

L'internista consulente in ostetricia

Obstetric medicine

L. Balbi, V. Donvito, A. Maina *

Servizio di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera OIRM-Sant'Anna, Torino

KEY WORDS

Obstetric medicine
Preconceptional
counseling
Maternal mortality
High risk pregnancy

Summary **BACKGROUND** Obstetric assistance made major advances in the last 20 years: improved surgical technique allows quicker caesarean sections, anaesthesiology procedures such as peripheral anaesthesia and epidural analgesia made safer operative assistance, remarkably reducing perioperative morbidity and mortality, neonatology greatly improved the results of assistance to low birth weight newborns. A new branch of medicine called "obstetric medicine" gained interest and experience after the lessons of distinguished physicians like Michael De Swiet in England. All together these advances are making successful pregnancies that 20 years ago would have been discouraged or even interrupted: that's what we call high risk pregnancy. High risk of what? Either complications of pregnancy on pre-existing disease or complications of pre-existing disease on pregnancy. Nowadays, mortality in pregnancy has a medical cause in 80% of cases in Western countries (Confidential Enquiry on Maternal Deaths, UK, 2004). **DISCUSSION** The background is always changing and we have to take in account of: increase of maternal age; widespread use of assisted fertilization techniques for treatment of infertility; social feelings about maternity desire with increasing expectations from medical assistance; immigration of medically "naive" patients who don't know to have a chronic disease, but apt and ready to conceive; limited knowledge of feasibility of drug use in pregnancy which may induce both patients and doctors to stopping appropriate drug therapy in condition of severe disease. Preconception counseling, planning the pregnancy, wise use of drugs, regular follow-up throughout the pregnancy and, in selected cases, preterm elective termination of pregnancy may result in excellent outcome both for mother and foetus. **CONCLUSIONS** Highly committed and specifically trained physicians are required to counsel these patients and to plan their treatment before and during pregnancy.

Introduzione

Le gravidanze a rischio per cause mediche sono in aumento.

La mortalità in gravidanza e nel puerperio, che non ha accennato a diminuire negli ultimi anni e, anzi, nel triennio 2000-2002 ha subito un lieve incremento [1], riconosce cause mediche nell'80% dei casi, come risulta da uno studio condotto nel Regno Unito [2]. Negli Stati Uniti, un'inchiesta sulle cause di ospedalizzazione nei reparti di ostetricia di pazienti in gravidanza ha accertato che un terzo dei ricoveri è imputabile a malattie non ostetriche [3]. All'Ospedale Sant'Anna di Torino, dove avvengono 8.000 parti l'anno, circa una paziente su cinque presenta problemi di ordine internistico.

Ad aumentare l'incidenza delle malattie internistiche in ostetricia concorrono diversi fattori:

- le gravidanze sempre più frequenti in donne con malattie croniche invalidanti (insufficienza cronica d'organo, patologie autoimmuni sistemiche, pazienti trapiantate);
- l'immigrazione di donne provenienti da Paesi con scarsa assistenza sanitaria. Queste pazienti con patologie croniche anche gravi (ipertensione, esiti di cardite reumatica, pielonefrite cronica, epatiti croniche ecc.) misconosciute, quasi asintomatiche all'inizio della gravidanza, nel corso della gestazione vanno incontro a un'accelerazione della storia naturale della malattia con aggravamento del quadro clinico;
- la mancanza di informazioni sull'effetto e il profilo di sicurezza di molti farmaci in gravidanza, che in non pochi casi induce alla sospensione – o all'autosospensione – della terapia e al conseguente peggioramento delle manifestazioni cliniche.

L'aumento delle complicanze internistiche comporta anche un aumento dei rischi ostetrici (soprattutto prematurità) e

* Corrispondenza:

Luigi Balbi, via Valeggio 6, 10128 Torino,
e-mail: gigi.balbi@libero.it

del numero dei parti mediante taglio cesareo per indicazione materna.

Patologie epidemiologicamente rilevanti

Si tratta di *malattie croniche preesistenti alla gravidanza* o di *malattie insorte acutamente durante la gravidanza*, in ogni caso di patologie che presentano quadri clinici ben noti agli internisti, delle quali si segnalano qui soltanto le variazioni di decorso clinico, di terapia o di andamento epidemiologico osservabili nelle gestanti.

Caratteristiche cliniche peculiari hanno invece le *malattie provocate dalla gravidanza*, che gli internisti sono meno abituati a osservare e che possono avere decorso ed esito disastrosi.

Ipertensione

È importante riconoscere precocemente le forme secondarie (renali, surrenaliche, coartazione aortica) perché in gravidanza esse hanno un decorso più complicato ed è indispensabile differenziare l'ipertensione dalla preeclampsia (di cui l'ipertensione è un segno) per meglio definire il tipo di assistenza e sorveglianza di cui la paziente necessita. Di fatto, nella preeclampsia non è sufficiente somministrare la terapia antipertensiva e controllare i valori pressori, ma occorrono un'attenta assistenza internistica e un'adeguata sorveglianza ostetrica.

Patologie renali croniche

Tendono ad aggravarsi in corso di gravidanza, a causa del sovraccarico funzionale richiesto al rene, e a determinare un aumento delle complicanze ipertensive che si traduce in un incremento del rischio di prematurità. La valutazione, opportuna già in epoca preconcezionale, deve tenere conto del tipo di patologia.

Gli elementi prognostici sfavorevoli sono costituiti da: elevata compromissione funzionale, presenza di ipertensione anche lieve, proteinuria elevata, malattia di base attiva o evolutiva.

Patologie autoimmuni

È molto utile in questo caso il counseling preconcezionale, al fine di migliorare gli esiti della gravidanza. È necessario tenere conto dell'attività della malattia, della presenza di danno d'organo e di ipertensione, oltre che del tipo di terapia in atto (per esempio, per la necessità di ridurre o sospendere alcuni immunosoppressori).

Ai fini prognostici sono inoltre da considerare la funzione renale residua, l'eventuale positività per anticorpi antifosfolipidi e la presenza di anamnesi positiva per precedenti perdite embrio-fetali.

Particolare attenzione va posta al rischio di riacutizzazione durante il puerperio.

Patologie tiroidee

Un lieve ipertiroidismo non determina conseguenze sfavorevoli sul decorso della gravidanza, ma una forma grave di tireotossicosi risulta molto pericolosa per la madre e per il feto.

Nell'ipotiroidismo la diagnosi nella gestante può essere difficile, perché i sintomi e i segni si sovrappongono a quelli propri della gravidanza: in questo caso è consigliabile trattare precocemente anche le forme lievi e subcliniche, mantenendo l'ormone tireostimolante (TSH) < 2 mU/L.

Occorre ricordare che in gravidanza i dosaggi terapeutici di levotiroxina superano del 25-50% quelli utilizzati nella donna in età fertile.

Asma

L'asma in gravidanza ha un andamento variabile, con una tendenza al miglioramento in circa un terzo dei casi, perlopiù rappresentati da forme di grado lieve-moderato. Tende invece a peggiorare l'asma di grado severo, con ripercussioni gravi sul feto (iposviluppo, prematurità, morte endouterina): sono questi i casi in cui un trattamento rigoroso – da cui in molti casi ci si asteneva in passato per timore degli effetti teratogeni dei farmaci – può consentire il normale sviluppo fetale.

Infezioni

Infezioni addominali

Le forme più frequenti sono costituite dall'appendicite, dalla colecistite e dalle infezioni uterine (amniotite, endometrite). La diagnosi di appendicite è più difficile perché nel corso della gravidanza i classici rapporti anatomici vengono a modificarsi (spostamento verso l'alto del viscere).

Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni urinarie devono essere trattate, anche se sono asintomatiche, con cicli di terapia adeguati (le monodosi spesso non sono sufficienti). Il rischio di sepsi e di shock settico nelle forme più gravi impone sempre il ricovero e il trattamento a dosi piene per via endovenosa.

Infezioni polmonari

Nelle patologie delle vie aeree occorre cercare di evitare i ritardi diagnostici e l'"astensionismo" terapeutico, che spesso determinano la progressione dell'infezione. Quanto detto è particolarmente valido per la diagnosi di tubercolosi polmonare che, tutt'altro che infrequente al giorno d'oggi, può rimanere a lungo misconosciuta a causa della resistenza nel richiedere l'accertamento radiologico.

Listeriosi

L'infezione da *Listeria* nell'adulto può decorrere con scarsa sintomatologia di tipo simil influenzale e febbre. In gravidanza invece può comportare gravi complicanze fetali con rischio di morte endouterina e di parto pretermine. È

essenziale, pertanto, ricercarne l'isolamento colturale in caso di febbre di origine sconosciuta associata a segni di complicanza ostetrica.

Malaria

Di facile diagnosi se indagata, la malaria deve essere presa in considerazione in caso di febbre senza apparente causa organica in donne provenienti da Paesi endemici, o che rientrano in Italia dopo un soggiorno nel Paese d'origine.

Malattie a trasmissione sessuale

Le infezioni a trasmissione sessuale di possibile riscontro in gravidanza – epatite B o C, sifilide, AIDS – sono facilmente diagnosticabili. Se sospettate, devono tempestivamente essere accertate allo scopo di limitare o annullare i danni per il neonato.

Patologie dell'apparato digerente

La calcolosi colecistica è più frequente sia nelle forme asintomatiche sia in quelle sintomatiche, con possibile coinvolgimento delle vie biliari e del pancreas.

L'ulcera peptica è molto rara in gravidanza. È invece frequente, soprattutto nel terzo trimestre, l'esofagite da reflusso gastroesofageo, che è indispensabile trattare per prevenire deficit nutrizionali.

Le patologie infiammatorie croniche dell'intestino sono relativamente frequenti e possono riacutizzarsi o presentarsi con sintomi molto importanti (febbre, diarrea, dolore addominale, calo ponderale); richiedono adeguata attenzione diagnostica e terapeutica.

Malattie neurologiche

L'internista può essere consultato anche per patologie neurologiche, che possono porre inusuali problemi di diagnosi differenziale e che hanno in gravidanza una diversa incidenza rispetto alla popolazione non gravida.

Sono più frequenti le neuropatie periferiche (in particolare la sindrome del tunnel carpale e la paralisi del nervo facciale).

Riguardo alle patologie a carico del sistema nervoso centrale, non cambia la frequenza degli attacchi di sclerosi multipla, né la prognosi complessiva della malattia, ma è possibile, come per numerose malattie a patogenesi autoimmune, la riacutizzazione nel puerperio.

L'emigrania ha un andamento molto variabile: spesso, ma non sempre, in corso di gravidanza le crisi scompaiono o la loro frequenza si riduce.

L'ictus ha un picco di incidenza nella fase puerperale, forse connesso con le patologie ipertensive e le alterazioni della coagulazione proprie di questo periodo.

L'epilessia risente delle tensioni, del dolore e dell'insonnia del *peripartum*. La malattia è di stretta competenza del neurologo, ma l'internista può essere consultato perché non di rado si pone il problema della diagnosi differenziale con la preeclampsia e la crisi eclamptica.

Tromboembolismo venoso

L'ipercoagulabilità della gravidanza determina un aumento di circa 10 volte del rischio tromboembolico. Il puerperio, inoltre, costituisce un periodo di ulteriore incremento di tale rischio. La patologia tromboembolica venosa è pertanto relativamente frequente in gravidanza e può presentarsi in ogni periodo, fin dalle prime settimane di gestazione, in particolare nelle donne con trombofilie.

La diagnosi delle trombosi venose profonde è agevole con l'ecodoppler venoso, mentre più difficoltosa risulta quella dell'embolia polmonare: sovente la presentazione clinica è non specifica, con sintomi presenti anche nella gravidanza fisiologica, e vi è una certa resistenza a effettuare scintigrafia polmonare e TAC spirale. È invece ormai confermato dalla letteratura che il rischio radiologico per il feto è modesto per entrambi gli accertamenti [4], che quindi sono consentiti anche in gravidanza.

Per la terapia si ricorre alle eparine a basso peso molecolare, che vanno somministrate per l'intero periodo della gravidanza, attuando le necessarie riduzioni di posologia in prossimità del parto.

Il warfarin è controindicato in questa situazione clinica, data la sua tossicità embrionale e fetale, e il suo utilizzo va riservato al periodo del puerperio, in cui è compatibile anche con l'allattamento al seno.

Cardiopatie

Le cardiopatie valvolari a maggior rischio in gravidanza sono la stenosi mitralica serrata e la stenosi aortica, il cui quadro clinico può aggravarsi in corso di gravidanza, anche nel primo trimestre e talora repentinamente. In caso di insufficienza del trattamento farmacologico la stenosi mitralica serrata può essere inviata alla valutazione per valvuloplastica percutanea. Anche la coartazione aortica diagnosticata in gravidanza, con ipertensione severa, può essere sottoposta a dilatazione transcateretere, senza complicanze fetali.

Negli ultimi anni la frequenza di cardiopatia ischemica sta aumentando nelle donne gravide, probabilmente in relazione all'aumento dell'età materna e alla maggiore incidenza della malattia nel sesso femminile: decorso della gravidanza, modalità del parto e puerperio devono essere attentamente sorvegliati in ambito specialistico, coinvolgendo strutture adeguatamente preparate all'intervento d'emergenza.

La cardiomiopatia *peripartum* costituisce un'entità nosologica a sé stante tra le cardiomiopatie dilatative; può insorgere nel terzo trimestre, spesso associata alla preeclampsia, e deve essere trattata, oltre che con la terapia farmacologica abituale, con l'interruzione della gravidanza.

Le donne portatrici di protesi valvolari meccaniche hanno un elevato rischio di sviluppare, in corso di gravidanza, trombosi valvolare e/o embolizzazione sistemica: il trattamento anticoagulante va personalizzato al fine di ridurre al minimo tale rischio, con l'impiego di eparina o warfarin nei

Tabella 1 Cardiopatie in gravidanza: definizione del rischio

Rischio lieve	Rischio moderato	Rischio severo
Insufficienza mitralica	Stenosi mitralica	Cardiomiopatie (FE < 40%)
Insufficienza aortica	Protesi valvolari	Stenosi aortica severa Stenosi aortica moderata
Shunt sinistro-destro	Cardiopatie congenite cianogene	Cardiopatie congenite con ipertensione polmonare

diversi trimestri di gravidanza, in modo da bilanciare il rischio materno e fetale.

La **Tab. 1** evidenzia schematicamente il livello di rischio materno in gravidanza rapportato al tipo di cardiopatia [5].

Diabete

Le donne affette da diabete di tipo 1 sono esposte a un maggior rischio malformativo in caso di insufficiente compenso metabolico, pertanto è di fondamentale importanza la programmazione della gravidanza con un counseling preconcezionale.

Il compenso glicemico ottimale va mantenuto per tutta la gravidanza al fine di prevenire le complicanze fetali tardive, quali la macrosomia. Va inoltre evitato lo scompenso acuto con chetoacidosi, che può porre a elevato rischio il benessere del feto, oltre che quello materno. Il rischio di tale complicanza è frequente quando si utilizzano corticosteroidi ad alte dosi per accelerare la maturità polmonare fetale in caso di parto pretermine. Il diabete, infatti, favorisce alcune complicanze della gravidanza (preeclampsia, distacco della placenta, rottura delle membrane) e sovente è necessario interrompere la gravidanza stessa prima del termine.

La nefropatia e la retinopatia diabetica possono peggiorare in corso di gravidanza e ne rendono la prognosi a più elevato rischio.

Patologie proprie della gravidanza

Colestasi gravidica

È caratterizzata da prurito, alterazioni degli enzimi epatici (transaminasi e fosfatasi alcalina elevate, con gamma-GT normale o quasi), aumento dei sali biliari, raramente deficit di vitamina K.

Risulta più frequente nelle pazienti HCV-positive, nelle patologie epatiche croniche, nelle gravidanze gemellari e tende a provocare parto prematuro e stati di sofferenza fetale acuta.

La terapia per controllare il prurito e limitare l'accumulo di sali biliari si avvale di antistaminici, acido ursodesossicolico ad alte dosi, colestiramina.

Il problema più arduo riguarda l'indicazione all'espletamento anticipato del parto: in effetti, non si pone mai o quasi mai l'indicazione materna, e anche l'indicazione fetale è di difficile valutazione e non è correlata a livelli di al-

terazione degli indici ematochimici. In proposito sono state recentemente pubblicate le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [6].

Iperemesi gravidica

Si tratta di un quadro clinico estremamente frequente, che in certi casi può comportare un significativo calo ponderale, disidratazione, turbe elettrolitiche, aumento delle transaminasi, stati carenziali acuti. Il più grave, e per fortuna raro, è la sindrome di Wernicke-Korsakoff da deficit di tiamina (psicosi e deficit neurologici). La prevenzione e il trattamento di questa complicanza si avvalgono di supplementi di tiamina per via parenterale.

La terapia infusione reidratante e antiemetica tradizionale (metoclopramide associata a ranitidina o omeprazolo) e l'ospedalizzazione sovente risolvono il quadro, almeno temporaneamente. Nei casi più gravi o resistenti alla terapia tradizionale è indicato il trattamento corticosteroideo ad alte dosi.

Preeclampsia

La malattia è provocata da una disfunzione endoteliale acuta, che nelle sue espressioni più gravi, soprattutto se compare precocemente, può interessare tutto l'organismo, simulando patologie acute di altra origine (infettiva, metabolica, vascolare, neurologica). Il quadro d'esordio tipico – ipertensione, proteinuria, edema – non è sempre presente: talvolta può comparire solo uno dei segni clinici e spesso accade che il consulente internista veda la paziente quando la malattia è già in fase avanzata (preeclampsia severa o complicata) con lesioni d'organo a carico del fegato, del rene, del polmone, del sistema nervoso centrale.

La forma complicata più comune è rappresentata dalla sindrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets*), con dolore epigastrico e ipocondriaco destro irradiato a barra, resistente agli antidolorifici e agli antiacidi e con tipiche alterazioni di laboratorio: aumento di transaminasi e lattato-deidrogenasi (LDH), piastrinopenia, emolisi. All'inizio può essere assente l'ipertensione, che compare in seguito, talora dopo il parto, e le alterazioni di laboratorio possono essere successive all'esordio della sintomatologia dolorosa. In questi casi si pone il problema della difficile diagnosi differenziale con patologie gastroenteriche (ulcera peptica, colica biliare, pancreatite) o vascolari (dissezione aortica, trombosi mesenterica, infarto del miocardio).

Quando il danno renale e la ritenzione idrica sono importanti, il primo sintomo può essere l'insufficienza respiratoria da edema polmonare acuto.

Massima attenzione deve essere posta ai sintomi neurologici – cefalea e scotomi scintillanti – che costituiscono i segnali d'allarme dell'imminente crisi eclamptica.

In tutti i casi l'importanza di formulare la corretta diagnosi di preeclampsia risiede nel fatto che l'intervento terapeutico risolutivo è l'espletamento del parto e, ai fini di tale decisione, la valutazione internistica delle condizioni materne è determinante.

I quesiti più frequenti

I quesiti che vengono posti al consulente internista in ostetricia sono analoghi a quelli che abitualmente presentano i reparti di chirurgia: diagnosi della complicità, terapia medica, prognosi sui tempi di guarigione e *quoad vitam*.

Nella pratica ostetrica esiste, inoltre, un quesito specifico: la complicità medica impone l'espletamento del parto? E se sì, questo può avvenire per via vaginale o si deve ricorrere al taglio cesareo? Tale richiesta riguarda più spesso le pazienti con malattie indotte dalla gravidanza e in particolare con preeclampsia, ma può essere avanzata anche per gestanti con patologie croniche (per esempio cardiopatie, lupus, insufficienza renale cronica) nelle quali il proseguimento della gravidanza comporti rischi elevati.

Non è possibile, al riguardo, fornire criteri guida universalmente validi: spetta all'internista il compito di rilevare e segnalare il rischio, ma la decisione circa l'espletamento del parto deve essere collegiale, adottata caso per caso, insieme all'ostetrico ginecologo, al neonatologo, all'anestesista.

Gli accertamenti da eseguire (e da interpretare)

L'internista che ritenga necessario ricorrere ad accertamenti radiologici, strumentali o di laboratorio in una gestante deve valutare:

- se l'esame da eseguire può rappresentare un rischio per il feto (il problema emerge qualora siano necessarie indagini radiologiche);
- se la gravidanza può di per sé modificare i dati strumentali o di laboratorio. Le modificazioni interessano numerosi test di laboratorio. Esula dagli scopi del presente articolo una discussione su tutti questi dati; si riportano soltanto le variazioni che riguardano due tra i più comuni esami di routine nella pratica clinica, l'emocromo e l'elettrocardiogramma (ECG).

Radiazioni e gravidanza

I rischi cui può andare incontro il feto quando viene esposto a radiazioni variano a seconda dell'età gestazionale [7] (Tab. 2). Questi rischi sono tuttavia molto bassi, e prossimi allo zero se si evitano indagini a carico dell'addome e del-

la pelvi e ci si limita alle regioni sopradiaframmatiche, agli arti superiori o inferiori, al cranio e si provvede a schermare l'addome con gomma piombifera. La dose corrispondente alla soglia di sicurezza delle radiazioni in gravidanza è difficile da stabilire con precisione; essa si situa a un livello compreso tra 100 e 200 mGy per quanto attiene alle malformazioni, intorno a 100 mGy per quanto riguarda i ritardi mentali (dosi pari a 1.000 mGy possono provocare microcefalia), mentre il rischio che il bambino sviluppi una neoplasia nella prima infanzia risulta aumentato per esposizioni superiori a 10 mGy [8].

Nella pratica clinica si adotta un criterio pragmatico che consiste nel mantenersi a un livello di esposizione molto inferiore a quello considerato a rischio. Si riferiscono (Tab. 3) i valori delle dosi assorbite dal feto nei più comuni esami radiologici e scintigrafici utilizzati nella pratica internistica [4].

Per quanto attiene alla sicurezza d'impiego della risonanza magnetica nucleare (RMN) in gravidanza, i dati forniti dalla letteratura sono molto scarsi e i pareri degli esperti sono discordanti: i dubbi sorgono soprattutto per quanto riguarda l'aumento di temperatura (1-2 °C) cui va incontro il feto durante l'esecuzione dell'esame. Si ricorda tuttavia che la RMN è utilizzata anche in campo ostetrico per accertamenti di anomalie fetali e che non sono stati riportati effetti dannosi. Persistendo comunque qualche incertezza, alcune Società Scientifiche sconsigliano il ricorso alla RMN prima della diciottesima settimana [9]. Si ricorda infine che se una donna ignara di essere in gravidanza si sottopone alla RMN può essere tranquillizzata circa i possibili danni fetali: è parere unanime tra gli esperti che l'esame o danneggia l'embrione in modo talmente grave da provocare l'aborto oppure non provoca danni malformativi. Questa "legge del tutto o nulla" interessa le prime cinque settimane di vita dell'embrione.

Tabella 2 Possibili rischi fetali da radiazioni ionizzanti

Periodo di gravidanza	Effetto ipotizzabile
Entro la quinta settimana	Perdita embrionale
Secondo-terzo mese	Malformazioni fetali
Terzo-quarto mese	Ritardo mentale
Dal secondo mese in avanti	Neoplasia nella prima infanzia

Tabella 3 Dosi di radiazioni assorbite dal feto

Esame radiologico	Dose assorbita
Radiografia del torace	< 0,2 mGy
Radiografia degli arti superiori e inferiori	< 0,2 mGy
Tomografia assiale computerizzata del cranio	< 0,2 mGy
Tomografia assiale computerizzata spirale del torace	0,2 mGy
Scintigrafia perfusionale del polmone	0,3 mGy
Tomografia assiale computerizzata dell'addome	25-30 mGy

Tabella 4 Emocromo in gravidanza: valori normali nel secondo-terzo trimestre

	Valori normali
Globuli rossi (n/mm ³)	3.600.000-4.200.000
Emoglobina (g/dL)	10,1-12,8
Ematocrito (%)	29-37
Globuli bianchi (n/mm ³)	5.000-15.000
Piastrine (n/mm ³)	120.000-280.000

In generale si può concludere che, sebbene tra la quinta e la diciassettesima settimana il metodo di diagnostica per immagini da preferire rimanga l'ecografia, nessuna indagine radiologica tra quelle comunemente utilizzate in medicina interna espone il feto a rischi elevati, anche durante il periodo organoformativo. Ben più gravi danni possono derivare tanto al feto quanto alla madre da un ritardo diagnostico o da una diagnosi errata [10].

Emocromo in gravidanza

La gravidanza induce un aumento del volume plasmatico, che inizia molto precocemente e raggiunge il 50% verso la trentesima settimana; si verifica anche un incremento della massa eritrocitaria, che è tuttavia di grado minore (pari al 20% circa del valore pregravidico). Ne risulta un'emodiluizione con calo dei valori dell'ematocrito e dell'emoglobina (la cosiddetta "anemia fisiologica della gravidanza").

I leucociti vanno incontro a un discreto incremento per aumento dei granulociti neutrofili, con la possibile comparsa in circolo di mielociti e metamielociti.

Le piastrine spesso si mantengono stabili; è però possibile un modesto decremento fisiologico (trombocitopenia gravidica), con possibili livelli minimi di 100-150.000/mm³.

I valori normali dell'emocromo in gravidanza sono riportati in **Tab. 4**.

ECG in gravidanza

La più comune modificazione elettrocardiografica è costituita da una deviazione a sinistra di grado lieve dell'asse elettrico, con la possibile comparsa di una piccola onda Q in DIII [9]. Meno frequentemente si verificano: allargamento dell'onda P, che può diventare bifasica in V1; depressione del tratto S-T associata o no a inversione dell'onda T nelle precordiali di sinistra. Tutte le anomalie regrediscono entro poche settimane dal parto.

Quali farmaci bisogna conoscere bene

Ogni volta che si prescrive un farmaco a una gestante occorre valutare i possibili rischi per il feto. Al riguardo non esistono studi clinici randomizzati; sono disponibili case-report, studi caso controllo o di coorte e in pochi casi revisioni sistematiche con metanalisi. In mancanza di studi

approfonditi, l'unica e consolidata regola rimane quella di utilizzare farmaci ben conosciuti, non recentissimi, sulla cui sicurezza d'impiego vi sia un'esperienza clinica adeguata [11]. Molti farmaci di uso corrente hanno tali requisiti e l'esagerato timore di danni fetali non deve impedire una corretta terapia medica [12].

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato nel 2005 un testo di impostazione rigorosa, basato su dati ben documentati [13]. Se ne consiglia la consultazione in ogni caso d'incertezza. Si allega comunque (**Tab. 5**) un elenco dei farmaci di utilizzo corrente nella pratica clinica per i quali esistono prove adeguate di sicurezza d'impiego in gravidanza.

Circa il dosaggio occorre tenere presente una serie di modificazioni funzionali indotte dalla gravidanza che possono influenzare la farmacocinetica:

- la ridotta motilità gastroenterica può ridurre l'assorbimento intestinale;
- l'espansione del volume plasmatico comporta un aumento dello spazio di distribuzione e, pertanto, minori livelli ematici del farmaco. Aumenta, però, la quota libera a causa della diminuita concentrazione di albumina nel plasma;
- l'aumento del filtrato glomerulare provoca una più rapida clearance dei farmaci a eliminazione renale.

Per tutti questi motivi, nel corso della gravidanza il dosaggio dei farmaci – in particolare degli antibiotici – deve spesso essere più elevato rispetto a quello utilizzato nella popolazione generale.

Errori da evitare

L'errore più facile a compiersi nei reparti di ostetricia – e più temibile per le possibili, gravi conseguenze – è quello di scambiare i sintomi iniziali o i dati di laboratorio della preeclampsia severa con malattie comuni in campo internistico. In ostetricia occorre tenere a mente che la preeclampsia è una delle più diffuse e gravi malattie che possono insorgere in una gestante nel corso del terzo trimestre: essa deve essere sempre sospettata per prima nella diagnosi differenziale.

Le più frequenti possibilità di errore sono le seguenti:

- cefalea e scotomi scintillanti. Sono i sintomi d'allarme della crisi eclamptica e possono essere diagnosticati come crisi emicranica. In proposito occorre precisare che

Tabella 5 Farmaci di uso corrente utilizzabili in gravidanza*

Apparato gastrointestinale e metabolismo Antiacidi, antagonisti dei recettori H2, inibitori di pompa Antispastici, alcaloidi della belladonna Metoclopramide Acido ursodesossilico, colestiramina Lassativi osmotici Loperamide Salazopirina, mesalazina Insuline e analoghi
Sangue e sistema emopoietico Eparina ed eparine a basso peso molecolare Ferro per somministrazione orale ed endovenosa Acido folico, vitamina B12
Sistema cardiovascolare Antiaritmici <ul style="list-style-type: none"> • Adenosina • Propafenone, flecainide • Betabloccanti (possibile ritardo della crescita fetale più documentato per l'atenololo) • Verapamil • Digossina Diuretici <ul style="list-style-type: none"> • Idroclorotiazide • Furosemide Antipertensivi <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-metildopa, clonidina • Nifedipina • Labetalolo per somministrazione orale ed endovenosa • Betabloccanti, alfabloccanti
Ormoni e antiormoni <ul style="list-style-type: none"> • Prednisone, prednisolone, metilprednisolone • Levotiroxina • Propiltiouracile
Antimicrobici Antibatterici <ul style="list-style-type: none"> • Penicillina e penicilline ad ampio spettro (anche associate a inibitori delle betalattamasi) • Cefalosporine di I, II, III e IV generazione • Macrolidi • Clindamicina • Nitrofurantoina • Metronidazolo Antivirali <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir
Antinfiammatori, analgesici Paracetamolo Aspirina a basse dosi
Sistema respiratorio Betastimolanti ad azione rapida e long-acting Corticosteroidi per inalazione Cromoglicato, nedocromile Aminofillina Antistaminici (a esclusione della difenidramina) Codeina, destrometorfano

* In base a studi reperibili in Medline e PubMed.

l'eclampsia può comparire anche in pazienti affette da ipertensione lieve [14] e può manifestarsi anche dopo il parto;

- dolori epigastrici violenti, spesso associati a vomito. È questa l'abituale presentazione clinica della sindrome HELLP, che può essere confusa con la colica biliare, la pancreatite acuta e, in genere, con l'addome acuto chirurgico. Vale anche per la sindrome HELLP l'osservazione che, in una percentuale variabile tra il 15 e il 25% dei casi, essa può comparire in assenza di ipertensione [15]. Indispensabili, ai fini della diagnosi, sono i dati di laboratorio (aumento delle transaminasi, segni di emolisi, piastrinopenia).
In rari casi la sindrome HELLP può manifestarsi con dolori epigastrici inizialmente poco intensi e con scarsa nausea. L'aumento delle transaminasi è, in questi casi, sproporzionato al quadro clinico e può far pensare all'epatite acuta;
- un altro errore in cui si può facilmente incorrere è quello di sottodosare i farmaci. Per i motivi già elencati, in corso di gravidanza il dosaggio abituale dei farmaci – in particolare degli antibiotici – deve essere aumentato da un terzo a due volte rispetto all'usuale.

Learning points per chi richiede (e per chi esegue) la consulenza

L'ostetrico che richiede la consulenza e l'internista che la esegue devono tenere a mente che le malattie mediche che si manifestano in gravidanza – siano esse provocate o accentuate dallo stato gestazionale oppure casualmente comparse nel corso della gestazione – coinvolgono sempre madre e feto.

La paziente ostetrica con problemi internistici non è mai "solo" una paziente medica: i suoi problemi sono in stretta relazione con i problemi fetali e la salute materna correla con la salute fetale. Sul piano pratico, tutto ciò comporta alcune conseguenze:

- ogni decisione operativa deve essere presa dall'internista e dall'ostetrico congiuntamente;
- nei casi più gravi la rete di consulenze deve coinvolgere l'anestesista rianimatore e, quando si preveda l'espletamento anticipato del parto, il neonatologo;
- il rapporto di consulenza deve essere continuativo, abitualmente per alcuni giorni, poiché in una paziente in gravidanza l'evoluzione del quadro clinico è spesso imprevedibile alla prima visita. Sarebbe anche utile che nell'équipe medica alcuni internisti, sempre gli stessi, si occupassero delle consulenze in ostetricia in modo da sviluppare esperienza specifica;
- l'internista deve seguire la paziente quando essa debba essere affidata ad altri specialisti di settore (cardiologi, nefrologi, chirurghi ecc.).

Su queste basi sta sorgendo una nuova branca della medicina interna in gravidanza che è, appunto, la medicina ostetrica.

Bibliografia

- [1] Gwyneth L. Why mothers die 2000-2002. Confidential enquiry into maternal deaths in the UK. VI Report 2004.
- [2] De Swiet M. Maternal mortality, a vindication of obstetric medicine. *J Obstet Gynaecol* 2003;23(5):535-9.
- [3] Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):94-100.
- [4] Kawaura C, Aoyama T, Koyama S, Achiwa M, Mori M. Organ and effective dose evaluation in diagnostic radiology based on in-phantom dose measurements with novel photodiode-dosimeters. *Radiat Prot Dosimetry* 2006;118(4):421-30.
- [5] Presbitero P, Boccuzzi GG, de Groot CJM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and heart disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys P (eds). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing, 2006.
- [6] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Guideline n. 43*. January 2006.
- [7] Luparia E. Radiazioni e gravidanza. In: Balbi L, Donvito V, Maina A (eds). *Medicina interna in gravidanza*. Torino: Edizioni Medico Scientifiche, 1998.
- [8] Geleijns J, Broerse JJ, Brugmans MJP. Health effects of radiation exposure in diagnostic radiology. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 1):19-27.
- [9] Levine D, Barnes PD, Edelman RR. Obstetric MR imaging. *Radiology* 1999;211(3):609-17.
- [10] Thompson SK, Goldman SM, Shah KB, et al. Acute non-traumatic maternal illnesses in pregnancy: imaging approaches. *Emerg Radiol* 2005;11(4):199-212.
- [11] Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338(16):1128-37.
- [12] Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [13] AIFA, Ministero della Salute (eds). *Farmaci e gravidanza. La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia*. 2005. www.farmaciegravidanza.org/libro/libro.htm
- [14] Redman CWG. Hypertension. In: de Swiet M (ed). *Medical disorders in obstetric practice*. Oxford: Blackwell Publishing, 2002.
- [15] Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):125-9.