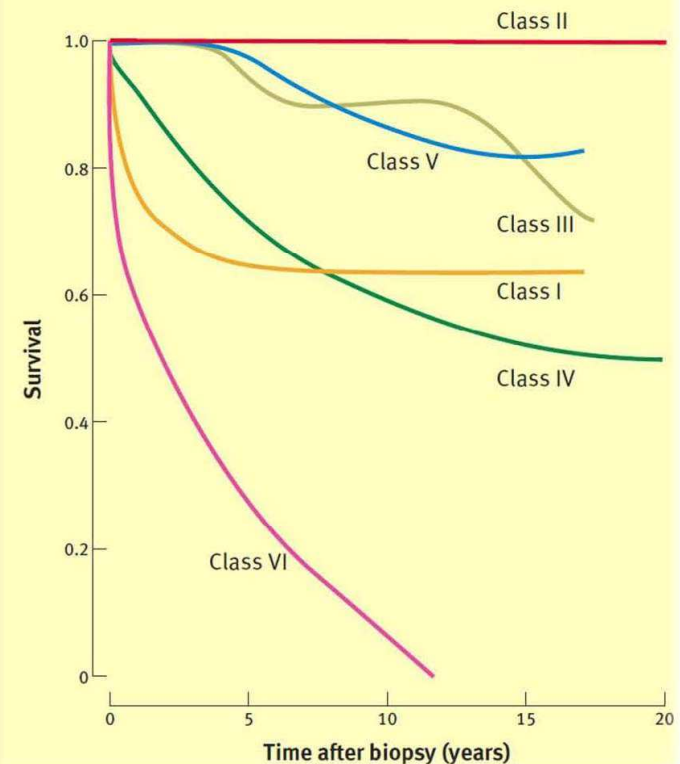
Class V: Membranous lupus nephritis

Thickening of capillary walls and global or segmental subepithelial immune deposits.

Class VI: Advanced sclerosis lupus nephritis

$\geq 90\%$ glomeruli globally sclerosed.

Survival to end-stage renal failure or death in lupus nephritis according to histological grade





Glomerulonefrite lupica _ segni di attività

- Sedimento urinario (> 5 eritrociti e leucociti per campo e/o ≥ 1 cilindro cellulare e/o
- Proteinuria > 0.5 g/die con o senza aumento Creatinina (≥ 1.2 mg/dL)

Quadri clinici:

- › Ematuria asintomatica
- › Proteinuria asintomatica
- › Sdr nefrosica (proteinuria > 3.5 g/L)
- › Sdr nefritica (proteinuria, ematuria, ipertensione e IRA)
- › IRC
- › GN rapidamente progressiva

Ipertensione, edemi e ↑ proteinuria



DD con preeclampsia!

| Riacutizzaz GN lupica | Preeclampsia |
|---|--------------|
| Ipertensione, ↑ proteinuria, trombocitopenia, ↓ fx renale | |
| Comparsa di manifestaz lupiche in altri organi | |
| ↓ C3 e C4 | |
| ↑ titolo ANA | |
| | |



Glomerulonefrite lupica _management

- Monitoraggio ostetrico e reumatologico frequente:

- **fx renale** (alm 1volta/mese)

Proposta di valutazione proteine nelle urine con
rapporto proteine/creatinina nelle urine spot

Christopher-Steine L et al. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. J Rheumatol 2004. 31:1557-9.

Cote AM et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ 2008;336:1003

- **schema gestosi** (alm 1volta/mese)

- precoce riconoscimento e **trattamento batteriuria asintomatica**

- **eco fetali** multiple per valutazione FC e benessere e biometria fetale

- **trattamento** deciso dell'**IPA**

- **parto pretermine** se :
 - deterioram fx renale materna
 - preeclampsia
 - sofferenza fetale per IUGR

- Terapia:

- Prednisone

- Azatioprina

- Idrossiclorochina migliora la risp completa nei pz trattati con MM

- Aspirina ↓rischio di preeclampsia e morte perinatale e ↑peso alla nascita nelle donne con malattia renale

Coomarasamy A et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review. Obstet Gynecol 2003;101:1319.



Nefrite lupica e Gravidanza

The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications.

Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, Urowitz MB.

University of Toronto Lupus Clinic, Centre for Prognosis Studies in The Rheumatic Diseases, Toronto Western Hospital, Ontario, Canada

J Rheumatol April 2010 37(4):754-758

Nefrite lupica è il Fatt prognostico più importante!

Manifestazioni renali del LES → importante fattore di **morbilità e mortalità**

Effetti gravidanza su GN lupica → NO rischi aggiuntivi!

cambiamenti attività di malattia renale sono simili a quelli delle donne con GN lupica non in gravidanza

Effetti GN lupica sull'outcome gravidico → stessa *f* nati vivi e s.g. tra i 2 gruppi

→ complicanze fetali: ↑ basso peso a nascita

→ complicanze materne: ↑ ipertensione gravidica, ↑ riacutizzaz LES

no differenza in preeclampsia, emorragie, DG



Monitoraggio PA e attività LES



Miglior outcome materno



Nefrite lupica e Gravidanza

Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis.

Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al.

Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

Lupus April 2009 18: 342-347

- Counselling preconcezionale: malattia quiescente da 12-18 mesi

Kong NC. Pregnancy of a lupus patient- a challenge to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:268-272.

- GN lupica quiescente → FdR simili a LES senza GN

Moroni P, Quaglini S, Banfi G et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-720

- GN lupica attiva al concepimento → ↑ complicanze gravidanza:

Parto pretermine, aborti, ipertensione gravidica, preeclampsia, snd HELPP

- ↑ ipertensione e preeclampsia in pz Classe III e IV WHO, risp a Classe II e V



Patologie tiroidee in donne gravide con LES

Lupus (2011) 0, 1-10

<http://lup.sagepub.com>



Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery

A Stagnaro-Green¹, E Akhter², C Yim³, Terry F Davies³, LS Magder⁴ and M Petri⁵

¹Touro University College of Medicine, Hackensack, New Jersey, USA; ²Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ³Mount Sinai School of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases, New York, USA

⁴University of Maryland, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Baltimore, Maryland, USA; and ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Rheumatology, Baltimore, Maryland, USA

- 1° studio che valuta pat. tiroidea in gravide con LES
- conferma che Prev di ipotir cl e subcl è maggiore in donne con LES e che donne con pat tir hanno ↑ PP (indipend da attività LES)
- non differenza significativa tra donne con e senza pat tir per caratt demografiche, dati di lab, uso di farm e indice di attività di mal



Screening tiroide in donne con LES che vogliono intraprendere gravidanza ⇒ adeguata tp

Abalovich M, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(Suppl): S1-S47.

Limiti:

- studio retrospettivo (non valutaz seriate)
- mancanza controlli senza LES