

Documento di consenso ANMCO/SICP/SIGO: Gravidanza e cardiopatie congenite

Innocenzo Bianca (Coordinatore)¹, Giovanna Geraci (Coordinatore)²,
Michele Massimo Gulizia (Coordinatore)³, Gabriele Egidy-Assenza⁴, Chiara Barone⁵, Marcello Campisi¹,
Annalisa Alaimo⁶, Rachele Adorisio⁷, Francesca Comoglio⁸, Silvia Favilli⁹, Gabriella Agnoletti¹⁰,
Maria Gabriella Carmina², Massimo Chessa¹¹, Berardo Sarubbi¹², Maurizio Mongiovi⁶,
Maria Giovanna Russo¹², Sebastiano Bianca⁵, Giuseppe Canzone¹³, Marco Bonvicini⁴, Elsa Viora¹⁴, Marco Poli¹⁵

¹U.O.C. Cardiologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

²U.O.C. Cardiologia, P.O. Cervello, A.O. Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

³U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁴Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

⁵Genetica Medica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁶U.O.C. Cardiologia Pediatrica, P.O. "G. Di Cristina", ARNAS Civico, Palermo

⁷U.O. Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁸S.C.D.U. 2, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Torino

⁹S.O.D.C. Cardiologia Pediatrica, Azienda-Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

¹⁰S.C. Cardiologia Pediatrica, Ospedale Regina Margherita, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

¹¹Centro di Cardiologia Pediatrica e del Cardiopatico Congenito Adulto, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

¹²Cardiologia Pediatrica e Cardiologia SUN, Seconda Università degli Studi, AORN dei Colli-Ospedale Monaldi, Napoli

¹³Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, ASP Palermo, Ospedale S. Cimino, Termini Imerese (PA)

¹⁴S.S.C.V.D. Ecografia e Diagnosi Prenatale, Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

¹⁵U.O.S.D. Terapia Intensiva Cardiologica, ASL Roma 2, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Revisori del Documento

Pierluigi Colonna, Michele D'Alto, Ugo Vairo

*Consensus Document Approval Faculty
in Appendice*

The success of cardiac surgery over the past 50 years has increased numbers and median age of survivors with congenital heart disease (CHD). Adults now represent two-thirds of patients with CHD; in the United States alone the number is estimated to exceed 1 million.

In this population many affected women reach reproductive age and wish to have children. While in many CHD patients pregnancy can be accomplished successfully, some special situations with complex anatomy, iatrogenic or residual pathology are associated with an increased risk of severe maternal and fetal complications. Pre-conception counseling allows women to come to truly informed choices. Risk stratification tools can also help high-risk women to eventually renounce to pregnancy and to adopt safe contraception options. Once pregnant, women identified as intermediate or high-risk should receive multidisciplinary care involving a cardiologist, an obstetrician and an anesthesiologist with specific expertise in managing this peculiar medical challenge.

This document is intended to provide cardiologists working in hospitals where an Obstetrics and Gynecology Department is available with a streamlined and practical tool, useful for them to select the best management strategies to deal with a woman affected by CHD who desires to plan pregnancy or is already pregnant.

Key words. Cardiac complications; Cardiovascular disease; Congenital heart disease; Delivery; Pregnancy; Risk assessment.

G Ital Cardiol 2016;17(9):687-755

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Giovanna Geraci U.O.C. Cardiologia, P.O. Cervello, A.O. Riuniti Villa Sofia-Cervello, Via Trabucco 180, 90146 Palermo

e-mail: giovannageraci@hotmail.com

1. INTRODUZIONE

I progressi compiuti nella diagnostica e trattamento chirurgico delle malformazioni congenite cardiache hanno migliorato, negli ultimi 20 anni, in modo eclatante, la sopravvivenza e qualità di vita di questi pazienti, che oggi hanno raggiunto l'età adulta e con essa il desiderio di una vita nella quale lavoro, sport, gravidanza rappresentano aspetti di innegabile importanza. La popolazione di pazienti congeniti adulti è destinata ad aumentare nel tempo. Negli Stati Uniti il suo numero eccede il milione di pazienti. In questa popolazione il sesso femminile predomina sul maschile ed è gravato da una mortalità e morbilità inferiore rispetto ai maschi con malformazioni cardiache congenite. Questa migliore risposta in termini di sopravvivenza ha permesso a molte donne di raggiungere l'età fertile e di coltivare il desiderio di una gravidanza.

Se è vero che molte cardiopatie congenite (CC), operate o no, permettono la possibilità di condurre una gravidanza senza rischi aggiuntivi rispetto a quelli della popolazione generale, ve ne sono altre la cui complessità di base e la patologia iatrogena/residua post-chirurgica sono gravate da un alto rischio di complicanze che possono mettere in pericolo la vita stessa della futura madre. La gestione di una gravidanza in una donna con una CC deve essere, necessariamente, multidisciplinare per minimizzare i rischi materni di mortalità e morbilità ed assicurare il benessere fetale. La complessità di alcuni quadri patologici rende necessaria l'interazione fra cardiologo, genetista, ostetrico e anestesista, in tutte le fasi che dal concepimento porteranno al parto.

Questo documento non si vuole sostituire alle attuali linee guida¹, ma nasce dall'idea di fornire al cardiologo che opera negli ospedali dotati di un Reparto di Ostetricia e Ginecologia, un documento semplice, snello e soprattutto pratico, che sia d'aiuto, davanti ad una paziente con una CC, operata o meno, nell'inquadrare il problema, stratificare il rischio e pianificare il miglior percorso assistenziale.

Il documento affronta nella prima parte l'impatto della gravidanza sul sistema cardiovascolare della donna, propeudeutico a comprendere il peso delle modifiche emodinamiche nelle patologie cardiache congenite, e il counseling. Il counseling cardiologico, ostetrico e genetico rappresenta un momento di fondamentale importanza, durante il quale l'équipe medica si interfaccia con la donna cardiopatica gravida o che manifesta il desiderio di intraprendere una gravidanza, focalizzando i rischi materno-fetali insiti in una gravidanza nel contesto di quella particolare malformazione cardiaca. La seconda parte prende in esame le principali patologie congenite, distinguendole in due gruppi, a seconda della tolleranza emodinamica. Un addendum a questi due capitoli è rappresentato da una serie di quadri clinici particolari, ad alto rischio materno-fetale, che a tutt'oggi rappresentano una sfida per il cardiologo. Infine, la terza parte del documento è dedicata al trattamento farmacologico, alla terapia interventistica e alla conduzione di quella delicata fase che dal travaglio, attraverso il parto, arriva al *post-partum*.

2. ADATTAMENTI FISIOLGICI CARDIOVASCOLARI IN GRAVIDANZA

La conoscenza degli adattamenti anatomici, fisiologici e biochimici che avvengono nella donna in gravidanza è indispen-

sabile per la comprensione della maggior parte delle malattie indotte dalla o coincidenti con la gravidanza.

Durante il corso della gravidanza i maggiori adattamenti si verificano a carico del sistema cardiovascolare materno e possono slatentizzare una patologia cardiovascolare misconosciuta con un incremento significativo di morbilità e di mortalità.

Effetti considerevoli sul sistema cardiovascolare sono infatti esercitati dall'unità feto-placentare attraverso la produzione di ormoni sessuali: la relaxina (la sua produzione raggiunge l'acme durante la 10^a settimana di gestazione); il progesterone (si ha un primo picco durante il primo mese di gestazione seguito da graduale aumento durante tutta la gravidanza, con acme subito prima del parto); gli estrogeni (estrone [E1], 17 beta-estradiolo [E2], estriolo [E3]; il livello si incrementa gradualmente durante tutta la gestazione); il deidroepiandrosterone (DHEA); il testosterone.

Sebbene il meccanismo d'azione non sia del tutto chiaro, è noto che gli ormoni sessuali stimolano la sintesi endoteliale di ossido nitrico e della prostaciclina endogena (vasodilatatori), e inibiscono l'attività dell'endotelina-1 (vasocostrittore), con un effetto finale di vasodilatazione. Questa a sua volta comporta un incompleto riempimento del letto vascolare e degli atri, con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e inibizione dell'ormone natriuretico: ne consegue una significativa ritenzione di sodio e liquidi, una anemia da diluizione e una ridotta viscosità ematica.

2.1 Modificazioni del sistema cardiovascolare durante la gravidanza

Le principali alterazioni emodinamiche sono caratterizzate da un aumento del volume vascolare, della portata cardiaca e della frequenza cardiaca e dalla marcata riduzione delle resistenze vascolari, in associazione ad un incremento del flusso plasmatico renale e della velocità di filtrazione glomerulare (Tabella 1).

Tabella 1. Modificazioni emodinamiche in corso di gravidanza.

Fase precoce e intermedia della gravidanza	
↑	Volume sanguigno
↑	Gittata sistolica
↑	Frequenza cardiaca materna
↑	Contrattilità miocardica (la contrattilità miocardica si incrementa durante tutti i trimestri di gravidanza, provocando lo sviluppo graduale di lieve ipertrofia ventricolare)
↓	Pressione arteriosa
↓	Resistenze vascolari periferiche (circolazione placentare)
↓	Ematocrito
↓	Viscosità ematica
La pressione venosa centrale rimane costante durante la gravidanza	
Parto	
↑	Gittata cardiaca e pressione arteriosa: la gittata cardiaca aumenta più del 30% nella prima fase del parto, a causa dell'aumento della gittata sistolica.
Puerperio	
↑	Volume plasmatico (nei primi giorni) e del ritorno venoso
↑	Emoconcentrazione
↑	Output cardiaco entro le prime ore dopo il parto per ritornare al livello di base 2 settimane dopo il parto
La regressione completa degli adattamenti cardiovascolari associati alla gravidanza non si realizza prima di 6 settimane	
Cinque mesi dopo il parto persiste solo una lieve ipertrofia ventricolare	

↑, aumento; ↓, diminuzione.

2.1.1 Volume ematico

Durante la gravidanza il volume ematico aumenta già dalla 6^a settimana di gestazione. Tale aumento prosegue fino alla 26-34^a settimana, quando, raggiunto il valore massimo (da 4700 a 5200 ml alla 32^a settimana)², si mantiene costante fino al termine (Figura 1). Complessivamente è tipico un incremento continuo del volume sanguigno del 45% (~1200-1600 ml), che equivale ad un volume medio da 73 a 96 ml/kg in più rispetto al valore pre-gravidanza. In aggiunta all'espansione del volume ematico vi è una redistribuzione di liquido, con incremento anche del volume interstiziale.

La normale crescita fetale e il peso alla nascita sono strettamente correlati con il grado di espansione del volume plasmatico.

È stato ipotizzato che le variazioni emodinamiche sistemiche e renali si manifestino precocemente, prima della presenza dell'unità feto-placentare³. Infatti, affinità con le alterazioni emodinamiche sistemiche della fase post-ovulatoria o luteale del ciclo mestruale e durante iperstimolazione ovarica suggeriscono che le precoci variazioni emodinamiche in corso di gravidanza non richiedano una intatta unità materno-fetale-placentare ma siano legate a fattori materni correlati alla funzione ovarica o all'estesa funzione del corpo luteo⁴.

La ritenzione di sodio e acqua protegge fisiologicamente la donna gravida dalla potenziale instabilità causata dalla perdita di sangue durante il parto.

2.1.2 Massa eritrocitaria

Parallelamente all'aumento del volume ematico durante la gravidanza, si osserva un'espansione della massa eritrocitaria (17-40%; 250-450 ml), sebbene più lenta e progressiva rispetto all'incremento del volume. L'espansione della massa eritrocitaria, dovuta ad un'accelerata eritropoiesi e documentata dalla reticolocitosi e dalla frequente iperplasia midollare che comporta l'utilizzo delle scorte di ferro e folati, sembra essere in relazione ad un aumento dell'eritropoietina.

2.1.3 Emodiluizione

Come risultato del rapido aumento del volume plasmatico e del più tardivo aumento della massa eritrocitaria, l'emato-

to si riduce progressivamente (10% già nel primo trimestre). Il risultato ultimo è un'emodiluizione, impropriamente definita "anemia fisiologica della gravidanza". L'emodiluizione consente una riduzione della viscosità del sangue con vantaggi per il microcircolo. I livelli di emoglobina ed ematocrito generalmente raggiungono valori intorno a 11-12 g/dl e a 33-38%, rispettivamente. Nonostante l'emodiluizione vi è un aumento relativo del numero dei globuli bianchi periferici.

2.1.4 Emostasi

Per quanto riguarda l'emostasi non vi sono significative variazioni delle piastrine né dal punto di vista numerico né da quello funzionale (adesività, aggregazione). Si eleva la concentrazione di fibrinogeno (di circa il 30%) e dei fattori VII, VIII, IX e X, mentre l'attività fibrinolitica diminuisce progressivamente nell'arco della gravidanza.

2.1.5 Gittata cardiaca

Numerosi studi hanno mostrato un incremento della gittata cardiaca dal 30% al 50% in gravidanza⁵. La gittata cardiaca inizia ad aumentare durante il primo trimestre con un picco tra la 25^a e 35^a settimana di gestazione, e questo incremento viene mantenuto per tutta la gravidanza.

L'incremento della gittata cardiaca si verifica in egual misura sia per un incremento della gittata sistolica che della frequenza cardiaca. L'incremento precoce della gittata cardiaca è causato per lo più dalla gittata sistolica, mentre con l'avanzare della gravidanza è l'aumento della frequenza cardiaca che ne diventa il maggiore determinante. L'incremento della frequenza cardiaca è graduale per raggiungere il picco al terzo trimestre, allorché assume un ruolo fondamentale nel mantenimento della gittata cardiaca.

La pressione arteriosa si abbassa già nelle prime settimane di gravidanza (in particolare la diastolica), raggiunge valori minimi a metà gravidanza e non si rievola ai valori pregravidici se non verso il termine⁶. Per ipertensione cronica in gravidanza si definisce una pressione materna $\geq 140/90$ mmHg, diagnosticata prima della 20^a settimana di gestazione.

L'utero gravido, soprattutto nelle fasi avanzate della gravidanza, nel decubito supino, causa una compressione della

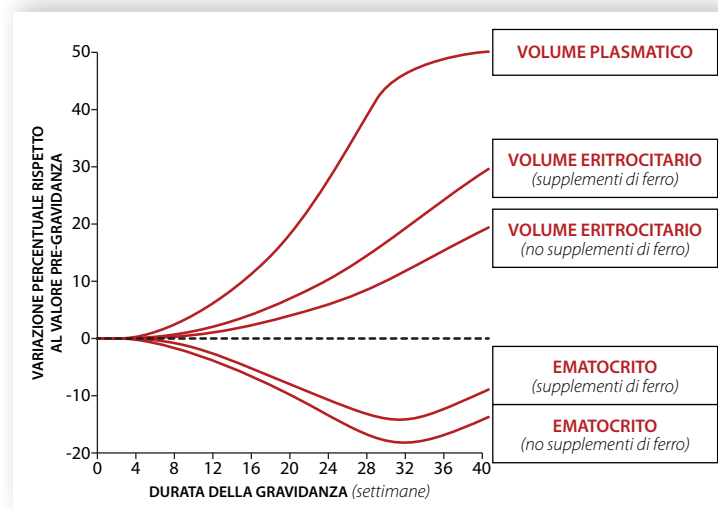


Figura 1. Modificazioni fisiologiche durante la gravidanza e il parto. Modificata da Ouzounian ed Elkayam².

vena femorale e della vena cava inferiore in più del 90% delle donne, con conseguente incremento della pressione venosa periferica. Sebbene il ritorno venoso sia assicurato comunque dallo sviluppo di vie collaterali (plesso vertebrale e ilio-lombo-azygos) in una percentuale variabile fra lo 0.5% e l'11% delle gravidanze viene descritta una sindrome ipotensiva scatenata dalla posizione supina, caratterizzata da un significativo incremento della frequenza cardiaca con riduzione della pressione arteriosa e sintomi come stanchezza, vertigini, nausea e a volte sincope. La sintomatologia scompare rapidamente con appropriate modifiche della posizione materna (decubito laterale sinistro).

2.1.6 Resistenze vascolari sistemiche

A partire dalla 5^a settimana di gestazione si verifica una significativa riduzione delle resistenze vascolari sistemiche cui concorrono sia gli effetti vasodilatatori ormonali (progesterone e prostaglandine), sia il flusso a bassa resistenza dell'unità utero-placentare⁷.

La vasodilatazione periferica si presenta quindi precocemente in gravidanza, prima della completa placentazione (che generalmente inizia tra la 7^a e l'8^a settimana di gestazione ed è completa alla 12^a settimana) in associazione con la vasodilatazione renale e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

La riduzione delle resistenze vascolari sistemiche è di circa il 10% nel primo trimestre, per raggiungere il massimo (35% rispetto ai valori di base) verso la 20^a settimana di gestazione. Da allora in poi le resistenze vascolari sistemiche rimangono costanti fino alla 32^a settimana, con un modesto incremento dalla 32^a settimana al termine di gravidanza.

Il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) giocano un ruolo importante durante la gravidanza. L'incremento dell'ANP in risposta all'espansione di volume ematico aumenta la gittata sistolica e la vasodilatazione periferica⁸. I livelli di ANP aumentano durante tutta la gravidanza e anche dopo il parto; il BNP, un peptide simile all'ANP ma prodotto dai ventricoli, è responsabile della riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e induce un incremento della gittata cardiaca.

L'ipervolemia indotta dalla gravidanza induce sul cuore un aumento della massa della parete muscolare ventricolare e del volume telediastolico (sebbene il volume telesistolico e la

pressione telediastolica rimangano immutate)⁹. Ne risulta una fisiologica dilatazione del cuore materno, senza riduzione della frazione di eiezione (FE).

2.2 Modificazioni del sistema cardiovascolare durante il parto

Nella prima fase del parto la gittata cardiaca aumenta del 30% per un incremento della gittata sistolica; nella seconda fase del parto, lo sforzo per la spinta materna aumenta la gittata sino al 50%, per incremento sia della gittata sistolica che della frequenza cardiaca¹⁰. Il parto in decubito laterale sinistro o in anestesia epidurale riduce, ma non elimina, questo incremento. L'aumento della gittata è legata alle contrazioni dell'utero che determinano una "spremitura" della sua muscolatura, con un trasferimento da 300 a 500 ml di sangue alla circolazione generale.

Il dolore e l'ansia incrementano il tono simpatico e quindi la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Gli effetti delle contrazioni sulla frequenza cardiaca materna sono molto variabili e sono correlati alle diverse posizioni materne e al controllo del dolore durante il parto. La pressione, sia sistolica che diastolica, aumenta con le contrazioni uterine e il suo incremento sembra precedere la contrazione di alcuni secondi (fino a 8 s)¹¹, raggiungendo il massimo nella seconda fase del parto. Poiché le resistenze vascolari periferiche si modificano solo leggermente durante il parto, l'incremento della pressione è attribuito all'incremento della gittata cardiaca.

Il consumo di ossigeno aumenta di circa 3 volte durante le contrazioni uterine, con valori medi che giungono gradualmente ad essere fino al 100% più alti di quelli pre-parto¹² (Figura 2).

2.3 Modificazioni del sistema cardiovascolare nel puerperio

Immediatamente dopo il parto si osserva un incremento dal 60% all'80% della gittata cardiaca sia per il passaggio di sangue dall'utero alla circolazione sistemica (autotrasfusione) che per il migliorato ritorno venoso causato dalla risoluzione della compressione cavale e dalla rapida mobilitazione del fluido extracellulare. La gittata cardiaca si riduce progressivamente dopo circa 24h dal parto, per stabilizzarsi ai valori pre-gravidici dopo circa 6 settimane.

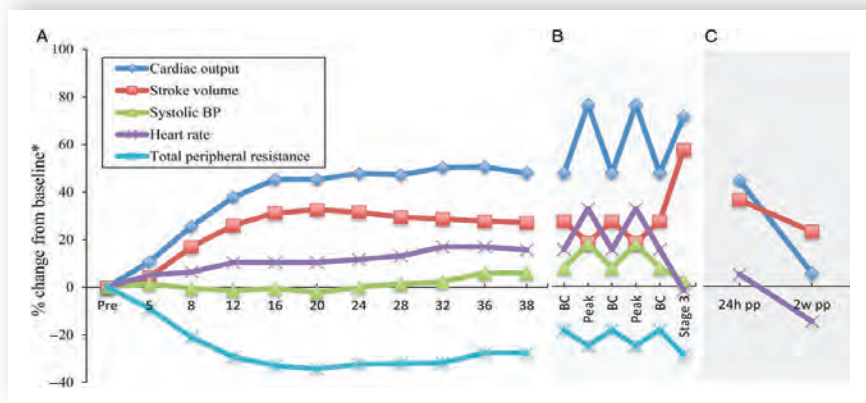


Figura 2. Modificazioni emodinamiche durante la gravidanza (A), nel peri-partum (B) e nel post-partum (C)¹².

La frequenza cardiaca rimane alta nelle prime 24h dopo il parto per poi ridursi nettamente nei 10 giorni successivi¹².

Nonostante con il parto si verifichi in media una perdita di sangue di 1000 ml o più, le pazienti, come già detto, sono protette dal rischio di pericolose ipovolemie dalla significativa espansione del volume ematico avvenuta durante tutta la gravidanza.

Nel *post-partum* l'aumento sia dell'ANP che del BNP determina un potente, precoce, effetto diuretico, che contribuisce ad eliminare i liquidi in eccesso.

3. IL COUNSELING

Il sostantivo "counseling" deriva dal verbo inglese *to counsel*, che risale a sua volta dal verbo latino *consulo-ere*, traducibile in "consolare", "confortare", "venire in aiuto" e definisce un intervento di affiancamento rivolto a singole persone, coppie o gruppi familiari in momenti particolarmente impegnativi della loro vita. Il counseling consente di:

- affrontare un cambiamento o una situazione imprevista,
- riesaminare una situazione complessa,
- vagliare ipotesi, opportunità, opzioni,
- orientarsi verso una decisione,
- riorganizzare e completare le informazioni necessarie per agire,
- ridefinire le esigenze e le aspettative,
- esplorare e valutare le ipotesi e le possibilità di altri interventi¹³.

Il counseling è un momento fondamentale nella gestione di una donna con CC gravida o che vuole affrontare una gravidanza, durante il quale occorre mettere in atto capacità di ascolto attivo, misurare le parole e curare la prosodia del linguaggio, con tempi e modi diversi a seconda della coppia con cui ci si confronta. La complessità del problema è tale che questa fase deve essere articolata in tre momenti (cardiologico, genetico ed ostetrico), nel corso dei quali occorrerà focalizzare le implicazioni materno-fetali che deriveranno dalla gravidanza, nel contesto di quella specifica CC ed insieme alla coppia decidere la migliore strategia da seguire.

3.1 Counseling genetico

Il counseling genetico nella paziente con CC ha lo scopo di valutare se la malformazione congenita sia da considerare come parte di un quadro sindromico specifico o, qualora la stessa malformazione si presenti in forma isolata, cercare di caratterizzarla geneticamente al fine di stimare correttamente il rischio di ricorrenza.

Ferencz et al.¹⁴, analizzando una coorte di bambini con CC tra il 1981 e il 1989, rilevarono che nel 30% dei casi erano presenti delle malformazioni extracardiache associate e, nel gruppo di pazienti non sindromici, il rischio di ricorrenza per i parenti di primo grado era del 4.9% con un rischio particolarmente elevato nelle famiglie con cuore sinistro ipoplasico (13%) e coartazione aortica (8%).

Nora¹⁵ ipotizzò per la prima volta l'ereditarietà multifattoriale, ovvero l'interazione tra diversi loci e fattori ambientali. Il rischio di ricorrenza, variabile in relazione alla tipologia di CC, risultava di circa il 3% per genitori sani e non consanguinei con un solo figlio affetto da cardiopatia, che incrementava al 10% in presenza di un secondo figlio affetto.

È stato inoltre riportato un rischio di ricorrenza più elevato nei figli di madri affette da CC rispetto ai casi di padri affetti da CC^{16,17}. Tale differenza può essere in parte spiegata dall'ereditarietà citoplasmatica e risulta più evidente per alcune specifiche CC quali la stenosi aortica, la coartazione aortica, le stenosi polmonare, i difetti del setto interventricolare e il canale atrioventricolare¹⁸. Inoltre le madri con CC sembrerebbero essere molto più vulnerabili agli agenti teratogeni rispetto ai padri¹⁶.

Le CC non sindromiche riconoscono un'etiologia multifattoriale essendo causate da fattori genetici di suscettibilità e da fattori ambientali: mediante studi di casistiche e di casi familiari di CC sono state identificate specifiche mutazioni a carico di singoli geni in particolare per alcune CC quali la tetralogia di Fallot, il canale atrioventricolare, il difetto interatriale (DIA), il cuore sinistro ipoplasico e altre anomalie ostruttive sinistre¹⁹.

Il meccanismo di ereditarietà di tale mutazioni risulterebbe tuttavia complesso con penetranza incompleta ed espressività variabile. L'utilizzo della tecnica di array-CGH permette invece di identificare le variazioni del numero di copie in circa il 3.6-10% delle CC non sindromiche^{20,21}.

Il counseling genetico prenatale offerto alla donna affetta da CC ha lo scopo di (a) valutare se la malformazione è parte di un quadro malformativo complesso, e quindi di una sindrome genetica specifica; (b) caratterizzare geneticamente la cardiopatia qualora la stessa si presenti in forma isolata.

Compito del genetista è innanzitutto ricostruire l'albero genealogico familiare risalendo ad almeno tre generazioni ed ottenere informazioni riguardanti anomalie congenite e/o malattie genetiche note, età e causa di morte, aborti spontanei (Figura 3). Si passa quindi all'anamnesi personale del probando e alla valutazione della documentazione medica dello stesso (accertamenti diagnostici strumentali e di laboratorio, eventuali

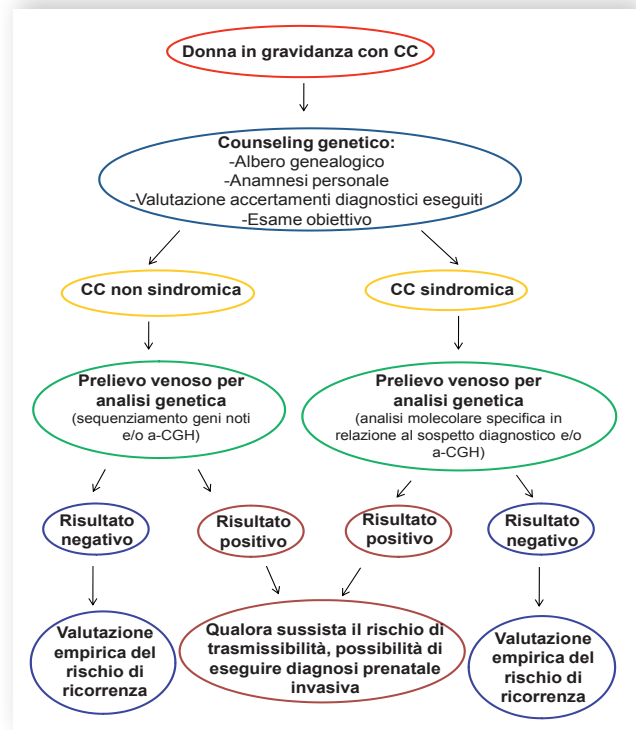


Figura 3. Approccio genetico multi-step alla donna con cardiopatia congenita (CC) in gravidanza.

esami genetici già eseguiti). Segue l'esame obiettivo che ha lo scopo di valutare la presenza di segni dismorfici e/o di altre anomalie congenite anche non eclatanti evocative di patologie genetiche note. Si procede quindi, previa acquisizione di specifico consenso informato da parte della paziente, all'esecuzione di un prelievo venoso per avviare degli approfondimenti diagnostici genetici che hanno lo scopo di caratterizzare dal punto di vista citogenetico o molecolare la cardiopatia della paziente.

In caso di sospetto diagnostico di una specifica sindrome monogenica, causata cioè da mutazioni a carico di un singolo gene (15-20% dei pazienti con CC)¹⁹, si procederà con l'analisi di sequenziamento (e/o MLPA [*multiplex ligation probe amplification*]) dei geni causativi di tali patologie o ad analisi array-CGH per l'identificazione di variazioni del numero di copie, le quali si presentano in circa il 19% delle malformazioni cardiache sindromiche²⁰. In caso di cardiopatia non sindromica si procederà mediante analisi di sequenziamento dei geni causativi, qualora noti, o ad array-CGH per ricercare microsbilanciamenti genomici (Tabella 2).

Tabella 2. Rischio di ricorrenza per la progenie di pazienti con sette diverse cardiopatie congenite ad eziologia multifattoriale.

Cardiopatia congenita	Rischio di ricorrenza per un parente di primo grado (%)
Difetto interventricolare	5.0
Pervietà del dotto arterioso	3.5
Difetto interatriale	3.2
Tetralogia di Fallot	3.2
Stenosi polmonare	2.9
Coartazione aortica	2.4
Stenosi aortica	2.1

Le indagini genetiche richiedono tempi per la refertazione variabili in base alla tipologia del test: sarebbe pertanto auspicabile che la donna affetta da CC effettui il counseling genetico già in epoca pre-concezionale. Qualora invece la stessa fosse già in gravidanza, è indicato il colloquio con il medico genetista già nelle prime settimane di gestazione.

Se viene identificata l'eziologia genetica della malformazione cardiaca, viene stimato il rischio di ricorrenza per la gravidanza della donna: qualora sussista il rischio di trasmissibilità dell'anomalia genetica va offerta la possibilità di eseguire la diagnosi prenatale invasiva (villocentesi o amniocentesi in base all'epoca gestazionale) per la ricerca della stessa anomalia familiare. Qualora invece non venga identificata una specifica anomalia genetica, può essere stimato solo un rischio empirico di ricorrenza in base alla tipologia di CC e al numero di familiari, oltre la probanda, con la stessa anomalia congenita e va data indicazione all'esecuzione di esami ecocardiografici fetale.

In presenza di madri con CC isolata il rischio di ricorrenza nei figli si attesta intorno al 3-5%¹⁶ con un rischio più elevato per le patologie ostruttive dell'efflusso sinistro, tra cui anche la sindrome del cuore sinistro ipoplasico²².

3.2 Counseling cardiologico

La gestione del counseling cardiologico pre-concezionale nelle donne nate con malformazione cardiaca è complessa e

difficilmente standardizzabile, se non per grandi linee. Nella realtà della pratica quotidiana ogni donna/paziente va considerata anche nella sua unicità e nell'ambito del sistema familiare di cui fa parte, partendo dalla coppia e allargando l'ottica dalla famiglia nucleare alla famiglia d'origine.

Una paziente con CC nota dovrebbe pianificare il progetto gravidanza insieme al suo cardiologo curante²³. Tale concetto risulta di fondamentale importanza in due evenienze. La prima è la valutazione del corretto timing per la gravidanza. In una donna per la quale è stato programmato un intervento cardiocirurgico, in un periodo di tempo medio-lungo, lo scopo del counseling è consigliare una gravidanza quanto più precocemente possibile, in modo da prevenire un peggioramento clinico della patologia di base. Viceversa nei casi in cui l'intervento chirurgico dovrà essere programmato a breve termine, il counseling focalizzerà i rischi materno-fetali che consiglieranno la pianificazione della gravidanza solo dopo l'intervento terapeutico.

Altra evenienza è il caso di una malformazione cardiaca, in storia naturale o operata, in cui la gravidanza è decisamente controindicata, per l'alto rischio di morbilità/mortalità materna (classificazione World Health Organization [WHO] IV: stenosi e coartazione aortica severa, valvulopatie in classe III o IV, ipertensione polmonare (PH), circolazione di Fontan con disfunzione ventricolare e/o cianosi e/o enteropatia, valvola meccanica in trattamento anticoagulante).

In tutti i casi, ma soprattutto nelle condizioni di rischio medio-alto, il counseling pre-concezionale dovrebbe, secondo alcuni autori²⁴, iniziare già in epoca adolescenziale e comprendere una corretta informazione sulla contraccezione (v. Sezione 7.2).

Il counseling cardiologico nella donna con CC non può prescindere dal bilancio clinico-strumentale della paziente, basato su un'attenta raccolta anamnestica, sulla valutazione elettrocardiografica ed ecocardiografica e, qualora la complessità della malformazione lo richieda, sul test da sforzo con valutazione cardiopolmonare e sulla risonanza magnetica cardiaca (RMC). In fase pre-concezionale, la valutazione può essere completata da metodiche che comportano l'uso di radiazioni (cateterismo cardiaco, angio-tomografia).

Non di rado la donna cardiopatica congenita non ha sintomi o è paucisintomatica, motivi sufficienti, a suo modo di vedere, per poter intraprendere una gravidanza. La risposta fisiopatologica da parte di molte malformazioni cardiache alle modifiche emodinamiche imposte dalla gravidanza sono però decisamente variegata. Per tale motivo il counseling cardiologico rappresenta una tappa fondamentale nel colloquio che vedrà protagonisti il medico e la coppia.

Le malformazioni cardiache caratterizzate dalla presenza di uno shunt sinistro-destro (dotto arterioso pervio, DIA, difetto interventricolare [DIV]) sono generalmente ben tollerate in gravidanza e come tali non necessitano di controlli cardiologici frequenti, a meno che non siano presenti pressioni polmonari alterate, che obbligano ad un follow-up più ravvicinato o aritmie generate dalla dilatazione delle cavità cardiache, alla quale concorrono lo shunt e l'aumentata volomia gravidica²⁵⁻²⁷.

La gravidanza nei casi di PH strutturata, quale conseguenza di ampi shunt non corretti in epoca pediatrica (sindrome di Eisenmenger), determina un deciso aggravamento delle condizioni cliniche della paziente, per la riduzione del ritorno venoso (compressione cavale) e la vasodilatazione periferica,

con conseguente ipossia e aumento dell'ematocrito. L'alta mortalità materno-fetale, legata a questa condizione clinica, impone che in sede di counseling cardiologico venga discussa la possibilità dell'interruzione della gravidanza preferibilmente nel primo trimestre^{28,29}.

Le insufficienze valvolari (mitralica e aortica), anche se emodinamicamente importanti, sono ben tollerate in gravidanza, in quanto la vasodilatazione periferica diminuisce, fisiologicamente, il postcarico e, quindi, la quota di rigurgito. I controlli mirano alla valutazione della funzione contrattile ventricolare sinistra, soprattutto nelle forme moderate-severe, dove è possibile instaurare una terapia farmacologica con diuretici a basso dosaggio³⁰.

Se le insufficienze valvolari, anche severe, sono ben tollerate, così non è per le stenosi severe (mitralica ed aortica) che in gravidanza possono essere responsabili di edema polmonare. La funzione contrattile del ventricolo sinistro, nella stenosi aortica, e l'ipertensione atriale sinistra (PH post-capillare) in quella mitralica, devono essere strettamente monitorizzate nel follow-up³¹⁻³³.

In questi casi, in sede di counseling cardiologico, dovrà essere prospettata l'ipotesi di un trattamento interventistico (dilatazione con pallone) della stenosi valvolare, in presenza di una classe funzionale III-IV non sensibile alla terapia medica. Anche la stenosi valvolare polmonare, generalmente ben tollerata, può, in casi particolarmente severi, costringere ad un intervento percutaneo sulla valvola^{34,35}. In questi ultimi casi, in cui è necessario l'impiego di radiazioni al momento del trattamento percutaneo, occorre prospettare alla coppia i possibili, potenziali, danni iatrogeni a carico del feto.

Esistono delle patologie, oltre alla sindrome di Eisenmenger, che per definizione rappresentano una condizione di alto rischio per la vita della donna in gravidanza. Il counseling deve enfatizzare i rischi connessi alla gravidanza e prendere in considerazione la possibilità dell'interruzione. La sindrome di Marfan con dilatazioni della radice aortica >40 mm, la car-

diomiopatia dilatativa (CMD) con funzione contrattile severamente compromessa, la cardiomiopatia ipertrofica, sono gravate da un'alta percentuale di complicanze materne, fra le quali è contemplato un alto rischio di morte per dissezione aortica (10%), di scompenso (40-70%). Il prosieguo della gravidanza in presenza di tali patologie obbliga a controlli cardiologici frequenti e ad una stretta collaborazione con l'anestesista in sede di programmazione del parto³⁶⁻⁴⁰.

La tetralogia di Fallot, sottoposta a correzione e le patologie a "fisiologia univentricolare" trattate con intervento secondo Fontan, sono fra le malformazioni congenite complesse più osservate in gravidanza. Nella tetralogia di Fallot operata, l'inevitabile insufficienza polmonare iatrogena produce un sovraccarico volumetrico del ventricolo destro che può determinare, nel tempo, un deficit contrattile. Nel circuito di Fontan, la funzione del ventricolo unico può deteriorarsi in seguito al sovraccarico volumetrico gravidico. In entrambi i casi le complicanze aritmiche possono essere frequenti e la gravidanza può far diventare sintomatiche donne sino ad allora asintomatiche o paucisintomatiche^{41,42}.

3.3 Counseling ostetrico

La gravidanza in una donna cardiopatica comporta una valutazione specifica che è opportuno effettuare in fase pre-concezionale in modo da poter discutere con la stessa i rischi derivanti da un'eventuale gravidanza per la sua salute e per quella del feto⁴³. Qualora questo non sia stato possibile, è consigliabile eseguire tale valutazione al più presto.

Nel corso della prima visita, dopo aver attribuito alla donna la classe di rischio sulla base della classificazione WHO¹, va pianificato il follow-up della gravidanza in termini di frequenza degli esami clinici e diagnostici: alle donne in classe I va proposto un percorso con una frequenza di controlli sostanzialmente sovrapponibile a quella delle donne non cardiopatiche, e quindi la gestione della gravidanza può essere affidata anche ai centri di primo e secondo livello (Tabella 3).

Tabella 3. Valutazione alla prima visita in gravidanza e frequenza dei controlli nel follow-up.

Valutazione clinica NYHA		Valutazione dei fattori di rischio ostetrici	Accertamenti diagnostici
↓		↓	↓
Stratificazione del rischio WHO			
Classe di rischio	Rischio per la gravidanza correlato alla cardiopatia	Frequenza di follow-up multidisciplinare raccomandato (n. visite)	
I	Non rilevabile un aumento di rischio di mortalità o di morbilità.	Una/4-5 settimane	
II	Lieve aumento di rischio di mortalità materna o moderato aumento di morbilità.	Una/4 settimane	
III	Aumento significativo del rischio di mortalità materna o grave morbilità. È consigliata la valutazione di esperti. Intrapresa la gravidanza è necessario uno stretto monitoraggio specialistico cardiologico ed ostetrico per tutta la durata, il parto e il puerperio.	Una/2-3 settimane	
IV	Rischio molto elevato di mortalità materna o di grave morbilità. La gravidanza è controindicata. In caso di gravidanza, deve essere proposta l'interruzione. Se la gravidanza prosegue, l'assistenza richiesta è come in classe III.	Valutare l'eventualità dell'interruzione della gravidanza. 1 visita /1-2 settimane in caso di prosecuzione della gravidanza	

WHO, World Health Organization.

All'aumentare della classe di rischio cardiologica i controlli sono sempre più ravvicinati (talora anche settimanali) e hanno luogo in regime multidisciplinare in centri di terzo livello. È importante ricordare che una condizione di stabilità pregravidica può modificarsi in qualunque momento della gravidanza: la donna cardiopatica deve quindi sempre essere considerata come "nuovamente instabile". Per le donne appartenenti alla classe di rischio IV è necessario valutare l'opportunità di proporre l'interruzione della gravidanza, considerato l'altissimo rischio di mortalità materna (fino al 50%).

Deve essere valutata infine l'eventuale terapia in atto in termini di principio attivo e di posologia, considerando i potenziali effetti teratogeni di alcuni farmaci ma anche talora la necessità di aumentare il dosaggio in conseguenza della progressiva emodiluizione. A questo proposito è importante rassicurare le pazienti sulla necessità e la sicurezza della terapia farmacologica in gravidanza: nella pratica clinica infatti non è rara l'autosospensione della terapia nel timore di possibili effetti dannosi sul feto. Talora può essere necessario sospendere i farmaci controindicati in gravidanza e prevederne la loro sostituzione (es. terapia anticoagulante orale con warfarin).

La limitazione dell'attività fisica e il riposo sono parte integrante del trattamento di tali pazienti.

Le donne cardiopatiche presentano un tasso di complicanze ostetriche significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, direttamente proporzionale alla loro classe di rischio WHO (Tabella 4)⁴⁴.

Le donne affette da CC presentano un rischio di aborto significativamente aumentato rispetto al 15% atteso nella popolazione generale.

Il deterioramento delle condizioni materne si riflette inevitabilmente sul benessere del feto e sull'esito della gravidanza. I rischi fetali comprendono la prematurità, il basso peso alla nascita, l'aumentata incidenza di piccoli per l'età gestazionale (SGA), l'aumento della mortalità fetoneonatale e la ricorrenza della CC (Tabella 4)⁴⁴.

Il rischio di prematurità, basso peso alla nascita e SGA è strettamente correlato alla severità della cardiopatia materna e quindi direttamente proporzionale alla classe di rischio WHO. La prematurità può essere la conseguenza di un travaglio pretermine insorto spontaneamente, ma spesso è dovuta

alla necessità di espletamento del parto anticipato per motivi cardiaci materni.

L'aumentata incidenza di complicanze neonatali si correla, oltre che con la gravità della cardiopatia materna (classe funzionale NYHA >2, presenza di cianosi, ostruzione all'efflusso ventricolare, presenza di protesi valvolari meccaniche), anche con la presenza di fattori di rischio ostetrici indipendenti, quali l'età materna, il tabagismo, la presenza di gravidanza multipla e la terapia anticoagulante^{45,46}.

L'associazione della complessità della cardiopatia materna con la prevalenza degli outcome fetoneonatali avversi sottolinea l'importanza dello sforzo multidisciplinare nel mantenimento di un'emodinamica materna il più ottimale possibile durante la gravidanza: l'outcome fetale risulta infatti strettamente correlato al flusso ematico utero-placentare. L'equipe multidisciplinare prevede oltre al ginecologo, l'ostetrico, il cardiologo, l'anestesista e il neonatologo¹². È dunque opportuno pianificare un attento follow-up, con un tempo ecografico, uno ostetrico ed uno cardiologico personalizzato sulla base della cardiopatia materna e dei conseguenti possibili rischi fetali. È sempre necessario, considerando il rischio aumentato di ricorrenza delle malformazioni cardiache, effettuare un'ecocardiografia fetale contestualmente all'ecografia ostetrica a 19-21 settimane di età gestazionale. Tutte le pazienti in terapia con betabloccanti effettuano un controllo ecografico aggiuntivo della biometria fetale e della flussimetria Doppler materno-fetale tra 28 e 30 settimane di gestazione per valutare gli effetti del farmaco sul feto. La pianificazione del timing e della modalità del parto può avvenire già all'inizio del terzo trimestre (Figura 4).

4. RISCHIO CARDIOVASCOLARE MATERNO

In presenza di CC, le modifiche emodinamiche imposte dalla gravidanza possono aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari materne, così come di quelle fetali o neonatali. La possibilità che ciò accada dipende dal tipo di cardiopatia e dallo stato clinico della paziente. In linea di massima il rischio di complicanze aumenta con l'aumentare della complessità della malformazione cardiaca, operata o in storia naturale.

Tabella 4. Complicanze ostetriche e fetali in relazione alle classi di rischio materno.

	WHO I	WHO II	WHO III	WHO IV	p
Complicanze ostetriche					
Ipertensione gestazionale (%)	1.7	3.1	2.4	0.0	0.91
(Pre)-eclampsia (%)	2.1	2.9	3.4	3.8	0.32
Parto pretermine <37 sett. (%)	8.7	15	17	30	<0.001
Taglio cesareo (%)	27	37	49	60	<0.001
Emorragia <i>post-partum</i> (%)	0.0	1.2	5.2	11	<0.001
Complicanze fetali					
Apgar score <7 (%)	4.1	10	11	17	0.001
Morte fetale (%)	0.4	0.6	2.8	5.7	0.001
Morte neonatale (%)	1.2	0.4	0.4	0.0	0.24
Peso (g)	3109	3074	2925	2735	<0.001
Durata gravidanza (sett.)	39	38	38	37	<0.001

WHO, World Health Organization.
Modificata da Roos-Hesselink et al.⁴⁴.

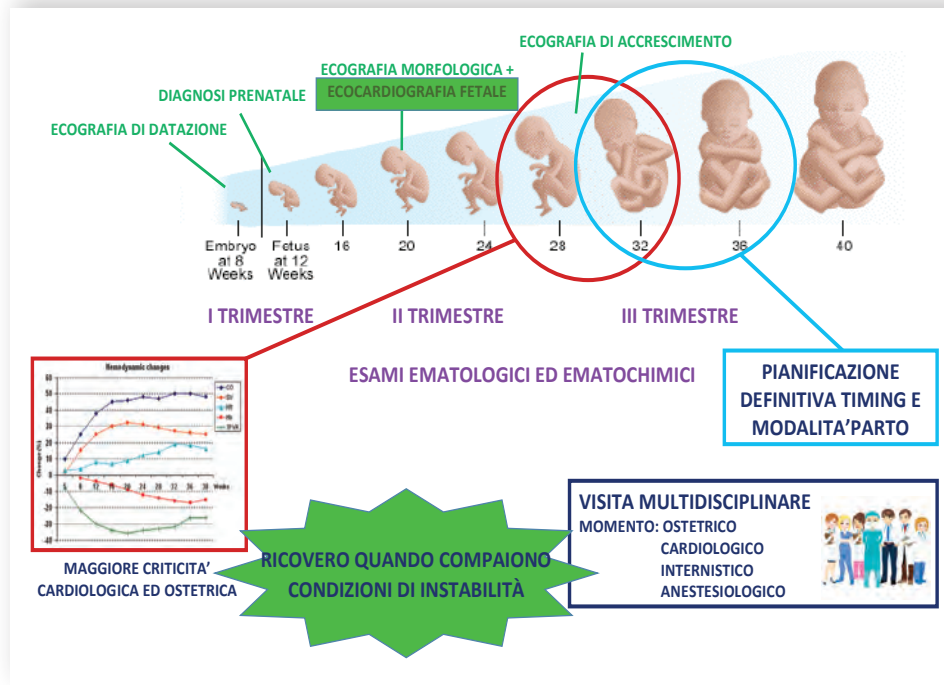


Figura 4. Calendario di follow-up in gravidanza.

Sono stati proposti diversi approcci per stimare il rischio cardiovascolare in gravidanza. Le linee guida dell’American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁴⁷, della Canadian Cardiovascular Society⁴⁸ e della Società Europea di Cardiologia (ESC)¹ valutano il rischio cardiovascolare in gravidanza per specifica CC. Queste linee guida sono generalmente basate su una serie di piccoli studi retrospettivi e, inoltre, pazienti con la stessa specifica lesione cardiaca si presentano con differenti quadri clinici.

Sono stati proposti due score di rischio che tengono conto dello stato clinico cardiaco materno: il CARPREG risk score e lo ZAHARA score.

4.1 Lo score di rischio CARPREG

Il CARPREG (Cardiac Disease in Pregnancy) è uno studio canadese prospettico, multicentrico, che ha valutato il rischio e gli outcome di donne in gravidanza con malattia cardiovascolare, il 74% delle quali era affetta da una CC⁴⁹. Il CARPREG è lo score di rischio più conosciuto ed è ampiamente utilizzato; esso definisce quattro predittori di rischio. Ad ogni elemento predittore, se presente, è assegnato un punto: la somma totale stima il rischio di complicanze cardiovascolari materne (Tabella 5).

Lo score di rischio CARPREG, validato da diversi studi, si è dimostrato efficace nel predire il rischio materno anche se non è esclusa una certa sovrastima^{50,51}. Inoltre prende in considerazione CC e cardiopatie valvolari ma non l’ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e le patologie aortiche. Il CARPREG score in donne con CC può anche essere associato a un più alto rischio di eventi cardiovascolari tardivi post-gravidanza⁵².

4.2 Lo score di rischio ZAHARA

Lo ZAHARA è uno studio europeo nel quale è stato proposto un altro sistema di valutazione del rischio per predire complicanze durante la gravidanza solo in donne con CC; ciò a dif-

Tabella 5. Lo score di rischio CARPREG.

Predittori	
1. Precedente evento cardiaco	
Insufficienza cardiaca	
Attacco ischemico transitorio	
Ictus	
Aritmia	
2. Classe funzionale NYHA di base >II o cianosi	
3. Ostruzione ventricolare sinistra	
All’ecocardiogramma:	
– Area valvolare mitralica <2 cm ²	
– Area valvolare aortica <1.5 cm ²	
– Gradiente di picco nell’efflusso sinistro >30 mmHg	
4. Ridotta funzione ventricolare sistemica (FE <40%)	
Punteggio	% rischio di complicanze CV materne
0 punti	5%
1 punto	27%
>1 punto	75%

CV, cardiovascolari; FE, frazione di eiezione.

ferenza del CARPREG, che includeva sia pazienti con malattia cardiovascolare acquisita che congenita⁵⁰.

Il sistema a punteggio usato nello studio ZAHARA valuta 8 fattori di rischio con un coefficiente ponderato variabile (Tabella 6). Va notato che i predittori dello studio ZAHARA non sono stati ancora validati in altri studi. Inoltre i predittori ed i punteggi di rischio degli studi CARPREG e ZAHARA sono altamente popolazione-dipendente. Importanti fattori di rischio, come la PAH e la dilatazione dell’aorta, non sono stati considerati perché poco rappresentati in questi studi.

Tabella 6. Lo score di rischio ZAHARA.

Predittore	Punteggio
Storia di aritmie	1.50
Classe funzionale NYHA \geq II	0.75
Assunzione di farmaci CV prima della gravidanza	1.50
Severa ostruzione ventricolare sinistra (gradiente aortico di picco $>$ 50 mmHg, area valvolare aortica $<$ 1.0 cm ²)	2.5
Insufficienza moderato-severa della valvola atrioventricolare sistemica	0.75
Insufficienza moderato-severa della valvola atrioventricolare sottopolmonare	0.75
Protesi valvolare meccanica	4.5
Malattia cardiaca cianotica (trattata o no)	1.0
<i>Totale numero di punti</i>	<i>0-13</i>

Punteggio	% rischio di complicanze CV materne
0-0.50	2.9%
0.51-1.50	7.5%
1.51-2.50	17.5%
2.51-3.50	43.1%
$>$ 3.51	70.0%

CV, cardiovascolari.

4.3 La classificazione WHO modificata

La classificazione del rischio WHO modificata, raccomandata dall'ESC, integra tutti i fattori di rischio cardiovascolare materno noti, includendo la malattia cardiovascolare di base e le altre comorbilità^{1,53}. Il principio generale di questo metodo è quello di definire quattro differenti classi di rischio cardiovascolare materno (WHO I, II, III e IV). A seconda dell'appartenenza ad una delle varie classi, la gravidanza può essere condotta senza o con pochissimo rischio (WHO I), ma può anche essere del tutto controindicata (WHO IV). Dunque uno dei vantaggi pratici della classificazione WHO modificata consiste proprio nel fatto che essa include considerazioni sull'indicazione/controindicazione alla gravidanza, aspetto non incluso negli studi CARPREG e ZAHARA.

Le Tabelle 7 e 8 riportano le 4 classi di rischio e l'attribuzione di classe per singola cardiopatia di base. La cadenza del follow-up cardiologico dipende, ovviamente, dalla classificazione di rischio WHO:

- in donne in classe WHO I il rischio è molto basso e il follow-up cardiologico durante la gravidanza può essere limitato a una o due visite;
- nella classe WHO II (rischio basso o moderato) è raccomandato il follow-up ogni trimestre;
- per le donne in classe WHO III per l'alto rischio di complicanze, è raccomandata una valutazione cardiologica e ostetrica frequente (mensile o bimestrale);
- alle donne in classe WHO IV dovrebbe essere sconsigliata la gravidanza; qualora la gravidanza venisse intrapresa e la donna non vuole prendere in considerazione l'interruzione, è necessaria una rivalutazione mensile o bimestrale.

Tabella 7. Classificazione WHO modificata: principi generali.

Classe I	Non rilevabile un incremento del rischio di mortalità materna. Nessuno/minimo incremento della morbilità.
Classe II	Lieve incremento del rischio di mortalità materna o incremento moderato della morbilità.
Classe III	Incremento significativo di rischio di mortalità materna o severo incremento della morbilità. È richiesto counseling da parte di esperti. Se comunque si decide per la gravidanza è necessario un monitoraggio intensivo specialistico cardiologico ed ostetrico durante tutta la gravidanza, il parto e il puerperio.
Classe IV	Rischio di mortalità materna estremamente elevato o severo rischio di incremento della morbilità. La gravidanza è controindicata. Se si verifica comunque una gravidanza va discussa l'opportunità di interruzione. Se comunque la gravidanza va avanti è necessario monitoraggio intensivo come in classe III.

Tabella 8. Classificazione WHO modificata: applicazioni.

Condizioni in cui la gravidanza è ascrivibile alla classe di rischio I

- Lieve ripercussione emodinamica: stenosi polmonare, dotto arterioso pervio, prolasso valvolare mitralico
- Lesioni semplici sottoposte a correzione efficace (difetti settali atriali o ventricolari, dotto arterioso pervio, ritorno venoso polmonare anomalo)
- Extrasistolia atriale o ventricolare isolate

Condizioni in cui la gravidanza è ascrivibile alla classe di rischio II o III

- WHO II (se non ulteriormente complicate)
 - Difetti settali atriali o ventricolari non operati
 - Tetralogia di Fallot operata
 - La maggioranza delle aritmie
- WHO II-III (valutazione individuale)
 - Disfunzione ventricolare sinistra lieve
 - Cardiomiopatia ipertrofica
 - Valvulopatia nativa non considerata di classe WHO I o IV
 - Sindrome di Marfan senza dilatazione aortica
 - Aorta $<$ 45 mm in malattia aortica associata a bicuspidia valvolare
 - Coartazione aortica corretta
- WHO III
 - Protesi meccanica
 - Ventricolo destro sistemico
 - Circolazione di Fontan
 - Cardiopatia cianotica (non corretta)
 - Altre cardiopatie congenite complesse
 - Dilatazione aortica 40-45 mm in sindrome di Marfan
 - Dilatazione aortica 45-50 mm in malattia aortica associata a bicuspidia valvolare

Condizioni in cui la gravidanza è ascrivibile alla classe di rischio IV (gravidanza controindicata)

- Ipertensione arteriosa polmonare da qualsiasi causa
- Disfunzione ventricolare sinistra severa (FE $<$ 30%, classe NYHA III-IV)
- Precedente cardiomiopatia *peripartum* con residua disfunzione del ventricolo sinistro
- Stenosi mitralica severa, stenosi aortica severa, sintomatiche
- Sindrome di Marfan con dilatazione aortica $>$ 45 mm
- Dilatazione aortica $>$ 50 mm in malattia aortica associata a bicuspidia valvolare
- Coartazione aortica severa, non corretta

FE, frazione di eiezione; WHO, World Health Organization.

Il CARPREG score e la classificazione WHO modificata possono essere applicate sia alle CC che alle cardiopatie acquisite, lo ZAHARA score invece riguarda esclusivamente donne con CC.

4.4 Vantaggi e limiti dei tre metodi di stratificazione del rischio

I tre metodi di stratificazione del rischio sono stati recentemente messi a confronto in uno studio retrospettivo che ha considerato donne asiatiche con CC, che hanno partorito in ospedale almeno dopo la 20^a settimana di gestazione, in un periodo compreso fra il 1985 e il 2011⁵⁴. La sottostante CC è stata attribuita ad uno di 3 gruppi, definita in base alla complessità (semplice, moderata e severa) in accordo con la classificazione della Bethesda Conference 2001⁵⁵.

Gli eventi cardiaci presi in considerazione sono stati: morte, arresto cardiaco, ictus, aritmia sostenuta sintomatica che richiedesse terapia, edema polmonare, peggioramento della classe NYHA, necessità di intervento cardiaco invasivo urgente durante la gravidanza o entro 6 settimane dopo il parto.

I risultati dello studio hanno dimostrato l'efficacia di tutti e tre i metodi nel predire il rischio cardiaco materno; tuttavia la classificazione WHO modificata si è rivelata il migliore strumento in termini di discriminazione e precisione (Figura 5). Infatti la classificazione WHO modificata è il solo metodo, fra i tre considerati, a presentare alcune caratteristiche:

- prende in considerazione sia le lesioni cardiache specifiche (es. sindrome di Marfan, valvola aortica bicuspidica, tetralogia di Fallot, coartazione aortica, circolazione di Fontan o ventricolo destro sistemico) che lo stato clinico cardiologico (es. disfunzione ventricolare sistemica);
- suggerisce chiaramente le controindicazioni alla gravidanza in donne con malattia cardiovascolare (WHO IV), il che è di grande aiuto nella pratica clinica;
- prende in considerazione la PH come fattore di rischio (sia nello studio CARPREG che nello ZAHARA le pazienti con PH sono poco rappresentate); nello studio di confronto fra

i tre score di rischio, su 32 parti di donne con PH l'incidenza di eventi cardiaci materni è stata del 28% e la PH è stata considerata un predittore significativo, indipendente, di eventi cardiaci materni;

- infine lo score di rischio WHO modificato è stato prospetticamente validato come il metodo più affidabile di valutazione del rischio in donne in gravidanza con CC⁵⁶.

È da notare che nonostante l'utilità dei sistemi a punteggio, un limite che riguarda tutti e tre gli score di rischio citati nella capacità di predire il rischio, è rappresentato dall'eterogeneità delle popolazioni studiate, a causa della differente gravità della cardiopatia, del tipo di tecnica chirurgica di riparazione così come della varietà di lesioni residue emodinamicamente significative.

5. RISCHIO EMODINAMICO

5.1 Cardiopatie congenite, in storia naturale o operate, senza sequele emodinamicamente significative

Alcune malformazioni cardiache sono caratterizzate, sul piano fisiopatologico, da modeste conseguenze in termini di aumenti pressori e/o volumetrici, perfettamente tollerati e compatibili con una vita del tutto normale e che nella donna in gravidanza subiscono modeste variazioni in senso peggiorativo. Quanto detto vale non solo per alcuni difetti in "storia naturale" ma anche per le sequele di un trattamento terapeutico, chirurgico o cardiologico interventistico, eseguito in età pediatrica.

Non di rado la presenza di una malformazione cardiaca, anche se asintomatica, genera timori ingiustificati soprattutto in gravidanza, allorché una sintomatologia fisiologica per lo stato gravidico (facile astenia, tachicardia, ecc.) viene imputata al difetto cardiaco. Tali atteggiamenti hanno come risultato ansia nella donna e nei medici che la seguono, nonché un ricorso sproporzionato al parto cesareo.

5.1.1 Difetto interatriale e ritorno venoso polmonare anomalo

Il DIA rappresenta il 6-10% delle malformazioni cardiache. Con la bicuspidia valvolare aortica è la più frequente CC osservata in età adulta e, considerando la prevalenza nel sesso femminile, in gravidanza.

Per DIA si intende una comunicazione localizzata nella parete settale che divide le cavità atriali. La pervietà nel 60% dei casi è localizzata a livello della porzione centrale del setto (tipo ostium secundum). Nel 15% può interessare la porzione di setto vicina allo sbocco atriale della vena cava superiore (tipo seno venoso), coinvolgendo, in quest'ultimo caso, il drenaggio di una o più vene polmonari destre (ritorno venoso polmonare anomalo parziale).

Il grado di shunt sinistro-destro viene determinato da un lato dall'ampiezza della comunicazione e dall'altro dalla compliance diastolica del ventricolo destro e del letto polmonare. Uno shunt sinistro-destro viene considerato significativo quando il QP/QS è 1.5 o se esso causa una dilatazione del ventricolo destro⁵⁷. La cardiopatia può decorrere in modo del tutto asintomatico, soprattutto in età pediatrica. In età adulta, verso la terza-quarta decade, la sintomatologia può esordire con la scarsa tolleranza allo sforzo e/o con le aritmie, generalmente atriali (fibrillazione, flutter). Molte donne scoprono la cardiopatia allorché, in occasione di una gravidanza, la comparsa dei sintomi spinge ad un approfondimento diagnostico

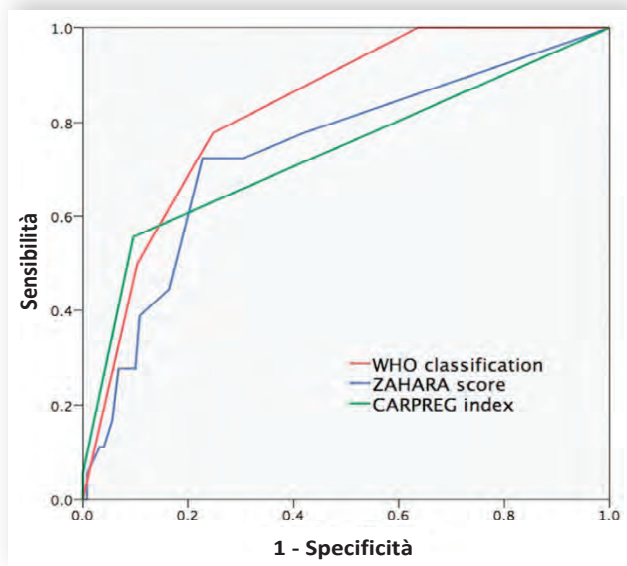


Figura 5. Confronto fra tre metodi di stima del rischio nel predire l'outcome cardiaco in donne con cardiopatia congenita in gravidanza⁵⁴.

(ecocardiogramma). Il conseguente intervento correttivo eseguito in età adulta (>30 anni) non annulla il rischio di eventi aritmici, che possono intervenire in percentuali variabili fra lo 0.8% e il 4.3%^{58,59}.

Rischio cardiovascolare materno. Il sovraccarico volumetrico ventricolare destro, imposto fisiologicamente dalla gravidanza, viene accentuato dallo shunt sinistro-destro attraverso il DIA (associato o meno ad un ritorno venoso polmonare anomalo) e può determinare una insufficienza ventricolare, soprattutto se è presente una compromissione contrattile ventricolare sinistra e/o delle aritmie per distensione atriale.

Le embolie paradossali delle trombosi venose profonde in gravidanza sono motivo di preoccupazione se è presente una pervietà a livello del setto atriale. La gravidanza esprime uno stato di ipercoagulabilità, espressione di importanti modifiche a livello della cascata della coagulazione che, insieme alla stasi indotta dalla compressione uterina sul ritorno venoso, possono costituire il *pabulum* per la formazione di trombi a livello del sistema venoso. Le donne gravide hanno un rischio 3-4 volte superiore, rispetto alle non gravide, di tromboembolismo, che aumenta a 20 volte nel *post-partum*. Il 20% degli eventi è arterioso, l'80% venoso⁶⁰. L'ipercoagulabilità tipica dello stato gravidico comincia dal concepimento, per estendersi al di là dei 2 mesi dal parto⁶¹.

I fattori di rischio più importanti per il tromboembolismo venoso sono, primi fra tutti, una storia di trombosi e la trombofilia. Condizioni cliniche che aumentano il rischio di tromboembolismo venoso sono le malattie cardiache, l'anemia falciforme, il lupus eritematoso sistemico, l'obesità, l'anemia e il diabete, mentre fra le complicanze ostetriche si annoverano le gravidanze multiple, le anomalie elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base, il parto cesareo, le infezioni *post-partum*, l'emorragia *post-partum* e le trasfusioni^{62,63}. Le complicanze tromboemboliche in gravide con DIA sono descritte nel 5% dei casi⁵⁹.

È importante seguire una check-list per i fattori di rischio per tromboembolismo, definire il gruppo di rischio WHO e utilizzare i presidi di prevenzione ove necessari e in accordo con l'ostetrico. Non è previsto lo screening di routine per la trombofilia (classe III, livello C)^{1,63}. Ove le condizioni lo permettano è consigliabile procedere alla chiusura della pervietà prima della gravidanza, anche se una diagnosi in corso di gravidanza non controindica la stessa. Se l'outcome materno-infantile di donne gravide che hanno subito la correzione di un DIA è paragonabile a quello della popolazione normale, un DIA non operato espone ad un rischio più elevato di aborti e di ritardo di crescita intrauterina, per ridotta capacità ad aumentare la gittata, con conseguente ridotta perfusione placentare. Quest'ultima può determinare stati di pre-eclampsia.

Le sole controindicazioni alla gravidanza in donne con DIA, operato o no, sono la presenza di PH o di importante compromissione contrattile del ventricolo sinistro. In questi casi non si contempla la correzione del DIA in quanto la pervietà funge da "valvola di scarico" per il ventricolo destro nel primo caso, per il sinistro nel secondo. Non vi è controindicazione cardiologica al parto per via vaginale. Il parto cesareo è indicato solo in presenza di un deterioramento della contrattilità ventricolare (destra o sinistra) (Tabella 9).

5.1.2 Forame ovale pervio

Per forame ovale pervio (FOP) si definisce un'anomala comunicazione fra i due atri, determinata da una mancata salda-

Tabella 9. Controlli cardiologici: difetto interatriale e ritorno venoso polmonare anomalo parziale (classe WHO I-II).

Pre-concezionale	Gravidanza
	Follow-up individualizzato
Visita cardiologica	Visita cardiologica
ECG	ECG
ETT ± ETE	ETT
Holter ECG	Holter ECG
Chiusura interventistica/ chirurgica se pervietà emodinamicamente significativa (dilatazione cavità destre)	
Tromboembolismo venoso ^{1,63} :	Tromboembolismo venoso ^{1,63a} :
– Check-list per fattori di rischio	– Check-list per fattori di rischio
– Definizione del gruppo di rischio	– Definizione del gruppo di rischio
– Prevenzione	– Prevenzione
NO screening di routine per trombofilia (classe III, livello C)	NO screening di routine per trombofilia (classe III, livello C)

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.
^ase non eseguito in pre-gravidanza.

tura fra il septum primum e il septum secundum. Il forame ovale rappresenta una soluzione di continuo nel setto atriale che, nella vita intrauterina, ha la funzione di veicolare, tramite la valvola di Eustachio, il sangue ossigenato proveniente dalla placenta nelle cavità sinistre. Questa pervietà è delimitata dalle due componenti atriali, il septum primum e il septum secundum, che al momento della nascita, in seguito all'entrata in funzione dei polmoni e al conseguente aumentato ritorno venoso polmonare all'atrio sinistro, si sovrappongono e si saldano assicurando l'integrità anatomica della parete destinata a separare le due cavità atriali.

La chiusura anatomica può non essere completa in un'alta percentuale dei casi; ciò in certe situazioni, legate ad un aumento della pressione nelle cavità destre o a semplici dinamiche di flusso del sangue venoso refluo dalla vena cava inferiore, può rappresentare una possibile causa di embolia paradossa.

La presenza di un FOP nel vivente è frequente (5-20%), ma lo è ancor di più nelle casistiche autoptiche (25-35%)⁶⁴. La presenza di FOP viene sospettata nei pazienti giovani (di età <60 anni), colpiti da uno o più episodi di ischemia cerebrale la cui causa non sia stata determinata ("criptogenetica") o nei subacquei colpiti da malattia da decompressione. Perché avvenga un'embolia paradossa occorrono delle condizioni predisponenti che portino ad un aumento cronico (PH, broncopneumopatia cronica ostruttiva, embolia polmonare) o acuto (manovra di Valsalva, tosse, immersioni) della pressione in atrio destro⁶⁵.

Le caratteristiche morfologiche del difetto possono condizionare la potenziale embolizzazione paradossa. Sebbene studi autoptici abbiano dimostrato ampie variazioni nelle dimensioni del FOP (1-19 mm), alcuni studi hanno ipotizzato che le dimensioni del FOP non correlino necessariamente con il rischio di embolia⁶⁶. Il FOP è spesso associato ad altre anomalie anatomiche, la più rilevante delle quali è rappresentata dall'aneurisma del setto interatriale (70%), dovuta ad una lassità accentuata della membrana della fossa ovale. Tale associazione è di rilievo clinico in quanto sembra aumentare sensibilmente il rischio di

eventi ischemici cerebrali⁶⁷. Mentre non vi è attualmente alcuna prova sicura di un rapporto causa-effetto, numerosi studi hanno comunque confermato una forte associazione tra la presenza di PFO e il rischio di embolia paradossa, soprattutto in presenza di pervietà >5 mm e/o di ampio shunt destro-sinistro (più del 50% dell'atrio sinistro riempito da ecocontrasto) o di episodi di ischemia cerebrale⁶⁸. Infine, sempre più dati evidenziano come i pazienti con PFO ed embolia paradossa abbiano un rischio aumentato di future recidive di ischemia cerebrale o di ictus cerebrale/attacco ischemico transitorio (1.2-1.9%/anno e 3.4-3.8%/anno, rispettivamente)⁶⁹.

Rischio cardiovascolare materno. A differenza del DIA, dove il quadro clinico è dominato dall'entità dello shunt e dalla compliance diastolica del ventricolo destro, nel FOP l'entità dello shunt è emodinamicamente irrilevante.

Il pericolo potenziale in queste pazienti è rappresentato dalle embolie paradosse. Lo stato di ipercoagulabilità tipico della gravidanza e il rallentamento del flusso venoso a livello della vena cava inferiore (compressione uterina) possono costituire le premesse per la formazione di trombi.

Al pari del DIA, occorre sottoporre queste pazienti ad una raccolta anamnestica precisa, volta ad indagare una storia di eventi trombotici o di trombofilia ed a seguire una check-list che permetta di focalizzare eventuali fattori di rischio per malattia tromboembolica. Sulla base dei risultati dell'indagine anamnestica si deciderà o meno di intraprendere una terapia medica (v. Sezione 5.1.1).

Non è previsto lo screening di routine per la trombofilia (classe III, livello C). L'anomalia settale non controindica il parto vaginale; il parto cesareo dovrà essere contemplato solo per ragioni ostetriche (Tabella 10)^{1,63,70}.

5.1.3 Difetto interventricolare

Il DIV è una delle più frequenti malformazioni congenite cardiache (~20%). Al pari della parete settale atriale, anche la parete settale ventricolare può essere sede di soluzioni di continuo. La pervietà può essere localizzata a livello del setto membranoso (sotto-aortico) o di quello muscolare.

Tabella 10. Controlli cardiologici: forame ovale pervio (classe WHO I).

Pre-concezionale	Gravidanza
	Follow-up individualizzato
Visita cardiologica	Visita cardiologica
ECG	ECG
ETT	ETT
Doppler trancranico ± ETE	Holter ECG
Chiusura interventistica se indicazioni secondo linee guida ⁷⁰	
Tromboembolismo venoso ^{1,63} :	Tromboembolismo venoso ^{1,63a} :
– Check-list per fattori di rischio	– Check-list per fattori di rischio
– Definizione del gruppo di rischio	– Definizione del gruppo di rischio
– Prevenzione	– Prevenzione
NO screening di routine per trombofilia (classe III, livello C)	NO screening di routine per trombofilia (classe III, livello C)

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.
^ase non eseguito in pre-gravidanza.

Lo shunt sinistro-destro fra le due camere ventricolari, a differenza del DIA, è ad alta pressione. L'entità dello shunt dipende, oltre che dalle dimensioni della pervietà, anche e soprattutto dalle resistenze polmonari. Si parla di DIV *restrittivo* se il gradiente pressorio che si realizza attraverso la pervietà è ad alta velocità (assenza di PH). In questo caso non si evidenzia sovraccarico volumetrico delle sezioni sinistre. Il DIV è *moderatamente restrittivo* se lo shunt che si realizza è tale da provocare un sovraccarico volumetrico del ventricolo sinistro ma le pressioni polmonari sono modicamente elevate o normali. Si parla di DIV *non restrittivo* quando si ha un'eguaglianza delle pressioni sistoliche fra i due ventricoli, il che equivale a dire alte pressioni a livello del circolo polmonare.

La sintomatologia è legata all'entità dello shunt. Gran parte dei DIV con ripercussioni emodinamiche sono stati operati in età pediatrica. Studi di follow-up a 22-34 anni dimostrano assenza di sintomatologia (classe funzionale I) a lungo termine, ad eccezione nei casi nei quali è presente una PH residua⁷¹. In genere, in un paziente asintomatico che raggiunge l'età adulta con una pervietà interventricolare in storia naturale, l'entità dello shunt non è tale da determinare un sovraccarico volumetrico del ventricolo sinistro o alterazioni delle strutture adiacenti o PH.

Rischio cardiovascolare materno. La gravidanza è ben tollerata nel caso di DIV operati o di piccole/moderate dimensioni.

Complicanze cardiache, rare, presentano percentuali simili in gruppi di confronto (operati e non operati); fra le donne gravide non operate si nota una percentuale maggiore di pre-eclampsia, imputata ad una possibile disfunzione endoteliale, provocata dallo shunt intracardiaco, che determina una diminuita perfusione placentare. Il ritardo di crescita intrauterino si osserva maggiormente nelle donne gravide operate⁷².

La profilassi contro l'endocardite batterica è indicata nei casi di DIV non operati e in casi di shunt residui dopo riparazione.

La gravidanza è controindicata nel caso di PH strutturata (classe WHO IV: sindrome di Eisenmenger). Non vi è controindicazione cardiologica al parto per via vaginale (Tabella 11) e l'outcome neonatale non differisce da quello della popolazione generale.

5.1.4 Pervietà del dotto di Botallo

La pervietà del dotto di Botallo rappresenta circa il 5-10% di tutti i difetti congeniti del cuore. Il dotto di Botallo è una struttura vascolare che, nella vita fetale, connette l'arteria polmonare all'aorta. In condizioni normali, alla nascita, attraverso un complesso processo bifasico, la contrazione delle fibre muscolari lisce della parete vasale dà inizio ad un processo di

Tabella 11. Controlli cardiologici: difetto interventricolare e pervietà del dotto arterioso (classe WHO I).

Pre-concezionale	Gravidanza
	Follow-up: 2 volte nell'arco della gravidanza
Visita	Visita
ECG	ECG
Ecocardiografia	Ecocardiografia
	Profilassi contro l'endocardite batterica

chiusura spontanea, che si completa generalmente in 24-48h. L'arresto del processo porta alla persistenza di questa struttura fetale, la cui importanza emodinamica dipende dall'entità dello shunt che si determina fra aorta e arteria polmonare e dalle resistenze polmonari.

Al pari del DIV, lo shunt sinistro-destro che si realizza è ad alta pressione e l'entità del gradiente pressorio che si realizza fra aorta ed arteria polmonare classificherà il dotto in *restrittivo*, *moderatamente restrittivo* e *non restrittivo* (v. Sezione 5.1.3).

La sintomatologia è legata all'entità dello shunt, così come nel DIV. In genere in un paziente in età adulta con una pervietà del dotto arterioso l'entità dello shunt non è di entità tale da determinare un sovraccarico volumetrico del ventricolo sinistro o PH.

Il trattamento pre-gravidanza, oggi nella maggior parte dei casi interventistico, è volto soprattutto a evitare la potenziale possibilità di una infezione endocardica e deve essere riservato agli shunt moderati (dilatazione delle cavità sinistre).

Rischio cardiovascolare materno. La gravidanza è ben tollerata nel caso di dotto di Botallo di piccole/moderate dimensioni, ma è controindicata nel caso di PH strutturata (classe WHO IV: sindrome di Eisenmenger).

La profilassi contro l'endocardite batterica è indicata nei casi di dotto arterioso non operati e in casi di shunt residui dopo riparazione. Così come per il DIV, il parto per via vaginale non è controindicato e l'outcome neonatale non differisce da quello della popolazione generale (Tabella 11).

5.1.5 Stenosi valvolare polmonare (entità lieve-moderata)

Una stenosi all'eiezione ventricolare destra in gravidanza è comunemente dovuta ad un'ostruzione congenita a livello valvolare, ma può anche essere localizzata a livello sottovalvolare o sopravalvolare come conseguenza del deterioramento di un condotto inserito chirurgicamente fra ventricolo destro ed arteria polmonare (es. intervento di Ross).

La stenosi valvolare polmonare congenita è una delle più frequenti malformazioni congenite cardiache (~10%). La severità della stenosi è espressa dal gradiente transvalvolare polmonare: *lieve* (gradiente max <30 mmHg), *media* (gradiente max 30-60 mmHg), *severa* (gradiente max >60 mmHg). Una stenosi lieve-moderata può essere l'espressione di un'alterazione malformativa non grave della valvola polmonare così come essere la sequela di una valvuloplastica polmonare o di un intervento chirurgico eseguiti in età pediatrica. In questi ultimi casi è frequente l'associazione con una quota di insufficienza, che talvolta può dominare il quadro clinico-ecocardiografico nel follow-up a distanza.

Al di là del periodo adolescenziale, una stenosi polmonare lieve-moderata in genere non tende a progredire. Nell'adulto è compatibile con una vita normale. La gravidanza è ben tollerata ed è sufficiente un follow-up cardiologico trimestrale (Tabella 12). Sono riportati un alto tasso di complicanze ostetriche (pre-eclampsia ed eclampsia) e di prematurità⁷³. Non rappresenta controindicazione cardiologica al parto vaginale.

5.1.6 Malattie valvolari mitro-aortiche

5.1.6.1 INSUFFICIENZA VALVOLARE MITRALICA E AORTICA DI LIEVE-MODERATA ENTITÀ

L'etiologia può essere post-reumatica, congenita (bicuspidia valvolare aortica), degenerativa, post-intervento (dilatazione

Tabella 12. Controlli cardiologici: stenosi valvolare polmonare lieve-moderata (classe WHO I-II).

Pre-concezionale	Gravidanza
	Follow-up: 2 volte nell'arco della gravidanza
Visita	Visita
ECG	ECG
Ecocardiografia	Ecocardiografia
Test da sforzo	

percutanea/chirurgica). L'insufficienza lieve-moderata della valvola mitralica o aortica non comporta di solito un'alterazione volumetrica delle cavità sinistre o, se ciò avviene, è di lieve entità⁷⁴.

Rischio cardiovascolare materno. Durante la gravidanza la riduzione delle resistenze periferiche e l'aumento della frequenza cardiaca che riduce il tempo diastolico fanno sì che le insufficienze valvolari vengano ben tollerate, a patto che la funzione ventricolare sinistra sia normale.

La gravidanza è considerata a basso rischio. La terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o sartani, se assunta in fase pre-concezionale, deve essere sospesa per fetotossicità (classe III). È sufficiente un follow-up cardiologico trimestrale e l'espletamento del parto può avvenire per via vaginale (Tabella 13).

5.1.6.2 STENOSI VALVOLARE MITRALICA E AORTICA DI LIEVE-MODERATA ENTITÀ

Una stenosi mitralica con un'area >1.5 cm² o una stenosi valvolare aortica con un'area >1.0 cm² e un gradiente medio ≤40 mmHg sono considerate di lieve-moderata entità⁷⁵.

Rischio cardiovascolare materno. La gravidanza è considerata a basso rischio. È consigliabile un follow-up trimestrale. Non vi sono controindicazioni al parto per via vaginale.

5.2 Cardiopatie congenite in storia naturale o operate, con patologia iatrogena e/o residua, con scarsa possibilità di adattamento cardiocircolatorio in gravidanza

5.2.1 Stenosi valvolare mitralica severa (classe WHO IV)

Rischio cardiovascolare materno. La stenosi valvolare mitralica in donne in età fertile è usualmente di natura reumatica. Il suo riscontro clinico, nei paesi occidentali, si è drasticamente ridotto in frequenza nelle ultime due decenni⁷⁶, mentre rimane una patologia relativamente frequente nelle pazienti che provengono da paesi in via di sviluppo⁷⁷.

Accanto alla forma reumatica, è possibile riscontrare stenosi valvolari mitraliche su base congenita, come elemento di quadri malformativi complessi (es. canale atrioventricolare completo o parziale, sindrome di Shone) o in forma isolata⁴⁷.

La presenza di una stenosi valvolare di grado severo (area valvolare <1.5 cm²) costituisce un'alterazione anatomica e funzionale che interagisce sfavorevolmente con le modificazioni emodinamiche indotte dalla gravidanza rappresentate essenzialmente dall'incremento della frequenza cardiaca che riduce il tempo di diastole e dall'aumento della portata cardiaca⁷⁸. Il risultato dell'interazione tra le modifiche emodinamiche indotte dalla gravidanza e l'alterazione valvolare conduce

Tabella 13. Controlli cardiologici: valvulopatie mitro-aortiche di entità emodinamica lieve-moderata (classe WHO I-II).

Stenosi mitralica/aortica		Insufficienza mitralica/aortica	
Pre-concezionale	Gravidanza	Pre-concezionale	Gravidanza
Visita cardiologica	Visita cardiologica	Visita cardiologica	Visita cardiologica
ECG	ECG	ECG	ECG
Ecocardiografia	Ecocardiografia	Ecocardiografia	Ecocardiografia
Test da sforzo	Holter ECG	Test da sforzo	Holter ECG
		Non somministrare ACE-inibitori	Sospendere ACE-inibitori

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

ad un progressivo incremento della pressione atriale sinistra con congestione e sviluppo di sintomi di insufficienza cardiaca (ortopnea, dispnea da sforzo ingravescente) sino all'edema polmonare e tachiaritmie atriali (fibrillazione atriale) che, riducendo ulteriormente il tempo di diastole, possono portare ad un rapido peggioramento del quadro clinico^{1,78}.

Rischio ostetrico e fetale. Le complicanze ostetriche sono usualmente secondarie alla compromissione emodinamica. Sono riportati un elevato tasso di parti pretermine (20-30%), ritardo di crescita intra-uterina (5-20%) e morte fetale o neonatale⁵. Il rischio di complicanze fetali è maggiore nelle donne sintomatiche (classe funzionale NYHA III-IV)¹.

Gestione clinica. Benché la mortalità materna sia riportata per lo più in casistiche che hanno arruolato donne con malattia reumatica proveniente da paesi in via di sviluppo, la stenosi valvolare mitralica severa costituisce anche nei paesi

occidentali una controindicazione alla gravidanza (Figura 6, Tabella 14)^{1,78}. La valutazione ecocardiografica durante gravidanza non deve basarsi esclusivamente sul gradiente transvalvolare, che non è un parametro affidabile per la valutazione emodinamica della stenosi⁷⁵.

Nella valutazione pre-concezionale si dovrebbe comunicare l'elevato rischio di complicanze materne e fetali nel caso di una gravidanza e la donna andrebbe candidata ad una procedura di correzione della valvulopatia⁷⁸ sia essa interventistica (valvuloplastica percutanea; v. anche Sezione 7.3), che chirurgica a seconda del singolo caso¹.

Nelle donne valutate in gravidanza, se possibile, l'interruzione terapeutica andrebbe discussa e proposta alla paziente (Figura 6). Nel caso la paziente rifiutasse, la gravidanza andrebbe strettamente monitorata (controlli mensili o bimensili in primo e secondo trimestre e settimanali in terzo trimestre; Pannello C)¹. I sintomi di insufficienza cardiaca richiedono l'allettamento e l'inizio di una terapia betabloccante (per ot-

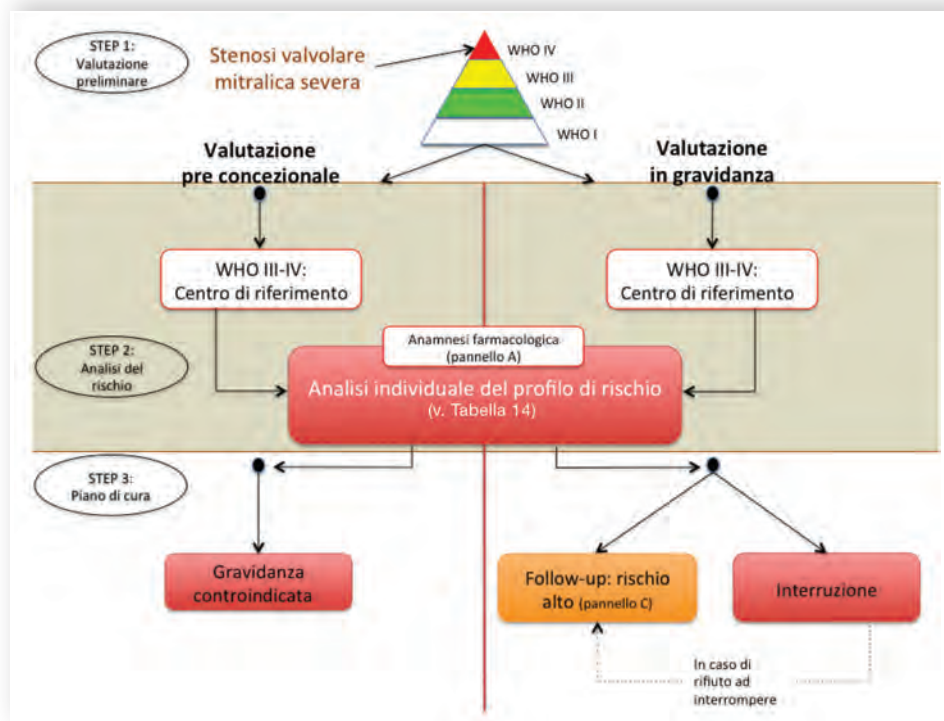
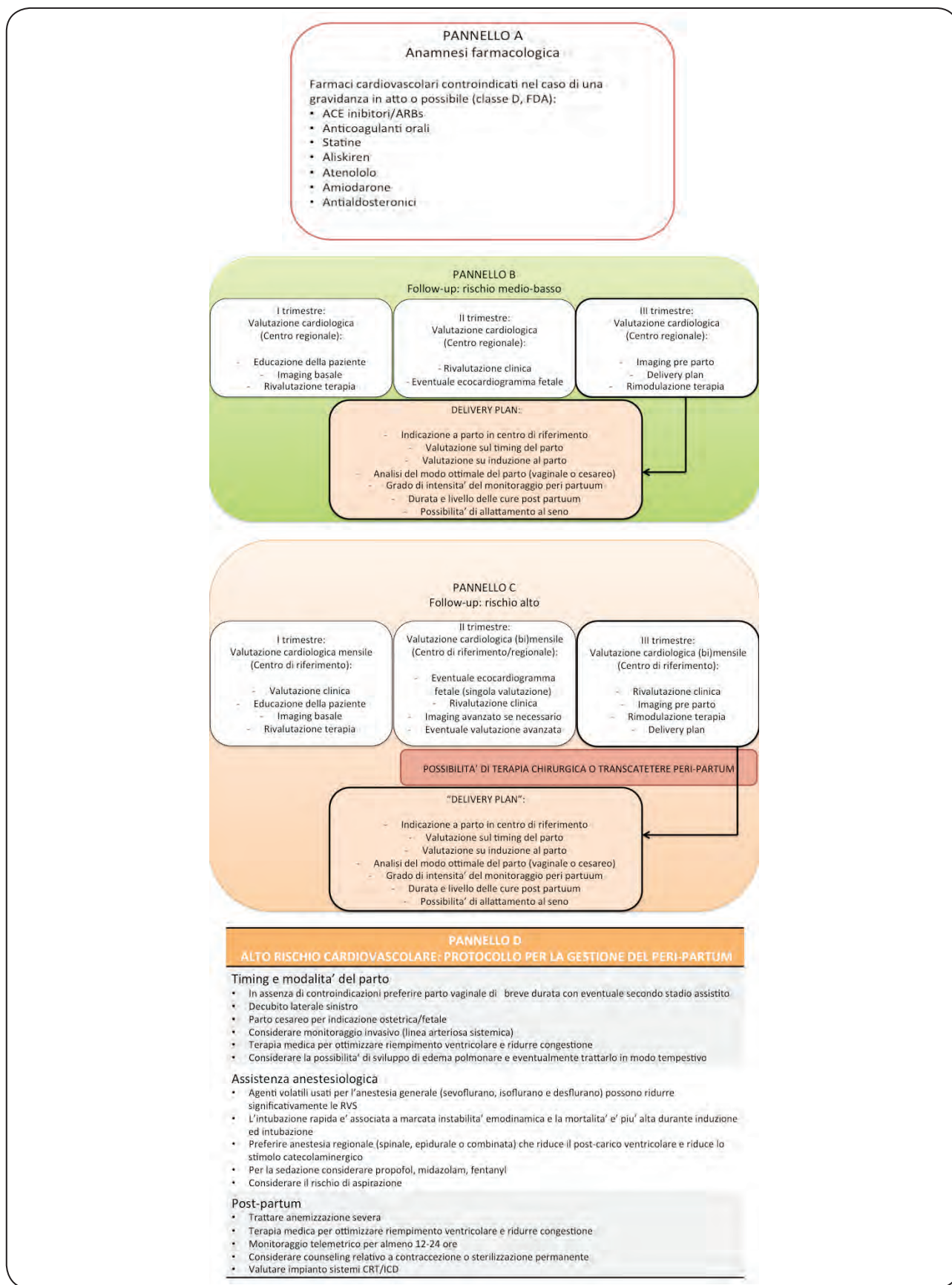


Figura 6. Proposta di flow-chart per la gestione della stenosi valvolare mitralica emodinamicamente severa.



Pannelli A-D. Pannelli integrativi alle Figure 6-15.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; FDA, Food and Drug Administration; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; RVS, resistenze vascolari sistemiche.

Tabella 14. Stenosi valvolare mitralica severa: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– Cateterismo cardiaco
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Classe NYHA III-IV
– Angor da sforzo
– Sincope da sforzo
– Segni di congestione sistemica
– Aritmie ventricolari o atriali complesse (fibrillazione atriale)
– Ipertensione polmonare (pressione polmonare media >25 mmHg)
– Volume atriale >40 ml/m ²
– Terapia anticoagulante orale

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica.

timizzare il tempo di riempimento diastolico) insieme ad una diuresi stimolata da basse dosi di diuretico⁷⁹.

In caso di fibrillazione atriale si deve immediatamente provvedere ad un controllo della frequenza mediante terapia farmacologica (betabloccanti e.v. a breve emivita o verapamil come seconda linea di terapia), per poi procedere ad cardioversione elettrica⁷⁹. Quest'ultima andrà considerata come primo trattamento nelle pazienti con compromissione emodinamica. Le pazienti con stenosi valvolare mitralica, specie se con storia di fibrillazione atriale, severa dilatazione atriale, bassa portata cardiaca, ecocontrasto atriale spontaneo e grave insufficienza cardiaca presentano un elevato rischio di eventi cardioembolici¹. Pertanto occorre considerare l'impiego di una terapia anticoagulante, discutendo in modo chiaro con la paziente i rischi ed i limiti di questa strategia in gravidanza⁷⁸.

Peripartum. Le pazienti asintomatiche (classe NYHA I-II) senza PH sono in grado di tollerare un parto vaginale nella maggior parte dei casi, avendo cura di evitare un travaglio eccessivamente prolungato, utilizzando eventualmente un secondo stadio assistito (Pannello D). Nelle pazienti gravemente sintomatiche o con PH è indicato un parto cesareo¹.

5.2.2 Stenosi valvolare aortica severa (classe WHO III-IV)

Rischio cardiovascolare materno. La grande maggioranza delle pazienti in età fertile con stenosi valvolare aortica presenta una valvola aortica bicuspidale^{1,78}. Sono descritti casi di stenosi sotto- o sopravalvolare ma costituiscono una esigua minoranza dal punto di vista epidemiologico. A differenza di dati storici in cui era segnalato un importante tasso di mortalità e morbilità nelle donne con stenosi valvolare aortica di grado severo (velocità di picco transvalvolare >4 m/s, gradiente medio >40 mmHg)⁷⁸, dati più recenti hanno ridimensionato questo rischio⁸⁰.

In linea teorica la presenza di un gradiente all'efflusso sinistro predispone le pazienti al rischio di un severo aumen-

to del gradiente stesso durante gestazione ma in presenza di una normale funzione sistolica questo non determina un significativo aumento delle pressioni ventricolari di riempimento e non è associato allo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia o bassa portata. La dilatazione aortica, quando presente, può in alcuni casi esporre la paziente al rischio di dilatazione progressiva e dissezione aortica (v. Sezione 5.2.4). Il rischio materno appare legato all'entità della stenosi e soprattutto alla presenza di sintomi in fase pre-concezionale. Lo sviluppo di insufficienza cardiaca si verifica in circa il 10% delle pazienti, mentre esiste un rischio moderato di aritmie (3-25%)¹.

Rischio ostetrico e fetale. Il rischio ostetrico è significativamente aumentato per incremento dei casi di ipertensione legati a gravidanza (compresa la pre-eclampsia), parto pretermine, ritardo di crescita intrauterina probabilmente secondario ad anomalie di perfusione placentare⁸⁰.

Gestione clinica. Nelle donne gravemente sintomatiche con stenosi severa, la gravidanza viene usualmente sconsigliata, soprattutto se è presente una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro¹.

Nelle donne asintomatiche con stenosi valvolare severa, una valutazione obiettiva della tolleranza allo sforzo, mediante test ergometrico o, se possibile, test cardiopolmonare, fornisce elementi prognostici importanti⁸¹.

L'insorgenza durante sforzo di aritmie, ipotensione, ridotto aumento della frequenza comporta un elevato rischio e quindi la necessità di una valutazione individualizzata presso un Centro di riferimento (Figura 7, Tabella 15).

Nelle pazienti asintomatiche, senza disfunzione ventricolare e buona tolleranza all'esercizio, la gravidanza è in genere ben tollerata e non andrebbe sconsigliata. La donna andrà comunque informata, in sede di counseling, dei potenziali rischi, ostetrici e fetali, associati alla gestazione, compreso il rischio di ricorrenza, specie in caso di valvola aortica bicuspidale. La gestione clinica delle pazienti in gravidanza asintomatiche e senza disfunzione ventricolare prevede un monitoraggio clinico usualmente mensile (Pannello C), mentre nelle donne che divengono sintomatiche o che sviluppano aritmie complesse i controlli saranno più ravvicinati.

Lo sviluppo di segni e sintomi da insufficienza cardiaca durante gravidanza richiede in genere il riposo a letto, cauta terapia betabloccante (da evitare in caso di disfunzione ventricolare sistolica) e terapia diuretica a basse dosi^{1,79}. In caso di tachiaritmie atriali, in particolare fibrillazione atriale, il controllo della frequenza mediante terapia farmacologica in genere è efficace e dovrebbe essere seguito da cardioversione elettrica esterna elettiva con consensuale e successivo monitoraggio fetale. La cardioversione elettrica in urgenza è indicata nei casi con compromissione emodinamica.

Nei rari casi con insufficienza cardiaca refrattaria a terapia medica è possibile candidare la paziente ad una procedura di valvuloplastica percutanea durante gravidanza⁷⁹. Questa viene usualmente riservata a pazienti in secondo trimestre, con anatomia valvolare favorevole (valvole non calcifiche e rigurgito di grado lieve o lieve-moderato) (Figura 7, Tabella 15). In caso tale procedura sia controindicata o tecnicamente non possibile, la sostituzione valvolare diviene un'opzione possibile dopo un cesareo eseguito non appena raggiunta un'adeguata maturità fetale.

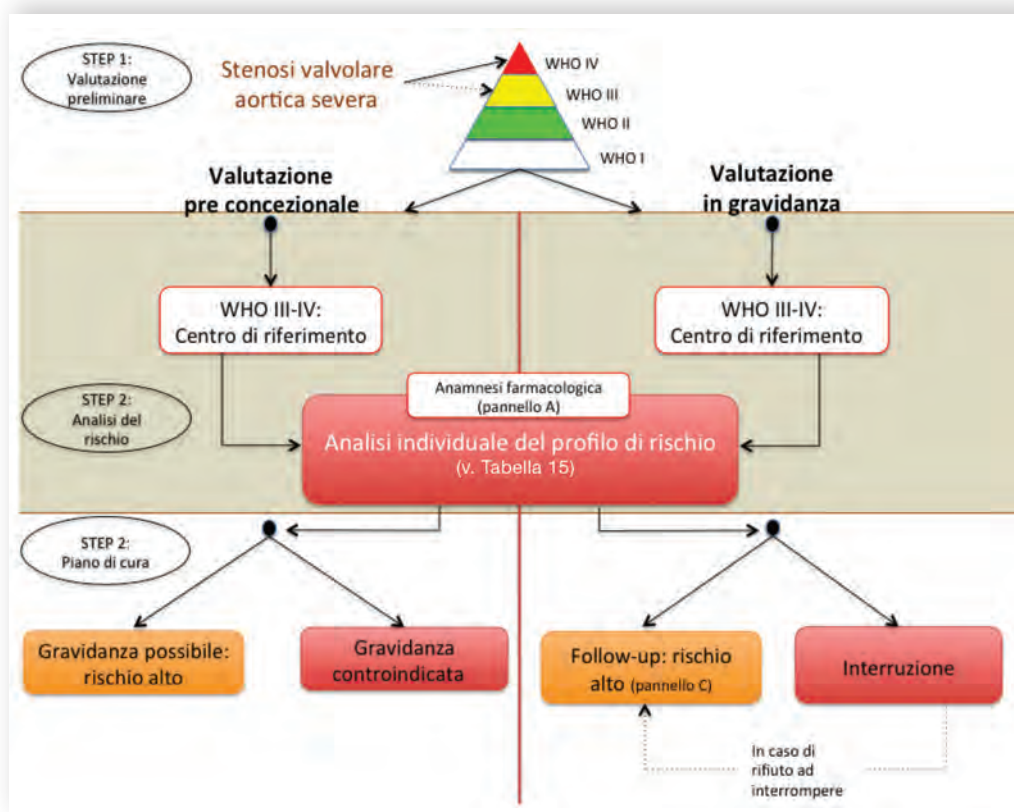


Figura 7. Proposta di flow-chart per la gestione della stenosi valvolare aortica emodinamicamente severa.

Tabella 15. Stenosi valvolare aortica severa: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Classe NYHA III-IV
– Angor da sforzo
– Sincope da sforzo
– Segni di congestione sistemica
– Terzo tono
– Ipotensione o aritmie da sforzo (valutazione pre-concezionale)
– Ridotta tolleranza all’esercizio (valutazione pre-concezionale)
– Sincope da sforzo
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Iperensione polmonare (pressione polmonare media >25 mmHg)
– FEVS <50%
– Aorta ascendente >50 mm, 27 mm/m ² (valvola aortica bicuspid)
– Terapia anticoagulante orale

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

Peripartum. Il parto per via vaginale è consigliato nella maggior parte delle pazienti, utilizzando un approccio adeguato ad un elevato profilo di rischio (Pannello D). Il parto cesareo viene riservato a pazienti severamente sintomatiche, o pazienti con severa compromissione sistolica del ventricolo sinistro o dilatazione aortica^{1,79}. È sconsigliato l’uso di strategie anestesologiche che determinino una marcata riduzione delle resistenze vascolari periferiche. L’allattamento al seno è possibile nella maggior parte delle pazienti con l’esclusione delle donne con grave insufficienza cardiaca e severi sintomi *post-partum*.

5.2.3 Stenosi valvolare polmonare severa (classe WHO II-III)

Rischio cardiovascolare materno. La stenosi valvolare polmonare è in genere ben tollerata durante la gravidanza anche se stenosi molto severe, se associate a disfunzione e dilatazione severa del ventricolo destro, possono essere associate allo sviluppo di aritmie e insufficienza cardiaca congestizia^{1,79,82}.

In caso di stenosi valvolare polmonare di grado severo (velocità di picco transvalvolare >4 m/s, gradiente di picco istantaneo >64 mmHg)⁷⁸ la presenza di sintomi, alla valutazione pre-concezionale, identifica in genere un gruppo di donne a rischio di peggioramento della classe funzionale durante la gravidanza. Il rischio aritmico è proporzionale al grado della stenosi, alla compromissione funzionale del ventricolo, alla presenza di rigurgito della valvola tricuspide e al grado di dilatazione dell’atrio destro¹.

Rischio ostetrico e fetale. Il rischio ostetrico e fetale è legato prevalentemente allo sviluppo di ipertensione arteriosa

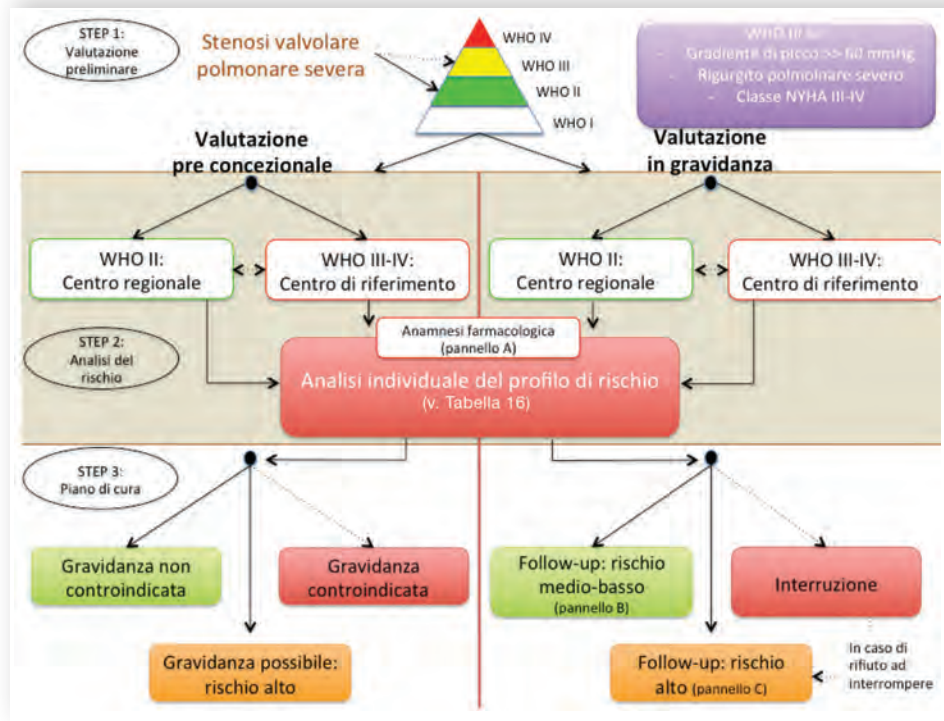


Figura 8. Proposta di flow-chart per la gestione della stenosi valvolare polmonare emodinamicamente severa.

systemica secondaria a gravidanza (inclusa la pre-eclampsia) e al rischio di ricorrenza di CC fetale¹.

Gestione clinica. Nelle donne asintomatiche la gravidanza non è controindicata e necessita di una valutazione seriata⁸² (Figura 8, Tabella 16, Pannello B). In caso di sviluppo di sintomi i controlli andranno ravvicinati (Pannello C). Nelle donne che sviluppassero sintomi severi di insufficienza cardiaca nonostante terapia medica (riposo a letto, terapia diuretica), l'uso della valvuloplastica percutanea in gestazione è l'approccio consigliato.

Nelle donne severamente sintomatiche alla valutazione pre-concezionale è consigliabile porre indicazione alla valvuloplastica percutanea prima di intraprendere una gravidanza¹ (Figura 8).

Peripartum. Le donne asintomatiche possono partorire per via vaginale. La presenza di sintomi (classe NYHA III-IV) può identificare un gruppo di donne in cui considerare il parto cesareo.

5.2.4 Patologia aortica (classe WHO III-IV)

L'associazione tra gravidanza e dissezione aortica è testimoniata dal fatto che oltre la metà delle dissezioni aortiche in donne con meno di 40 anni di età si verifica in gravidanza⁸³.

Le modificazioni fisiologiche indotte da gravidanza determinano un incremento dello stress della parete aortica, in parte attraverso l'aumento della volemia ematica, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa differenziale, in parte per un potenziale rimodellamento ultrastrutturale del tessuto connettivo con un possibile (ed ancora discusso) indebolimento della parete aortica stessa⁸⁴.

La dissezione o la rottura della parete avviene con una incidenza maggiore nel terzo trimestre e nel *peripartum*. La

Tabella 16. Stenosi valvolare polmonare severa: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Classe NYHA III-IV
– Saturazione emoglobinica <90%
– Angor da sforzo
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Gradiente all'efflusso >64 mmHg
– Rigurgito tricuspide di grado severo
– Disfunzione sistolica del ventricolo destro
– Severa dilatazione del ventricolo destro

ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

valutazione pre-concezionale assume in questi casi un ruolo fondamentale ed ha lo scopo di identificare le donne a rischio di dilatazione aortica progressiva e dissezione prima della gestazione in modo da poterle eventualmente candidare ad una chirurgia sostitutiva profilattica o (in casi rari) controindicare la gravidanza^{84,85}.

Nei casi in cui una donna con rischio elevato di dissezione aortica giunga all'osservazione già in gravidanza, le opzioni

terapeutiche includono l'interruzione terapeutica o, in alternativa, uno stretto monitoraggio mediante imaging cardiovascolare seriato associato alla valutazione clinica complessiva che dovrà coniugare il rischio materno di un intervento profilattico sostitutivo con il rischio fetale. Questi casi necessitano senz'altro di valutazione in Centri di riferimento con esperienza nella gestione della patologia aortica e che dispongano di un team multidisciplinare comprensivo di cardiocirurghi, cardiologi, radiologi interventisti, anestesisti e unità materno-fetali di terzo livello (Figura 9, Tabella 17, Pannello C). Si dovrà tenere conto del rischio effettivo di dissezione, dell'età gestazionale e della vitalità fetale per valutare l'opzione di far proseguire la gravidanza fino ad un grado sufficiente di maturità fetale (28 settimane), per procedere poi ad un cesareo elettivo ed a una contestuale correzione chirurgica⁸⁶.

L'opzione chirurgica, con o senza cesareo contestuale, diviene inevitabile nei casi di dissezione acuta, specie se di tipo A. In questi casi la mortalità materno-fetale è elevata⁸⁷.

Dal punto di vista epidemiologico, la maggioranza delle donne in età fertile con patologia dilatativa aortica presenta una delle seguenti condizioni: malattia sistemica del connettivo (sindrome di Marfan, sindrome di Loeys-Dietz, sindrome di Ehlers-Danlos tipo IV), valvola aortica bicuspid, sindrome di Turner o una sindrome aortica familiare. In alcuni casi la dilatazione aortica può essere associata ad una CC corretta (tetralogia di Fallot con o senza atresia polmonare, truncus arteriosus, anastomosi cavo-polmonare totale per cuore funzionalmente univentricolare, trasposizione delle grandi arterie [TGA])⁴⁷. Solo in casi rari la dilatazione aortica è isolata.

In tutti i casi in cui in una donna in gravidanza vi sia un fondato sospetto di dissezione aortica la tempestività nell'eseguire la diagnosi giustifica l'uso di una metodica di imaging mediante radiazioni ionizzanti (tomografia computerizzata)⁸⁴.

Tabella 17. Dilatazione aortica significativa: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– TC
– RMC
“Red flag” per alto rischio
– Storia familiare di dissezione aortica (specie se in familiari giovani e con aorta <50 mm)
– Storia di dissezione aortica
– Storia di chirurgia/procedura transcateretere aortica toracica e/o addominale
– Rapida progressione della dilatazione aortica (>5 mm/anno)
– Valvulopatia aortica o mitralica di grado severo
– Storia di ipertensione arteriosa sistemica associata a gravidanza
– Malattie sistemiche del tessuto connettivo o sindromi aortiche familiari (sindrome di Marfan, di Ehlers-Danlos tipo IV, di Loeys-Dietz, mutazioni gene SMAD3, TGFBR2, MYH11, ACTA2)
– Valvola aortica bicuspid
– Sindrome di Turner

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

5.2.4.1 SINDROME DI MARFAN

Rischio cardiovascolare materno. La sindrome di Marfan è una malattia autosomica dominante del tessuto connettivo legata usualmente a mutazione del gene della fibrillina⁸⁸. La malattia si caratterizza clinicamente per la presenza di coin-

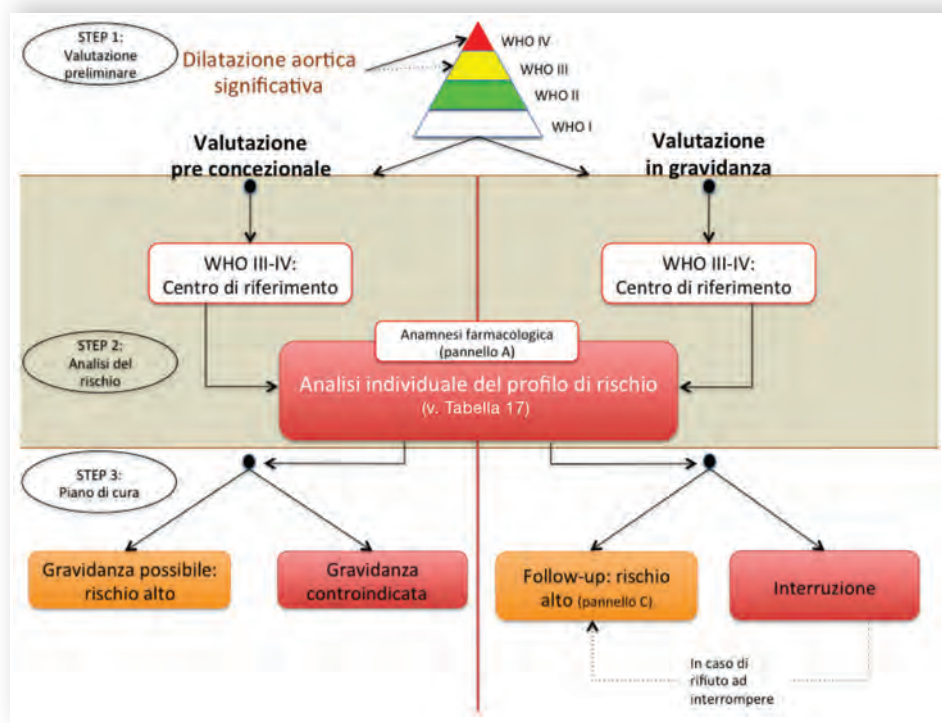


Figura 9. Proposta di flow-chart per la gestione della dilatazione aortica significativa.

volgimento multisistemico oculare, muscolare-scheletrico e cardiovascolare. La dilatazione progressiva aortica e il rischio di dissezione aortica costituiscono una complicanza cardiovascolare causa di mortalità precoce⁸⁹.

La gravidanza nelle donne con sindrome di Marfan si associa ad un rischio di dissezione aortica maggiore rispetto alla popolazione generale (~2%) che appare particolarmente elevato nelle donne senza diagnosi di malattia in fase pre-concezionale, nelle donne con dilatazione aortica significativa o con rapida progressione della dilatazione^{90,91}. Inoltre in queste pazienti esiste la possibilità (non confermata da tutti gli studi) che la gravidanza determini un incremento del rischio futuro di complicanze cardiovascolari come necessità di chirurgia profilattica aortica e dissezione aortica^{92,93}.

In queste pazienti esiste anche il rischio di una patologia valvolare mitralica con prolasso e rigurgito che può determinare sintomi da insufficienza cardiaca, dilatazione ventricolare e aritmie (atriali o ventricolari), in particolar modo in quelle pazienti con rigurgito severo in fase pre-concezionale¹.

Rischio ostetrico e fetale. Esiste un incremento del rischio di parto pretermine, di basso peso fetale e ritardo di crescita intrauterina⁹⁰. La paziente dovrebbe essere informata sulla possibilità di ricorrenza nella prole, ed in particolar modo di forme potenzialmente anche più aggressive, poiché la malattia presenta notevole eterogeneità fenotipica e penetranza incompleta.

Gestione clinica. La valutazione pre-concezionale deve rilevare tutti gli elementi che determinino un incremento significativo del rischio materno, inclusi storia di dissezione, storia di chirurgia aortica profilattica (per il rischio di dissezione distalmente alla protesi vascolare), storia familiare di dissezione aortica e rapida progressione della dilatazione aortica (>5 mm/anno) (Figura 9, Tabella 17)^{1,84,94}. Benché non esista un diametro aortico con rischio nullo di dissezione, dati recenti dimostrano che il rischio è sufficientemente basso se il diametro della radice aortica è <45 mm^{1,93} (Tabella 18; Pannello C).

La valutazione pre-concezionale dovrebbe includere uno studio di imaging di tutta l'aorta (tomografia computerizzata o angiografia mediante risonanza magnetica). L'imaging mediante ecocardiografia transesofagea presenta difficoltà logistiche nelle donne in gravidanza. Il clinico deve essere consapevole delle differenze metodologiche che intercorrono tra misurazione ecografica e misurazione mediante altre metodiche; inoltre appare di grande importanza, se possibile, che il clinico rivaluti personalmente tutti gli esami della paziente per poter apprezzare un'eventuale modificazione dei diame-

tri aortici nel tempo. Nelle pazienti con superficie corporea significativamente differente dalla popolazione normale può essere utile considerare modalità di indicizzazione dei dati assoluti⁸⁴.

In donne con radice aortica di diametro <45 mm, senza storia familiare di dissezione aortica, senza valvulopatia aortica associata e senza dilatazione progressiva della radice aortica o dell'aorta ascendente, in genere la gravidanza è considerata possibile^{1,84} (Figura 9, Tabella 17, Pannello C). Nei casi in cui la radice aortica sia particolarmente dilatata invece la gravidanza è generalmente sconsigliata; una possibile strategia consiste nella chirurgia aortica sostitutiva profilattica, possibilmente con un approccio "valve sparing", cioè di conservazione della valvola nativa, in modo da limitare la necessità di terapia anticoagulante e ridurre il rischio di reintervento a distanza⁹⁵.

La presenza di una severa insufficienza aortica o la rapida dilatazione della radice aortica (>5 mm/anno) sono in genere considerate indicazione a chirurgia sostitutiva profilattica.

La presenza di una severa storia familiare di dissezione aortica specie se in più familiari di primo grado, anche se con radice aortica non particolarmente dilatata (<50 mm), e precedenti interventi sostitutivi sull'aorta espongono la paziente ad un rischio maggiore durante gravidanza^{1,84}. In questi casi è opportuna una valutazione individuale con un dettagliato colloquio pre-concezionale, affinché la donna e la coppia siano condotti ad una scelta il più possibile informata (Figura 9, Tabella 17).

Il follow-up durante la gestazione deve includere una valutazione seriata mediante imaging cardiovascolare (usuale ecocardiografico) del cuore in toto, ed in particolare della radice e della valvola aortica, nonché della valvola mitrale. Si raccomanda una valutazione ogni 6-8 settimane, che potrà però divenire mensile o bimensile nei casi con dilatazione della radice aortica. Nelle donne che dovessero presentare dilatazione progressiva durante gravidanza, benché i dati siano limitati, esiste un concreto rischio di dissezione aortica durante la fine della gestazione o nel *peripartum*. Pertanto queste pazienti devono essere valutate in Centri di riferimento con lo scopo di decidere se interrompere la gravidanza, candidarle a chirurgia sostitutiva profilattica durante la gestazione (seppure con rischi materni e fetali non bassi) o procedere con la gravidanza fino ad un'età gestazionale di sicurezza per il feto (per poi eseguire la sostituzione aortica profilattica immediatamente dopo un parto cesareo elettivo)^{84,95}.

È ovviamente di fondamentale importanza uno stretto controllo della pressione arteriosa durante la gestazione. Se la paziente è in terapia betabloccante questa va mantenuta ed è ragionevole iniziarla laddove non fosse stata iniziata

Tabella 18. Sinossi delle indicazioni a chirurgia aortica sostitutiva profilattica pre-concezionale e parto cesareo nelle malattie sistemiche del connettivo/sindromi aortiche familiari, valvola aortica bicuspidale, sindrome di Turner.

Sindrome	Chirurgia profilattica pre-concezionale	Parto cesareo
Marfan	>45 mm	>40 mm
Loeys-Dietz	>42 mm	Sempre
Sindromi aortiche familiari	>40-45 mm (in base alle caratteristiche individuali)	Sempre
Valvola aortica bicuspidale	>50 mm, 27 mm/m ²	>45 mm
Turner	>25 mm/m ²	>25 mm/m ²

I valori si riferiscono al diametro della radice aortica misurato mediante metodica ecografica ("inner edge-to-inner edge").

prima della gravidanza^{1,84,94}. Invece nelle pazienti in terapia con antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) o ACE-inibitori, questi vanno sospesi per il rischio di effetti teratogeni (Pannello A) e sostituiti con betabloccanti. L'esperienza più consolidata riguardo ai betabloccanti in gravidanza si ha con il metoprololo o il labetalolo, mentre l'atenololo è stato associato a ritardo di crescita fetale intra-uterina e dunque è in genere sconsigliato^{96,97} (Pannello A).

Peripartum. Nelle donne con un basso profilo di rischio e radice aortica non dilatata (diametro <40 mm) è possibile un parto per via vaginale, eventualmente con un secondo stadio assistito per ridurre al minimo la fase di spinta attiva. L'uso dell'anestesia epidurale è in teoria consigliato per ridurre l'incremento della pressione arteriosa durante la fase attiva del travaglio; tuttavia è opportuno che ad eseguirla sia personale dedicato ed esperto, e non va dimenticato che esiste un rischio di compresenza di patologia della dura madre (ectasia durale), che va preventivamente esclusa con valutazioni *ad hoc*.

Nei casi con aorta dilatata (diametro >40 mm), è consigliabile optare per un cesareo in modo da ridurre al minimo lo stress parietale a livello aortico. In tutti i casi è utile continuare la terapia betabloccante anche nella fase di travaglio e nel *post-partum* per limitare le oscillazioni dei valori di pressione arteriosa e attenuare gli effetti avversi della stimolazione catecolaminergica. L'allattamento al seno in genere è consentito, anche se il neonato andrà monitorato per escludere la possibilità di effetti avversi legati alla terapia betabloccante materna⁹⁶.

5.2.4.2 SINDROME DI LOEYS-DIETZ

La sindrome di Loeys-Dietz è una malattia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di dilatazione e tortuosità arteriosa con aneurismi, ipertelorismo e uvula bifida o con base ampia, associata usualmente a mutazioni dei geni che codificano per il recettore tipo I o II del "transforming growth factor"⁹⁸. Benché possa presentare elementi clinici che la pongono in diagnosi differenziale con altre sindromi aortiche su base genetica, presenta caratteristiche cliniche distintive, compresa la tendenza a dissezione aortica o arteriosa con diametri vascolari inferiori a quanto avviene ad esempio nella sindrome di Marfan, o addirittura con diametro vascolare normale⁹⁹.

I dati relativi alla valutazione pre-concezionale e alla gestione durante gravidanza delle donne affette dalla sindrome di Loeys-Dietz sono a tutt'oggi aneddotici. Si ritiene che in queste pazienti il rischio di dissezione sia piuttosto elevato anche per diametri solo lievemente aumentati. Pertanto si dovrebbe discutere con la paziente del rischio associato alla gravidanza, includendo anche l'assenza di dati consolidati su cui basare le stime di rischio relativamente all'eventuale intervento di sostituzione aortica profilattica e alla possibile ricorrenza della patologia nel feto.

Molte delle considerazioni già fatte per la sindrome di Marfan rimangono valide anche per la sindrome di Loeys-Dietz. La chirurgia aortica profilattica viene usualmente raccomandata per dilatazioni aortiche lievi (diametro della radice aortica >40 mm) e pertanto è ragionevole sconsigliare la gravidanza a questo tipo di pazienti (Tabella 18). Il rischio si accresce inoltre nei casi con severa storia familiare di dissezione aortica, valvulopatia aortica e dilatazione progressiva dell'aorta. In que-

sta malattia esiste un rischio di dissezione arteriosa in distretti vascolari più distali e dunque è importante dare una particolare rilevanza a fenomeni clinici quali la presenza di masse pulsanti, dolore addominale, cefalea intensa o sindromi acute cerebrovascolari⁸⁴. In queste pazienti la scelta più opportuna per il parto è quella del taglio cesareo.

5.2.4.3 SINDROME DI EHLERS-DANLOS TIPO IV

La sindrome di Ehlers-Danlos è una rara malattia del connettivo legata ad una anomalia della sintesi del collagene che colpisce in modo sistemico cute, legamenti, articolazioni, vasi ematici ed organi¹⁰⁰.

Sulla base delle manifestazioni cliniche, delle alterazioni biochimiche e delle modalità di trasmissione ereditaria la sindrome è stata suddivisa in nove sottotipi: fra questi, il tipo IV (vascolare) si caratterizza per un'elevata propensione a dissezione aortica e arteriosa, anche con diametri vascolari normali. Questa malattia presenta una marcata fragilità tissutale ed è stata associata a rottura uterina spontanea durante gravidanza¹⁰¹. Inoltre la particolare fragilità tissutale rende estremamente difficoltosa sia la chirurgia aortica sostitutiva che la riparazione in emergenza in caso di dissezione aortica. Pertanto la gravidanza è usualmente sconsigliata anche in donne con diametro aortico normale.

Qualora la donna giungesse all'osservazione già in gravidanza, andrebbe in prima istanza proposta l'interruzione della gravidanza stessa; in caso di rifiuto il follow-up dovrà essere ravvicinato per l'alto rischio di complicanze (Figura 9, Pannello C). In particolare è di estrema importanza il controllo pressorio e a questo scopo il celioprololo è farmaco di scelta, sulla base dei dati di cui si dispone in pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos al di fuori della gravidanza¹⁰². Poiché come già detto vi è un elevato rischio di rottura uterina, va senz'altro programmato un parto cesareo elettivo in tutte le pazienti.

5.2.4.4 VALVOLA AORTICA BICUSPIDE

La dilatazione aortica associata a valvola aortica bicuspidè può coinvolgere l'anulus valvolare aortico, la radice aortica e il tratto prossimale dell'aorta ascendente. Le alterazioni sono più frequenti e pronunciate in pazienti con coesistente valvulopatia aortica ed ipertensione arteriosa sistemica³². La prevalenza di dissezione aortica nei pazienti con valvola aortica bicuspidè varia in base alle coorti studiate. Dati storici ottenuti combinando differenti popolazioni riportavano una percentuale intorno al 4%; dati più recenti hanno ridimensionato questo rischio, che rimane comunque più alto di quello della popolazione generale¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Benché non vi siano dati sul rischio di gravidanza in queste pazienti, in assenza di una valvulopatia aortica associata si ritiene che la gravidanza sia possibile fino ad un diametro della radice aortica di 50 mm, al di sopra del quale l'intervento profilattico andrebbe proposto in fase pre-concezionale¹ (Figura 9, Tabella 18).

5.2.4.5 SINDROME DI TURNER

Le pazienti con sindrome di Turner presentano in genere complessi problemi di infertilità, anche se sempre più spesso sono riportate gravidanze ottenute sia mediante tecniche di riproduzione assistita sia mediante concepimento naturale nelle pazienti con mosaicismi¹⁰⁶.

La sindrome di Turner è associata ad un rischio di dissezione aortica che appare essere circa 6 volte più alto di quello della popolazione generale¹⁰⁷. Questo rischio appare inoltre più alto in pazienti con valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica associata (corretta o non) ed ipertensione arteriosa sistemica¹⁰⁸.

Le caratteristiche antropometriche di queste pazienti rendono complesso applicare i valori assoluti di radice aortica nella stratificazione del rischio di dissezione aortica, e pertanto vengono consigliati sistemi di indicizzazione per individualizzare le misure ottenute. Sulla base di queste considerazioni, appare ragionevole sconsigliare la gravidanza in pazienti con diametro della radice aortica > 25 mm/m², in particolar modo se associato a valvola aortica bicuspidale e coartazione aortica (Figura 9, Tabella 18). In questi casi la chirurgia profilattica pre-concezionale andrebbe offerta come strategia per ridurre il rischio. Nelle pazienti con coartazione aortica (corretta o non) esiste un rischio più alto di ipertensione associata a gravidanza, compresa la pre-eclampsia che necessita di un trattamento efficace e tempestivo.

5.2.4.6 SINDROME AORTICA FAMILIARE

Esistono dati crescenti sull'esistenza di famiglie con rischio di dissezione aortica ricorrente in diversi membri. A queste sindromi aortiche familiari sono state associate diverse mutazioni genetiche (SMAD3, TGFBR2, MYH11, ACTA2); in alcuni casi esistono delle caratteristiche cliniche extracardiache che sono in parziale sovrapposizione con malattie del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan o la sindrome di Loeys-Dietz⁸⁴. È molto complesso sintetizzare delle raccomandazioni relative al rischio di gravidanza in questi casi, per l'assenza di dati specifici, l'estrema eterogeneità genetica e clinica, la presenza di pochi casi in letteratura. In via prudenziale, le donne con storia familiare di dissezione aortica molto aggressiva (casi multipli in soggetti giovani con radice aortica normale) dovrebbero essere informate della presenza di un sostanziale rischio e della difficoltà di quantificarlo in modo accurato e probabilmente andrebbero scoraggiate dall'intraprendere una gravidanza. La chirurgia profilattica può essere offerta alle pazienti con aorta dilatata anche in modo lieve (Figura 9, Tabella 18). Il monitoraggio durante gravidanza dovrebbe comunque essere affidato a Centri di riferimento con unità multidisciplinari. Anche in questi casi è fondamentale mantenere un rigido controllo della pressione arteriosa, mediante terapia betabloccante, e considerare un parto cesareo da eseguirsi in un Centro con pronta disponibilità di un cardiocirurgo e di un team anestesiológico esperto¹.

5.2.4.7 DILATAZIONE AORTICA ASSOCIATA A CARDIOPATIE CONGENITE OPERATE

La dilatazione della radice aortica e del tratto ascendente dell'aorta toracica è presente in numerosi adulti dopo correzione chirurgica di cardiopatie con shunt intracardiaco destro-sinistro e incremento del flusso aortico precedente la correzione (tetralogia di Fallot con e senza atresia polmonare, truncus arteriosus persistente, cuore funzionalmente univentricolare) e dopo procedura di switch arterioso per TGA¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Al momento i casi di dissezione aortica sono aneddotici e il rischio sembra essere significativamente più basso rispetto ad altre condizioni associate a dilatazione aortica (come le malattie del tessuto connettivo). La gravidanza presenta quindi un rischio basso se non per dilatazioni molto severe e

non dovrebbe essere controindicata sulla base esclusivamente della dilatazione aortica.

5.2.4.8 DILATAZIONE AORTICA ISOLATA

In rari casi la dilatazione aortica non è associata a nessun'altra anomalia ed appare isolata. In questi casi appare essenziale escludere la presenza di una storia familiare di dissezione o morte improvvisa inspiegata, soprattutto in familiari di primo grado e giovani, nonché di ipertensione arteriosa sistemica severa (che andrebbe nel caso indagata per escludere forme secondarie). Di fronte ad una dilatazione aortica isolata il rischio di dissezione appare più elevato per dilatazioni di grado severo (diametro della radice aortica >55 mm) e in quel caso è ragionevole candidare la paziente a chirurgia sostitutiva profilattica⁸⁴. Per dilatazioni di grado inferiore, il rischio è verosimilmente contenuto, anche se è sempre opportuna una valutazione individuale che tenga conto della presenza di valvulopatia aortica, della progressione della dilatazione nel tempo e di uno studio completo dell'aorta. Andranno comunque previsti il controllo pressorio durante gravidanza (eventualmente con terapia betabloccante) e dei diametri aortici. Dilatazioni rapide durante la gravidanza conferiscono un rischio elevato di dissezione nel terzo trimestre e nel *peripartum* e la paziente andrà subito inviata ad un Centro di riferimento dove sarà considerata la migliore opzione fra interruzione della gravidanza, chirurgia profilattica durante gestazione o parto cesareo con successivo intervento chirurgico sull'aorta. In tutti questi casi lo studio dei familiari di primo grado può consentire di individuare forme familiari non ancora identificate.

5.2.5 Coartazione aortica (classe WHO II-III)

Rischio cardiovascolare materno. La gravidanza è usualmente ben tollerata nelle donne con coartazione aortica corretta senza lesioni residue⁵. Esistono dati che indicano che in queste pazienti vi è un più alto il rischio di ipertensione associata a gravidanza, inclusa la pre-eclampsia¹¹². Tale rischio appare più severo nelle donne con riduzione significativa del diametro aortico anche in assenza di re-coartazione¹¹³.

Nelle pazienti con significativa re-coartazione o nelle donne con coartazione non corretta esiste viceversa un rischio elevato di ipoperfusione placentare con possibile ritardo di crescita intra-uterina e mortalità fetale¹. Inoltre in queste pazienti è più elevato il rischio di dissezione aortica o emorragia intracranica, specie nel terzo trimestre o nel *peripartum*. La presenza di dilatazione aortica e di valvulopatia aortica bicuspidale è in grado di aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari associate a gravidanza⁸⁴.

Rischio ostetrico e fetale. Nei feti di donne con coartazione aortica è riportato un certo tasso di ricorrenza di CC con ostruzione all'efflusso sinistro (compresa la sindrome del cuore sinistro ipoplasico). I disordini ipertensivi associati a gravidanza sono più frequenti rispetto alla popolazione di donne gravide senza coartazione, così come il rischio di aborto spontaneo o di morte fetale intrauterina¹¹².

Gestione clinica. Nelle donne con coartazione corretta senza reliquati, il rischio associato a gravidanza appare basso (Figura 10, Tabella 19, Pannello B). È necessario eseguire una valutazione mediante imaging avanzato non solo della regione sede di correzione chirurgica o percutanea ma dell'intera aorta (se non eseguito recentemente) in fase pre-concezionale

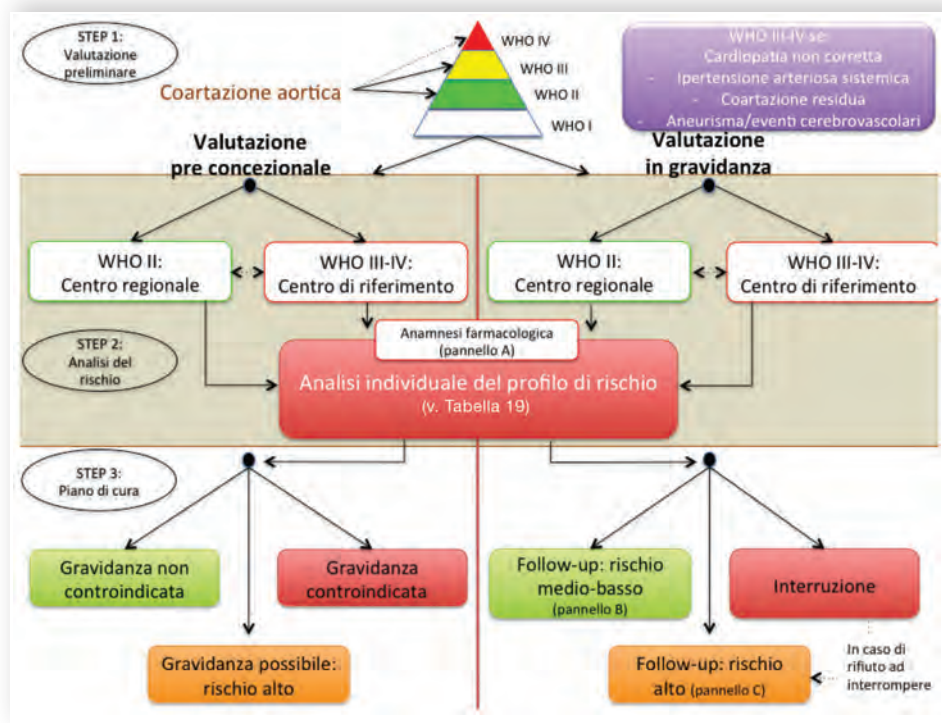


Figura 10. Proposta di flow-chart per la gestione della coartazione aortica.

le. Un attento monitoraggio dei valori di pressione arteriosa durante la gravidanza è fondamentale. Nelle donne con significativa re-coartazione o coartazione non corretta la gravidanza andrebbe procrastinata e subordinata alla correzione

Tabella 19. Coartazione aortica: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
- Esame obiettivo
- ECG
- ETT
- Test da sforzo
- Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
- ETE
- TC
- RMC
- Cateterismo cardiaco
- Test cardiopolmonare
"Red flag" per alto rischio
- Cardiopatía non corretta
- Storia di eventi cerebrovascolari
- Classe NYHA III-IV
- Segni di congestione sistemica
- Terzo tono
- Sincope da sforzo
- Angor da sforzo
- Aritmie ventricolari o atriali complesse
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Aorta ascendente >50 mm, 27 mm/m ²

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

della lesione¹ (Figura 10). In donne gravide in cui si riscontri la presenza di coartazione nativa o di significativa re-coartazione esiste la possibilità di un trattamento percutaneo, da considerare usualmente nel secondo trimestre. Queste procedure sono tuttavia gravate da un rischio di dissezione iatrogena maggiore di quello riscontrato nelle procedure eseguite in pazienti non gravide e dovrebbero essere quindi riservate a quei casi con ipertensione arteriosa materna severa refrattaria a terapia medica ottimizzata o con documentazione di compromissione fetale.

Peripartum. Il parto vaginale è in genere consigliato in tutti i casi (a meno di controindicazioni fetali o ostetriche)¹. L'uso dell'anestesia epidurale è consigliato soprattutto nelle pazienti con ipertensione arteriosa sistemica. Il parto cesareo per indicazione cardiovascolare è riservato di solito ai casi con severa dilatazione aortica o con ipertensione arteriosa non controllata.

5.2.6 Anomalia di Ebstein della valvola tricuspide (classe WHO II-III)

Rischio cardiovascolare materno. I dati relativi al rischio cardiovascolare nelle donne con anomalia di Ebstein della valvola tricuspide durante gravidanza sono esigui^{50,58}.

La presenza di un severo rigurgito della valvola tricuspide, associato ad un'estesa atrializzazione ventricolare rende queste pazienti a rischio di insufficienza cardiaca congestizia con marcato incremento delle pressioni venose centrali, turgore giugulare, distensione addominale ed edemi periferici¹¹⁴. Inoltre, la presenza frequente di vie accessorie atrioventricolari e la presenza di alterazioni miocardiche diffuse comporta un rischio di aritmie atriali e ventricolari che possono essere esacerbate dal carico emodinamico imposto dalla gestazio-

ne⁵. Molto frequentemente questa patologia si associa a difetto interatriale tipo ostium secundum, che può favorire uno shunt destro-sinistro a livello atriale e conseguente desaturazione sistemica, specie in quelle pazienti con elevate pressioni di riempimento atriale¹⁵.

Nelle forme associate a cardiomiopatia del ventricolo sinistro (tipo "ventricolo sinistro non compatto" [VSNC]) esiste la possibilità della coesistenza di disfunzione sistolica ed insufficienza valvolare mitralica.

Rischio ostetrico e fetale. Esistono dati relativi ad un rischio moderato di parto pretermine, basso peso alla nascita, ridotta crescita intra-uterina e morte fetale, specie nelle pazienti con importante desaturazione sistemica^{1,58}.

Gestione clinica. Nelle donne asintomatiche o paucisintomatiche (classe NYHA I-II) senza storia di aritmie atriali o ventricolari, normale saturazione emoglobinica e rigurgito valvolare di grado non severo, la gravidanza è usualmente non complicata e presenta un rischio medio-basso (Figura 11, Tabella 20, Pannello B)¹¹⁶. Per queste donne la gravidanza non è controindicata e un follow-up cardiologico regolare dovrebbe essere sufficiente a garantire una gestazione non complicata.

Nei casi di donne con importante desaturazione, ampio DIA ed una limitata atrializzazione ventricolare, con rigurgito tricuspide non severo, dopo un'attenta valutazione in un Centro di riferimento, è possibile procedere alla chiusura pre-concezionale (percutanea o chirurgica) del difetto interatriale per migliorare il livello di saturazione e ridurre il rischio di complicanze fetali ed ostetriche in caso di una gravidanza. Benché possibile e riportato, la chiusura del DIA durante una

Tabella 20. Anomalia di Ebstein: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– TC
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Studio elettrofisiologico
– Test cardiopolmonare
"Red flag" per alto rischio
– Classe NYHA III-IV
– Segni di congestione sistemica
– Terzo tono
– Sincope da sforzo
– Saturazione emoglobinica <90%
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Rigurgito valvolare tricuspide di grado severo
– Stenosi valvolare tricuspide di grado severo
– Severa dilatazione del ventricolo destro (anatomico e funzionale)
– Severa disfunzione sistolica del ventricolo destro (anatomico e funzionale)
– Terapia anticoagulante orale

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

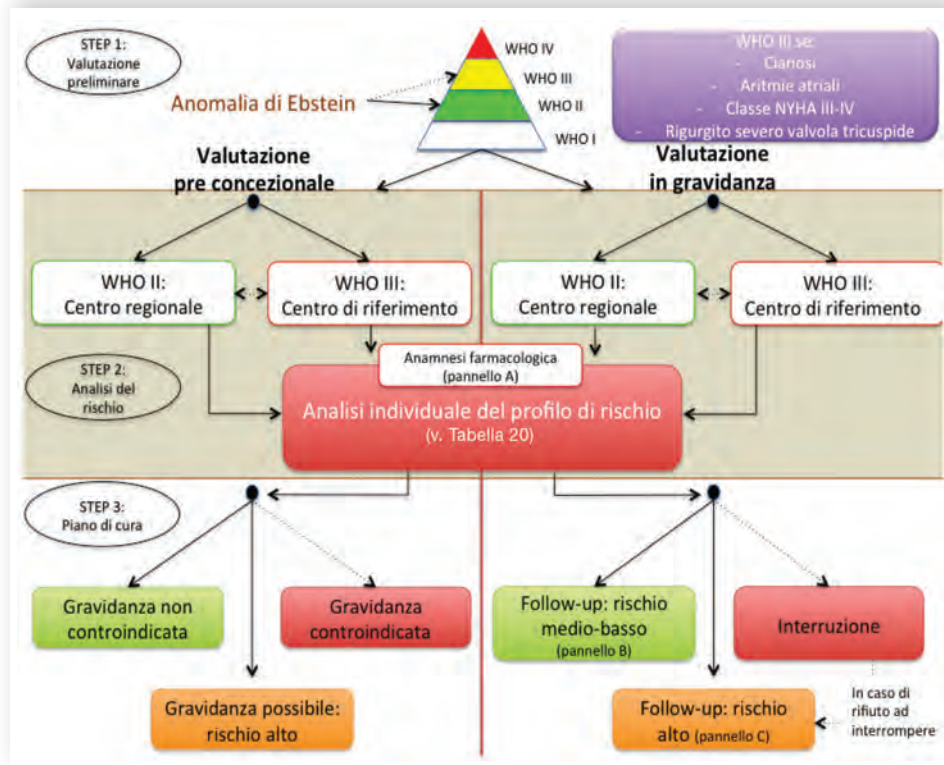


Figura 11. Proposta di flow-chart per la gestione dell'anomalia di Ebstein.

gravidenza dovrebbe essere riservato a casi selezionati ed essere eseguito in Centri di consolidata esperienza nella gestione di adulti con CC¹¹⁷.

È consigliabile che donne con segni o sintomi di insufficienza cardiaca e severo rigurgito tricuspide vengano candidate ad una procedura cardiocirurgica (plastica valvolare o sostituzione con protesi biologica) prima di intraprendere una gravidanza¹.

In quei casi con severa atrializzazione ventricolare, grave disfunzione sistolica del ventricolo e compressione ventricolare sinistra, la valutazione deve essere individuale e deve essere necessariamente eseguita in Centri di riferimento¹¹⁸. Il giudizio relativo alla possibilità di sostenere una gravidanza può derivare da una valutazione multidisciplinare che integri dati di imaging cardiovascolare avanzato con dati funzionali come ad esempio quelli che provengono dal test cardiopolmonare (Figura 11, Tabella 20).

Infine, nelle pazienti con storia di aritmie complesse (aritmie reciprocanti atrioventricolari, tachicardia incisionale o tachicardia ventricolare) la valutazione elettrofisiologica dovrebbe essere eseguita in fase pre-concezionale per valutare la necessità di rivalutare la terapia antiaritmica o procedere ad esami invasivi come lo studio elettrofisiologico con possibili finalità interventistiche mediante ablazione del substrato aritmico¹¹⁸.

Peripartum. Il parto può avvenire per via vaginale (a meno di controindicazioni ostetriche o fetali) nella gran parte delle pazienti¹. Aritmie e sviluppo di insufficienza cardiaca nel *post-partum* sono certamente possibili, ma usualmente si tratta di complicanze gestibili mediante terapia farmacologica. L'allattamento al seno è generalmente possibile.

5.2.7 Tetralogia di Fallot (classe WHO II-IV)

Rischio cardiovascolare materno. La tetralogia di Fallot è una delle più frequenti cardiopatie cianogene nell'uomo^{119,120}. La progressiva capacità di ottenere una correzione intracardiaca completa ha consentito ad un crescente numero di donne con tetralogia di Fallot di arrivare all'età fertile e di richiedere la valutazione clinica per la stratificazione del rischio pre-concezionale o la gestione attiva di una gravidanza già in atto^{121,122}.

Benché siano riportati casi di gravidanza in donne con cardiopatia non corretta, la grave desaturazione sistemica associata allo shunt destro-sinistro intracardiaco costituisce un importante fattore di rischio per morbilità materna (incluso il rischio di eventi cardioembolici) e mortalità fetale²⁷. Viceversa, nelle pazienti con cardiopatia corretta la gravidanza è usualmente ben tollerata, anche se sono riportate complicanze materne cardiovascolari (aritmie, insufficienza cardiaca congestizia, dilatazione aortica progressiva o tromboembolia), ostetriche (aborto spontaneo, pre-eclampsia, parto prematuro) e fetali (feti con basso peso per età gestazionale, ricorrenza di CC)^{50,123}.

L'analisi individuale del rischio è resa molto complessa da diversi fattori: la malattia presenta una notevole eterogeneità anatomica (forme con o senza atresia polmonare, diverso grado di ipoplasia dell'albero vascolare polmonare) e chirurgica (correzione preceduta da palliazione mediante shunt sistemico-polmonari o meno, differente approccio chirurgico nella correzione primaria). Inoltre per le difficoltà logistiche legate al disporre di coorti ampie, molte casistiche hanno incluso pazienti con tetralogia di Fallot durante gravidanza assieme a

pazienti con difetti congeniti diversi, rendendo più complessa l'applicazione dei modelli di rischio ad un difetto specifico^{49,50}.

Il rischio di complicanze cardiovascolari appare maggiore nelle pazienti con severa ostruzione all'efflusso ventricolare destro, disfunzione sistolica e severa dilatazione del ventricolo destro e insufficienza moderato-severa o severa della valvola tricuspide^{1,50}. La necessità di terapia medica cardiovascolare in fase pre-concezionale potrebbe identificare un gruppo di donne a maggior rischio di complicanze cardiovascolari durante la gravidanza⁵⁰. La propensione alle aritmie (atriali e ventricolari) tende a segregare con le alterazioni emodinamiche ed è verosimilmente maggiore nelle donne con storia di aritmie anche in fase pre-concezionale.

Il ruolo dell'insufficienza polmonare nel determinare un incremento del rischio durante la gravidanza nelle pazienti con tetralogia di Fallot è controverso. Piccoli studi suggeriscono che l'interazione tra rigurgito polmonare severo e gravidanza nelle pazienti con tetralogia di Fallot corretta predisponga a dilatazione ventricolare progressiva accelerata^{124,125}.

Al momento non vi sono evidenze solide che indichino che la sostituzione valvolare polmonare debba precedere la gravidanza in tutte le pazienti con rigurgito polmonare severo.

Rischio ostetrico e fetale. Il rischio fetale è alto nelle pazienti con grave desaturazione (<85%)²⁷. Le complicanze ostetriche e fetali sono probabilmente più frequenti nelle donne con necessità di terapia medica cardiovascolare pre-concezionale ed elevata classe funzionale NYHA (III-IV) pre-gravidanza.

Gestione clinica. Nelle pazienti con cardiopatia non corretta e saturazione arteriosa sistemica <85% la gravidanza è usualmente controindicata e la correzione chirurgica della cardiopatia dovrebbe precedere la gravidanza (Figura 12, Tabella 21). Nel caso una donna con tetralogia di Fallot non corretta dovesse essere valutata quando già in gravidanza, deve essere informata dell'elevato rischio di complicanze materne, ostetriche e fetali (compreso il rischio di ricorrenza); in questi casi andrebbe discussa l'opzione dell'interruzione terapeutica della gravidanza¹.

Le donne con tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente, normale funzione sistolica biventricolare ed anatomia favorevole (assenza di ostruzione all'efflusso ventricolare destro, rigurgito polmonare non severo, assenza di severa stenosi dei rami polmonari periferici, aorta ascendente non dilatata) possono essere valutate in Centri regionali; queste pazienti infatti tollerano in genere la gravidanza senza particolari complicanze e necessitano di valutazione presso centri terziari solo sulla base di elementi di rischio individuali (Figura 12, Tabella 21). La gravidanza non deve essere controindicata e potrà essere gestita con una valutazione clinica longitudinale per il rischio medio-basso (Pannello B).

Nelle pazienti con anatomia più sfavorevole, è necessaria una valutazione presso un Centro di riferimento per la cura di adulti con CC al fine di poter correttamente stratificare il rischio della paziente e fornire una valutazione pre-concezionale mirata (Tabella 21). In questi casi si ricorre frequentemente ad esami diagnostici di secondo livello inclusi il test cardiopolmonare, la RMC e, in casi selezionati, il cateterismo cardiaco e lo studio elettrofisiologico. Sulla base di questa valutazione in alcune pazienti si potrà prendere in considerazione un iter diagnostico pre-concezionale che avrà il compito di ridurre significativamente i rischi legati allo stato gravidico (sostitu-

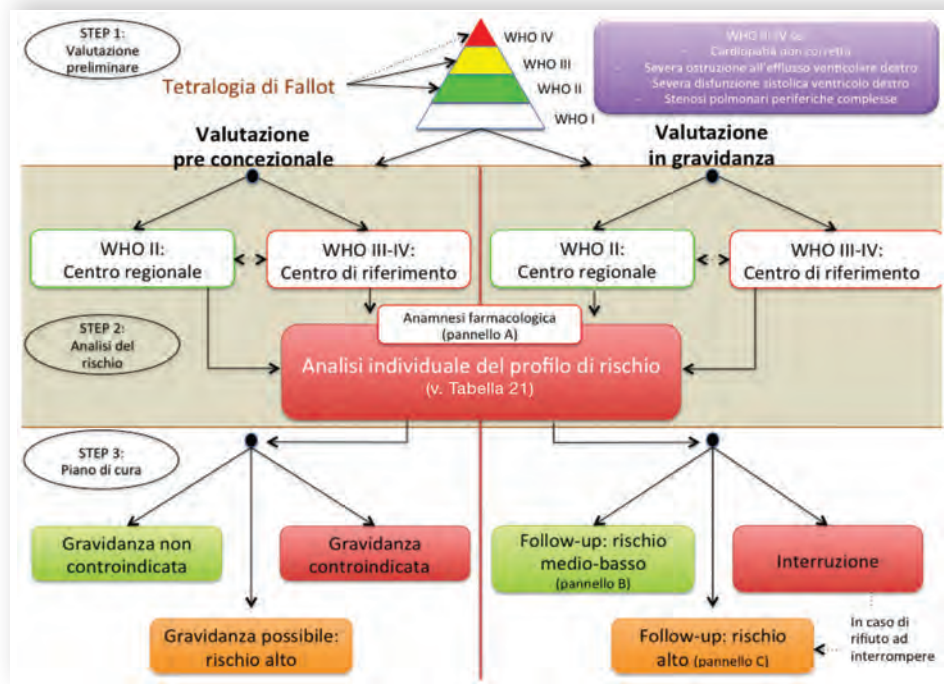


Figura 12. Proposta di flow-chart per la gestione della tetralogia di Fallot.

zione valvolare polmonare, riabilitazione vascolare polmonare mediante angioplastica e stenting, sostituzione dell'aorta ascendente o della valvola aortica, ablazione endocavitaria di substrato aritmico). La presenza di una grave disfunzione ventricolare sinistra, sintomatica, può in casi selezionati controindicare la gravidanza (Figura 12, Tabella 21)^{1,49,58}.

Nelle donne con tetralogia di Fallot e profilo di rischio alto, la valutazione longitudinale durante la gravidanza prevederà incontri mensili o bimensili (Pannello C) con possibilità di ospedalizzazioni in caso di complicanze. In caso di segni o sintomi di insufficienza cardiaca, terapia diuretica a basse dosi e riposo a letto sono in genere in grado di controllare la sintomatologia nella maggior parte dei casi. Relativamente frequenti (soprattutto nelle donne con episodi pre-concezionali) sono i casi di aritmie sopraventricolari (più spesso tachicardia incisionale o fibrillazione atriale). Il controllo della frequenza mediante trattamento farmacologico può essere ottenuto mediante terapia con betabloccanti e.v. a breve emivita o, in seconda scelta, con il verapamil. In caso di funzione sistolica biventricolare normale è possibile prendere in considerazione una terapia con flecainide (in accordo con un consulente elettrofisiologo). La cardioversione elettrica è sicuramente un'opzione praticabile, soprattutto nei casi con compromissione emodinamica.

In caso di tachicardia ventricolare (usualmente monomorfa) emodinamicamente ben tollerata è possibile la somministrazione di amiodarone perché, benché in classe D (Food and Drug Administration), il farmaco presenta, in questo specifico contesto, un rapporto rischio/beneficio accettabile. Un'alternativa (da preferire in caso di compromissione emodinamica) è la cardioversione elettrica esterna. L'eventuale indicazione ad impianto di defibrillatore andrebbe concordata con un elettrofisiologo con esperienza in adulti con CC ed è una procedura raramente eseguita in gravidanza¹¹⁸.

Tabella 21. Tetralogia di Fallot: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– TC
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Studio elettrofisiologico
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Cardiopatia non corretta
– Classe NYHA III-IV
– Saturazione emoglobinica <90%
– Angor da sforzo
– Segni di congestione sistemica
– Sincope da sforzo
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Ipertensione polmonare (pressione polmonare media >25 mmHg)
– Severa dilatazione del ventricolo destro
– Severa disfunzione sistolica del ventricolo destro
– Gradiente sistolico di picco all'efflusso ventricolare destro >60 mmHg
– Pressione sistolica del ventricolo destro >75% pressione arteriosa sistemica
– FEVS <30%
– Aorta ascendente >50 mm, 27 mm/m ²
– Terapia anticoagulante orale

EET, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

Nelle donne con severa dilatazione aortica (>55 mm) è necessario considerare una valutazione collegiale per l'eventuale sostituzione dell'aorta ascendente in fase pre-concezionale.

Peripartum. Il parto vaginale è possibile nella maggior parte dei casi. Il parto cesareo elettivo potrà essere preso in considerazione nelle donne con gravi segni e sintomi da insufficienza cardiaca, aritmie complesse o severa dilatazione aortica¹.

5.2.8 Blocco atrioventricolare completo (classe WHO II-III)

Rischio cardiovascolare materno. Il blocco atrioventricolare completo può presentarsi come blocco congenito in una minoranza di pazienti o complicare la storia clinica di donne con CC operate¹²⁶⁻¹²⁹. Benché l'impianto di elettrostimolatore permanente (endocavitario o epicardico) sia molto frequente nelle forme secondarie a procedure cardiocirurgiche, donne con blocco congenito o con blocco atrioventricolare acquisito di recente insorgenza possono non essere state sottoposte ad impianto e costituiscono un gruppo di pazienti per cui la valutazione pre-concezionale o in gravidanza rappresenta un momento complesso (Figura 13, Tabella 22)¹³⁰. La ridotta riserva cronotropa può infatti rendere difficoltosa la modulazione della portata cardiaca durante gravidanza, specie durante il terzo trimestre e nel *peripartum*. La paziente è quindi a rischio di insufficienza cardiaca congestizia con sintomi quali astenia, pre-sincope o sincope, dispnea da sforzo¹³¹.

Rischio ostetrico e fetale. Non vi sono dati che suggeriscano un incremento di complicanze ostetriche nelle pazienti con blocco atrioventricolare completo. Le complicanze fetali sono largamente secondarie alla compromissione emodinamica materna o alla presenza di un eventuale difetto cardiaco congenito materno.

Tabella 22. Blocco atrioventricolare completo: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– TC
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Studio elettrofisiologico
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Cardiopatie strutturali associate
– Assenza di elettrostimolatore permanente
– Classe NYHA III-IV
– Sincope
– Astenia, sensazione soggettiva di ridotta tolleranza allo sforzo (in particolar modo se di recente insorgenza)
– Angor da sforzo
– Segni di congestione sistemica
– Terzo tono
– QRS largo (scappamento non giunzionale)
– Scarsa o assente modulazione circadiana o da sforzo della frequenza cardiaca
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Marcato prolungamento dell'intervallo QTc

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

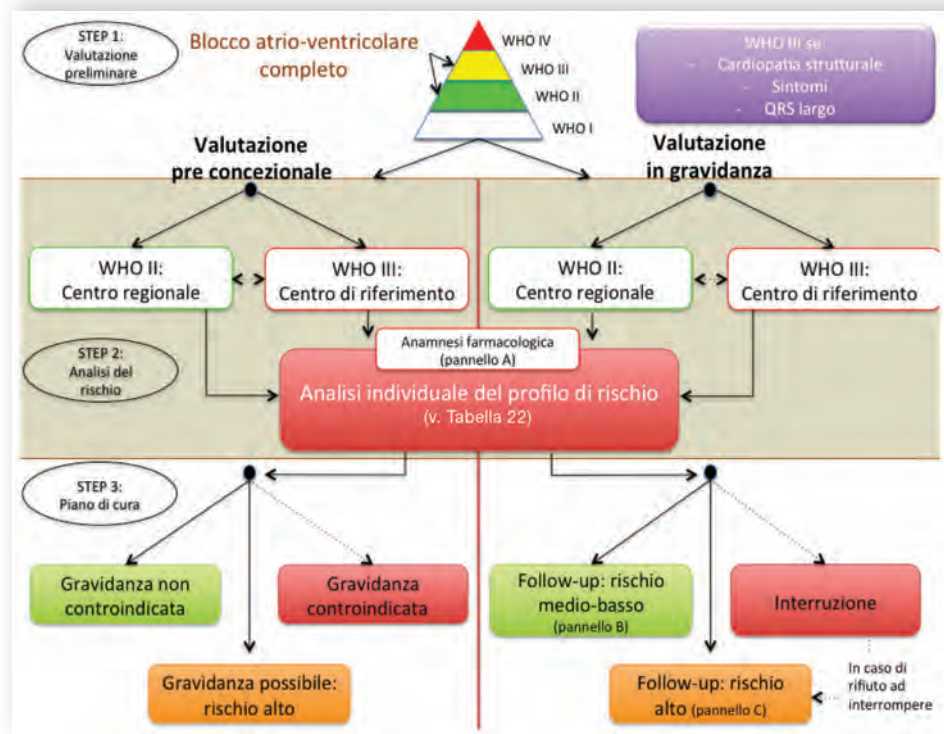


Figura 13. Proposta di flow-chart per la gestione della blocco atrioventricolare completo.

Gestione clinica. Le donne con blocco atrioventricolare completo, già sottoposte ad impianto di elettrostimolatore definitivo, non costituiscono un gruppo particolarmente a rischio di complicanze e possono generalmente sopportare una gravidanza senza particolari rischi (Figura 13, Pannello B). La valutazione pre-concezionale della longevità della batteria dell'elettrostimolatore dovrebbe essere eseguita in fase pre-concezionale con l'obiettivo di evitare una sostituzione elettiva durante gravidanza o puerperio (benché questa non sia controindicata, se necessario).

Le donne con blocco atrioventricolare completo che non sono state sottoposte ad impianto di elettrostimolatore permanente costituiscono un gruppo più eterogeneo. Nel caso di blocco atrioventricolare congenito, usualmente, soprattutto in assenza di sintomi, scappamento con QRS largo o aritmie complesse, la gravidanza è ben tollerata e la necessità di pacing in gravidanza è estremamente rara (Figura 13, Tabella 22, Pannello B). Nel caso di donne con sintomatologia riconducibile a bradicardia, QRS particolarmente largo, disfunzione ventricolare o aritmie complesse, può essere ragionevole procedere ad un impianto in fase pre-concezionale, anche se l'elettrostimolazione temporanea o l'impianto di un elettrostimolatore permanente durante gravidanza comporta usualmente un basso rischio per la madre e il feto, specie dopo il primo trimestre, ed è raccomandata in pazienti sintomatiche o con segni di bassa portata (Pannello C)^{1,131-133}.

Le donne gravide con blocco atrioventricolare completo acquisito post-chirurgico senza elettrostimolatore permanente, sono di raro riscontro nella pratica clinica, ma allo stesso tempo presentano un profilo di rischio superiore rispetto alle donne con cuore strutturalmente normale. Per queste pazienti è consigliabile l'impianto pre-concezionale o durante gravidanza (Figura 13, Tabella 22)¹³⁴.

Peripartum. Il parto vaginale non è controindicato (a meno di motivazioni ostetrico-fetali), così come l'allattamento al seno. In quelle pazienti che divenissero sintomatiche per bradiaritmia durante la fase del travaglio o del puerperio il pacing temporaneo nel *peripartum* può costituire una strategia terapeutica di stabilizzazione in emergenza; in questi casi la valutazione circa la necessità di impianto di elettrostimolatore permanente viene rinviata ad una fase successiva¹³⁵.

6. QUADRI CLINICI PARTICOLARI

6.1 Cardiomiopatie

Le cardiomiopatie sono patologie rare e complesse che durante la gravidanza si associano a diverse difficoltà gestionali, in quanto in questa fase fisiologica della vita di una donna possono presentare complicanze maggiori come scompenso cardiaco e/o aritmie.

L'eziologia delle cardiomiopatie varia dalle forme ereditarie (ipertrofica, dilatativa, da accumulo) a quelle secondarie, a quelle acquisite durante la gravidanza (cardiomiopatia *peripartum* [CMPP])¹.

6.1.1 Cardiomiopatia dilatativa

Le CMD nelle donne in età fertile riconoscono diverse etologie¹³⁶ includendo forme idiopatiche (genetiche o familiari), forme secondarie (patologie infettive, tossiche, cardiopatia ischemica, ipertensione), nonché forme particolari come la

CMPP, il VSNC, la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Le forme idiopatiche sono di tipo genetico in circa un terzo dei casi¹.

Se la CMD è misconosciuta prima del concepimento, la condizione è molto spesso smascherata durante il primo o secondo trimestre di gravidanza quando il profilo emodinamico si modifica considerevolmente.

Rischio cardiovascolare materno. A causa delle modificazioni emodinamiche connesse con la gravidanza (incremento della portata cardiaca, riduzione del precarico, compressione cavale nelle fasi più avanzate) le pazienti portatrici di CMD sono esposte al rischio di sviluppare segni/sintomi di insufficienza cardiaca e tachiaritmie; inoltre lo stato ipercoagulativo imposto dalla gravidanza potenzia il rischio di eventi tromboembolici, specie in casi in cui la patologia di base predispone a simili fenomeni (es. VSNC)^{137,138}.

Alcune forme di CMD ereditaria (es. mutazioni del gene per la lamina A/C) sono associate a patologie del sistema di conduzione e le pazienti possono essere sintomatiche per bradicardia.

La funzione ventricolare sinistra è il maggior determinante prognostico di deterioramento clinico durante la gravidanza. Nelle pazienti con disfunzione moderata/severa del ventricolo sinistro, eventi avversi come scompenso cardiaco e tachiaritmie ventricolari avvengono in oltre il 35% dei casi¹³⁹. Il deterioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro tende ad avvenire nelle fasi più avanzate della gravidanza, soprattutto nelle pazienti in classe NYHA III-IV e in quelle con funzione ventricolare <40%. Inoltre dati recenti suggeriscono che la gravidanza può indurre un peggioramento della storia naturale della malattia, probabilmente per il contributo dell'elevato carico emodinamico per un periodo protratto e la contemporanea inevitabile sospensione di parte della terapia anti-scompenso, legata alla teratogenicità di alcune classi di farmaci (es. ACE-inibitori)¹⁴⁰.

Altre possibili complicanze in questo tipo di pazienti includono la morte non cardiaca, l'ipertensione indotta dalla gravidanza e l'emorragia *post-partum*¹⁴⁰. Un'anamnesi positiva per aritmia precedente alla gravidanza, una classe NYHA >II e una funzione ventricolare <40% sono predittori di una prognosi materna negativa.

Rischio fetale. Il basso peso neonatale o il parto pretermine sono comuni nella prole di pazienti con CMD. Gli eventi neonatali sono più probabili nelle donne con classe NYHA II alla valutazione prenatale, stato multiparo e utilizzo di anticoagulanti durante la gravidanza¹³⁹.

Counseling. La valutazione preconcezionale in donne con CMD deve includere l'identificazione di eventuali fattori di rischio associati a deterioramento della funzione ventricolare sinistra e del compenso durante la gestazione e nel peripartum (FE <45%, pregressi eventi cardiaci, terapia anticoagulante, PH) (Tabella 23). In particolare nei casi in cui la funzione ventricolare sia <20%, la mortalità materna è molto alta e dovrebbe essere sconsigliata la gravidanza o consigliata l'interruzione della stessa nelle pazienti già gravide. Pertanto è importante già in fase preconcezionale la stima della funzione ventricolare con ecocardiografia ma anche la valutazione della tolleranza allo sforzo con test ergometrico o test cardiopolmonare (Tabella 23).

Tabella 23. Cardiomiopatia dilatativa: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– TC
– RMC
– Cateterismo cardiaco
– Studio elettrofisiologico
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Storia di cardiomiopatia peripartum
– Storia di ictus o aritmie (atriali o ventricolari) sostenute che hanno richiesto trattamento
– Cardiomiopatia restrittiva
– Recenti episodi di edema polmonare o peggioramento di classe funzionale
– Necessità di terapia diuretica (pre-concezionale)
– Segni di congestione sistemica
– Terzo tono
– Sincope da sforzo
– Classe NYHA III-IV
– Angor da sforzo
– Aritmie ventricolari o atriali complesse
– Iperensione polmonare (pressione polmonare media >25 mmHg)
– FEVS <45%
– Ventricolo sinistro non compatto
– Atrio sinistro dilatato
– Insufficienza mitralica severa
– ICD
– Terapia anticoagulante orale

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TC, tomografia computerizzata.

Altrettanto importante è l'anamnesi farmacologica (Pannello A), per la necessità di sospendere eventuali farmaci che abbiano effetto teratogeno. In particolare se la paziente è in trattamento con ACE-inibitori o sartani (ARB), questi dovrebbero essere sospesi prima del concepimento con sorveglianza ecocardiografica per valutare un'eventuale riduzione della funzione ventricolare come conseguenza della loro sospensione¹⁴⁰; qualora ciò si verificasse in associazione ad un peggioramento clinico, la gravidanza andrebbe sconsigliata.

Altro aspetto di fondamentale importanza nella valutazione prenatale è il rischio di ricorrenza di CMD nella prole (v. Sezione 6.1).

Gestione clinica. Dal punto di vista terapeutico la CMD in gravidanza viene trattata in accordo con le attuali linee guida sullo scompenso cardiaco^{141,142} tenendo conto però del rischio fetale correlato con alcune classi di farmaci (v. Sezione 7).

La terapia con betabloccanti può essere mantenuta, così come sono permessi farmaci vasodilatatori come l'idralazina, i nitroderivati e l'amlodipina¹³⁷. I diuretici non sono controin-

dicati sebbene il loro impiego implichi un potenziale rischio di oligodramnios. Nelle tachiaritmie che richiedono terapia sono utilizzabili i betabloccanti, la digossina ed i calcioantagonisti, come pure la flecainide, estesamente utilizzata in gravidanza. L'amiodarone, seppur controindicato come terapia cronica per effetti fetali avversi, può essere impiegato nel trattamento in acuto delle aritmie ventricolari¹³⁶.

Dal punto di vista della gestione/monitoraggio della CMD durante la gestazione il programma di controlli dipenderà dal profilo di rischio cui la singola paziente appartiene (Figura 14, Pannelli B e C):

- per donne a rischio medio-basso la gravidanza, così come il *peripartum*, può essere gestita anche in Centri locali, riservando al Centro di riferimento una valutazione iniziale per l'impostazione generale del programma di follow-up/terapia;
- per donne a rischio più elevato invece la gravidanza dovrà essere seguita presso un Centro di riferimento e con un monitoraggio clinico-strumentale stretto volto a cogliere precocemente eventuali peggioramenti della funzione ventricolare e/o la comparsa di segni/sintomi di scompenso cardiaco. Qualora l'insufficienza cardiaca si mostri refrattaria all'ottimizzazione della terapia medica è consigliato indurre il parto non appena la maturità polmonare fetale lo consenta o indipendentemente dall'età gestazionale.

Peripartum. La fase del *peripartum* è da considerarsi particolarmente delicata e richiede la valutazione multidisciplinare da parte di un team (cardiologo, ginecologo/ostetrico, anestesista) che pianifichi fin dall'inizio del terzo trimestre il “delivery plan” più idoneo alla singola paziente (Pannello D).

Come già ricordato, nei casi di scompenso cardiaco refrattario che presentino instabilità emodinamica è raccomandato il parto in urgenza, cesareo, con anestesia combinata spinale ed epidurale. Se invece la paziente è emodinamicamente stabile e non vi sono indicazioni ostetriche al parto cesareo, il parto vaginale è sempre preferibile. L'anestesia di scelta in questo caso dovrebbe essere di tipo epidurale.

Infine si ricorda che il *post-partum* può essere complicato da peggioramento del quadro di insufficienza cardiaca (legato a fluttuazione del tono adrenergico, anemizzazione ed autotrasfusione) fino all'edema polmonare acuto, ma anche da aritmie ed eventi cerebrovascolari; pertanto nelle pazienti più a rischio è opportuno un monitoraggio intensivo per 12-24h¹³⁷.

Riguardo l'allattamento, questo è sconsigliato nelle donne che abbiano presentato compromissione emodinamica durante la gravidanza.

La CMPP è definita come CMD che si presenta con nuovo episodio di scompenso cardiaco sistolico in assenza di ogni altra causa, in un arco temporale che va dall'ultimo mese di gravidanza fino al 5° mese *post-partum*. È anche possibile che la manifestazione d'esordio sia un'aritmia ventricolare complessa e/o l'arresto cardiaco¹⁴³⁻¹⁴⁵.

L'incidenza varia molto, da 1:3000 gravidanze nel mondo occidentale fino a 1:300 ad Haiti^{146,147}. Nella diagnosi differenziale con la CMD elementi rilevanti sono il tempo di manifestazione (vedi sopra) e la storia familiare (quando presente depone a favore di CMD). Inoltre in genere i casi di CMD mostrano un andamento clinico più sfavorevole con marcato deterioramento della funzione ventricolare sinistra durante la gravidanza^{148,149}.

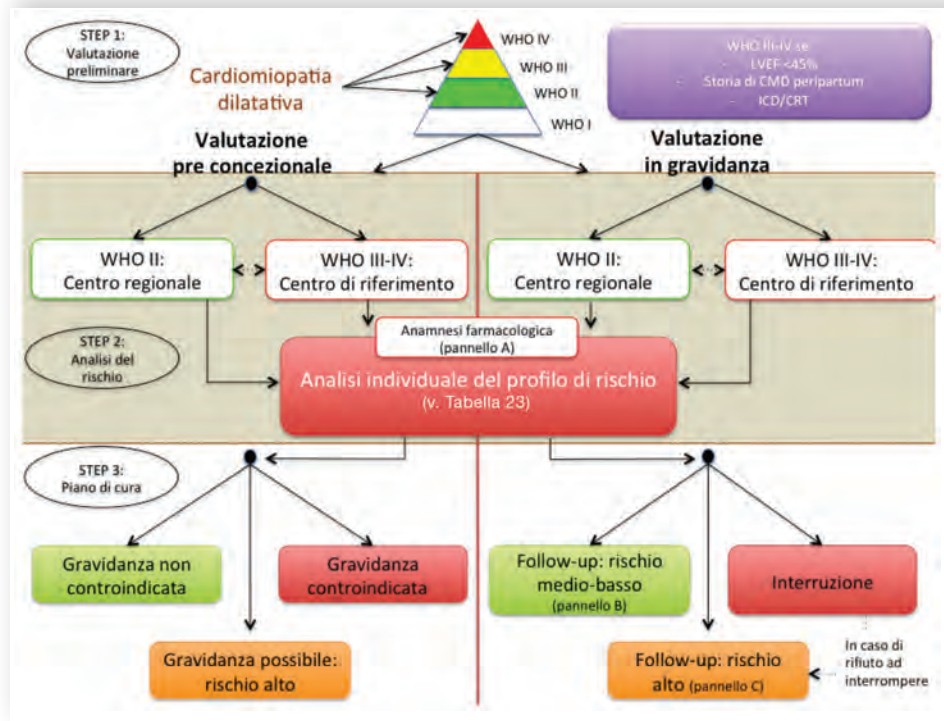


Figura 14. Proposta di flow-chart per la gestione della cardiomiopia dilatativa.

Fattori di rischio per lo sviluppo di CMPP sembrano essere: una storia di familiarità, l'etnicità, il fumo, il diabete, l'ipertensione, la pre-eclampsia, la malnutrizione, l'età avanzata materna o la gravidanza adolescenziale, l'essere multipare/multigravidiche, l'uso prolungato di beta-agonisti e la tocolisi prolungata^{144,145,150}.

L'eziologia della CMPP è incerta ma sono descritti diversi possibili fattori implicati: miocardite con e senza trigger virale, infiammazione, processi autoimmuni, aumentata apoptosi dei cardiomiociti ed associazione familiare di CMPP e CMD¹⁵¹.

Dal punto ecocardiografico nella CMPP il ventricolo sinistro può essere non particolarmente dilatato ma la FE si presenta ridotta, al di sotto del 45%¹⁴⁵.

La gestione dello scompenso cardiaco in caso di CMPP segue le attuali linee guida sullo scompenso cardiaco acuto e cronico¹³⁹. Per la terapia farmacologica si rimanda comunque alla sezione dedicata, ricordando però che un recente trial prospettico, anche se numericamente piccolo, supporta l'ipotesi che l'aggiunta di bromocriptina alla terapia standard abbia degli effetti benefici sulla funzione ventricolare e sull'outcome nelle donne con severa CCPM¹⁵². È importante comunque tener presente, anche ai fini del trattamento, che la prognosi della CMPP è differente dalle altre CMD, con una significativa percentuale di casi in cui si registra un netto miglioramento o la normalizzazione della funzione ventricolare dopo 6 mesi dalla diagnosi/esordio¹⁵⁰. Qualora questa normalizzazione non avvenga dopo i 6 mesi la gestione a lungo termine ricalcherà quella della CMD classica (fino ad includere ove necessario indicazione ad impianto di dispositivo e/o avvio al trapianto).

È infine da sottolineare il fatto che il rischio di ricorrenza in una successiva gravidanza è elevato (20-50%), specialmente in caso di non completa normalizzazione della funzione ventricolare sinistra (FE < 55%). In questi casi il rischio è considerato così elevato da rendere la gravidanza controindicata¹⁴⁸.

Nel VSNC, la modalità di ereditarietà è prevalentemente autosomica dominante e la penetranza spesso incompleta. Come in tutti gli altri casi di cardiomiopia familiare, la valutazione genetica dovrebbe essere offerta alle pazienti come parte della valutazione preconcezionale.

Non esistono delle evidenze specifiche per la gestione di una cardiomiopia tipo VSNC durante la gravidanza¹⁵³⁻¹⁵⁵. Nelle pazienti asintomatiche con buona funzione sistolica, va comunque presa in considerazione la tromboprofilassi (i recessi miocardici e lo stato di ipercoagulabilità connesso alla gravidanza predispongono alla formazione trombotica) sia con aspirina che con dose profilattica di eparina a basso peso molecolare (EBPM), anche se non esistono evidenze che guidino il regime terapeutico¹⁴⁰.

Nelle pazienti con funzione sistolica alterata, la gestione è simile a quella della CMD.

Anche in termini di prognosi relativamente alla gravidanza in queste pazienti non esistono dati specifici ma solo un certo numero di casi clinici.

Le manifestazioni cliniche della cardiomiopia aritmogena di ventricolo destro possono variare dalla completa asintomaticità, nelle fasi precoci della malattia, allo scompenso cardiaco, aritmie gravi, fino alla sincope. In ogni caso esiste un reale rischio di morte cardiaca improvvisa.

Queste pazienti possono presentarsi per consulenza prenatale con un defibrillatore già impiantato, generalmente ben tollerato durante la gravidanza senza ripercussioni sul feto¹⁵⁶.

La RMC, per l'alta capacità di definizione anatomica e di caratterizzazione tissutale, è la migliore tecnica di imaging per valutare la morfologia e la funzione del ventricolo destro. Sebbene non controindicato dal secondo trimestre in poi, l'esame non è comunque richiesto di routine in gravidanza, perché la

caratterizzazione della patologia non modificherà la gestione della gravidanza stessa.

In generale, come per le altre cardiomiopatie, la prognosi dipenderà in gran parte dallo stato di compenso e/o aritmico nella fase preconcezionale. Allo stato attuale delle conoscenze è impossibile predire il rischio individuale a causa della limitata disponibilità di dati. Dati riportati su 6 pazienti con cardiomiopatia aritmogena dl ventricolo destro hanno dimostrato una buona prognosi sia materna che fetale¹⁵⁷.

Le pazienti asintomatiche sono più predisposte a rimanere tali anche durante la gestazione rispetto alle donne già sintomatiche per aritmie prima della gravidanza¹⁵⁸.

La familiarità in oltre la metà dei casi impone la valutazione genetica preconcezionale, per l'alto rischio di ricorrenza nella prole.

6.1.2 Cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica è la cardiomiopatia su base genetica più comune (1:500)^{1,159}. La patologia è frequentemente diagnosticata per la prima volta in gravidanza con esame ecocardiografico. È ereditaria in circa il 90% dei casi e il pattern di ereditarietà è generalmente di tipo autosomico dominante, cioè il 50% della prole può ereditarlo¹.

Rischio cardiovascolare materno. Pochi studi hanno analizzato il decorso clinico in gravidanza¹⁶⁰. Nonostante le caratteristiche fisiopatologiche della malattia (alterazione della funzione diastolica, possibilità di ostruzione dinamica all'efflusso ventricolare sinistro, propensione alle tachiaritmie atriali) in linea teorica potrebbero predisporre le pazienti a sviluppare segni/sintomi di congestione polmonare durante la gravidanza, in generale lo stato gravidico è ben tollerato, in special modo nelle pazienti precedentemente asintomatiche. Sebbene la mortalità materna sia aumentata quando compa-

rata con la popolazione normale, la prognosi è generalmente buona e la mortalità si concentra nel gruppo di pazienti con caratteristiche di alto rischio¹³⁶: presenza di sintomi prima della gravidanza (aritmie, sincope, dispnea), classe NYHA >II, alto gradiente all'efflusso ventricolare sinistro^{160,161}.

In linea generale le donne asintomatiche o paucisintomatiche, senza severa ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro possono essere rassicurate: il loro rischio di morbilità cardiovascolare è basso, e consiste soprattutto nel possibile peggioramento della classe NYHA nel secondo e terzo trimestre. Al contrario, donne con importante ostruzione all'efflusso e sintomatiche nonostante terapia medica ottimizzata andrebbero avviate a procedure non farmacologiche di riduzione del gradiente (miectomia chirurgica) prima di procedere ad una gravidanza^{162,163}.

Esiste un rischio aritmico, con prevalenza di episodi di fibrillazione atriale parossistica, spesso mal tollerati, che richiedono rapido trattamento (farmacologico, ma anche elettrico quando necessario).

Sebbene la gravidanza non sembri essere associata ad aumento del rischio di morte improvvisa, appare ragionevole identificare le pazienti candidabili ad impianto di defibrillatore in fase preconcezionale¹⁶⁴.

Rischio fetale. La prognosi del bambino è strettamente correlata alla classe funzionale della madre e alla presenza di ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro del cuore materno. Comunque non sono riportate morbilità fetale e complicanze ostetriche direttamente riconducibili alla malattia.

Gestione clinica. La gestione delle pazienti a basso rischio (asintomatiche o paucisintomatiche) può essere delegata al Centro locale (Pannello B), mentre le pazienti ad alto rischio (Figura 15, Tabella 24, Pannello C) vanno gestite con

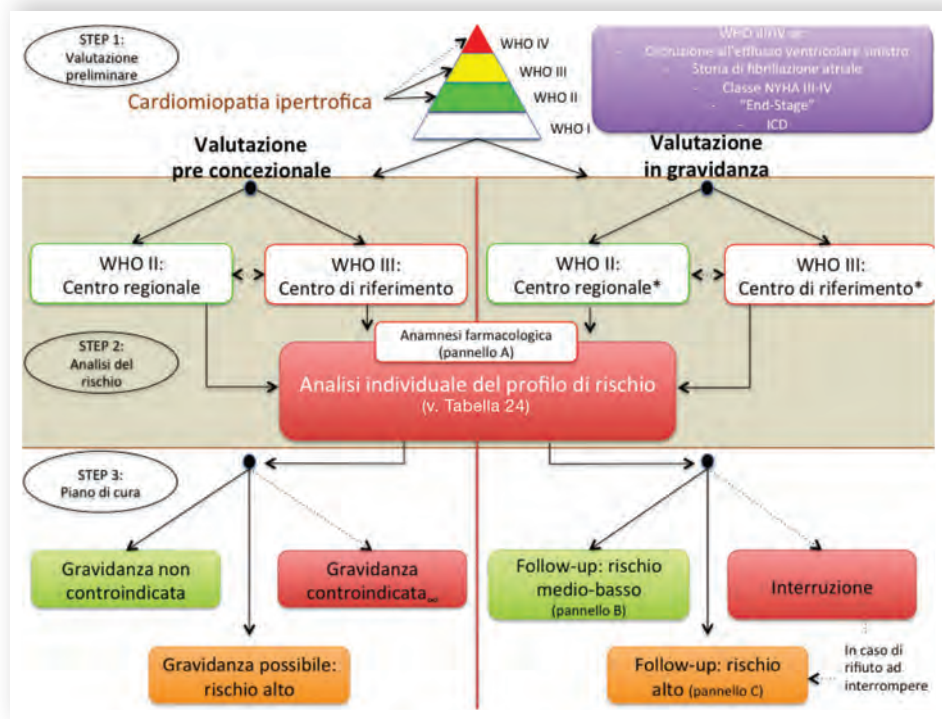


Figura 15. Proposta di flow-chart per la gestione della cardiomiopatia ipertrofica.

Tabella 24. Cardiomiopatia ipertrofica: analisi individuale del profilo di rischio.

Valutazione clinica di primo livello (da eseguire in tutte le pazienti)
– Esame obiettivo
– ECG
– ETT
– Test da sforzo
– Holter ECG
Valutazione clinica avanzata (da eseguire in base alle caratteristiche individuali di ciascuna paziente)
– ETE
– RMC
– Test cardiopolmonare
“Red flag” per alto rischio
– Storia familiare di morte improvvisa in soggetti giovani (<40 anni)
– Classe NYHA III-IV
– Angor da sforzo
– Segni di congestione sistemica
– Sincope non chiaramente neuromediata
– Aritmie ventricolari o atriali complesse (TVNS al monitoraggio Holter, fibrillazione atriale)
– Spessore parietale massimo >30 mm
– Ipotensione arteriosa sistemica durante sforzo
– Gradiente dinamico all’efflusso ventricolare sinistro >50 mmHg a riposo
– Evoluzione “end-stage” (dilatazione del ventricolo sinistro con FEVS <45%)
– Atrio sinistro dilatato (diametro antero-posteriore >45 mm)
– Esteso “late gadolinium enhancement” allo studio di RMC
– ICD
– Terapia anticoagulante orale

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; RMC, risonanza magnetica cardiaca; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta.

un follow-up stretto e presso il Centro di riferimento per gravidanze a rischio.

L’ecocardiografia è l’esame che valuta il grado e la distribuzione dell’ipertrofia e il grado potenziale di ostruzione dell’efflusso ventricolare sinistro. La RMC viene utilizzata a completamento diagnostico nella caratterizzazione sia anatomica che tissutale, anche se raramente utile in gravidanza e peraltro controindicata nel primo trimestre.

Poiché le pazienti con cardiomiopatia ipertrofica possono manifestare aritmie atriali e ventricolari, occorre analizzare il ritmo anche in assenza di sintomi (Holter ECG delle 24h).

La terapia più utilizzata in queste pazienti è quella con betabloccanti, che devono essere considerati anche nei casi di lieve ostruzione ventricolare e/o spessore parietale >15 mm per prevenire l’improvvisa congestione polmonare durante l’esercizio o stress emozionale^{136,160}. Possono inoltre essere utilizzati per controllare la frequenza in caso di fibrillazione atriale e per sopprimere le aritmie ventricolari. Il verapamil può essere utilizzato quanto i betabloccanti non sono tollerati, come seconda scelta per il teorico rischio di blocco atrio-ventricolare nel feto.

Nei casi di tachiaritmia persistente (spesso fibrillazione atriale parossistica) va presa in considerazione la cardioversione elettrica, poiché l’alta frequenza è mal tollerata, e la terapia anticoagulante (v. Sezione 7).

Peripartum. I casi a basso rischio possono andare incontro a parto spontaneo vaginale con attenzione alla monitoraggio *peripartum* per la congestione e le aritmie cardiache.

La strategia del parto va discussa in un ambito multidisciplinare qualunque sia il profilo di rischio della paziente (Pannelli B-C-D). Nei casi a basso rischio (classe NYHA I-II, non ostruzione all’efflusso) è preferibile un parto vaginale spontaneo, in genere ben tollerato¹³⁷; in questi casi è particolarmente utile un’anestesia epidurale per ridurre l’incremento del tono catecolaminergico.

Nelle pazienti con ostruzione all’efflusso ventricolare sinistro la stima del grado di ostruzione permette di orientare la scelta del tipo di anestesia da impiegare. L’anestesia epidurale in questi casi deve essere utilizzata con attenzione per il rischio di vasodilatazione importante con riduzione acuta del postcarico del ventricolo sinistro e aggravamento acuto dell’ostruzione all’efflusso.

Per lo stesso motivo l’uso di prostaglandine per indurre il parto è sconsigliato. In caso di ipotensione in pazienti con severa ostruzione all’efflusso è indicato un carico di fluidi e l’uso di vasopressori come la fenilefrina (priva di effetto inotropo positivo)¹⁶⁵.

La fase *post-partum* è gravata da rischio di congestione polmonare per cui è opportuno un monitoraggio attento e prolungato delle pazienti.

L’allattamento in queste pazienti in genere è consentito.

6.1.3 Cardiomiopatia restrittiva

La cardiomiopatia restrittiva è la meno comune delle cardiomiopatie ereditarie. Poco si conosce riguardo l’incidenza o l’eziologia della cardiomiopatia restrittiva idiopatica, ma più recentemente è stata riscontrata un’associazione con una mutazione genetica delle proteine sarcomeriche (troponina I). Esistono anche forme secondarie, usualmente parte di una forma multisistemica (es. stato di ipereosinofilia), oppure da accumulo (es. emocromatosi, glicogenosi)^{161,166}.

Essendo una condizione estremamente rara non esistono dati sul rischio associato a gravidanza in donne portatrici della malattia. Tuttavia la fisiopatologia di questa condizione, caratterizzata da grave alterazione delle proprietà diastoliche ventricolari con alte pressioni telediastoliche, predispongono le pazienti a scarsa capacità adattativa alle modificazioni emodinamiche proprie della gravidanza¹³⁶.

I sintomi quali la dispnea, l’intolleranza allo sforzo fisico, la comparsa di edema e palpitazioni vengono accentuati durante la gravidanza, mettendo a rischio sia la madre che il feto.

In generale quindi, pur in assenza di evidenze sufficienti, sulla base della prognosi sfavorevole della malattia (sopravvivenza del 37% a 10 anni)¹⁶⁷ occorre considerare queste pazienti ad alto rischio e sconsigliare la gravidanza. Il carattere ereditario della patologia impone un counseling genetico pre-concezionale.

Non esistono dati certi sulla gestione clinica delle pazienti gravide affette da cardiomiopatia restrittiva e non esistono trattamenti oltre quelli sintomatici. Certamente l’omeostasi dei fluidi durante la gravidanza e nel periodo *peripartum* è di importanza vitale. La pressione atriale sinistra elevata e la bassa compliance diastolica ventricolare sono le premesse per il facile instaurarsi di un edema polmonare. Per tale motivo è preferibile un parto per via vaginale.

6.2 Ventricolo destro sistemico

6.2.1 Definizione e modelli anatomici

Un ventricolo morfologicamente destro si definisce "sistemico" allorché supporta la circolazione sistemica così come avviene nei pazienti con TGA trattati con tecnica di switch atriale (interventi di Mustard o Senning), o nei pazienti affetti da una doppia discordanza o trasposizione congenitamente corretta (TGAcc), oltre che in altri quadri patologici a fisiologia univentricolare, nei quali l'unico ventricolo che supporta la circolazione è quello destro.

6.2.1.1 TRASPOSIZIONE DELLE GRANDI ARTERIE POST-CORREZIONE FISIOLGICA (SWITCH ATRIALE)

La TGA rappresenta una delle più comuni malformazioni cardiache cianotiche (Figura 16). La mortalità spontanea nei primi 2 anni, in assenza di validi shunt fra la circolazione sistemica e polmonare o di interventi terapeutici, è >90%.

La storia naturale della cardiopatia è radicalmente cambiata con l'introduzione dell'intervento di ridirezionamento dei flussi ematici a livello atriale (*switch atriale*) messo a punto da Senning nel 1959 e da Mustard nel 1964^{168,169}. L'intervento ristabilisce la circolazione fisiologica, ma il ventricolo morfologicamente destro deve supportare la circolazione sistemica (ventricolo destro sistemico) (Figura 17).

L'avvento negli anni '80 della tecnica di correzione anatomica (*switch arterioso*) ha permesso di ristabilire la normale anatomia oltre che la fisiologia cardiaca, rappresentando un superamento della precedente tecnica, che viene oggi riservata solo a casi di particolare complessità, non candidabili alla correzione anatomica¹⁷⁰.

Cionondimeno la lunga sopravvivenza legata all'intervento di Mustard (89.4% nelle forme semplici ad un follow-up di 10-20 anni; 76-86% nelle forme complesse ad un follow-up di 10-25 anni) e di Senning (95.7% nelle forme semplici e

84.4% nelle forme complesse ad un follow-up di 20 anni) ha fatto sì che un numero notevole di donne operate con tali tecniche arrivasse all'età fertile¹⁷¹.

La disfunzione contrattile del ventricolo destro nei pazienti sottoposti ad intervento di switch atriale è nota da tempo. Studi di follow-up hanno dimostrato che dopo circa 20 anni si osserva una disfunzione moderato-severa del ventricolo destro, con peggioramento dell'insufficienza della valvola tricuspide, il che si traduce in un rapido declino delle capacità adattative allo sforzo fisico¹⁷².

6.2.1.2 TRASPOSIZIONE CONGENITAMENTE CORRETTA DELLE GRANDI ARTERIE (DOPPIA DISCORDANZA)

La malformazione è rara (0.4-0.6% di tutte le CC) ed è il risultato embriologico di un'errata rotazione del tubo cardiaco che, durante l'embriogenesi, si incurva a sinistra piuttosto che a destra, portando il ventricolo morfologicamente destro a sinistra e il ventricolo morfologicamente sinistro a destra. Si realizza quindi una doppia inversione atrioventricolare e ventricolo-arteriosa: atrio sinistro-ventricolo destro-aorta e atrio destro-ventricolo sinistro-arteria polmonare (Figura 18).

Rara nella sua forma isolata (~5%), la TGAcc si associa frequentemente al DIV (60-70%), alla stenosi/atresia polmonare (30-50%), a vari gradi di blocco atrioventricolare completo (5% alla nascita, 2%/anno) e alla anomalia di Ebstein della valvola tricuspide, tutte patologie responsabili di sintomatologia precoce rispetto a quanto avviene nella forma classica (67 vs 25%)¹⁷³.

Senza alcun dubbio la storia naturale dei pazienti con TGAcc presenta delle analogie con quella della TGA corretta con switch atriale, anche se vi sono delle importanti differenze che occorre evidenziare. Innanzitutto sul piano clinico la TGA rappresenta un'urgenza neonatale che obbliga ad una atriostomia-atriale (tecnica di Rashkind) e, successivamente, ad un intervento in circolazione extracorporea. Al contrario la

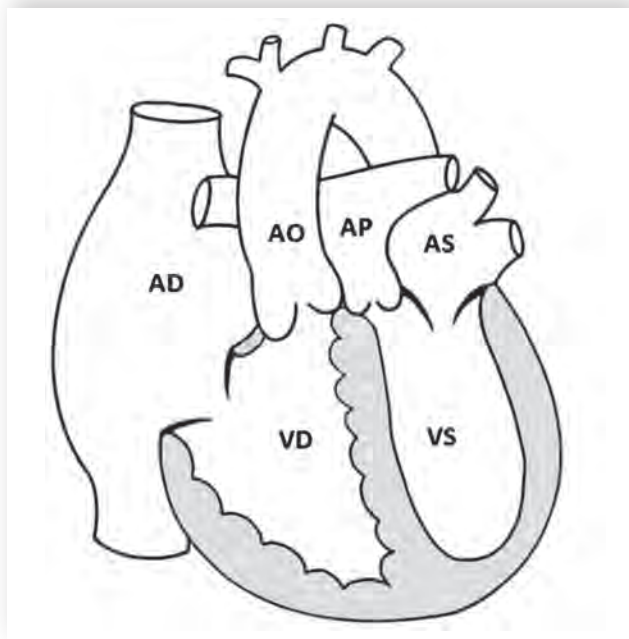


Figura 16. Trasposizione delle grandi arterie. AD, atrio destro; AO, aorta; AP, arteria polmonare; AS, atrio sinistro; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

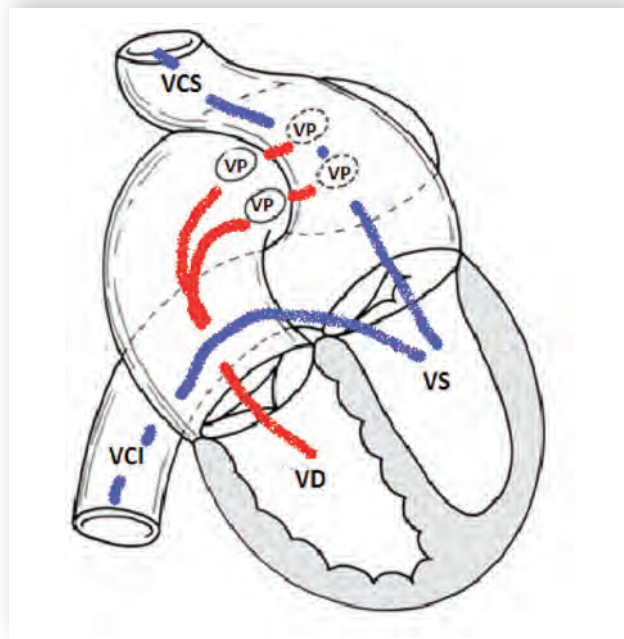


Figura 17. Intervento di switch atriale (tecnica di Mustard/Senning). VCI, vena cava inferiore; VCS, vena cava superiore; VD, ventricolo destro; VP, vena polmonare; VS, ventricolo sinistro.

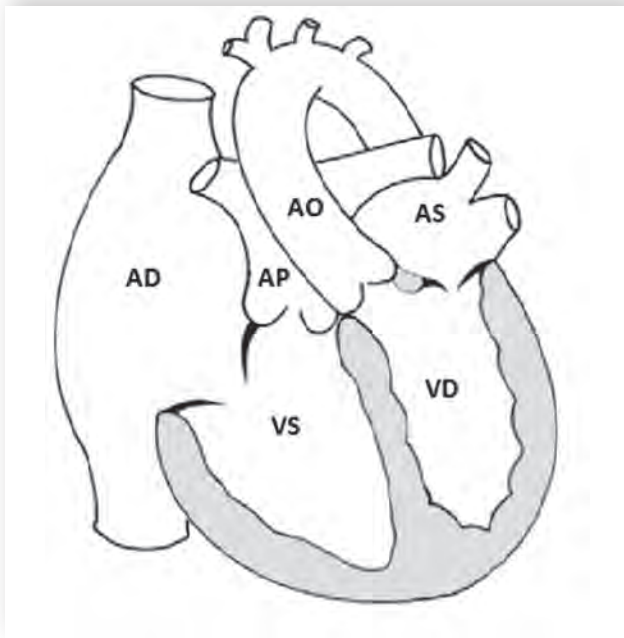


Figura 18. Trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie. AD, atrio destro; AO, aorta; AP, arteria polmonare; AS, atrio sinistro; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

TGAcc nella sua forma classica, non associata a patologie da iperafflusso o a stenosi all'efflusso polmonare, non necessita di chirurgia cardiaca neonatale e può essere paucisintomatica o completamente asintomatica.

6.2.2 Disfunzione del ventricolo destro sistemico: meccanismi fisiopatologici

La scarsa capacità del ventricolo destro ad adattarsi ad un lavoro sistemico trova spiegazione in alcuni suoi aspetti anatomici e fisiologici peculiari, che lo distinguono dal sinistro. Mentre nel ventricolo sinistro sono presenti tre strati di miocardio, il più rappresentato dei quali è il medio, circonferenziale, responsabile del lavoro pressorio caratteristico di questa camera ventricolare, il ventricolo destro ne possiede solo due, longitudinali, che originano dall'apice per poi inserirsi alla giunzione atrioventricolare. La mancanza dello strato miocardico medio, unitamente alla forma del ventricolo destro (camera tripartita, con porzione infundibolare poco partecipe alla contrazione), rendono ragione da un lato del lavoro volumetrico al quale esso è deputato e dall'altro della sua inadeguatezza ad un sovraccarico volumetrico protratto nel tempo. La distorsione del setto interventricolare in presenza di un alto regime pressorio nella cavità ventricolare destra determina un'alterazione geometrica della valvola tricuspidale, favorita in gran parte dallo stiramento dei muscoli papillari settali, con conseguente insufficienza da mancata coaptazione dei lembi. Nei pazienti con TGAcc l'etiologia dell'insufficienza valvolare è da ricercarsi, in un'alta percentuale di casi, in anomalie anatomiche della tricuspidale, la più frequente delle quali è quella di Ebstein, elemento prognostico negativo.

L'insufficienza tricuspidale moderato-severa rappresenta un importante fattore di rischio per la disfunzione ventricolo destro sistemico. Sebbene sia motivo di molte speculazioni se considerare l'insufficienza tricuspidale secondaria alla

disfunzione del ventricolo destro o se essa sia responsabile della disfunzione del ventricolo, studi su pazienti con TGAcc hanno dimostrato che l'insufficienza valvolare precede la disfunzione contrattile del ventricolo destro sistemico, tanto da considerare questa evenienza un fattore di rischio indipendente di mortalità in questa categoria di pazienti¹⁷⁴.

Follow-up di 20 anni hanno evidenziato che la presenza o assenza di insufficienza tricuspidale moderato-severa influenza la sopravvivenza dei pazienti operati (34 vs 90%), ma anche dei pazienti non operati (60 vs 100%)¹⁷⁵.

Un altro elemento importante nella genesi della disfunzione contrattile del ventricolo destro sistemico è da ricercare nella perfusione miocardica sbilanciata. Diversi studi scintigrafici condotti in pazienti operati di switch atriale o con TGAcc hanno dimostrato deficit di perfusione miocardica, che possono essere reversibili ma anche fissi, legati a processi di fibrosi che si traducono in FE <40%. La patogenesi dell'ischemia e dell'infarto nel ventricolo destro è multifattoriale. L'ischemia miocardica è il risultato di uno sbilanciamento fra richiesta e aumentata domanda di ossigeno, per aumento dello stress di parete. La massa del ventricolo destro nei pazienti operati di switch atriale correla in modo inverso con la sua FE, supportando l'ipotesi che l'ischemia, secondaria all'ipertrofia di parete, sia responsabile della sua diminuita capacità contrattile. Inoltre la FE del ventricolo sinistro in questi pazienti è più bassa, dimostrando un'influenza negativa da parte del ventricolo destro¹⁷⁶.

6.2.3 Ventricolo destro sistemico e gravidanza

Durante la gravidanza la gittata, il volume plasmatico e la frequenza cardiaca incrementano drammaticamente, il che può rappresentare un problema in donne che presentano una malattia cardiaca preesistente.

Nelle donne sottoposte a switch atriale o con TGAcc i problemi sono rappresentati dalla funzione del ventricolo destro sistemico, dall'insufficienza della valvola tricuspidale (sistemica) e dalle aritmie (Tabella 25).

Tabella 25. Controlli cardiologici: ventricolo destro sistemico (classe WHO III).

Pre-concezionale	Gravidanza
Visita	Follow-up mensile/bimestrale
ECG	Visita
ETT ± ETE	ECG
Holter ECG (aritmie)	ETT ± ETE
Test da sforzo cardiopolmonare (capacità funzionale)	Holter ECG (aritmie)
RMC	
Se:	
– Classe funzionale III-IV	
– FE ventricolo destro sistemico <40%	
– Insufficienza tricuspidale severa	
– Classe WHO IV	
↓	
	Gravidanza sconsigliata

ETE, ecocardiografia transesofagea; ETT, ecocardiografia transtoracica; FE, frazione di eiezione; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

I dati relativi all'outcome della gravidanza in queste donne sono limitati a casi clinici o a serie numericamente limitate, in gran parte retrospettive, frutto di compendi di esperienze di vari Centri o di estrapolazioni di dati dai registri nazionali. Molti studi, inoltre, sono condotti senza gruppi di controllo, per cui i dati relativi al timing del peggioramento della funzione contrattile del ventricolo destro sistemico e/o il peggioramento dell'entità dell'insufficienza tricuspide in gravidanza sono finiti a se stessi.

6.2.3.1 FUNZIONE VENTRICOLARE DESTRA

Uno dei pochi lavori che confronta due gruppi di donne, gravide e non, tutte operate di switch atriale, non evidenzia differenze significative nella compromissione della funzione ventricolare destra (29 vs 27%). In entrambi i gruppi si osservava un peggioramento a significare che l'effetto emodinamico della gravidanza e la storia naturale sono elementi che si compenetrano. I dati significativi erano che l'insufficienza tricuspide peggiorava più nelle donne gravide (52 vs 0%) e che il recupero della funzione contrattile dopo il parto non avveniva nelle donne con età più avanzata; questa osservazione dovrebbe, secondo gli autori, consigliare la programmazione di una gravidanza in età non avanzata¹⁷⁷.

Anche se le donne gravide con TGA sottoposte a switch atriale hanno in comune con quelle affette da TGAcc in storia naturale il ventricolo destro sistemico, sono più frequenti nel primo caso il deterioramento contrattile e della classe funzionale. Questa osservazione può trovare spiegazione nel fatto che il ventricolo sistemico dello switch atriale è "penalizzato" dagli effetti a lungo termine della circolazione extracorporea e della protezione miocardica in occasione dell'intervento cardiocirurgico^{178,179}.

In linea di massima i dati riportati, sebbene non su grandi numeri, testimoniano un deterioramento della funzione del ventricolo destro sistemico durante la gravidanza, che raramente arriva allo scompenso ma che nel post-parto può non risolversi in una percentuale variabile dei casi, sino al 70%¹⁸⁰⁻¹⁸⁴.

6.2.3.2 CLASSE FUNZIONALE

Il deterioramento contrattile del ventricolo destro sistemico si riflette sulla classe funzionale. Sebbene in alcune serie non sia stata riportata un peggioramento significativo della classe funzionale nelle donne gravide rispetto alle donne non gravide sottoposte a switch atriale, altri riportano un peggioramento in una percentuale variabile fra il 20% e il 40%^{180,182,183,185}. La variabilità delle percentuali probabilmente dipende dai criteri applicati nell'indicazione o meno alla gravidanza nei casi più compromessi *ab initio*.

È interessante notare che la differenza che si osserva nel peggioramento della classe funzionale dopo il parto, nelle pazienti sottoposte a switch atriale rispetto ai controlli (switch atriale non gravide) si minimizzava nel follow-up a lungo termine. Questo aspetto può trovare spiegazione nel prolungato sovraccarico volumetrico imposto dalla gravidanza. Sembra quindi che la gravidanza acceleri un processo di decadimento clinico contemplato nella storia naturale dello switch atriale, che si determina fra la terza e quarta decade di vita¹⁸¹ (Tabella 26).

6.2.3.3 ARITMIE

Gli eventi aritmici sono frequenti nel follow-up degli switch atriali sia in caso di gravidanza che non (62 vs 53%)¹⁷⁷. La

TGAcc può andare incontro, per le peculiarità del suo tessuto di conduzione, a blocco atrioventricolare completo. Le aritmie ipercinetiche sono meno frequenti che negli switch atriali, nei quali abbondano le linee di sutura intra-atriali¹⁷⁸. Le aritmie sono senz'altro più frequenti nelle donne che già avevano una storia clinica aritmica prima della gravidanza¹⁸².

6.2.3.4 COMPLICANZE OSTETRICHE E NEONATALI

È preferibile che l'induzione e la conduzione del parto, così come il *post-partum* avvengano in un Centro di terzo livello, dove agiscano in stretta collaborazione cardiologo, ostetrico ed anestesista. Il parto per via vaginale, associato, rispetto al cesareo, a minori perdite ematiche e a minori rischi infettivi e tromboembolici, non è da proscrivere alle donne asintomatiche/paucisintomatiche e con una buona funzione contrattile del ventricolo destro sistemico. Nelle serie più numerose il parto per via vaginale è stato attuato in oltre l'80% dei casi e ciò vale sia per lo switch atriale che per la TGAcc^{177,182}. Il parto cesareo è giustificato se vi sono motivazioni ostetriche, o nei casi in cui la paziente è sintomatica e il ventricolo destro sistemico presenti una funzione contrattile compromessa (FE <40%) (Tabella 27).

Le gravidanze in queste pazienti sono caratterizzate da un alto tasso di abortività (20-30%)^{180,182,184}.

Anche le complicanze neonatali sono piuttosto frequenti, sia in termini di prematurità (30-50%) che di ridotta crescita intrauterina (>30%)^{177,180}, conseguenze della ridotta perfusione placentare indotta dal progressivo deterioramento della funzione contrattile del ventricolo destro sistemico^{181,182,184,186,187}.

6.3 Fisiologia univentricolare

Il cuore univentricolare comprende malattie cardiache congenite frutto di errori di formazione, di settazione, di convergenza, il cui risultato ultimo è rappresentato da una cavità ventricolare ipoplasica, tale da rendere impossibile una correzione biventricolare, o dalla presenza di una sola camera ventricolare (ventricolo unico).

Talora, pur esistendo due ventricoli, le connessioni intracardiache sono sovvertite e una correzione biventricolare non offrirebbe risultati favorevoli. La tecnica chirurgica di

Tabella 26. Ventricolo destro sistemico: possibili rischi in gravidanza.

– Deterioramento della funzione contrattile del ventricolo destro sistemico
– Aumento dell'insufficienza tricuspide (valvola atrioventricolare sistemica)
– Possibilità, nel <i>post-partum</i> , di mancato recupero della funzione contrattile ventricolare destra
– Aritmie
– Abortività, ritardo di crescita intrauterina, prematurità

Tabella 27. Ventricolo destro sistemico: modalità del parto.

Clinica soddisfacente FE VDs >40%	Sintomi: classe funzionale III-IV FE VDs <40%
↓	↓
Parto vaginale	Parto cesareo

FE, frazione di eiezione; VDs, ventricolo destro sistemico.

Fontan, proposta per la prima volta nel 1971 per i pazienti con atresia tricuspide¹⁸⁸, ha conosciuto negli anni varie modifiche (Figura 19), sino ad arrivare all'attuale derivazione cavo-polmonare totale. Il classico intervento di Fontan prevedeva, oltre ad un'anastomosi cavo-polmonare unidirezionale, la connessione diretta dell'auricola destra sulla polmonare, tramite un homograft, con la contestuale chiusura del DIA e del tronco dell'arteria polmonare. Si pensava che la pur debole contrazione atriale fosse sufficiente a garantire una certa pulsatilità al flusso ematico, tale da offrire un ausilio alla progressione del sangue nel distretto vascolare polmonare. Tale ipotesi, seppure basata su premesse fisiologiche venne smentita a distanza allorché si dimostrò che l'atrio destro oltre a non contribuire alla portata polmonare, a causa dell'aumento pressorio andava incontro ad una progressiva dilatazione, perdendo energia cinetica e diventando aritmogeno.

L'anastomosi diretta delle due cave sull'arteria polmonare (derivazione cavo-polmonare totale), pur mantenendo lo stesso concetto fisiopatologico, rappresentava un superamento tecnico alla Fontan classica; infatti, escludendo l'atrio dal circuito di Fontan, ne evitava la dilatazione, diminuendo sia la perdita di energia che il rischio aritmico/trombogenico.

6.3.1 Fondamenti della circolazione monovernicolare

Grazie alla forza contrattile del ventricolo destro e alla continenza delle valvole tricuspide e polmonare una circolazione ottimale ha una pressione polmonare sufficientemente alta (>15 mmHg) da reclutare tutto il letto vascolare polmonare ed una pressione cavale sufficientemente bassa (<10 mmHg) da evitare l'edema e il linfedema. Tuttavia nella circolazione di tipo Fontan le pressioni cavali e polmonari sono uguali (10-15 mmHg) e, non essendoci un ventricolo che spinge il sangue in arteria polmonare, l'unica possibilità fluidodinamica che consenta la progressione della massa ematica

consiste nel mantenere una pressione nel distretto cavale e polmonare sufficientemente alta da garantire un gradiente atrio-polmonare adeguato a precaricare efficacemente il circolo sistemico.

I problemi insiti nella circolazione di tipo Fontan sono rappresentati da:

- mancanza di una pompa ventricolare e quindi di un flusso pulsatile, che spiegherebbe il progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari e probabilmente le modifiche luminali stenotizzanti bronchiali (bronchite plastica);
- stasi venosa sistemica, con ripercussioni sul fegato (evoluzione in cirrosi), sull'intestino (proteino-disperzione) e sulle vene sistemiche (ispessimento delle pareti, varici);
- relativa ipoperfusione sistemica, con ripercussioni sul rene (insufficienza renale progressiva), sulle arterie sistemiche (assottigliamento della media), sul miocardio (aumento della fibrosi).

Con il tempo inoltre in questo tipo di circolazione non è infrequente osservare la riapertura di vasi venosi connessi con l'atrio sistemico, dove vige una pressione più bassa, con comparsa di cianosi e di tutti gli effetti negativi ad essa legati (v. Sezione 6.5).

A causa dell'assenza di pompa sottopolmonare e della presenza di stasi venosa cronica, tutti i pazienti con circolazione di Fontan sono trattati con antiaggreganti o anticoagulanti, per minimizzare il rischio di trombosi polmonare atriale o sistemica. Mentre in gravidanza l'antiaggregazione sembra aumentare solo il rischio emorragico, gli anticoagulanti orali hanno un rischio teratogeno, per cui sono stati proposti vari approcci per proteggere la madre dall'emorragia e dall'evento embolico, ed il feto dal rischio teratogeno (v. Sezione 7).

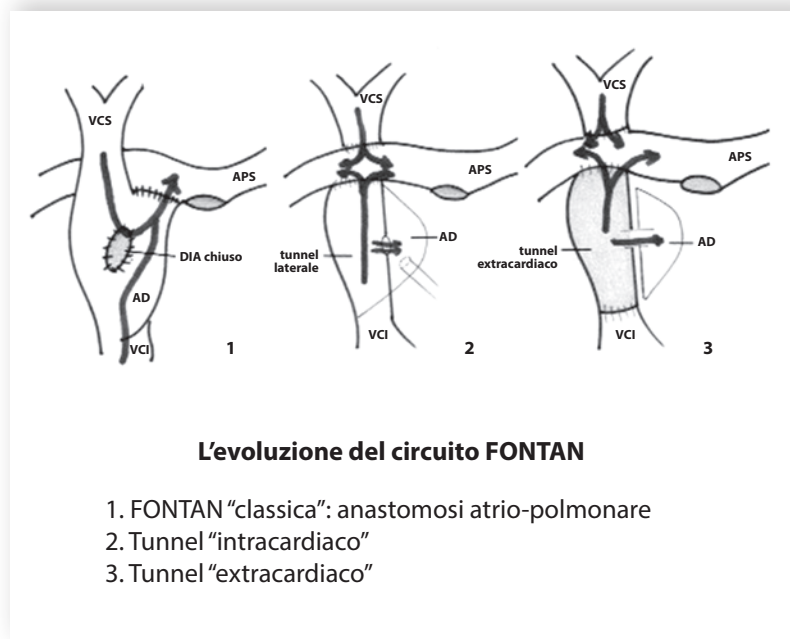


Figura 19. Evoluzione del circolo di Fontan. AD, atrio destro; APS, arteria polmonare sinistra; DIA, difetto interatriale; VCI, vena cava inferiore; VCS, vena cava superiore.

6.3.2 Gravidanza e circolazione di Fontan

In questa popolazione di donne il menarca è ritardato, amenorrea primaria e oligomenorrea/polimenorrea sono particolarmente frequenti¹⁸⁹ e la fertilità è ridotta per una disfunzione ovarica legata all'ipossiemia cronica prima dell'intervento Fontan e alla congestione venosa dopo correzione¹⁹⁰; ciononostante la possibilità di una gravidanza deve essere sempre tenuta in considerazione per le importanti implicazioni materno-fetali che ne possono seguire.

Sebbene inizialmente la gravidanza venisse sconsigliata nelle donne Fontan, a causa della fisiologia circolatoria profondamente alterata, dal 1989, anno in cui è stato riportato il primo caso di gravidanza condotta a termine con successo¹⁹¹, i casi di gravidanze riportati in letteratura in questa particolare popolazione di pazienti sono diventati sempre più frequenti. Attualmente la serie più ampia è quella della Mayo Clinic, che ha preso in esame l'outcome di 70 gravidanze in 35 donne sottoposte a Fontan (Tabella 28)¹⁹⁰⁻²¹¹.

Oggi la gravidanza non è più sconsigliata in una donna operata con questa tecnica, sebbene la coppia debba essere informata sui possibili effetti negativi per la madre e per il nascituro, legati da un lato alle limitate capacità di adattamento

dell'atrio e dell'unico ventricolo alle modifiche emodinamiche imposte dalla gravidanza (aumento della portata cardiaca, del volume circolante, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione delle resistenze periferiche) e dall'altra al potenziale pericolo di scompenso e tromboembolia (Tabella 29). Prima che la gravidanza abbia inizio è opportuno eseguire un'attenta valutazione clinico-strumentale della cardiopatia e del circuito di Fontan, cui deve seguire un adeguato counseling (cardiologico, ostetrico e genetico) con stratificazione del rischio gravidico (Tabella 30).

Le linee guida ESC raccomandano l'utilizzo, per la stratificazione del rischio, della classificazione WHO modificata (v.

Tabella 29. Circolazione di Fontan: rischi materni e fetali.

Rischio materno	Rischio fetale
Infertilità abortività	Ritardo di crescita fetale
Aritmie	Basso peso alla nascita
Scompenso cardiaco	Prematurità
Trombosi /emorragie	Decesso
Evento cerebrale	Ricorrenza di cardiopatia congenita

Tabella 28. Principali pubblicazioni su Fontan e gravidanza.

Autore	Studio	Donne fertili	Gravide	Gravidanze	Problemi materni	Aborti spontanei	Aborti terapeutici	Nati vivi	Prematurità
Pundi et al. ¹⁹² , 2016	Retrospettivo	138	35	70	6 trombosi	35	6	29	29
Gouton et al. ¹⁹⁰ , 2015	Multicentrico osservazionale		37	59	3 aritmie 5 complicanze ematologiche	16		36	25
Pinto et al. ¹⁹⁵ , 2015	Caso clinico	1	1	1	1 embolia polmonare			1	
Mathney e Beilin ²⁰³ , 2015	Caso clinico (anestesia)	1	1	1					
Mortensen et al. ¹⁹³ , 2014	Caso clinico	2	2	2				2	
Inoue et al. ¹⁹⁶ , 2013	Caso clinico	2	2	2	1 sanguinamento 1 scompenso cardiaco			2	2
Nir et al. ¹⁹⁹ , 2013	Caso clinico	1	1	1				2	2
Jooste et al. ²⁰⁰ , 2013	Argomento anestesiológico								
Caruana et al. ²⁰¹ , 2012	Caso clinico	2	2	2					
Nitsche et al. ¹⁹⁸ , 2009	Caso clinico	1	1	1	1 scompenso cardiaco			1	1
Suchonska et al. ²⁰⁶ , 2008	Caso clinico	1	1	1	1 scompenso cardiaco			1	
Trojnarska et al. ²⁰⁹ , 2007	Caso clinico	1	1	5		3		2	
Eid et al. ²⁰⁸ , 2005	Caso clinico	1	1	2	1 cesareo urgente			2	
Trojanarska et al. ²⁰⁴ , 2003	Caso clinico	1	1	5		3		2	
Ito et al. ²⁰⁵ , 2002	Caso clinico	1	1	1				1	
Hoare et al. ¹⁹⁴ , 2001	Caso clinico	3	3	4	2 aritmie 2 scompensi cardiaci			4	3
Lao et al. ¹⁹⁷ , 1996	Caso clinico	1	1	1	1 sanguinamento			1	1
Braun et al. ²⁰² , 1996	Caso clinico	1	1	1				1	
Osmer et al. ²⁰⁷ , 1995	Caso clinico	1	1	1	1 scompenso cardiaco			1	1
Gérardin et al. ²¹¹ , 1993	Caso clinico	1	1	1	1 aritmia			1	1
Hess et al. ²¹⁰ , 1991	Caso clinico	1	1	1				1	1
Fyfe et al. ¹⁹¹ , 1989	Caso clinico	1	1	1	1 aritmia			1	

Tabella 30. Circolazione di Fontan: valutazione pre-concezionale.

NYHA I-II (gravidanza a rischio medio)	FE \geq 50%	Insufficienza 0/I VAV	Non aritmie	Non eventi embolici
NYHA II-III (gravidanza a rischio alto)	FE <50%	Insufficienza II/III VAV	Aritmie	Eventi embolici
NYHA III- IV (gravidanza sconsigliata)	FE <40%	Insufficienza III/IV VAV	SaO ₂ <85%	PLE

FE, frazione di eiezione; PLE, enteropatia proteino-disperdente; SaO₂, saturazione arteriosa di ossigeno; VAV, valvola atrioventricolare.

Sezione 4.3) secondo la quale la circolazione di Fontan (classe III), per le sue peculiarità fisiopatologiche, impone uno stretto monitoraggio cardiologico ed ostetrico per tutta la durata della gravidanza, durante il parto ed il puerperio, presso un Centro ospedaliero ad alta specializzazione¹.

6.3.3 Farmaci e anticoagulazione

La valutazione pre-gravidica del trattamento medico in corso permette la sospensione dei farmaci fetotossici (ACE-inibitori, sartani, statine, tiazidici) e la sostituzione con farmaci di uso sicuro, in gravidanza ed allattamento (aspirina a basse dosi, calcioantagonisti, nitrati, digitale). Da valutare è anche l'uso della terapia anticoagulante che, se necessaria¹⁹¹, deve seguire schemi posologici ben precisi in relazione all'età gestazionale e all'appropinquarsi del parto (v. Sezione 7) (Tabella 31).

6.3.4 Problemi materni

I problemi materni più frequenti sono: le aritmie, la trombosi venosa e sistemica, il sanguinamento, lo scompenso cardiaco. Sebbene la morbilità materna *peripartum* non sia trascurabile, non sono stati pubblicati casi di decessi materni. La Tabella 28 riporta le principali pubblicazioni su Fontan e gravidanza, con particolare attenzione alla possibilità di portare a termine una gravidanza e alle sue possibili complicanze.

6.3.4.1 ABORTIVITÀ

L'alto tasso di abortività spontanea e il rischio di parto pretermine sono i problemi più evidenti della gravida con Fontan, legati alla riduzione del flusso placentare e alla sua scarsa modulabilità. La più ampia serie pubblicata riporta un tasso di abortività del 50%¹⁹². Altre serie dimostrano come l'incidenza di aborto spontaneo in queste donne, nel primo trimestre (33%), sia decisamente più alta che per altri tipi di cardiopatia²¹².

Tabella 31. Circolazione di Fontan: gestione farmacologica.

Antiaggreganti	Se assenza di eventi embolici o pregresse aritmie
Anticoagulanti orali	Se eventi embolici o pregresse aritmie
Eparina	Nel primo trimestre ed in prossimità del parto
ACE-inibitori	Sospensione
Diuretici non tiazidici	Accettabili
Tiazidici	Se possibile, sospensione
Betabloccanti	Accettabili, valutare il rischio fetale

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

6.3.4.2 ARITMIE

L'aumento della portata cardiaca e quindi dello stress parietale e dell'ipertono adrenergico, mediato dagli estrogeni e dal progesterone, possono stimolare l'insorgenza di aritmie. Questo vale a maggior ragione nella circolazione di Fontan, nella quale giocano un ruolo importante l'atriomegalia e la presenza di cicatrici, che facilitano l'insorgenza di circuiti elettrici. In queste pazienti non è inusuale una storia di ripetute cardioversioni elettriche seguita da ablazione transcateretere. Le aritmie rappresentano uno degli eventi più frequenti in gravidanza^{192,194}, soprattutto nelle Fontan classiche.

L'aumento della frequenza cardiaca indotta dall'aritmia, generalmente atriale, può portare a scompenso cardiaco in un circuito emodinamicamente poco "flessibile" quale quello di Fontan e deve essere imperativamente controllata farmacologicamente o con l'aiuto della cardioversione elettrica¹⁸⁹. Le aritmie inoltre aumentano il rischio di complicanze tromboemboliche e per questo motivo è necessaria un'attenta valutazione sull'indicazione al trattamento antitrombotico/anticoagulante.

6.3.4.3 TROMBOSI

A parte il rischio tromboembolico di base, legato alla fisiologica ipercoagulabilità gravidica, la circolazione di Fontan ha un rischio aggiuntivo rappresentato dal flusso cavo-polmonare, lento e passivo. Elemento peggiorativo, se presente, è l'atriomegalia destra che predispone alla trombosi parietale. Nella maggior parte delle pubblicazioni sono descritti eventi embolici materni sia polmonari che sistemici. Gli eventi sistemici sono in genere eventi ischemici transitori o legati a trombi intracardiaci, usualmente trattati con eparina¹⁹⁰. L'embolia polmonare è invece più frequente nel *post-partum*, un periodo particolarmente a rischio di trombosi¹⁹⁵.

6.3.4.4 EMORRAGIA

Eventi emorragici a livello genitale e uterino sono riportati sia prima che dopo il parto^{196,197}, dovuti al fatto che le donne operate con tecnica di Fontan assumono necessariamente antiaggreganti o anticoagulanti. Inoltre non si può escludere che un'aumentata fragilità degli annessi e un danno del microcircolo, associato alla circolazione di Fontan, possano facilitare il rischio di sanguinamento.

6.3.4.5 SCOMPENSO CARDIACO

L'aumento della volemia imposto dalla gravidanza comporta un incremento del precarico e di conseguenza del riempimento telediastolico ventricolare, che non è ben tollerato dal ventricolo unico, soprattutto se di tipo destro e/o in presenza di insufficienza della valvola atrioventricolare. Inoltre, poiché nella circolazione di Fontan la portata non è modulabile, la stasi venosa, già presente, peggiora, riducendo il precarico, mentre l'aumento della frequenza cardiaca interferisce con il

riempimento ventricolare, riducendo ulteriormente la portata. Gli effetti ultimi si riflettono su un peggioramento della classe funzionale^{188,198}. La possibile presenza di aritmie rappresenta un fattore facilitante l'esordio dello scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco gravidico può insorgere durante la gravidanza e regredire dopo il parto, con la normalizzazione della volemia o presentarsi nel *post-partum*¹⁹⁰.

6.3.4.6 ROTTURA PRECOCE DELLE MEMBRANE

In quasi tutte le pubblicazioni viene riportato un tasso aumentato di rottura precoce delle membrane^{189,190,197}, causa di prematurità fetale. Sebbene la causa più frequente di rottura precoce delle membrane sia l'infezione intrauterina, nella gravide con Fontan questo dato non è riportato e l'eziologia in questo contesto è poco chiara.

6.3.4.7 IL PARTO

La gestione del parto nella donna con circolo di Fontan è una vera sfida per l'ostetrico e l'anestesista^{202,213,214} in quanto occorre mantenere un adeguato gradiente transpolmonare, evitare un aumento delle resistenze vascolari polmonari e mantenere il ritorno cavale, per preservare la portata cardiaca. L'anestesia generale va possibilmente evitata per non abbassare ulteriormente la pressione sistemica. L'anestesia epidurale ha dato ottimi risultati in questa popolazione^{203,215} in quanto inibisce gli effetti deleteri del travaglio rappresentati dalle modifiche acute della volemia imposte dalle contrazioni uterine dall'ansia materna e dal dolore, che comportano un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, fattori favorevoli lo scompenso cardiaco.

Il parto cesareo, forse praticato troppo generosamente in questa popolazione, dovrebbe avere solo indicazioni ostetriche e non va considerato di routine^{203,206,211,215-218}. Un buon compenso generale, infatti, non controindica il parto per via vaginale^{190,210,211} (Tabella 32).

6.3.4.8 POST-PARTUM

Nel *post-partum*, in seguito alla risoluzione della compressione aorto-cavale, all'involuzione dell'utero e al ritorno in circolo del sangue precedentemente sequestrato dalla placenta, si verifica un repentino aumento del precarico. Questo è pertanto un periodo critico, a rischio di edema polmonare, in particolare nelle pazienti con funzionalità cardiaca già compromessa. Inoltre nel *post-partum*, così come nel puerperio, le donne con Fontan hanno un alto rischio trombotico cui concorrono vari fattori, quali il danno endoteliale da traumi tissutali del parto, l'emoconcentrazione, l'eventuale perdita ematica e l'allettamento prolungato, soprattutto in caso di taglio cesareo¹⁹⁰. È segnalato inoltre, particolarmente dopo parto cesareo, un aumentato rischio emorragico responsabile di emorragie genitali, non correlate all'assunzione di anticoagulanti^{189,190,195} e di ematomi addominali¹⁹⁰.

Tabella 32. Circolazione di Fontan: modalità del parto.

Parto naturale	Condizioni materne e fetali stabili
Parto cesareo	Scompenso materno Aritmie materne non controllate Eventi embolici non controllati Rottura precoce delle membrane

6.3.4.9 PREMATURITÀ E BASSO PESO

La prematurità interessa sino al 69% dei neonati partoriti da donne Fontan¹⁹⁰. Si tratta di un'incidenza estremamente alta, poiché in condizioni normali il tasso di prematurità è circa il 10%^{189,190}. Analogamente frequente è il basso peso alla nascita^{189,193}. È verosimile che questa alta incidenza di prematurità e basso peso alla nascita, simile a quella dei nati da mamme cianotiche, sia dovuto alle peculiarità della circolazione di Fontan, quindi alla stasi venosa e alla relativa ipoperfusione dell'utero e della placenta.

6.4 Ipertensione polmonare

6.4.1 Definizione, classificazione ed epidemiologia

La PH è una condizione patologica caratterizzata da un incremento della pressione polmonare media (≥ 25 mmHg) in condizioni di riposo²¹⁹, documentato mediante cateterismo cardiaco destro. Questa definizione si basa sul rilievo ottenuto da una vasta revisione della letteratura esistente su volontari sani che mostra che il valore normale a riposo è compreso tra 8 e 20 mmHg²²⁰; non è chiaro il significato clinico da attribuire a valori di pressione polmonare media tra 21 e 24 mmHg.

La presenza di PH, durante la gravidanza, comporta un alto rischio di complicanze e di morte sia per la madre che per il nascituro^{221,222}. La PH può essere la complicanza di molte malattie e riconosce cause differenti con diversa fisiopatologia.

Senza volere entrare troppo nel dettaglio si ricorda che le CC vengono ascritte a classi differenti nella classificazione della PH a seconda del meccanismo che a questa conduce (Tabelle 33 e 34)²²³⁻²²⁵.

6.4.2 Fisiopatologia

La comprensione del rischio a cui è esposta una donna affetta da PH durante la gravidanza, il parto e il puerperio, non può prescindere dalla conoscenza dei cambiamenti che interessano l'apparato cardiovascolare e polmonare, in parte mediati dagli ormoni sessuali, durante tutte le fasi della gravidanza. Per la trattazione più completa di questi aspetti si rimanda alla Sezione 2). Si ricorda qui tuttavia il concetto di fondo per cui gli ormoni sessuali prodotti dall'unità feto-placentare esplicano vari effetti sull'apparato cardiovascolare con un'azione complessiva di tipo vasodilatatorio ed una conseguente riduzione delle resistenze vascolari sia al livello sistemico che del letto vascolare polmonare; inoltre essi sembrano avere un effetto diretto sulla funzione sisto-diastolica del ventricolo destro per la loro influenza sull'inotropismo.

Pur avendo presupposti fisiopatologici diversi, le diverse forme di PH sono accomunate da una inadeguata risposta vasodilatatoria all'incremento della portata cardiaca caratteristico della gravidanza. La mancata riduzione delle resistenze polmonari determina quindi un incremento della pressione arteriosa polmonare media che, insieme all'aumento della portata, induce disfunzione e insufficienza del ventricolo destro (Figura 20)²²⁶.

Più specificatamente, nelle pazienti affette da PAH il substrato è costituito dalla carenza di ossido nitrico e di prostaciclina (ad azione vasodilatatrice) e dall'aumentata attivazione dell'endotelina-1 (ad azione vasoconstrictrice) nel letto vascolare polmonare; ciò impedisce agli ormoni sessuali di esplicare la propria azione vasodilatatrice. Rimane invece inalterata la funzione pro-proliferatrice sulle cellule muscolari lisce dei vasi polmonari, mediata dall'E2, che determina un rimodellamento negativo dei vasi polmonari. Nelle pazienti con trombo-

Tabella 33. Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare.

<p>1 Ipertensione arteriosa polmonare</p> <p>1.1 Idiopatica</p> <p>1.2 Ereditaria</p> <p> 1.2.1 BMPR2 mutazione</p> <p> 1.2.2 Altre mutazioni</p> <p>1.3 indotta dall'assunzione di farmaci e tossine</p> <p>1.4 Associata a:</p> <p> 1.4.1 Malattie del tessuto connettivo</p> <p> 1.4.2 Infezione da HIV</p> <p> 1.4.3 Ipertensione portale</p> <p> 1.4.4 Cardiopatie congenite</p> <p> 1.4.5 Schistosomiasi</p> <p>1' Malattia veno-occlusiva polmonare e/o emangiomatosi capillare polmonare</p> <p>1'' Ipertensione polmonare persistente del neonato</p> <p>2 Ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore sinistro</p> <p>2.1 Disfunzione sistolica</p> <p>2.2 Disfunzione diastolica</p> <p>2.3 Patologie delle valvole</p> <p>2.4 Cardiomiopatia con ostruzione del tratto di afflusso o efflusso del ventricolo sinistro congenita o acquisita; cardiomiopatie congenite</p> <p>2.5 Stenosi delle vene polmonari congenite o acquisite</p> <p>3 Ipertensione polmonare dovuta a malattia polmonare e/o ipossia</p> <p>3.1 Broncopneumopatia cronica ostruttiva</p> <p>3.2 Malattie interstiziali polmonari</p> <p>3.3 Patologie polmonari con pattern misto ostruttivo e restrittivo</p> <p>3.4 Disordini della ventilazione durante il sonno</p> <p>3.5 Ipoventilazione alveolare</p> <p>3.6 Esposizione cronica ad elevate altitudini</p> <p>3.7 Anomalie dello sviluppo</p> <p>4 Ipertensione polmonare dovuta a tromboembolia polmonare cronica e altre ostruzioni dell'arteria polmonare</p> <p>4.1 Ipertensione polmonare da tromboembolia cronica</p> <p>4.2 Altre ostruzioni dell'arteria polmonare</p> <p> 4.2.1 Angiosarcoma</p> <p> 4.2.2 Altri tumori intravascolari</p> <p> 4.2.3 Arteriti</p> <p> 4.2.4 Stenosi delle arterie polmonari congenite</p> <p> 4.2.5 Parassitosi (idatidiosi)</p> <p>5 Ipertensione polmonare con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriale</p> <p>5.1 Disordini ematologici: anemia emolitiche croniche, disordini mieloproliferativi, splenectomia</p> <p>5.2 Disordini sistemici: sarcoidosi, istiocitosi polmonare, neurofibromatosi, linfoangioleiomatosi</p> <p>5.3 Patologie metaboliche: glicogenosi, malattia di Gaucher, patologie tiroidee</p> <p>5.4 Altro: microangiopatia trombotica tumorale polmonare, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica con o senza dialisi, ipertensione polmonare segmentale</p>
--

Adattata da Galiè et al.²²³.

embolismo cronico è invece il rimodellamento vascolare che impedisce la vasodilatazione.

In questo meccanismo patogenetico il ruolo degli ormoni sessuali è complesso e non completamente chiarito ma è certamente rilevante, al momento del parto, la brusca caduta di concentrazione di estrogeni, e con essi della loro azione vasodilatatrice e protettiva sulla funzione sistolica del ventricolo

Tabella 34. Ipertensione arteriosa polmonare tipo 1 associata a cardiopatia congenita (1.4.4).**Sindrome di Eisenmenger**

Comprende tutti gli shunt sistemico-polmonari dovuti a difetti di grandi dimensioni che inducono un netto incremento delle resistenze arteriose polmonari e determinano uno shunt invertito (polmonare-sistemico) o bidirezionale.

È caratterizzata da cianosi, eritrocitosi e coinvolgimento multiorgano. Può essere complicata da emottisi, accidenti cerebrovascolari, ascessi cerebrali, alterazioni della coagulazione e morte improvvisa.

La mortalità materna varia nelle diverse serie dal 20% al 50%²⁷.

In queste gravidanze il rischio per il feto è particolarmente elevato: se la saturazione di ossigeno è <85% la probabilità di partorire un neonato vivo è <12%²²⁴, ma anche la stessa interruzione della gravidanza ha un rischio elevato⁴⁸.

Il rischio di tromboembolismo è elevato ma contemporaneamente le pazienti sono esposte ad un alto rischio di emottisi e trombocitopenia e la scelta di intraprendere una terapia anticoagulante deve essere attentamente valutata.

La grave desaturazione stimola la produzione di eritrociti con aumento della viscosità del sangue, per tale motivo anche l'uso dei diuretici deve essere estremamente cauto.

La carenza di ferro è stata riscontrata nel 56% e ha valore prognostico negativo²²⁵.

Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari

In questi pazienti con difetti di dimensioni moderato-grandi, l'aumento delle resistenze arteriose polmonari è da lieve a moderato, è ancora presente uno shunt sistemico-polmonare ampio e non è presente cianosi a riposo.

Ipertensione arteriosa polmonare con difetti di piccole dimensioni

In presenza di difetti di piccole dimensioni (difetti interventricolari <1 cm e difetti interatriali <2 cm di diametro effettivo documentato all'ecocardiografia) il quadro clinico è molto simile all'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica.

Ipertensione arteriosa polmonare dopo interventi cardiocirurgici correttivi

In questi casi la cardiopatia congenita è stata corretta ma l'ipertensione arteriosa polmonare o è ancora presente subito dopo l'intervento chirurgico oppure si è ripresentata diversi mesi o anni dopo l'intervento, in assenza di significativi difetti congeniti residui postoperatori o di difetti che si sviluppano come sequela dell'intervento.

Adattata da Galiè et al.²²³.

lo destro: questo rimane dunque esposto all'opposto effetto esercitato dal testosterone²²⁷⁻²²⁹.

L'instaurarsi di scompenso destro a complicare il *post-partum* è infatti un'evenienza non infrequente e correlata alla elevata mortalità delle pazienti affette da PH nelle fasi del parto e del puerperio; questa drammatica evenienza sembra determinata dalla concomitanza di diversi fattori:

- l'effetto inotropo negativo sul ventricolo destro mediato dal testosterone,
- l'effetto vasocostrittore connesso alla brusca caduta dei livelli di estrogeni e di DHEA,
- lo spostamento dei volumi connesso al cambiamento di dimensioni dell'utero dopo l'espulsione del feto,
- le conseguenti oscillazioni della pressione endovascolare,
- le manovre di Valsalva,
- l'incremento dello shunt destro-sinistro a livello del forame ovale con conseguente aumento dell'ipossia che determina acidosi,
- le perdite ematiche.

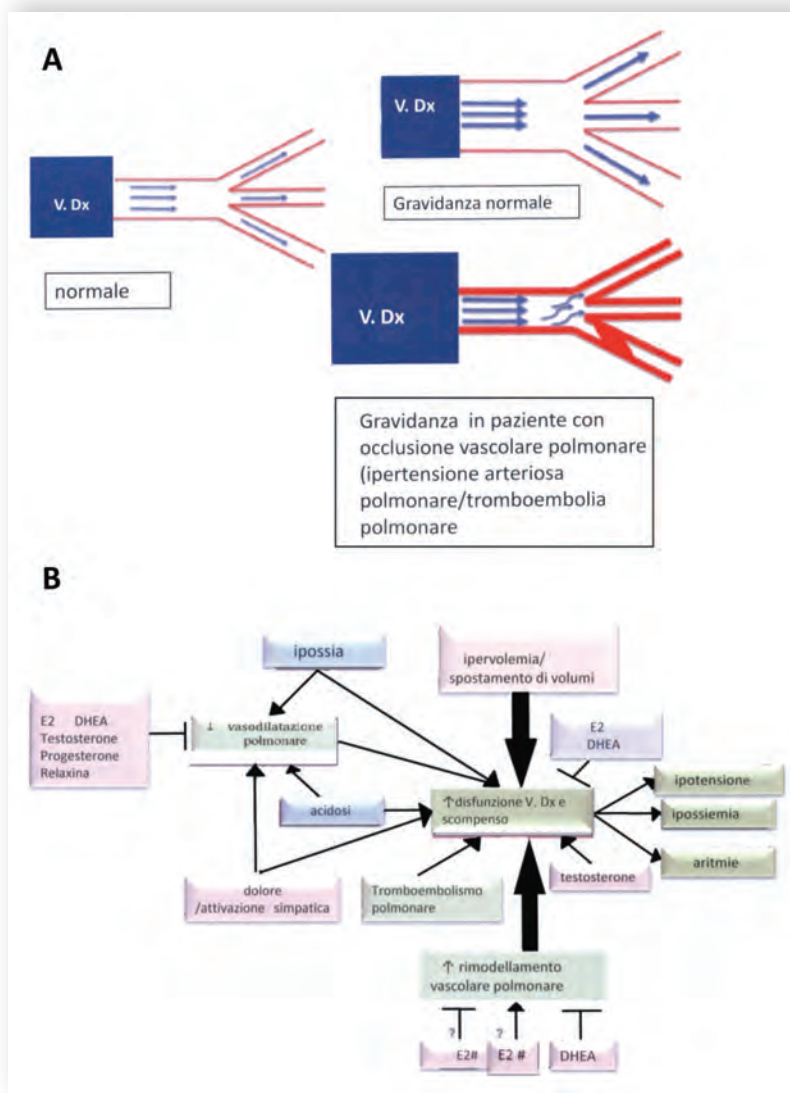


Figura 20. A: modelli di adattamento vascolare durante normale gravidanza e in presenza di tromboembolismo cronico. B: meccanismi implicati nello sviluppo dello scompenso destro. DHEA, deidroepiandrosterone; E2, 17-beta-estradiolo; V. Dx, ventricolo destro. Modificata da Hemnes et al.²²⁶.

6.4.3 Ipertensione polmonare e gravidanza

6.4.3.1 PROBLEMI CLINICI

Paziente con diagnosi di ipertensione polmonare già nota che vuole programmare una gravidanza (v. anche Sezione 3). In questo caso vanno chiaramente illustrati i rischi, anche gravi, connessi alla gravidanza sia per la madre che per il nascituro: in particolare va prospettata la possibilità, per nulla remota, che si possa assistere ad un peggioramento della classe funzionale con probabilità di dover intraprendere la terapia con prostanoidi anche in quei casi in cui la gravidanza dovesse giungere a termine. Se, dopo approfondito colloquio, la paziente dovesse mantenere il proprio intento, dovrà essere avviata al Centro di riferimento per la PH dove si procederà alla valutazione funzionale, che consentirà una stima del rischio specifico per quella paziente (Tabella 35)²²³.

Paziente già in gravidanza. In caso di sospetta PH, in generale vale il principio che sia necessario inviare la paziente al più

vicino Centro per lo studio e il trattamento della PH. In caso di diagnosi accertata di PH, queste pazienti sono esposte ad alto rischio di complicanze. I dati derivanti dalle serie di pazienti più antiche, osservate in studi condotti in era pre-prostanoidi, indicavano un'elevata mortalità, con valori tra 30% e 56%²²¹. Sebbene la revisione più recente che abbia preso in esame le serie di gravidanze in era di utilizzo di prostanoidi riporti una riduzione della mortalità²²², i valori sono comunque ancora così elevati (tra 17% e 33%) da posizionare le donne affette da PAH nella classe WHO IV e mantenere invariata la raccomandazione di non intraprendere una gravidanza e di interromperla nel caso fosse già in corso (Tabelle 7 e 8). La morte materna è più frequente durante l'ultimo trimestre e il primo mese dopo il parto, ma certamente il parto rappresenta un momento di grave pericolo per la vita della paziente. La morte interviene per crisi ipertensive polmonari, trombosi polmonare o scompenso cardiaco destro refrattario. Questo può accadere anche in pazienti in classe WHO I-II.

Tabella 35. Stratificazione del rischio nella paziente con ipertensione polmonare che vuole programmare una gravidanza.

Determinanti di prognosi (mortalità a 1 anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio elevato (>10%)
Segni clinici di insufficienza ventricolare destra	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi	No	Lenta	Rapida
Sincope	No	Occasionale	Ripetuta
Classe WHO	I-II	II-III	IV
Test del cammino	>440 m	165-440 m	<165 m
Test cardiopolmonare	Picco VO ₂ >15 ml/kg/min (65% del predetto) VE/VCO ₂ slope <36	Picco VO ₂ 11-15 ml/kg/min (35-65% del predetto) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	Picco VO ₂ <11 ml/kg/min (<35% del predetto) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP	BNP <50 ng/l proBNP <300 ng/L	BNP 50-300 ng/l proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l proBNP >1400 ng/l
Ecocardiografia o RMC	Area atrio destro <18 cm ² Non versamento pericardico	Area atrio destro 18-26 cm ² No o minimo versamento pericardico	Area atrio destro >26 cm ² Versamento pericardico
Parametri emodinamici	Pressione in atrio destro <8 mmHg Indice cardiaco >2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	Pressione in atrio destro 8-14 mmHg Indice cardiaco 2.0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	Pressione in atrio destro >14 mmHg Indice cardiaco <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

BNP, peptide natriuretico cerebrale; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale; RMC, risonanza magnetica cardiaca; SvO₂, saturazione venosa di ossigeno; VE/VCO₂, rapporto tra ventilazione e produzione di anidride carbonica; VO₂, consumo di ossigeno. Modificata da Galiè et al.²²³.

Le pazienti affette da PAH devono essere prese in carico da un team multidisciplinare di cui faccia parte il cardiologo, lo pneumologo, l'anestesista, il neonatologo e il ginecologo esperto in gravidanze ad alto rischio; i componenti del team devono essere costantemente in contatto e pronti ad affrontare le possibili complicanze con una strategia già predisposta, discussa collegialmente e condivisa con la paziente (Tabella 36).

È auspicabile inoltre che i medici competenti prendano contatto e mantengano un colloquio costante con la realtà medica di appartenenza della paziente, anche per la possibilità, non remota, che siano i sanitari operanti in quella realtà a dover affrontare imprevisti e complicanze. Qui di seguito lo schema di controlli proposto secondo l'epoca della gravidanza.

6.4.3.2 CONDOTTA TERAPEUTICO-COMPORTAMENTALE SUGGERITA

Principi generali. Durante il terzo trimestre la paziente deve essere sottoposta a dieta iposodica con restrizione dell'apporto di liquidi (1.5-2 l/die) e vanno somministrati diuretici, per evitare la sovraddistensione del ventricolo destro e prevenire lo scompenso cardiaco. Tra i diuretici il farmaco di scelta è la furosemide, mentre è sconsigliato l'uso dello spironolattone per le proprietà antiandrogeniche.

Terapia specifica (v. anche Sezione 7). Per quanto riguarda la scelta dei farmaci vale il principio generale che la terapia deve tenere conto della classe funzionale (Tabelle 7 e 8) e delle comorbilità. Per ciò che riguarda la terapia specifica della PAH questa va mantenuta o incrementata nell'intento di perseguire gli obiettivi terapeutici:

Tabella 36. Ipertensione polmonare in gravidanza: follow-up.

Primo trimestre (cadenza mensile)	Secondo trimestre (cadenza mensile)	Terzo trimestre (cadenza settimanale)
Visita	Visita	Visita
Ecocardiografia	Ecocardiografia	Ecocardiografia
BNP	BNP	BNP
Test del cammino	Test del cammino	Test del cammino
Sospendere warfarin	Iniziare EBPM se paziente allattata	Iniziare EBPM se paziente allattata
Sospendere ETRA	Ottimizzare terapia specifica per PAH	Ottimizzare terapia specifica per PAH
Iniziare EBPM se paziente allattata	Programmare controlli bisettimanali in caso di segni di iniziale scompenso	Programmare parto cesareo alla 34 ^a settimana
Ottimizzare terapia specifica PAH	In caso di segni di insufficienza ventricolare destra: ricovero	Programmare anestesia spinale
Aborto terapeutico in caso di segni di insufficienza ventricolare destra	In caso di insufficienza ventricolare destra non responsiva a terapia massimale: interruzione della gravidanza	Programmare trasferimento in UTIC per monitoraggio <i>post-partum</i>

BNP, peptide natriuretico cerebrale; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ETRA, antagonisti recettoriali dell'endotelina; PAH, ipertensione arteriosa polmonare; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

- classe funzionale I o II,
- distanza percorsa al test del cammino dei 6 min >380-440 m (ma può non essere abbastanza nelle pazienti giovani),
- test cardiopolmonare: consumo di ossigeno di picco >15 ml/kg/min e VE/CO₂ slope <45,
- funzione e dimensioni del ventricolo destro normali o quasi all'ecocardiogramma,
- BNP normale,
- emodinamica: pressione in atrio destro <8 mmHg e indice cardiaco >2.5-3 l/min/m².

Nel caso delle donne gravide si dovrà tenere conto delle peculiarità dello stato gravidico e quindi non utilizzare il test cardiopolmonare e ricorrere al cateterismo solo in caso di effettiva necessità.

Tra i farmaci specifici per la PAH, quelli appartenenti alla classe degli antagonisti recettoriali dell'endotelina (bosentan, ambrisentan e macitentan) sono controindicati per effetto teratogeno sul feto; controindicato anche il riociguat. Quando sia già in corso terapia con qualcuno di questi farmaci, essi devono essere sospesi e sostituiti con farmaci appartenenti agli inibitori delle fosfodiesterasi 5 o prostanoidi (Tabelle 37-39).

Le pazienti in classe funzionale I-II possono essere trattate in monoterapia con un farmaco della classe degli inibitori delle fosfodiesterasi 5; tra questi il più studiato nelle donne in gravidanza è il sildenafil; tuttavia le pazienti vanno strettamente controllate per l'eventuale inserimento, ai primi segnali di aggravamento, di una prostaglandina per via parenterale. Le pazienti in classe funzionale I-II senza compromissione del ventricolo destro che ricadono nelle forme di PAH responsive ai calcioantagonisti devono continuare la terapia, ma anche in questo caso sono necessari controlli ravvicinati, perché possono improvvisamente divenire non responsive. Nelle pazienti in classe funzionale III senza compromissione del ventricolo destro può essere utilizzata una prostaglandina per via inalatoria; l'iloprost è il farmaco più studiato. Le pazienti in classe WHO IV o con evidenza di disfunzione del ventricolo destro dovranno essere trattate con prostaglandina per via parenterale; il farmaco più studiato è l'epoprostenolo. Nelle pazienti in III classe o con evidenza di disfunzione del ventricolo destro, durante il terzo trimestre si inizierà il trattamento con prostanoidi per via parenterale a basso dosaggio (2-4 ng/kg/min e.v.), così da affrontare il parto nelle migliori condizioni emodinamiche possibili²³⁰⁻²³⁵.

La terapia con EBPM deve essere sostituita con l'eparina non frazionata (ENF) durante la preparazione al parto, così da renderne possibile un'immediata sospensione in tempi rapidi in caso di complicanze emorragiche.

Gli anticoagulanti non dicumarolici sono controindicati.

6.4.4 Eventi clinici particolari

6.4.4.1 SCOMPENSO DESTRO

La presenza di segni di scompenso destro in una paziente gravida affetta da PH è di per sé una forte indicazione all'interruzione della gravidanza. Se i segni di scompenso sono presenti già durante il primo trimestre, l'aborto terapeutico è mandatorio: non è infatti verosimile che la gravidanza possa essere portata a termine. Nel caso in cui il problema si manifesti nel corso del terzo trimestre, gli sforzi dovranno tendere a raggiungere una settimana di gestazione sufficiente a permettere la vitalità del nascituro, programmando il parto cesareo il più precocemente possibile. La comparsa di segni di scompenso

durante il secondo trimestre, infine, rappresenta l'eventualità più problematica. La prima opzione da proporre alla paziente dovrà essere l'interruzione terapeutica della gravidanza a causa dell'elevatissimo rischio, implicito nel continuare la gestazione, sia per la paziente che per il nascituro; in caso di rifiuto, sarà necessario mettere in atto tutte le possibili opzioni terapeutiche volte a trattare lo scompenso stesso. Pertanto queste pazienti vanno ricoverate in unità di terapia intensiva cardiologica per un attento monitoraggio dei segni vitali: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, diuresi, emogasanalisi²³⁶⁻²³⁸ con controllo della pressione parziale di ossigeno, dei lattati e della saturazione di ossigeno. La gestione deve prevedere un attento bilancio idrico, la correzione dell'anemia, il trattamento

Tabella 37. Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con farmaci specifici in relazione alla classe funzionale.

WHO I-II	Monoterapia con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5
WHO I-II responder ai calcioantagonisti	Calcioantagonisti
WHO III con funzione del ventricolo destro conservata	Prostaglandina inalatoria
WHO III con disfunzione del ventricolo destro	Prostaglandina parenterale
WHO IV	Prostaglandina parenterale + sildenafil

Tabella 38. Farmaci per l'ipertensione arteriosa polmonare e categoria di rischio in gravidanza (secondo la classificazione della Food and Drug Administration).

Epoprostenolo	B
Treprostinil	B
Sildenafil	B
Tadalafil	C
Ossido nitrico	C
Iloprost	C
Bosentan	X controindicato
Ambrisentan	X controindicato
Macitentan	X controindicato
Riociguat	X controindicato

Tabella 39. Farmaci specifici per il trattamento dell'ipertensione polmonare del gruppo 1 (ipertensione arteriosa polmonare) utilizzabili in gravidanza.

Epoprostenolo e.v	2-4 ng/kg/min à 20-40 ng/kg/min
Treprostinil s.c.	1-2 ng/kg/min à 20-80 ng/kg/min
Iloprost inalatorio	6-8 inalazioni/die, 2.5-5 µg/inalazione, dose mediana 30 µg/die
Sildenafil	cp 20-40 mg tid
Tadalafil	cp 40 mg in unica somministrazione
Calcioantagonisti nelle paziente già in trattamento con questa classe di farmaci	Nifedipina 120-240 mg/die Diltiazem 60 mg tid Amlodipina 2.5 mg/die
Controindicati nelle sindromi di Eisenmenger	

delle aritmie, la ricerca di eventuali infezioni, la riduzione del postcarico destro e il miglioramento della portata cardiaca, il mantenimento del precarico (Tabella 40)^{223,239-244}.

6.4.4.2 SINCOPE VASOVAGALE

La sincope vasovagale è più frequente nelle donne gravide affette da PH; la sincope è generalmente preceduta da nausea, pallore, sudorazione, sensazione di "testa vuota". È causata da ipotensione improvvisa, bradicardia con ipoperfusione cerebrale e brusca riduzione della portata cardiaca che comporta una riduzione del precarico²⁴⁵. Gli stimoli che possono innescare la sincope vasovagale sono molteplici: ansia, dolore, cambi di postura troppo rapidi, compressione della vena cava inferiore, manipolazioni sulla cervice, somministrazione di vasodilatatori, anestesia spinale o induzione della anestesia generale. Nel caso in cui non fosse possibile evitare uno stimolo potenzialmente induttore, sarà opportuno preparare preventivamente due accessi venosi e l'atropina.

La sincope vasovagale è da considerarsi potenzialmente letale in una paziente gravida affetta da PH.

6.4.5 Il parto (v. anche Sezione 8)

6.4.5.1 PARTO PER VIA VAGINALE

Il parto per via vaginale è sconsigliato per diverse ragioni:

- le frequenti manovre di Valsalva e la stimolazione vagale determinano entrambe ridotto ritorno venoso. Poiché la

portata cardiaca nei pazienti con PH necessita di un adeguato ritorno venoso, si può quindi innescare un collasso cardiopolmonare;

- il dolore stimola il sistema simpatico con un aumento della frequenza cardiaca e del tono vascolare sistemico e polmonare;
- il travaglio induce acidosi, ipossiemia ed ipercapnia e può contribuire all'aumento della pressione polmonare;
- dopo l'espulsione si determina un'ulteriore instabilizzazione emodinamica successiva all'autotrasfusione da spremitura dell'utero.

La scelta del parto per via vaginale dovrebbe quindi essere giustificata solo dalla necessità di un parto in urgenza o dall'impossibilità di eseguire un parto cesareo.

Infine i farmaci che vengono somministrati per indurre il parto, possono agire come trigger di innesco di collasso cardiopolmonare. L'ossitocina può essere utilizzata, ma con cautela e a basso dosaggio, perché può aumentare le resistenze polmonari.

Nel caso di parto per via vaginale è imperativa l'anestesia epidurale.

6.4.5.2 PARTO CESAREO

Il parto cesareo programmato è la modalità di scelta perché evita tutte le implicazioni negative correlate al travaglio sopra discusse. Il parto cesareo dovrà essere pianificato tra la 34^a e

Tabella 40. Trattamento dello scompenso del ventricolo destro.

Riduzione del postcarico del ventricolo destro nelle forme di PH appartenenti al gruppo 1	Terapia con prostanoidi in infusione (epoprostenolo 2-4 ng/kg/min e.v.).
Riduzione del postcarico del ventricolo destro nelle forme di PH appartenenti al gruppo 2	Il trattamento con prostanoidi non è attualmente raccomandato per la classe II, ma sono stati condotti studi a breve termine e in acuto che hanno dimostrato effetti favorevoli ^{239,240} .
Acidosi metabolica	Correzione equilibrio acido-base con lenta somministrazione di bicarbonati (formula di Henderson-Hasselbach).
Ipossiemia	Correzione con ossigeno e mantenimento di livelli di saturazione non inferiore al 92%.
Contrazione della diuresi: verificare il bilancio idrico	Se positivo somministrare diuretici (furosemide).
Contrazione della diuresi in corso di terapia diuretica	Controllo attento di segni di disidratazione. Controllo dell'equilibrio acido-base. Controllo della pressione arteriosa periferica. Controllo ematochimico funzione renale.
In caso di segni periferici di disidratazione	Idratazione per vena periferica con 1000-1500 ml/24h.
In caso di ipotensione	Amine vasoattive per mantenimento della pressione arteriosa non inferiore a 100 mmHg. Noradrenalina.
In caso di acidosi metabolica con incremento dei lattati	Correzione lenta con bicarbonati e inserimento della dobutamina per il miglioramento della portata cardiaca.
In caso di insorgenza di aritmie sopraventricolari senza deterioramento emodinamico	Amiodarone in acuto per cardioversione farmacologica entro 12h dall'insorgenza dell'aritmia; il farmaco va sospeso dopo il ripristino del ritmo sinusale, e comunque deve essere interrotto entro 48h per gli effetti sulla tiroide del nascituro. Nel caso di persistenza dell'aritmia si procederà con la digitale per il controllo della frequenza. Trattamento anticoagulante con enoxaparina.
In caso di insorgenza di tachiaritmia sopraventricolare con deterioramento emodinamico e/o ventricolari	Cardioversione elettrica. Trattamento anticoagulante con enoxaparina.
Emottisi potenzialmente fatale (>300 ml) ²⁴¹⁻²⁴⁴	Angio-tomografia per embolizzazione delle arterie bronchiali per via transcutanea

PH, ipertensione polmonare.

la 36^a settimana se la paziente appare emodinamicamente stabile. Nel caso di sintomi iniziali di deterioramento emodinamico il parto dovrà essere anticipato tenendo conto del rischio madre/figlio connesso a un parto pretermine.

6.4.6 Interruzione di gravidanza

L'interruzione di gravidanza^{231,246,247} è da considerarsi la prima opzione da proporre alle donne affette da PH (v. Sezione 7.4).

6.5 Cianosi

6.5.1 Definizione, cause e manifestazioni cliniche

La cianosi (dal Greco *κυάνωσις*, *kyànosis*, formato su *κίανος*, *kyànos*, "azzurro, livido") è un segno clinico che compare quando la quantità assoluta di emoglobina ridotta è >5 g/dl. Si manifesta con una colorazione bluastra della cute e delle mucose, più frequentemente visibile al livello del letto ungueale, delle labbra e della mucosa orale. Essendo correlata alla quantità e non alla percentuale, ne consegue che un soggetto anemico più difficilmente sarà cianotico, al contrario di una persona poliglobulica con elevata quantità di emoglobina. Negli adulti, con una normale quantità di emoglobina, la cianosi si presenta con una saturazione di ossigeno $\leq 85\%$.

Tutte le condizioni che alterano le fasi della catena del trasporto dell'ossigeno dall'ambiente esterno ai tessuti possono presentarsi con cianosi:

- modifiche della quantità del gas normalmente presente nell'atmosfera,
- alterazioni della capacità di trasporto e scambio dell'aria al livello delle vie respiratorie,
- ostacolo al passaggio dalle vie aeree al sangue,
- patologie della struttura del cuore e del letto vascolare,
- alterazioni della capacità dell'emoglobina di legarsi all'ossigeno,
- aumento dell'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti.

Molteplici patologie cardiache, vascolari, polmonari, respiratorie o dell'emoglobina stessa possono causare un aumento della quantità di emoglobina ridotta, così come particolari condizioni ambientali (alta quota) nelle quali è presente una rarefazione dell'ossigeno nell'aria.

Nelle patologie cardiovascolari la cianosi può essere dovuta ad un passaggio del sangue venoso sistemico direttamente nel distretto arterioso sistemico, bypassando quindi il letto capillare polmonare, o più genericamente può essere determinata da un passaggio di sangue dalla parte destra del cuore a quella sinistra, abitualmente definito come "shunt destro-sinistro". In condizioni fisiologiche nella parte sinistra del cuore la pressione è maggiore rispetto alla parte destra, per cui la presenza di connessioni patologiche (difetti settali, dotto arterioso pervio, ecc.) fra i due sistemi, determinerà uno shunt sinistro-destro. La presenza di uno shunt opposto (passaggio di sangue non ossigenato nel circolo sistemico), con conseguente cianosi, è dipendente da un grave sovvertimento anatomico o fisiopatologico dell'apparato cardiovascolare legato alla presenza di importanti alterazioni strutturali cardiache (ventricolo unico, TGA, tronco arterioso comune, ritorno venoso anormale polmonare totale, atresia polmonare, ecc.) o vascolari (aumento delle resistenze del circolo polmonare, fistole artero-venose polmonari, ecc.), che potranno essere associate ad una pressione nel circolo polmonare superiore a quella sistemica.

La cianosi cronica determina alterazioni dell'emostasi dovute ad alterazioni piastriniche, dei sistemi di coagulazione e

fibrinolisi, che sul piano clinico si traducono nella comparsa di emottisi, epistassi e sanguinamenti gengivali.

La riduzione dell'ossigeno nel sangue induce una risposta fisiologica adattativa che, mediata dall'aumentata sintesi di eritropoietina a livello renale, conduce ad un aumento della sintesi di globuli rossi (policitemia). La policitemia a sua volta aumenta la viscosità del sangue, che si innalza in modo logaritmico allorché l'ematocrito supera il valore di 55%. L'effetto reologico che ne consegue, l'iperviscosità, è responsabile di cefalea, vertigini, alterazioni della vista, disturbi neurologici minori come parestesie, ma anche maggiori quali la sincope e manifestazioni neurologiche corea-simili. Altre conseguenze patologiche dell'aumentata viscosità ematica sono rappresentate dalle emorragie e dai processi trombotici, che in caso di shunt destro-sinistro possono dare luogo ad embolie paradose. Emboli settici possono provocare accessi cerebrali.

Oltre all'aumento della viscosità ematica la policitemia provoca un aumento delle resistenze arteriose e una riduzione della portata cardiaca. Paradossalmente con valori di emoglobina oltre 19 g/dl l'aumento della viscosità porta a una riduzione del rilascio di ossigeno dal sangue ai tessuti e quindi la policitemia perde l'effetto favorevole. Pertanto tale valore di emoglobina, associato ad un ematocrito >65% e alla presenza di sintomi, deve essere considerato il valore soglia per procedere ad un'eventuale eritroferesi.

Una carenza di ferro può provocare una anemia paradossa e una produzione di globuli rossi di piccole dimensioni, che provocano un ulteriore aumento della viscosità. L'anemia può dare sintomi che possono confondersi con quelli dell'iperviscosità²²⁴.

Nei pazienti cianotici è necessario (Tabella 41):

- evitare che si instauri una disidratazione, perché ciò può creare un aumento improvviso dell'ematocrito;
- limitare l'attività fisica poiché durante l'esercizio si verifica una vasodilatazione periferica con calo delle resistenze sistemiche. In queste condizioni se la causa della cianosi è uno shunt destro-sinistro, si verificherà un'importante caduta della saturazione di ossigeno, per un aumento dello stesso shunt;
- evitare, per l'effetto vasodilatatore che ne deriva, l'uso di alcool e gli ambienti caldi e, per la bassa pressione parziale di ossigeno nell'aria, l'alta montagna.

6.5.2 La gravidanza nelle patologie cardiache cianotiche

Le donne con CC che arrivano in età fertile sono sempre più numerose e probabilmente questo numero aumenterà nel

Tabella 41. Cianosi: raccomandazioni generali.

- Evitare la disidratazione.
- Limitare l'attività fisica.
- Evitare gli elementi che favoriscono la vasodilatazione periferica (alcool, ambienti caldi, ecc.).
- Evitare l'alta montagna (bassa pressione parziale di ossigeno).
- Controllare l'ematocrito: se >65%, in caso di comparsa di sintomi ed emoglobina >19 g%, valutare flebotomia o eritroferesi.
- Controllare la sideremia per prevenire un quadro di anemia.
- Valutare nel singolo paziente il rischio trombotico o emorragico per eventuale indicazione a terapia antiaggregante/anticoagulante.

tempo: si stima che i neonati di oggi con malformazione cardiaca congenita avranno una probabilità dell'85-90% di arrivare all'età adulta⁵⁵.

Oggi i pazienti adulti con CC cianotica, in storia naturale o con una correzione chirurgica palliativa, sono una netta minoranza, sebbene l'arrivo nei paesi europei di molti immigrati da paesi con sistemi sanitari poco sviluppati, ha determinato un aumento del numero di donne con patologie cardiache congenite in storia naturale. La gestione della gravidanza in queste pazienti ha configurato un problema assistenziale non trascurabile anche da un punto di vista quantitativo.

Entrando nel merito dei diversi quadri fisiopatologici possiamo trovare due grandi gruppi correlati alle diversità circolatorie polmonari:

- il primo comprende malformazioni cardiache con shunt destro-sinistro non completamente corrette chirurgicamente in età pediatrica, nelle quali le pressioni polmonari normalmente non sono elevate (es. l'atresia della polmonare con arterie collaterali sistemiche, le forme non severe di tetralogia di Fallot sottoposta o no a correzioni palliative, il ventricolo unico sottoposto a intervento palliativo in età pediatrica e non più correggibile, le correzioni secondo Fontan con persistenza di fenestratura al livello del condotto o associate fistole polmonari);
- il secondo gruppo comprende le sindromi di Eisenmenger, condizione circolatoria sempre associata ad ipertensione polmonare con shunt destro-sinistro (v. Sezione 6).

In entrambi i casi la gravidanza comporta un ben definito rischio materno-fetale.

Rischio materno-fetale. Sebbene le casistiche riportate in letteratura siano numericamente limitate, emerge chiaramente come l'esito della gravidanza in pazienti cianotiche sia strettamente dipendente dalla classe funzionale e dal livello della desaturazione materna. Le ripercussioni si riflettono non solo sulla madre (complicanze: ~15-30%), ma anche e, soprattutto, sul feto. Saturazioni <85% rendono poco probabile la sopravvivenza fetale (<12%), mentre se la saturazione è >90% il rischio si riduce al 10%²²³.

Queste gravidanze sono caratterizzate da un alto tasso di abortività spontanea (35-45%), di prematurità e basso peso (40%). Dati meno pessimistici sull'outcome fetale sono riportati nelle madri cianotiche con sindrome di Eisenmenger (abortività spontanea ~10%)^{50,51,59,224}.

Nella stratificazione del rischio di un'eventuale gravidanza il test ergometrico fornisce importanti informazioni. Un carico di lavoro <70% del carico massimo, una riduzione della pressione o della saturazione arteriosa identificano una condizione di rischio elevato¹. In particolare se la saturazione basale è tra l'85% e il 90%, il test ergometrico può evidenziare come ad alto rischio quei casi in cui la saturazione si abbassa precocemente e/o considerevolmente in corso di sforzo (Tabella 42).

Accorgimenti durante la gravidanza. Durante la gravidanza è raccomandato il riposo e, in caso di shunt destro-sinistro, considerato l'alto rischio di embolie paradosse, accentuato dalla mobilità ridotta, è opportuna una profilassi con eparina. È necessario il monitoraggio della sideremia con eventuale integrazione di ferro.

Il parto per via vaginale è consigliato nella maggioranza nei casi. Il parto cesareo anticipato, per l'elevato rischio dell'a-

Tabella 42. Controlli cardiologici: cianosi (classe WHO III-IV).

Visita
ECG
Ecocardiografia
Holter ECG
SaO ₂
Base
Durante test da sforzo
Se SaO ₂ <85% → gravidanza controindicata
Se SaO ₂ 85-90% → test da sforzo
Se SaO ₂ significativamente e precocemente → gravidanza controindicata (esito infausto)

SaO₂, saturazione arteriosa di ossigeno.

nestesia generale, è riservato ai casi di deterioramento delle condizioni materne e/o fetali⁴⁸ (Tabella 43).

6.6 Aritmie

Gli adattamenti cardiovascolari e il carico emodinamico imposti dalla gravidanza possono facilitare l'insorgenza di aritmie atriali, favorite da cicatrici chirurgiche o da dilatazioni atriali o, seppur più raramente, di aritmie ventricolari, particolarmente nelle donne con CC cianogene. La terapia farmacologica non sempre si è dimostrata efficace nel trattamento delle aritmie in tali condizioni, anche perché gravata da un'elevata incidenza di eventi avversi e indesiderati a livello materno e fetale²⁴⁸⁻²⁵².

I disturbi del ritmo nelle donne con CC in gravidanza possono essere:

- tipici di alcune CC, siano esse in storia naturale o sottoposte a chirurgia e, pertanto, indipendenti dalla condizione di gravidanza;
- direttamente dipendenti dalla gravidanza e, pertanto, conseguenze dello stress ipossico e/o emodinamico.

Fenomeni bradiaritmici sono assolutamente rari e per lo più si verificano in pazienti con gravi disturbi del ritmo preesistenti allo stato gravidico²⁵³. Possono essere dovuti ad alterazioni dell'intero sistema di formazione e conduzione dell'impulso, dal nodo seno-atriale al tessuto specializzato di Purkinje e si possono manifestare nel corso della gravidanza o nelle fasi del parto e *peripartum*. Per lo più non necessitano di particolari misure terapeutiche, anche se sono stati descritti

Tabella 43. Cianosi (classe WHO III-IV): valutazione in gravidanza.

<i>Follow-up cardiologico frequente</i>
Raccomandati:
– Riposo assoluto
– Somministrazione di ossigeno
– Profilassi della tromboembolia con eparina a basso peso molecolare
– Controllo della sideremia
<i>Parto</i>
Centro di terzo livello
– Preferibilmente vaginale
– Cesareo in caso di peggioramento cardiologico della madre e/o per sofferenza fetale

SaO₂, saturazione arteriosa di ossigeno.

casi aneddotici di impianti di pacemaker a raggi zero nell'ultimo trimestre di gestazione.

Escludendo i fenomeni aritmici extrasistolici ventricolari e sopraventricolari, particolarmente frequenti durante la gravidanza di pazienti con CC, specie se complesse, e che non necessitano di particolari misure terapeutiche, a meno di particolari manifestazioni cliniche e/o intollerabilità, i fenomeni tachiaritmici in gravidanza sono per lo più dovuti a manifestazioni post-incisionali da rientro sia in ambito ventricolare che atriale²⁵⁴. L'insorgenza della tachicardia sopraventricolare incisionale, per lo più tachicardia da rientro intra-atriale, può essere responsabile di un peggioramento dello stato emodinamico e clinico ed è correlata ad un significativo incremento della morbilità, potendo anche aumentare la mortalità fetale²⁵⁵.

Il controllo farmacologico di tali aritmie può essere molto difficile, in quanto i comuni farmaci antiaritmici tendono a deprimere sia l'automatismo del nodo seno-atriale che la funzione sistolica del ventricolo sinistro, spesso compromessi a seguito dello stesso intervento cardiocirurgico correttivo, oltre che essere tossici a livello fetale.

L'incidenza della tachicardia post-incisionale è differente nelle varie sottopopolazioni di pazienti con CC e risulta più frequente nei pazienti con cardiopatie complesse o in cui il sovraccarico volumetrico indotto dalla gravidanza determini un significativo peggioramento del quadro funzionale materno²⁵⁴. Il meccanismo patogenetico è, quindi, la presenza di un macro-rientro, il cui circuito è interamente contenuto nell'atrio, correlato a cicatrici create durante la correzione chirurgica palliativa o radicale. L'insorgenza dell'aritmia è improvvisa, *ex abrupto*, così come la sua cessazione. La durata è estremamente variabile, da pochi secondi a giorni, ma per lo più <12h. La paziente, durante gli accessi tachicardici, riferisce in genere cardiopalmo e talora può andare incontro ad episodi sincopali; tuttavia l'evenienza più temibile e più frequente è il verificarsi di scompenso connesso all'incremento della frequenza cardiaca, in presenza di funzione ventricolare già depressa per la cardiopatia di base e gli interventi subiti, ed in presenza di significativo sovraccarico volumetrico indotto dalla gravidanza. Nei casi in cui il ventricolo sistemico è il ventricolo destro, viste le sue peculiarità anatomiche e fisiologiche, è ancora più frequente che lo stress indotto dall'aritmia comporti l'instaurarsi di una condizione di scompenso²⁵⁶⁻²⁵⁹.

L'ECG di superficie in genere evidenzia, nel corso della tachiaritmia:

- frequenza cardiaca rapida, per lo più compresa tra 150 e 250 b/min,
- ritmo in genere regolare,
- onde P presenti, con morfologia variabilmente abnorme a seconda del circuito di rientro implicato nella genesi della tachicardia,
- complessi QRS ed onde T normali o aberranti.

6.6.1 Terapia farmacologica (v. anche Sezione 7)

Nella scelta della terapia farmacologica antiaritmica nel corso della gravidanza è necessario considerare non solo il tipo di aritmia da trattare e la CC sottostante ma anche il grado di disfunzione ventricolare, il potenziale effetto inotropo negativo del farmaco utilizzato, il rischio di alterata conduzione a livello del nodo seno-atriale o del nodo atrioventricolare, l'eventuale effetto proaritmico del farmaco che si intende utilizzare, ed infine, non meno importante, il potenziale rischio per il feto¹²⁴. Pertanto vale comunque il principio che, qualunque

sia il farmaco prescelto e specialmente quando si parla di terapia antiaritmica al di fuori di situazioni acute, è bene utilizzare sempre la dose minima efficace.

Un enorme limite nell'utilizzo dei farmaci antiaritmici in gravidanza deriva dall'esperienza limitata nelle pazienti in questo contesto e dalla non esatta comprensione dei potenziali effetti tossici sullo sviluppo fetale. Possono essere usati con sicurezza sia per la madre che per il feto, quando indicati, la lidocaina (se utilizzata a basso dosaggio), la chinidina (che pur raggiungendo elevate concentrazioni nel sangue del feto, non sembra avere effetti avversi), i glicosidi digitattici. Questi ultimi possono determinare un effetto inotropo sul miometrio, ma non sembrano determinare un parto prematuro, né sembrano abbreviare la durata del parto. La digossina viene escreta con il latte materno, ma non sembra determinare effetti avversi nel neonato. L'amiodarone, anche se supera difficilmente la barriera placentare, è in generale controindicato per il danno da iodio contenuto (rischio di gozzo neonatale), anche se il suo può essere consentito in acuto in casi selezionati (Tabella 44). Il verapamil è stato utilizzato in gravidanza per il trattamento di tachiaritmie sopraventricolari e al momento non sono stati descritti effetti avversi. Tutti i betabloccanti disponibili superano la placenta e vengono escreti nel latte materno; possono ridurre il flusso ematico uterino e indurre un parto prematuro.

Alcuni farmaci antiaritmici in gravidanza possono inoltre determinare un allungamento dell'intervallo QT, forse anche in relazione a possibili disonie (chinidina, procainamide, disopiramide, amiodarone, sotalolo), provocando pertanto un aumento del rischio di aritmie ventricolari maggiori e di torsione di punta. Con la possibile eccezione dell'amiodarone, per il quale il rischio di torsione di punta sembra essere relativamente basso, gli altri farmaci vanno sospesi se l'intervallo QT aumenta del 30% rispetto al basale. I farmaci di classe IC (flecainide e propafenone) infine, notevolmente efficaci nel trattamento delle aritmie ipercinetiche sopraventricolari in soggetti a cuore morfologicamente sano, possono essere pro-aritmici, soprattutto in soggetti sottoposti ad interventi cardiocirurgici per CC complesse.

È importante segnalare che quando l'insorgenza di una tachiaritmia induce la compromissione dello stato emodinamico è richiesta una cardioversione elettrica, procedura utilizzabile anche in gravidanza in genere senza particolari rischi per la madre e il feto; quando la cardioversione elettrica è la strategia di scelta è comunque opportuno un attento monitoraggio della funzione cardiaca fetale.

Per lo schema riassuntivo relativo ad un primo rapido approccio al trattamento delle aritmie in donne cardiopatiche in gravidanza si rimanda alla Sezione 7.

In caso di pazienti portatrici di dispositivi con funzione di defibrillatore automatico impiantabile, in special modo con dispositivi di nuova generazione, non esistono effetti negativi sul feto causati da un eventuale shock elettrico. Tuttavia, in presenza di dispositivi monocamerale di vecchia generazione, possono verificarsi episodi di trattamenti elettrici inappropriati, basati sull'erronea diagnosi di aritmie ventricolari ripetitive in presenza invece di aritmie sopraventricolari o elevate frequenze sinusali, non infrequenti in gravidanza. Rischi aggiuntivi legati alle aritmie in gravidanza sono quelli dovuti alla necessità di terapia anticoagulante in corso di fibrillazione atriale^{260,261} (v. Sezione 7).

Tabella 44. Effetto materno-fetale dei principali farmaci antiaritmici.

Farmaco	Effetti materni	Effetti fetali	Indicazioni
Classe IA			
Chinidina	Effetto ossitocina-simile, deprime attività pseudocolinesterasi	Trombocitopenia	TPSV
Disopiramide	Effetto ossitocina-simile, promuove contrazioni uterine	Buona tollerabilità, non eventi avversi	TPSV
Classe IB			
Lidocaina	Tossicità neurologica e cardiovascolare in alte dosi	Disionie fetali	TV
Mexiletina	Nausea, vomito, vertigini, tremori	Bradycardia fetale, ipoglicemia neonatale, basso peso per età gestazionale, basso indice Apgar	TV
Classe IC			
Flecainide	Modesti effetti collaterali	Buona tollerabilità, non eventi avversi	TPSV
Classe II			
Betabloccanti	Aumento del tono uterino	Bradycardia fetale, ipoglicemia neonatale, apnea	TPSV, TV
Classe III			
Amiodarone	Ipertiroidismo	Ipotiroidismo fetale, basso peso per età gestazionale, prematurità, alterazioni dello sviluppo neurologico	TPSV, TV
Sotalolo	Bradycardia	Buona tollerabilità	TPSV, TV
Classe IV			
Calcioantagonisti	Ipotensione, atonia uterina, depressione della funzione ventricolare	Non riportati eventi avversi	TPSV
Altri farmaci			
Digossina	Stretto monitoraggio per prevenire rischio tossicità	Basso peso alla nascita	TPSV
Adenosina	Vertigini, cefalea, oppressione toracica	Dati limitati. Mancanza di eventi avversi. Occasionale bradicardia	TPSV

TPSV, tachicardia parossistica sopraventricolare; TV, tachicardia ventricolare.

7. TERAPIA

7.1 Farmaci cardiologici e anticoagulanti

Il trattamento farmacologico in gravidanza coinvolge sia la madre sia il feto. Il rischio potenziale per il feto deve essere sempre valutato in rapporto al possibile beneficio della terapia, considerando anche che l'equilibrio emodinamico della madre è un requisito fondamentale per il benessere fetale. Lo studio europeo ROPAC (Registry of Pregnancy and Cardiac Disease) mostra che circa un terzo delle donne con cardiopatia fa uso di farmaci cardiologici in gravidanza e che l'utilizzo di tali farmaci è correlato ad un significativo aumento di eventi avversi nel feto²⁶⁰ (Tabella 45).

Non è tuttavia chiaro se sia la terapia di per sé, o piuttosto la cardiopatia di base, che aumenta il rischio di complicanze fetali. Molti farmaci cardiovascolari non sono stati sufficientemente testati in gravidanza e nell'allattamento e/o non vi sono studi controllati; per questo, e per motivi medico-legali, prevale da parte dell'industria un atteggiamento cautelativo che ne sconsiglia l'utilizzo in gravidanza. La Food and Drug Administration ha stabilito 5 categorie di rischio per il feto, in relazione all'uso dei farmaci in corso di gravidanza. Le categorie di rischio sono determinate sulla base della presenza di studi metodologicamente validi e del rapporto costo-beneficio (Tabella 46).

Consideriamo di seguito le più frequenti indicazioni ad una terapia farmacologica durante la gravidanza.

7.1.1 Terapia anticoagulante

La gravidanza fisiologica è caratterizzata da modificazioni

dell'emostasi che producono uno stato di ipercoagulabilità, riducendo così il rischio di sanguinamento al momento del parto²⁶¹. Una terapia anticoagulante adeguata (con anticoagulanti orali o con eparina) può comportare complicanze gravi sia materne che fetali. La scelta del farmaco dipende sia dalla malattia cardiovascolare materna sia dall'età gestazionale^{1,262,263}.

7.1.1.1 TERAPIA ANTICOAGULANTE IN PRESENZA DI PROTESI VALVOLARI MECCANICHE E/O DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

Gli antagonisti orali della vitamina K rappresentano la terapia più efficace in termini di prevenzione delle complicanze materne trombotiche ed emboliche, ma sono associati a un alto rischio di complicanze fetali. Il warfarin, infatti, avendo un basso peso molecolare, supera liberamente la barriera placentare e il feto è particolarmente sensibile alla sua azione, la cosiddetta "embriopatia da warfarin": tra le 6 e le 9 settimane di gestazione, condiziona negativamente in particolare lo sviluppo osseo, inducendo ipoplasia nasale e condrodiplosia punctata; nel secondo e nel terzo trimestre può indurre atrofia del nervo ottico, ritardo mentale e microcefalia, conseguenza di emorragie multiple. Inoltre il suo utilizzo si associa ad un aumentato rischio di aborti spontanei, parti prematuri ed emorragie nella madre. Le linee guida ESC raccomandano l'utilizzo del warfarin nel secondo e terzo trimestre¹. Le complicanze materne e fetali sono probabilmente ridotte in modo significativo se la dose di warfarin richiesta per un'anticoagulazione efficace è ≤ 5 mg^{259,264}.

Tabella 45. Farmaci cardiologici e anticoagulanti in gravidanza.

Farmaco	FDA	Effetti collaterali
Adenosina	C	Non riportati eventi avversi per il feto.
Amiodarone	D	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, bradicardia, ritardo di crescita, prematurità.
Atenololo	D	Ipospasia (primo trimestre), basso peso, bradicardia, ipoglicemia (secondo-terzo trimestre).
Bisoprololo	C	Possibile bradicardia e ipoglicemia fetale.
Captopril	D	Displasia tubulo-renale, oligoidramnios, ritardo di crescita, disturbi di ossificazione del cranio, ipoplasia polmonare, morte intra-uterina.
Digossina	C	Nessun evento.
Diltiazem	C	Probabile effetto teratogeno.
Enalapril	D	Displasia tubulo-renale, oligoidramnios, ritardo di crescita, disturbi di ossificazione del cranio, ipoplasia polmonare, morte intra-uterina.
Flecainide	C	Non sono noti eventi avversi. Esperienza limitata-
Furosemide	C	Oligoidramnios, ridotto flusso placentare-
EBPM	B	Raramente osteoporosi e piastrinopenia (trattamenti prolungati).
ENF	B	Osteoporosi e piastrinopenia (trattamenti prolungati).
Labetalolo	C	Ritardo di crescita (secondo-terzo trimestre). Se usato al termine di gravidanza, bradicardia e ipotensione neonatale.
Lidocaina	C	Bradycardia fetale, acidosi, tossicità sul sistema nervoso centrale.
Alfa-metildopa	B	Lieve ipotensione nel neonato.
Metoprololo	C	Bradycardia e ipoglicemia fetale.
Nifedipina	C	Tocolitico. Sinergismo con il solfato di magnesio: ipotensione materna e ipossia fetale.
Propafenone	C	Non conosciuti. Esperienza limitata.
Sotalolo	B	Bradycardia e ipoglicemia fetale. Esperienza limitata.
Spironolattone	D	Effetto antiandrogeno. Labioschisi (primo trimestre).
Verapamil	C	Ben tollerato per via orale. Ipotensione materna e ipossia fetale (e.v.)
Warfarin	D	Embriopatia da warfarin. Tossicità fetale.

EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; FDA, Food and Drug Administration.

Tabella 46. Farmaci utilizzati in gravidanza: classificazione della Food and Drug Administration.

A	Studi adeguati e ben controllati condotti sull'uomo non mostrano rischi per il feto nel primo trimestre; non c'è dimostrazione di rischio nel secondo-terzo trimestre.
B	Non c'è dimostrazione di rischio in studi condotti su animali; non ci sono studi adeguati sull'uomo.
C	Studi su animali hanno documentato eventi avversi fetali; non ci sono studi controllati sull'uomo, ma i potenziali vantaggi dell'utilizzo in corso di gravidanza superano i potenziali rischi.
D	C'è evidenza positiva di un rischio per il feto sulla base di studi sull'uomo; i benefici legati all'utilizzo in donne in gravidanza possono rendere accettabile l'uso del farmaco, malgrado il rischio.
X	L'uso è controindicato in gravidanza. Il rischio supera eventuali benefici.

Non ci sono dati sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali in donne in gravidanza con protesi meccaniche¹.

L'ENF non passa la placenta e non comporta rischi di embriopatia fetale; tuttavia l'utilizzo di ENF durante tutta la gravidanza è correlato ad un aumentato rischio di nati morti e di

prematùrità, ad un'elevata incidenza di trombosi su protesi e, nel caso di uso prolungato, ad osteoporosi e piastrinopenia materna. Anche l'EBPM non passa la placenta; la somministrazione, per via sottocutanea, risulta inoltre più agevole e aumenta la biodisponibilità del farmaco; gli effetti collaterali (osteoporosi, piastrinopenia) sono minori rispetto all'ENF. L'efficacia dell'EBPM per la prevenzione della trombosi su protesi in corso di gravidanza è tuttavia ancora controversa^{259,262-265}.

Il dosaggio dell'EBPM dovrebbe essere stabilito non sulla base del peso, ma di periodici controlli (ogni 2 settimane) dei livelli di fattore X attivato. La valutazione del valore medio di fattore X attivato, oltre al valore di picco, è probabilmente utile per la determinazione del dosaggio ottimale di EBPM; su questa indicazione vi sono forti evidenze in letteratura anche se la raccomandazione non è presente nelle linee guida ESC^{266,267}.

Non esiste uno schema di anticoagulazione ottimale, che garantisca cioè il massimo di protezione per la madre con rischi minimi o assenti per il feto. La scelta del protocollo terapeutico deve essere individualizzata e deve tenere in considerazione il tipo di protesi (il rischio trombotico è ridotto per le protesi di nuova generazione, con basso profilo); il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere sempre discusso con la gestante e con il partner^{1,262,268}. Anche nel caso di pazienti in fibrillazione atriale permanente non è stato ad oggi definito

un chiaro protocollo di gestione della terapia anticoagulante, ma lo schema più adoperato prevede l'uso del warfarin nel secondo e terzo trimestre (in genere 1000 U di eparina sodica in 24h fino ad un tempo di tromboplastina parziale attivato oltre 1.5-2.0 volte il valore basale).

Le possibili strategie utilizzabili in caso di necessità di terapia anticoagulante in gravidanza sono riportate in Tabella 47^{69,268-270}.

Con il parto naturale il rischio di emorragia non è significativamente aumentato, cosa che invece avviene con il taglio cesareo. Nei casi di parto pretermine, con paziente ancora in terapia con warfarin, può essere utile la somministrazione di vitamina K, anche se il recupero di una normale funzione coagulativa avviene dopo circa 24h, oppure di plasma fresco congelato sia alla madre che al neonato. In tale evenienza, inoltre, sarebbe preferibile un taglio cesareo volto a ridurre il rischio di emorragie fetali. L'eparina può essere ripresa dopo 6h dal parto.

Il warfarin non viene escreto con il latte materno e può quindi essere somministrato alle donne che allattano.

7.1.1.2 TERAPIA DELLE COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE IN GRAVIDANZA

Il farmaco normalmente raccomandato per il trattamento delle complicanze tromboemboliche acute in gravidanza è l'EBPM, aggiustando il dosaggio sulla base dei livelli di fattore X attivato (vedi Sezioni precedenti)^{271,272}. L'EBPM dovrebbe essere mantenuta con lo stesso dosaggio durante tutta la gravidanza e proseguita per almeno 6 settimane dopo il parto²⁶⁸. Può essere valutata, caso per caso, l'opportunità di mantenere l'EPBM a dosaggio anticoagulante per almeno 3 mesi e poi proseguire con dosi intermedie o profilattiche per il resto della gravidanza e per almeno 6 settimane dopo il parto²⁷³.

La trombocitopenia indotta dall'EBPM in gravidanza è estremamente rara. Può essere considerato un controllo della piastrinemia in condizioni basali e dopo 1 settimana dall'inizio del trattamento.

7.1.2 Terapia dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa complica il 5-10% di tutte le gravidanze ed è una causa importante di morbilità e mortalità materna e fetale²⁷⁴. La terapia farmacologica è indicata se l'ipertensione è di grado almeno moderato: pressione arteriosa sistolica >150 mmHg, pressione arteriosa diastolica >95 mmHg^{1,275,276}.

L'ipertensione severa rappresenta un'urgenza ipertensiva che richiede un immediato trattamento; è appropriata una riduzione dei valori pressori nell'arco di alcune ore (entro 24h) con terapia parenterale o orale. In presenza di ipertensione lieve non è indicato l'uso di farmaci, per il rischio di ipotensione materna e di interferenza con la crescita fetale. Nelle donne con ipertensione lieve in trattamento prima della gravidanza la terapia dovrebbe essere sospesa^{1,276-278}.

La soglia per l'indicazione al trattamento è ridotta a 140/90 mmHg nelle seguenti condizioni: (a) ipertensione gestazionale; (b) ipertensione preesistente, con sovrapposizione di ipertensione gestazionale; c) ipertensione con segni subclinici di danno d'organo o con sintomi, in qualsiasi fase della gravidanza¹.

7.1.2.1 SELEZIONE DEI FARMACI

La scelta dei farmaci antipertensivi deve tenere conto dei potenziali effetti teratogeni (nel primo trimestre), della fetotossicità (durante tutta la gravidanza) e dei rischi durante l'allattamento.

Le linee guida ESC indicano l'alfa-metildopa come farmaco di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa in gravidanza^{1,279}. Farmaci alternativi sono il labetalolo (indicato come farmaco di prima scelta nelle linee guida NICE²⁷⁵) e la nifedipina. L'efficacia terapeutica è probabilmente sovrapponibile, mentre numerosi studi segnalano assenza di effetti negativi sul feto^{1,280}.

In una recente metanalisi, che ha selezionato gli studi randomizzati e controllati per il trattamento dell'ipertensione

Tabella 47. Terapia anticoagulante in gravidanza^{69,268-270}.

Strategia	Dettagli operativi	Raccomandazioni	Commenti
EBPM durante tutta la gravidanza	Somministrazione s.c. 2 volte/die	Dose in base al valore di picco del valore anti-Xa misurato a 4h dall'ultima somministrazione	Rischio di embriopatia: minimo o nullo Rischio di complicanze tromboemboliche materne: 4.3-16.7%
ENF durante tutta la gravidanza	Somministrazione e.v. continua	Dose in base al valore di aPTT misurato a 6h dall'ultima somministrazione	Rischio di embriopatia: minimo o nullo Rischio di complicanze tromboemboliche materne: 33.3%
ENF/EBPM fino alla 13 ^a settimana, quindi AVK	INR target: Valvola meccanica in posizione aortica: INR 2.5 (range 2.0-3.0) Valvola meccanica in posizione mitralica: INR 3.0 (range 2.5-3.5)	Sostituire nuovamente l'AVK con ENF/EBPM elettivamente in vicinanza del parto	Rischio di embriopatia: 2% Rischio di complicanze tromboemboliche materne: 8.6-22.4%
AVK durante tutta la gravidanza	INR target: Valvola meccanica in posizione aortica: INR 2.5 (range 2.0-3.0) Valvola meccanica in posizione mitralica: INR 3.0 (range 2.5-3.5)	Da considerare nelle pazienti giudicate a rischio molto elevato. Considerare l'associazione con aspirina a basse dosi	Rischio di embriopatia: 3.7-6.4% Rischio di complicanze tromboemboliche materne: 3.9%

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; AVK, antagonisti della vitamina K; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; INR international normalized ratio.

severa (pressione arteriosa >160/110), la nifedipina orale (10 mg) in capsule o compresse è risultato il farmaco più utilizzato con successo nel controllo dei valori pressori nell'84% dei casi e un'incidenza di ipotensione materna <2%²⁸¹.

Viene segnalato un potenziale sinergismo con il magnesio solfato (utilizzato per il trattamento delle convulsioni e per la prevenzione dell'eclampsia) che può determinare severa ipotensione materna e ipossia fetale¹.

Il farmaco di prima scelta per il trattamento delle crisi ipertensive è il sodio nitroprussiato, in infusione e.v. (0.25-5 µg/kg/min). Gli ACE-inibitori e gli ARB hanno probabilmente una moderata azione teratogena e una significativa tossicità per il feto (displasia renale o tubulare, oligoidramnios, ritardo di crescita, alterata ossificazione del cranio, ipoplasia polmonare, anemia, morte intrauterina). Il loro impiego è quindi controindicato durante tutta la gravidanza^{1,282}. In donne già in trattamento con ACE-inibitori o ARB, prima della gravidanza, deve essere effettuata una variazione del farmaco antipertensivo. Una possibile eccezione, secondo alcuni autori, è rappresentata da donne con insufficienza renale e proteinuria, nelle quali la prosecuzione del trattamento in gravidanza potrebbe essere valutata in considerazione di un rapporto rischio/beneficio probabilmente favorevole²³. Non vi sono controindicazioni all'assunzione di ACE-inibitori o ARB durante l'allattamento.

L'idroclorotiazide è controindicato per una possibile azione teratogena e per possibile fetotossicità (con insorgenza di tachiaritmie fetali)^{1,276}.

La sicurezza del trattamento con betabloccanti, in particolare con atenololo, è controversa. Per l'atenololo è riportata una possibile azione teratogena (ipospadia) mentre l'assunzione nel secondo e terzo trimestre è correlata con ipoglicemia e bradicardia fetale e con basso peso alla nascita; l'utilizzo è quindi sconsigliato in gravidanza^{1,283}. Un effetto sfavorevole sulla crescita fetale e un basso peso alla nascita sono riportati anche per altri betabloccanti²⁸⁴.

L'utilizzo dell'alfa-metildopa è sconsigliato durante l'allattamento, per un potenziale aggravamento della depressione materna *post-partum*; non sono riportati effetti negativi per il bambino¹.

Le indicazioni al trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in gravidanza sono riassunte nella Tabella 48.

Tabella 48. Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa in gravidanza.

Ipertensione moderata (PA 150/95 mmHg) ^a
Alfa-metildopa (per os)
Labetalolo (per os)
Nifedipina (per os)
Ipertensione severa (PA 170/110 mmHg) ^b
Nifedipina (per os/sublinguale)
Alfa-metildopa (per os)
Labetalolo (e.v.)
Crisi ipertensive
Sodio nitroprussiato (e.v.) 0.25-5 µg/kg/min

PA, pressione arteriosa.

^avalore soglia per il trattamento 140/90 mmHg in presenza di: ipertensione gestazionale; ipertensione preesistente + ipertensione gestazionale; ipertensione con segni di danno d'organo e/o sintomi.

^bdefinizione di ipertensione severa secondo linee guida ESC¹.

7.1.3 Terapia farmacologica delle aritmie

L'aumentata sopravvivenza e il miglioramento della qualità di vita delle pazienti portatrici di CC sottoposte a correzione/palliazione chirurgica o a procedure interventistiche è uno dei fattori che determina un aumento del rischio potenziale di aritmie (ricorrenti o *de novo*) in corso di gravidanza. In donne con cardiopatia strutturale un'aritmia sostenuta spesso altera l'emodinamica materna, con ripercussioni sul benessere fetale. D'altra parte, poiché tutti i farmaci antiaritmici di comune uso passano la placenta, il loro utilizzo deve tener conto dei potenziali effetti negativi per il feto^{1,285-289}.

Un'extrasistolia sopraventricolare o ventricolare isolata, anche se sintomatica, non dovrebbe essere trattata con farmaci antiaritmici. Il trattamento in fase acuta di aritmie sostenute prevede l'utilizzo di farmaci endovena, mentre la cardioversione elettrica dovrebbe essere riservata al trattamento di pazienti emodinamicamente instabili. Il rischio di recidive può richiedere una profilassi con farmaci antiaritmici per os, che dovrebbe essere riservata ai casi nei quali l'aritmia è mal tollerata clinicamente e/o provoca instabilità emodinamica. Inoltre la terapia farmacologica dovrebbe essere evitata nel primo trimestre per i possibili effetti teratogeni.

L'uso della digossina e dei betabloccanti, in particolare beta-1-selettivi come il metoprololo, è considerato sicuro in gravidanza; questi farmaci sono stati utilizzati sia per il ripristino del ritmo sinusale sia per il controllo della frequenza ventricolare in corso di aritmie sopraventricolari^{1,26-32}.

L'amiodarone è controindicato in gravidanza per la frequenza e severità degli effetti collaterali materni e fetali: ipotiroidismo (9%), ipertiroidismo, gozzo, bradicardia fetale, ritardo di crescita, prematurità. Il suo possibile utilizzo è circoscritto ad aritmie che possono essere resistenti ad altri trattamenti farmacologici (es. tachicardia atriale focale) e comunque come ultima opzione in caso di fallimento degli step precedenti. Il dronedarone è controindicato in gravidanza¹.

Infine deve essere considerato il diverso metabolismo dei farmaci in gravidanza e quindi l'opportunità di verificare la concentrazione ematica in corso di trattamento.

7.1.3.1 ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

Le aritmie sopraventricolari da rientro (atrioventricolare o intra-nodale) rappresentano le aritmie di più frequente riscontro (Tabella 49). Il farmaco di prima scelta, anche in gravidanza, è l'adenosina in bolo rapido e.v.; i dati in letteratura sono limitati ma non sono riportati eventi avversi nel feto^{287,290,291}. In caso di insuccesso può essere utilizzato il metoprololo. La profilassi delle recidive dovrebbe essere riservata ai casi sintomatici o nei quali l'aritmia determini una rapida compromissione emodinamica. Farmaci di prima scelta sono il metoprololo e la digossina per os. In caso di insuccesso possono essere utilizzati sotalolo, flecainide o propafenone¹. L'esperienza in gravidanza è limitata, ma non ci sono segnalazioni di eventi avversi maggiori. Per il sotalolo è segnalata la possibilità di bradicardia e ipoglicemia fetale.

La tachicardia atriale focale è un'aritmia rara in gravidanza, più resistente alla terapia farmacologica (Tabella 50). Digitale e metoprololo sono anche in questo caso i farmaci di prima scelta, con sotalolo, flecainide e propafenone come seconda scelta.

La fibrillazione atriale e il flutter atriale sono aritmie rare in gravidanza, ma non eccezionali in alcuni sottogruppi di pazienti con CC (Tabella 51). La flecainide e.v. è stata utilizzata

Tabella 49. Trattamento della tachicardia parossistica sopraventricolare (da rientro nodale).

Terapia in fase acuta	
Obiettivo prioritario: ripristino del ritmo sinusale	
Valutare tolleranza emodinamica	
Paziente stabile^a	Paziente instabile
<ul style="list-style-type: none"> (Manovre vagali) Adenosina e.v. Metoprololo e.v./verapamil^b Cardioversione elettrica 	Cardioversione elettrica
Profilassi delle recidive^c	
<ul style="list-style-type: none"> Prima scelta: metoprololo, digossina Farmaci alternativi: sotalolo, flecainide, (propafenone) (verapamil)^d 	

^aconsiderare overdrive transesofageo.

^bse presente preeccitazione ventricolare: betabloccanti, digossina, verapamil sono controindicati.

^csolo se i sintomi sono mal tollerati o l'aritmia provoca deterioramento emodinamico.

^dse funzione ventricolare normale e non è presente blocco di branca.

Tabella 50. Trattamento della tachicardia atriale focale.

Obiettivo prioritario: controllo della frequenza ventricolare
<ul style="list-style-type: none"> Digossina/metoprololo Farmaci alternativi: sotalolo, flecainide, propafenone^a

NB. La cardioversione elettrica in genere non è indicata per la spiccata tendenza alle recidive.

^ase funzione ventricolare normale e non è presente blocco di branca.

Tabella 51. Trattamento della fibrillazione atriale e del flutter atriale.

Terapia in fase acuta (esordio <48h)	
Obiettivo prioritario: ripristino del ritmo sinusale ^a	
Valutare tolleranza emodinamica	
Paziente stabile	Paziente instabile
<ul style="list-style-type: none"> Flecainide e.v. Cardioversione elettrica 	Cardioversione elettrica
Obiettivo secondario (se non si ottiene il ritmo sinusale o se esordio >48h o non databile): controllo della frequenza ventricolare	
Prima scelta: metoprololo, verapamil	
Seconda scelta: digossina, diltiazem	
Profilassi delle recidive^b	
<ul style="list-style-type: none"> Sotalolo, flecainide, propafenone^c 	

^aconsiderare terapia anticoagulante.

^bsolo se i sintomi sono mal tollerati o l'aritmia provoca deterioramento emodinamico.

^cse funzione ventricolare normale e non è presente blocco di branca.

ma l'esperienza in gravidanza è molto limitata. La cardioversione elettrica è sicura per la madre e per il feto; se l'aritmia persiste da almeno 48h è necessario effettuare prima una terapia anticoagulante per almeno 3 settimane. Nei casi di persistenza dell'aritmia l'obiettivo è il controllo della frequenza ventricolare. I farmaci di prima scelta sono ancora i betabloccanti cardioselettivi (metoprololo). In alternativa possono essere utilizzati calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil,

diltiazem). Poiché per il diltiazem è stata segnalata una possibile azione teratogena, questo farmaco non dovrebbe essere utilizzato nel primo trimestre¹.

7.1.3.2 ARITMIE VENTRICOLARI

Le aritmie ventricolari sono rare in gravidanza e il loro riscontro in gestanti senza cardiopatie strutturali deve far porre il sospetto diagnostico di malattia dei canali.

Una tachicardia ventricolare deve essere prontamente trattata con cardioversione elettrica per il rischio di instabilità emodinamica. Per la profilassi delle recidive il farmaco di prima scelta è il metoprololo; in caso di insuccesso il farmaco alternativo è il sotalolo, o un farmaco antiaritmico della classe IC. L'utilizzo dell'amiodarone è limitato ai casi di insuccesso degli altri farmaci¹ (Tabella 52).

Nelle gestanti con sindrome del QT lungo il rischio aritmico è maggiore nei 9 mesi successivi al parto rispetto al periodo pre-concezionale e alla gravidanza. La profilassi con betabloccanti deve quindi essere proseguita durante l'allattamento; i vantaggi per la madre sono infatti molto superiori ai possibili modesti effetti collaterali per il neonato (bradicardia, ipoglicemia)²⁹².

Da sottolineare che i betabloccanti (beta1-selettivi), ed in particolare il metoprololo, sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della maggior parte delle aritmie in gravidanza. Gli studi in gravidanza sono limitati, ma sembrano escludere senz'altro un effetto teratogeno. Il loro impiego nel secondo-terzo trimestre non è stato sicuramente associato a tossicità per il feto, ma è stato correlato ad un possibile ritardo di crescita intra-uterino. Non è chiaro se questo sia dovuto al farmaco in sé o alla patologia che ne ha richiesto l'assunzione. Una crescita ridotta è stata tuttavia segnalata anche in assenza di cardiopatia strutturale (es. profilassi di aritmie "a cuore sano")²⁸⁴. Se assunti in prossimità del parto possono determinare ipoglicemia, ipotensione e bradicardia transitorie nel neonato.

7.1.4 Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco in corso di gravidanza può riconoscere cause diverse, che in parte condizionano le indicazioni terapeutiche. La diagnosi di cardiomiopatia è relativamente rara

Tabella 52. Trattamento della tachicardia ventricolare.

Terapia in fase acuta	
Valutare tolleranza emodinamica	
Paziente stabile	Paziente instabile
<ul style="list-style-type: none"> Lidocaina (basse dosi) Se inefficace: cardioversione elettrica Amiodarone e.v.^a 	Cardioversione elettrica
Profilassi delle recidive^b	
<ul style="list-style-type: none"> Prima scelta: metoprololo Seconda scelta: sotalolo, flecainide, propafenone^b 	

NB. La cardioversione elettrica è procedura praticabile e sicura anche in gravidanza, utilizzabile anche precocemente nelle condizioni di instabilità emodinamica e comunque da preferire ad un eventuale "cocktail" di farmaci antiaritmici anche nei casi non instabili.

^asolo per uso in acuto, se inefficaci gli step precedenti, e alla minima dose efficace.

^bse funzione ventricolare normale e non è presente blocco di branca.

in donne in età fertile ma è una condizione potenzialmente catastrofica per la madre e per il feto.

Una condizione particolare è la CMPP, che si sviluppa nell'ultimo mese di gravidanza o entro i 5 mesi dopo il parto^{293,294}. La CMPP non è sempre facilmente distinguibile dalla cardiomiopatia su base genetica, da cui si differenzia soprattutto per il tempo di insorgenza. Nelle donne portatrici di CC, lo scompenso cardiaco ha caratteristiche peculiari, in relazione al quadro anatomico-funzionale, che devono essere valutate caso per caso. Una anamnesi positiva per scompenso cardiaco e una bassa classe funzionale NYHA prima della gravidanza rappresentano fattori di rischio maggiore per eventi avversi⁴⁹.

Lo scompenso cardiaco in gravidanza dovrebbe essere trattato secondo le linee guida attualmente utilizzate per lo scompenso cardiaco acuto e cronico ponendo tuttavia attenzione ai potenziali effetti negativi dei farmaci per il feto²⁹⁵.

ACE-inibitori e ARB sono controindicati in gravidanza per la tossicità fetale e devono essere sospesi il prima possibile nelle donne già in trattamento. I diuretici dell'ansa (come la furosemide) devono essere usati con cautela in gravidanza limitatamente ai casi con congestione polmonare, perché riducono il flusso placentare. In corso di trattamento con diuretici deve essere periodicamente controllato il liquido amniotico per il rischio di oligoidramnios correlato. Lo spironolattone deve essere evitato per gli effetti teratogeni (rischio di labioschisi) e per il possibile effetto antiandrogenico, riscontrato in esperienze su animali²⁹⁶. I betabloccanti (metoprololo, bisoprololo, carvedilolo) sono indicati nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico, se tollerati. Dovrebbero essere preferiti farmaci beta1-selettivi, come il metoprololo, che non aumentano l'attività uterina. L'atenololo è controindicato per il potenziale effetto teratogeno e tossico per il feto.

Una terapia anticoagulante (con anticoagulante orale o EBPM) deve essere considerata nelle seguenti condizioni:

- in presenza di severa compromissione della funzione ventricolare (FE <35%), in particolare nella CMPP, nella quale è maggiore il rischio di complicanze tromboemboliche,
- in caso di riscontro di trombosi intracardiaca all'ecocardiografia,
- in pazienti con precedenti episodi tromboembolici,
- in presenza di tachiaritmie atriali.

Nello scompenso cardiaco acuto dopamina e levosimendan possono essere utilizzati se è necessario il trattamento con inotropi. L'efficacia del trattamento con levosimendan in gravidanza non è definita²⁹⁷.

7.1.5 Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa polmonare

La PH rappresenta una controindicazione maggiore alla gravidanza. Anche se la mortalità materna è ridotta nelle serie più recenti riportate in letteratura, rimane comunque elevata; la gravidanza deve essere sconsigliata e, se questa si verifica, deve essere prospettata la possibilità di interruzione¹.

Nel caso la coppia decida di proseguire malgrado i rischi, la gestione della gravidanza deve avvenire necessariamente in Centri esperti di terzo livello^{298,299}.

I calcioantagonisti (nifedipina), utilizzati nelle pazienti responder ai test di vasoreattività, possono essere proseguiti in gravidanza.

L'inibitore delle fosfodiesterasi 5 sildenafil è stato utilizzato in gravidanza; non sono riportati effetti teratogeni o tossici per il feto; la vasodilatazione indotta dal sildenafil sembra favorire la crescita fetale e per questo motivo il suo utilizzo è stato proposto nei casi di ritardo di crescita intrauterina³⁰⁰.

Gli inibitori dell'endotelina (bosentan, macitentan, ambri-sentan), utilizzati per il trattamento della PAH, sono potenzialmente teratogeni e devono essere sospesi³⁰¹.

Una terapia con anticoagulanti orali o EBPM è indicata:

- nelle donne nelle quali l'indicazione all'anticoagulazione era già stata posta prima della gravidanza,
- in pazienti con documentazione di trombosi dell'arteria polmonare,
- in pazienti portatrici di CC con shunt intracardiaci, in assenza di emoftoe.

In presenza di sindrome di Eisenmenger l'anticoagulazione deve essere usata con cautela perché queste pazienti sono predisposte anche ad emoftoe e piastrinopenia¹.

I prostanoidi (prostaciclina e iloprost per via inalatoria) sono stati utilizzati sia in corso di gravidanza che durante il parto e nel *post-partum*²⁹⁸.

7.2 Contraccezione

L'approccio corretto al tema contraccezione dovrebbe essere affrontato in tutte le donne, e soprattutto nelle donne affette da cardiopatia, già in epoca adolescenziale³⁰². Spesso però ci si trova ad affrontare questo argomento solo alla fine della prima gravidanza.

In occasione della visita ambulatoriale in puerperio, dunque, è importante discutere con la donna cardiopatica le modalità di contraccezione disponibili (terapia estroprogestinica, solo progestinica, posizionamento di dispositivi intrauterini, sterilizzazione permanente) e proporre quella più opportuna, in considerazione della cardiopatia di base e dell'eventuale terapia in atto^{53,303}. La scelta di un metodo contraccettivo risulta utile anche al fine di garantire un adeguato periodo di ripristino delle condizioni emodinamiche e di prevenire l'instaurarsi di una gravidanza, potenziale rischio per la salute della donna stessa³⁰⁴. Infatti la prima cosa da fare in queste donne, oltre a rimarcare i rischi connessi alla gravidanza in considerazione della loro patologia cardiaca, è segnalare l'alta incidenza di gravidanze non pianificate nel corso della vita fertile qualora non vengano utilizzate le opportune precauzioni³⁰⁵.

Per ciascun metodo è necessario valutare l'efficacia contraccettiva e il rischio cardiovascolare bilanciando la scelta in termine di efficacia e sicurezza con la compliance della donna. Il solo profilattico non è assolutamente un metodo consigliabile specie nelle pazienti appartenenti alle classi di rischio alte. I metodi contenenti estrogeni, inclusi contraccettivi orali, l'anello vaginale e il cerotto transdermico sono generalmente da ritenersi controindicati sempre per il rischio trombotico correlato.

Limitati sono invece i dati sull'utilizzo del solo progestone e il rischio di tromboembolie venose, sebbene un'associazione causale non sia mai stata dimostrata. Si può quindi considerare la pillola desogestrel 75 µg come un sicuro metodo da utilizzare nell'attesa di scegliere un metodo definitivo.

I contraccettivi ad azione prolungata ma reversibili, inclusi i dispositivi intrauterini (cosiddette "spiral") e il dispositivo sottocutaneo a lento rilascio di etonogestrel 68 mg sono molto efficaci e sicuri in tutte le cardiopatie. Queste metodiche

sono una buona opzione in tutte le donne ad elevato rischio trombotico e cardiovascolare, per le quali esista una controindicazione assoluta all'assunzione di estrogeni, e per quelle in terapia con farmaci antitrombotici. Controverso ne è però l'utilizzo nelle donne ad aumentato rischio di endocardite infettiva. Solo in questi casi viene suggerita la necessità di effettuare una profilassi antibiotica prima dell'introduzione o rimozione del dispositivo. In considerazione della possibilità di reazione vago-vagale inoltre ne è consigliato il posizionamento in un presidio ospedaliero attrezzato, soprattutto per le donne con ventricolo unico o quelle affette da sindrome di Eisenmenger.

Nelle donne in terapia con anticoagulanti orali il rischio emorragico non deve rappresentare una limitazione all'utilizzo dell'impianto a rilascio di progesterone né ai dispositivi intrauterini.

Infine, la sterilizzazione tubarica chirurgica ed isteroscopica (Essure) è la scelta più adatta per le donne che non desiderino più una gravidanza³⁰⁶.

7.3 Procedure cardiologiche interventistiche in gravidanza

La gestione di una donna cardiopatica congenita in gravidanza che necessita di un trattamento cardiologico interventistico, presenta complesse implicazioni, in quanto gli operatori del settore devono assumersi l'onere della cura di due pazienti, bilanciando le necessità della madre malata con quelle del suo feto. Le procedure interventistiche nelle pazienti gravide, come in ogni paziente, necessitano di un appropriato imaging, di una sedazione/anestesia generale e di farmaci quali antibiotici e antiemetici.

In questa Sezione si discuteranno i rischi dell'esposizione radiologica e la gestione di specifiche condizioni patologiche.

Le linee guida ESC suggeriscono che le procedure interventistiche possono essere prese in considerazione in diverse condizioni patologiche con indicazioni, timing e sistemi protettivi per irradiazione, molto accurati (raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C)¹.

La gestione di una paziente gravida che potrebbe beneficiare di una procedura cardiologica interventistica non può prescindere da una discussione collegiale che coinvolga sia il cardiologo, esperto nel trattamento dei pazienti congeniti adulti, sia l'ostetrico che segue la gravidanza. La donna, prima della firma sul consenso informato, deve ricevere dal cardiologo interventista informazioni dettagliate sui rischi ed i benefici della procedura e le possibili alternative terapeutiche (posticipazione della procedura stessa), sulle possibili implicazioni dei farmaci che saranno eventualmente usati e sui potenziali rischi fetali connessi all'esposizione radiogena (Tabella 53). I cambiamenti fisiologici correlati alla gravidanza possono rendere la gestione anestesiológica di queste pazienti complessa³⁰⁷⁻³¹⁰.

L'incremento del volume plasmatico riduce, ad esempio, la concentrazione dei farmaci idrosolubili, con conseguente rallentamento, dopo la somministrazione, della comparsa degli effetti attesi. Inoltre l'aumento del 50% del filtrato glomerulare, può ritardare la clearance dei farmaci.

Un'eccessiva sedazione può causare ipossia materna che potrebbe diminuire la percentuale di ossigeno che arriva al feto, per cui è necessario somministrare alla madre un supplemento di ossigeno così da ridurre il potenziale stress fetale³⁰⁸. La sedazione può provocare ipotensione e, poiché il flusso ematico fetale non ha un sistema di autoregolazione, la sua

Tabella 53. Procedure cardiologiche interventistiche in gravidanza.

Raccomandazioni generali

- Le procedure interventistiche possono essere prese in considerazione in diverse condizioni patologiche.
- I cambiamenti fisiologici correlati alla gravidanza possono rendere la gestione anestesiológica di queste pazienti complessa.
- Il monitoraggio fetale dovrebbe essere previsto subito prima e dopo la procedura, così da poter documentare il benessere del feto.
- Gli effetti delle radiazioni sul feto dipendono sia dalla dose di radiazioni sia dall'età gestazionale in cui avviene l'esposizione.
- Il periodo più indicato per una procedura interventistica è dopo il quarto mese di gravidanza.
- L'utero dovrebbe essere schermato dalla fonte diretta delle radiazioni.
- Il tempo di fluoroscopia deve essere ridotto al minimo.
- Il mezzo di contrasto iodato non è teratogenico.

Specifiche condizioni patologiche

- La valvuloplastica aortica deve essere considerata come procedura palliativa che permette di portare a termine la gravidanza.
- La valvuloplastica mitralica deve essere presa in considerazione se persiste una classe funzionale NYHA III-IV o la pressione polmonare sistolica massima persista >50 mmHg.
- La valvuloplastica polmonare può essere eseguita con sicurezza.
- La chiusura di un difetto interatriale durante la gravidanza è raramente necessaria, ma fattibile con basso rischio materno-fetale.
- In caso di angioplastica percutanea di coartazione dell'aorta l'uso dello stent ricoperto è sicuramente la scelta migliore.

riduzione è direttamente correlata alla pressione sistemica materna. Il primo segno di ipoperfusione fetale è rappresentato dalla bradicardia.

Il monitoraggio fetale dovrebbe essere previsto subito prima e dopo la procedura, così da poter documentare il benessere del feto. In condizioni di particolare rischio, può essere ipotizzato un monitoraggio fetale continuo, durante tutta la procedura³¹⁰.

7.3.1 Esposizione alle radiazioni

Il cateterismo cardiaco nella donna in gravidanza comporta rischi al feto per effetto dell'esposizione alle radiazioni. Gli effetti delle radiazioni sul feto dipendono sia dalla dose di radiazioni sia dall'età gestazionale in cui avviene l'esposizione.

Il periodo più indicato per una procedura interventistica è dopo le 16 settimane compiute, momento in cui l'organogenesi è completa, la tiroide fetale ancora inattiva e il volume dell'utero ancora piccolo, per cui vi è un'ampia distanza tra il feto e il torace materno. Non esiste una chiara evidenza che l'esposizione di una donna gravida a 50 mGy comporti per il feto un maggior rischio di malformazioni congenite, disabilità intellettive, ritardo della crescita o aborto spontaneo³¹¹.

Gli effetti potenziali delle radiazioni sono principalmente di due tipi: deterministico e stocastico. Gli *effetti deterministici* si osservano al di sopra di una dose cumulativa limite e la severità è quindi dose-dipendente. Esempi di effetti deterministici sul feto sono l'aborto spontaneo e la teratogenicità, a seconda dell'età gestazionale a cui avviene l'esposizione³¹²⁻³¹⁴. Il rischio prenatale più importante degli effetti deterministici si osserva tra 8-15 settimane di età gestazionale, quando le cellule corticali sensitive dell'encefalo in fase di sviluppo

sono esposte ad un valore di radiazioni >300 mGy. Questo può determinare una riduzione del quoziente intellettivo del bambino e un ritardo mentale. Gli *effetti stocastici* sono il risultato del danno a singole cellule, sufficiente a causare una mutazione, pur preservando la capacità di divisione^{315,316}. La carcinogenesi è un esempio di effetto stocastico. Non esiste un livello di esposizione alle radiazioni al di sotto del quale l'effetto stocastico sia assente³¹¹.

Durante cateterismo cardiaco, in una donna in gravidanza, si devono prendere alcune precauzioni per ridurre al minimo i rischi fetali. L'utero dovrebbe essere schermato dalla fonte diretta delle radiazioni utilizzando una specifica barriera che avvolga completamente l'addome materno, dal diaframma fino alla sinfisi pubica. Il tempo di fluoroscopia dovrebbe essere ridotto al minimo e le acquisizioni cine-angiografiche evitate per ridurre le radiazioni prodotte³¹⁷.

In relazione ai mezzi di contrasto è importante sapere che quello iodato non è teratogenico^{318,319}. Sebbene sia raccomandato evitare l'uso di contrasto iodato nel primo trimestre di gravidanza³¹⁹, esperienze specifiche non hanno documentato ipotiroidismo nel neonato, dopo iniezione endovenosa di mezzo di contrasto nella donna gravida o in gravidanze animali³²⁰ (Tabella 53).

7.3.2 Valvulopatie

La gravidanza in una donna con una valvulopatia si può associare sia a complicanze materne sia fetali. Sebbene la maggior parte delle donne sia a conoscenza della loro patologia valvolare prima di intraprendere una gravidanza, tuttavia è possibile che i cambiamenti emodinamici in gravidanza possano slatentizzare delle lesioni considerate fino ad allora emodinamicamente poco significative o, in alcuni casi, addirittura misconosciute.

7.3.2.1 STENOSI VALVOLARE AORTICA

Per le pazienti gravemente sintomatiche durante la gravidanza, che non rispondono alla terapia medica, la valvuloplastica aortica percutanea è la tecnica preferita poiché comporta un basso rischio di perdita del feto. La valvuloplastica aortica deve essere considerata come procedura palliativa che permette di portare a termine la gravidanza^{321,322}. La tecnica, controindicata in caso di insufficienza aortica significativa e/o di valvole calcifiche, può determinare un buon risultato immediato e a distanza, come riportato in letteratura³²³.

7.3.2.2 STENOSI VALVOLARE MITRALICA

La stenosi mitralica severa non è ben tollerata durante la gravidanza e, pertanto, se l'area valvolare è <1.5 cm² è preferibile un trattamento pre-concezionale. L'etiologia reumatica è la più frequente in gravidanza, più raramente quella congenita^{1,307-309}.

La valvuloplastica mitralica deve essere presa in considerazione allorché la donna gravida, nonostante terapia medica ottimale, resta in una classe funzionale NYHA III-IV o la pressione polmonare sistolica massima persista >50 mmHg. Una corretta indicazione alla valvuloplastica mitralica in gravidanza non può prescindere dalla completa e meticolosa valutazione ecocardiografica della valvola (mobilità, spessore e grado di calcificazione dei lembi) e dell'apparato sottovalvolare. Qualora sia presente una calcificazione delle commissure o un'insufficienza mitralica significativa, la procedura deve essere sconsigliata³⁰⁷⁻³⁰⁹.

Poiché come detto in precedenza, è necessario un breve tempo di esposizione radiologica è fondamentale che l'addome materno sia ben schermato.

La valvuloplastica percutanea viene eseguita con la tecnica del pallone di Inoue e ha una percentuale di successo (area valvolare al termine della procedura >1.5 cm², senza un significativo incremento dell'insufficienza mitralica) vicina al 100%³²⁴.

7.3.2.3 STENOSI VALVOLARE POLMONARE

La stenosi valvolare polmonare è di solito congenita e localizzata a livello della valvola, sebbene sia possibile osservare stenosi sopra- e sottovalvolare o stenosi di una bioprotesi valvolare. La stenosi valvolare polmonare isolata si associa raramente a complicanze durante la gravidanza.

Il rischio cardiologico materno che si può osservare in caso di una stenosi polmonare moderato-severa è basso; anche le forme di stenosi severa sono normalmente ben tollerate, nonostante al sovraccarico di volume ventricolare si associ anche un sovraccarico pressorio come in questo caso. La valvuloplastica percutanea, qualora necessaria (sintomi, insufficienza ventricolare), può essere eseguita con sicurezza e l'unico accorgimento tecnico deve essere un'adeguata protezione dell'addome materno³²⁵.

7.3.3 Difetto interatriale

La chiusura di un DIA durante la gravidanza è raramente necessaria. Una possibile indicazione alla sua chiusura è il rischio di tromboembolia paradossa nonostante il trattamento anti-coagulante³²⁶.

L'utilizzo di una sonda ecocardiografica intracardiaca permette di ridurre al minimo l'esposizione fluoroscopia e di evitare l'anestesia generale. Per ridurre ulteriormente l'esposizione radiologica al di sotto del diaframma e quindi le radiazioni al feto, è consigliato l'uso di un *sheath* lungo che permette un accesso diretto alla vena cava inferiore^{327,328}.

7.3.4 Coartazione aortica

Il riscontro di una coartazione dell'aorta durante la gravidanza non è frequente.

Il primo segno che può manifestarsi è un'ipertensione arteriosa sistemica. Nella maggioranza dei casi la terapia sia transcatetere che chirurgica può essere posposta dopo il parto.

Nei casi di ipertensione arteriosa non controllabile con i farmaci, con possibili conseguenze materne (crisi ipertensiva, insufficienza renale e potenziale dissezione dell'aorta) e fetali (ritardi della crescita, distacco di placenta, parto prematuro)^{329,330} è possibile eseguire un'angioplastica percutanea associata al posizionamento di uno stent. In questi casi l'utilizzo di uno stent ricoperto è sicuramente la scelta migliore, in quanto riduce il rischio di un'eventuale dissezione aortica³³¹.

7.4 Interruzione della gravidanza

La cardiopatia risulta essere ad oggi la prima causa di morte materna nei paesi occidentali (Figura 21)³³². Le donne appartenenti alla classe a più alto rischio (WHO IV) che si presentano alla nostra osservazione già in stato di gravidanza spesso vanno dissuase dal proseguimento della gravidanza stessa, considerando il grave rischio di mortalità materna che in taluni casi raggiunge il 50% (Tabella 54)^{1,27,333}.

Il primo trimestre è sempre il momento migliore per effettuare l'interruzione di gravidanza elettiva, che deve essere

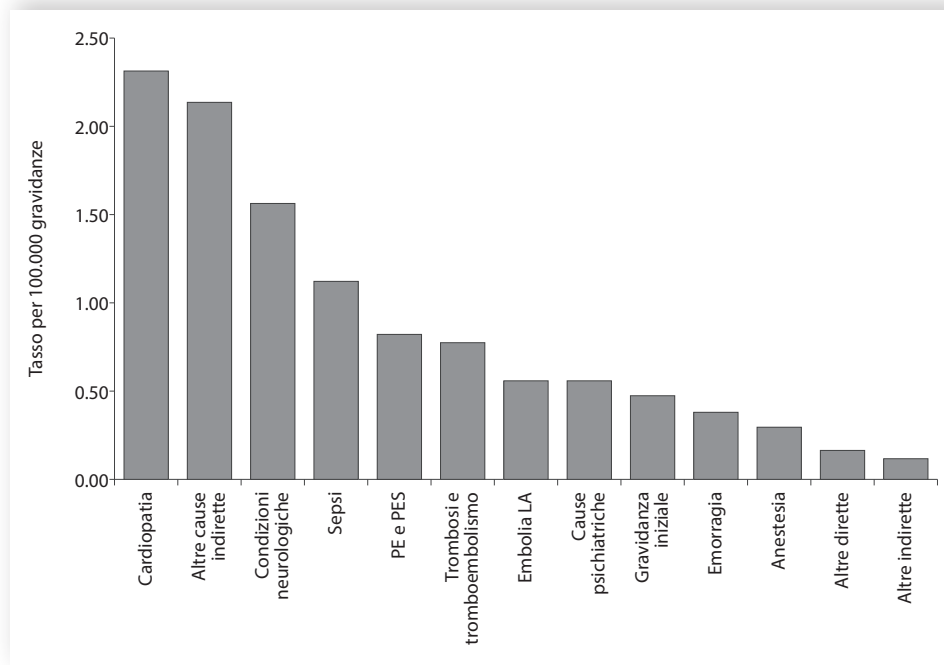


Figura 21. Principali cause di mortalità materna per 100 000 maternità; UK 2006-2008. Modificata da Cantwell et al.³³².

Tabella 54. Malattie cardiache congenite: condizioni materne ad alto rischio (classe WHO III-IV).

Patologia materna	Outcome previsto
Ipertensione polmonare	Sopravvivenza neonatale 87-89% ³³³
Sindrome di Eisenmenger	Mortalità materna 20-50% ²⁷
Cardiopatia cianogena senza ipertensione polmonare	Dipende dal livello della saturazione di ossigeno materna ²⁷
Ostruzione severa all'efflusso ventricolare sinistro	Deve essere trattata prima della gravidanza

Modificata da Regitz-Zagrosek et al.¹.

fatta in un ospedale di terzo livello considerando la possibilità di insorgenza di complicanze. La metodica da utilizzare, incluso il tipo di anestesia/analgesia, va discussa caso per caso. Generalmente verrà utilizzata un'anestesia endovena con diprivan³³⁴.

La profilassi antibiotica per l'endocardite non è ad oggi raccomandata da alcuna linea guida, ma il trattamento va individualizzato. Al fine di prevenire l'endometrite post-aborto come complicanza chirurgica, che ha un'incidenza del 5-20% nelle donne non trattate, è protocollo comune da parte dei ginecologi la somministrazione di una profilassi antibiotica³³⁵.

L'interruzione chirurgica con isterosuzione e revisione della cavità uterina è da sempre un metodo sicuro nel primo trimestre di gestazione. In caso di gravidanza iniziale, indicativamente tra la 7^a e la 9^a settimana di gestazione, una valida alternativa è rappresentata dall'interruzione farmacologica, mediante somministrazione orale di mifepristone 600 mg (RU486), un bloccante dei recettori del progesterone, seguita da un'applicazione di prostaglandine endovaginali (*gemi-*

prost) dopo 48h, che riduce significativamente ulteriori rischi chirurgici ed emorragici della paziente³³⁴. L'utilizzo sempre più diffuso del mifepristone consente inoltre di ottenere la massima efficacia sul miometrio con una dose significativamente ridotta della prostaglandina, riducendo gli effetti collaterali di quest'ultima e accorciando i tempi della procedura³³⁶.

Nei casi di interruzione della gravidanza nel secondo trimestre per indicazioni cliniche materne (es. per l'improvviso e significativo scompenso cardiocircolatorio), nelle diagnosi di morte endouterina fetale o per scelta della paziente (applicazione dell'art. 6 della legge 194), è suggerita l'induzione del travaglio abortivo mediante somministrazione di mifepristone e successiva applicazione di prostaglandine endovaginali, con le stesse modalità del primo trimestre.

Gli effetti collaterali delle prostaglandine endovaginali sono sostanzialmente la nausea, il vomito, la diarrea e la comparsa di vampate di calore come sintomo vagovagale, che non controindicano il loro utilizzo nelle donne cardiopatiche. L'eventuale insorgenza di sintomatologia dolorosa pelvica, conseguente alla contrattilità uterina, può essere gestita con farmaci antidolorifici endovenosi.

L'aborto farmacologico viene eseguito anch'esso in ospedali di terzo livello con operatori esperti, ed è generalmente gestito in regime di day-hospital. In caso di mancata risposta uterina al primo gemeprost verrà posizionata una seconda candeletta a distanza di 6h con attivazione dei meccanismi di espulsione del materiale ovulare nella stragrande maggioranza dei casi. Il 5% circa delle donne presenta una ritenzione di materiale rilevata nell'immediato o diagnosticata ad 1 mese, durante il routinario controllo ecografico della cavità uterina. In questi sporadici casi la paziente dovrà essere sottoposta inevitabilmente all'intervento chirurgico.

La gestione del travaglio abortivo del secondo trimestre deve invece avvenire in regime di ricovero.

8. TRAVAGLIO E PARTO: CONDUZIONE OSTETRICA E CONSIDERAZIONI ANESTESIOLOGICHE

Il travaglio di parto è caratterizzato da una serie di significative modificazioni emodinamiche fisiologiche alle quali l'organismo femminile si adatta, nelle donne sane, al fine di consentire un adeguato apporto di sangue ossigenato ai tessuti periferici e al feto. È significativa infatti la comparsa di un nuovo ampio distretto circolatorio, il circolo placentare, e una redistribuzione del flusso ematico nei vari distretti, in particolare il distretto uterino (il flusso ematico supera di 10 volte i valori extragvidici), quello renale (con un incremento di circa il 30%), e quello mammario¹⁰.

Le donne portatrici di CC possono presentare una ridotta capacità di adattamento a tali modificazioni, con conseguenze di entità differente a seconda della severità della patologia cardiaca sottostante e al grado di compenso al momento dell'instaurarsi della gravidanza: nelle situazioni più estreme si può arrivare ad un quadro clinico di scompenso cardiaco, all'insorgenza di aritmie cardiache, fino alla morte materna.

Le contrazioni uterine accentuano ulteriormente le modificazioni emodinamiche: si evidenzia un ulteriore aumento della gittata e della portata cardiaca (che raggiunge il 180% dei valori pregravidici), un contestuale incremento della pressione arteriosa e un aumento del consumo di ossigeno. La manovra di Valsalva (sforzo espulsivo durante la contrazione) aumenta il lavoro cardiaco: durante ciascuna contrazione uterina viene immesso in circolo un volume ematico pari a 300-500 ml (Figura 22)¹⁰.

Anche l'ansia materna e il dolore comportano un'accentuazione delle modificazioni emodinamiche; l'aumento della gettata cardiaca, la tachicardia e l'ipertensione possono favorire lo scompenso cardiaco (Tabella 55).

Al fine di decidere l'appropriato timing del parto è necessario bilanciare la situazione clinica materna e i rischi di morbilità neonatale dovuti all'eventuale prematurità. Pertanto, come già più volte sottolineato in precedenza in questo documento, è di fondamentale importanza che la programmazione del parto in queste pazienti avvenga per tempo, già

Tabella 55. Travaglio di parto.

Raccomandazioni generali

- Evitare prosecuzione della gravidanza oltre il termine (40 settimane di età gestazionale).
- Monitoraggio continuo delle condizioni materne.
- Preferibile il parto spontaneo.
- Fortemente raccomandato uso dell'analgia peridurale
- Favorire l'allattamento.

Effetti emodinamici

- Aumento del precarico determinato dall'utero in contrazione.
- Aumento del consumo di ossigeno (stato ansioso della paziente, lavoro muscolare dell'utero e dei muscoli accessori).
- Brusche variazioni del precarico (spinte a glottide chiusa).
- Compressione dell'utero sui vasi addominali.
- Stato ipervolemico (il cortisone somministrato per la maturazione polmonare del nascituro aumenta la ritenzione idrica).
- Esclusione del circolo placentare, distretto a bassa resistenza ed alta capacitanza.

durante le fasi più precoci della gravidanza, e ad opera di un team multidisciplinare di esperti^{1,337} (Tabella 55).

Nelle pazienti cardiopatiche, anche in quelle appartenenti alla classe WHO I, per ridurre al minimo il rischio di scompenso emodinamico, l'espletamento del parto oltre il termine è controindicato. Il *gold standard* è rappresentato dal raggiungimento delle 37-38 settimane di gestazione, ma nelle cardiopatie più severe o scompenstate è necessaria un'anticipazione significativa del parto. In questi casi è importante valutare i rischi neonatali e la necessità di effettuare la profilassi polmonare fetale mediante la somministrazione di corticosteroidi per via intramuscolare alla madre. A partire da 34 settimane il rischio neonatale legato alla prematurità risulta significativamente ridotto^{1,337-339}.

Per la maggior parte delle pazienti è preferibile l'espletamento del parto per via vaginale se le condizioni ostetriche e l'epoca gestazionale raggiunta lo consentono. Va infatti ricordato che il taglio cesareo comporta un aumento dei ri-

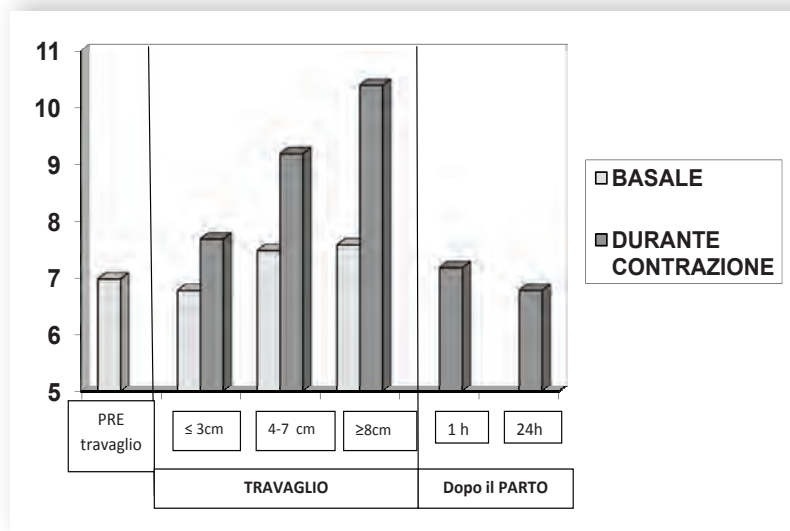


Figura 22. Modificazioni della portata cardiaca durante il travaglio e il parto. Modificata da Hunter e Robson¹⁰.

Tabella 56. Considerazioni anestesilogiche in alcune forme di cardiopatia congenita.

	Effetti fisiologici della gravidanza	Target anestesilogici
Shunt residuo D-S o shunt bidirezionali	Una diminuzione delle RVS aumenta lo shunt D-S e la cianosi.	Evitare la diminuzione delle RVS. Gli episodi di cianosi possono rispondere alla fenilefrina. Evitare l'aumento delle RVP (evitare ipossia ed ipercapnia). Evitare l'ipocontrattilità ventricolare (una ipocontrattilità del VD può diminuire la gittata polmonare). Se è presente una malattia vascolare polmonare predisporre un monitoraggio invasivo della PAPs e farmaci vasoattivi.
Shunt S-D	Una diminuzione delle RVS diminuisce lo shunt. Un aumento del volume ematico può determinare uno scompenso se il paziente è in uno stato di ipervolemia compensatoria.	Evitare l'eccessiva somministrazione di liquidi. Evitare l'aumento delle RVS.
Tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente	Un VD con contrattilità depressa può non sopportare l'aumento volumetrico. Il sovraccarico volumetrico del VD si può riflettere negativamente sulla contrattilità del VS (interazione VD-VS) e sul ritmo (aritmie).	Evitare l'eccessiva somministrazione di liquidi. Evitare l'aumento delle RVP (evitare ipossia ed ipercapnia). Mantenere il RS.
TGA (Mustard/Senning)	Il VD sistemico può non sopportare l'aumento volumetrico. Tachiaritmie atriali e shunt D-S attraverso i leak del baffle atriale (cianosi). TGAcc: rischio di blocco AV.	Evitare l'eccessiva somministrazione di liquidi. Evitare l'aumento delle RVS. Evitare la diminuzione della contrattilità ventricolare. Evitare la bradicardia. Considerare la riduzione del postcarico.
Palliazione secondo Fontan	Aumento volemia: congestione venosa sistemica, incremento insufficienza valvola/e AV, aritmie. Una diminuzione delle RVS può determinare un aumento dello shunt D-S attraverso una fenestrazione (rischio aumentato di tromboembolismo). Il flusso ematico polmonare è dipendente dalla pressione venosa sistemica e molto sensibile a piccole variazioni delle RVP.	Monitoraggio emodinamico stretto. Mantenimento del RS. Evitare eccessiva somministrazione di liquidi o perdita di liquidi. Ottimizzare l'ossigenazione ed evitare l'ipercapnia. Evitare l'aumento o diminuzione delle RVS e RVP.

AV, atrioventricolare; D-S, destro-sinistro; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; RS, ritmo sinusale; RVP, resistenze vascolari polmonari; RVS, resistenze vascolari sistemiche; S-D, sinistro destro; TGA, trasposizione delle grandi arterie; TGAcc, trasposizione congenitamente corretta delle grandi arterie; VD, ventricolo destro; VS, ventricolo sinistro.

Modificata da Fernandes et al.³⁴⁰.

schì emorragici, infettivi, trombotici e anestesilogici materni rispetto al parto espletato per via vaginale. L'incremento del tasso di taglio cesareo rappresenta infatti una delle cause principali dell'aumento della mortalità materna³³⁹.

Le indicazioni cardiologiche assolute al taglio cesareo sono limitate e sono di appannaggio quasi esclusivo delle classi di rischio più elevate³³⁹:

- iniziale travaglio in pazienti ancora in terapia con dicumarolici,
- presenza di dilatazione della radice aortica >4 cm nelle donne affette da sindrome di Marfan,
- dissezione aortica,
- stenosi aortica grave/grave ostruzione all'efflusso
- sindrome di Eisenmenger.

Spesso dunque risulta necessario attivare l'insorgenza del travaglio di parto all'epoca gestazionale prestabilita. L'induzione del travaglio verrà attivata servendosi delle metodiche classiche comunemente utilizzate in considerazione dello score ostetrico di Bishop.

In caso di travaglio di parto in una paziente cardiopatica è sempre indicata, salvo controindicazioni specifiche, un'analgia epidurale poiché è una tecnica sicura e, ai dosaggi

analgesici, consente un travaglio indolore e con la completa partecipazione della paziente che conserva la sensibilità tattile e il controllo della motilità: la paziente sente il premito e spinge senza dolore. La peridurale inoltre consente un sereno e relativamente rapido passaggio da un travaglio di parto ad un taglio cesareo, evento estremamente frequente in sala parto, semplicemente aumentando la dose di anestetico in peridurale. È inoltre consigliabile abbreviare il più possibile lo sforzo espulsivo del secondo stadio del travaglio per limitare gli effetti della manovra del Valsalva, ricorrendo eventualmente ad un parto operativo (ventosa ostetrica). Per evitare le conseguenze della compressione aortocavale la donna durante il travaglio dovrebbe essere mantenuta in decubito laterale sinistro.

In caso di taglio cesareo, salvo controindicazioni assolute alle anestesie rachidee, l'anestesia generale è sempre controindicata nella paziente gravida anche ASA 1 (rischio anestesilogico normale in paziente sana), pertanto in paziente cardiopatica l'anestesia loco-regionale è il *gold standard*.

In caso di taglio cesareo programmato senza emergenza né urgenza, la peridurale è da preferire poiché ha un'insorgenza lenta (circa 20 min per un'anestesia efficace); questo "svantaggio" diventa in questo contesto un enorme van-

taggio, poiché si riducono al minimo gli effetti emodinamici tipici delle anestesi rachidee: il blocco infatti si completa lentamente consentendo all'anestesista di contrastare la vasoparalisi e un'eccessiva risalita del blocco, con un riempimento lento e contenuto e senza l'uso di farmaci aggiuntivi (epinefrina, atropina), minimizzando i rischi di ipotensione e bradicardia.

In caso di taglio cesareo urgente, ove vi fosse la necessità di un'anestesia rapida, si dovrà ricorrere all'anestesia spinale, emodinamicamente più impegnativa soprattutto in pazienti che non sia stato possibile pre-riempire; tuttavia un anestesista esperto può cercare di ottenere il massimo del risultato con i minimi effetti collaterali.

In ogni caso è necessario provvedere ad un monitoraggio continuo delle condizioni materne durante il travaglio, il parto e nell'immediato *post-partum*^{1,339}.

Nel *post-partum* (termine che comprende le 2h successive al parto), in seguito alla risoluzione della compressione aorto-cavale, all'involuzione dell'utero e al ritorno in circolo del sangue precedentemente sequestrato dalla placenta, si assiste ad un aumento significativo e repentino del ritorno venoso al cuore, che si traduce in un aumento del precarico. Questo è pertanto un periodo critico e a rischio di edema polmonare in particolare nelle pazienti con funzionalità cardiaca già in parte compromessa. Inoltre nel *post-partum* e anche nel puerperio (termine che comprende il periodo di circa 6 settimane successivo al parto) il rischio trombotico aumenta ulteriormente rispetto alla gravidanza, divenendo circa 12 volte maggiore rispetto al rischio pregravidico: ciò è dovuto al fatto che allo stato di ipercoagulabilità e alla stasi venosa si aggiungono il danno endoteliale correlato ai traumatismi tissutali del parto, l'emoconcentrazione, l'eventuale perdita ematica e l'allettamento prolungato (soprattutto in caso di taglio cesareo).

Nelle donne con cardiopatie a rischio medio o alto anche il puerperio può rappresentare un periodo critico, a rischio di complicanze quali lo scompenso cardiaco, le aritmie, la tromboembolia. Pertanto è necessario che il gruppo multidisciplinare programmi visite di controllo a breve scadenza (non oltre 1 mese), garantendo un accesso facilitato in caso di urgenza.

Nella maggior parte dei casi l'allattamento nelle donne con CC può essere considerato sicuro: infatti sono rari i farmaci controindicati, mentre quelli più utilizzati quali ACE-inibitori e anticoagulanti, così come la maggior parte dei betabloccanti, non presentano alcun effetto nocivo sul neonato. È comunque opportuno scegliere i farmaci più conosciuti e sicuri al fine di garantire tutti i noti benefici neonatali conseguenti all'allattamento materno (Tabella 56)³⁴⁰.

In occasione della visita in puerperio è importante discutere con la donna le modalità di contraccezione disponibili (terapia solo progestinica, estroprogestinica, posizionamento di dispositivi intra-uterini, sterilizzazione permanente) specifiche per ogni singola donna in base alla cardiopatia di base e all'eventuale terapia in atto (v. anche Sezione 7).

9. RIASSUNTO

I successi compiuti nella cardiocirurgia negli ultimi 50 anni hanno incrementato il numero e l'età media dei pazienti affetti da cardiopatie congenite (CC). Due terzi dei pazienti con CC sono adulti: negli Stati Uniti se ne stima un numero che eccede il milione.

Un numero crescente di donne raggiunge l'età fertile e desidera intraprendere una gravidanza. Sebbene in molti casi la gravidanza possa essere affrontata e condotta con successo, in alcuni casi l'anatomia complessa, la patologia iatrogena o quella residua possono rappresentare un concreto rischio sia per la madre che per il feto. Il counseling pre-concezionale permette alle donne con CC di ottenere informazioni precise sui rischi possibili aiutandole, in alcuni casi, a rinunciare alla gravidanza e ad adottare efficaci opzioni contraccettive. Una donna con CC a rischio intermedio o alto dovrà ricevere un'assistenza multidisciplinare che coinvolga cardiologo, ostetrico e anestesista con specifica esperienza che consenta di gestire situazioni cliniche complesse.

Questo documento intende fornire al cardiologo che lavora in un ospedale dove sia presente un Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia uno strumento snello e pratico, utile nella scelta delle migliori strategie da adottare nella gestione di donne portatrici di CC che siano già in stato di gravidanza o che desiderino programmarla.

Parole chiave. Cardiopatia congenita; Complicanze cardiache; Gravidanza; Malattia cardiovascolare; Parto; Valutazione del rischio.

10. APPENDICE

Consensus Document Approval Faculty

Abrignani Maurizio Giuseppe, Alunni Gianfranco, Amico Antonio Francesco, Amodeo Vincenzo, Angeli Fabio, Aspromonte Nadia, Audo Andrea, Azzarito Michele, Battistoni Ilaria, Bisceglia Irma, Bongarzone Amedeo, Cacciavillani Luisa, Calculli Giacinto, Caldarella Pasquale, Capecchi Alessandro, Caporale Roberto, Caretta Giorgio, Casazza Franco, Casolo Giancarlo, Cassin Matteo, Casu Gavino, Cemin Roberto, Chiarandà Giacomo, Chiarella Francesco, Chiatto Mario, Cibinel Gian Alfonso, Ciccone Marco Matteo, Cini Maria Paola, Clerico Aldo, Colivicchi Furio, D'Agostino Carlo, De Luca Leonardo, De Luca Giovanni, De Maria Renata, Del Sindaco Donatella, Di Fusco Stefania Angela, Di Lenarda Andrea, Di Tano Giuseppe, Egman Sabrina, Enea Iolanda, Fattiroli Francesco, Francese Giuseppina Maura, Gabrielli Domenico, Giardina Achille, Greco Cesare, Gregorio Giovanni, Iacoviello Massimo, Khoury Georgette, Ledda Antonietta, Lucà Fabiana, Macera Francesca, Marini Marco, Mascia Franco, Masson Serge, Maurea Nicola, Mazanti Marco, Mennuni Mauro, Menotti Alberto, Menozzi Alberto, Mininni Nicola, Molon Giulio, Moreo Antonella, Moretti Luciano, Mortara Andrea, Mureddu Gian Francesco, Murrone Adriano, Musumeci Giuseppe, Nardi Federico, Navazio Alessandro, Nicolosi Pier Luigi, Oliva Fabrizio, Oreglia Jacopo, Parato Vito Maurizio, Parrini Iris, Patanè Leonardo, Pini Daniela, Pino Paolo Giuseppe, Pirelli Salvatore, Procaccini Vincenza, Pugliese Francesco Rocco, Pulignano Giovanni, Radini Donatella, Rao Carmelo Massimiliano, Rasetti Gerardo, Riccio Carmine, Roncon Loris, Rossini Roberta, Ruggieri Maria Pia, Rugolotto Matteo, Sanna Fabiola, Sauro Rosario, Scalvini Simonetta, Scherillo Marino, Severi Silva, Sicuro Marco, Silvestri Paolo, Sisto Francesco, Tarantini Luigi, Themistoclakis Sakis, Ugucioni Massimo, Urbinati Stefano, Valente Serafina, Vatrano Marco, Vianello Gabriele, Vinci Eugenio, Zuin Guerrino.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al.; European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); German Society for Gender Medicine (DGesGM). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
2. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiological changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin* 2012;30:317-29.
3. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54:2056-63.
4. Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phases of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 2):F777-82.
5. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:849-56.
6. Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49(12 Suppl):S1-14.
7. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:574-81.
8. Sala C, Campise M, Ambroso G, et al. Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes during normal human pregnancy. *Hypertension* 1995;25:631-6.
9. Savu O, Jurcut R, Giusca S, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:289-97.
10. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540-3.
11. Moll W. Physiological cardiovascular adaptation in pregnancy - its significance for cardiac disease. *Z Kardiol* 2001;90(Suppl 4):2-9.
12. Greutmann M, Pieper PG. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:2491-9.
13. Istituto CHANGE Torino, www.counseling.it.
14. Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, Brenner JJ, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations: questions on inheritance. Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:756-63.
15. Nora JJ. Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart disease. The genetic-environmental interaction. *Circulation* 1968;38:604-17.
16. Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998;351:311-6.
17. Fesslova V, Brankovic J, Lalatta F, et al. Recurrence of congenital heart disease in cases with familial risk screened prenatally by echocardiography. *J Pregnancy* 2011;2011:368067.
18. Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart disease: new recurrence risk figures and the questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987;59:459-63.
19. Digilio MC, Silvestri LM, Dallapiccola B, Marino B. Le basi genetiche delle cardiopatie congenite. *Cardiologia Pediatrica* 2014;175:173-86.
20. Erdogan F, Larsen LA, Zhang L, et al. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet* 2008;45:704-9.
21. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009;41:931-5.
22. Hinton RB Jr, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1590-5.
23. Stout K. Pregnancy in women with congenital heart disease: the importance of evaluation and counselling. *Heart* 2005;91:713-4.
24. Sullivan JM, Ramanathan KB. Management of medical problems in pregnancy - severe cardiac disease. *N Engl J Med* 1985;313:304-9.
25. Rashkind WJ, Mullins CE, Hellenbrand WE, et al. Nonsurgical closure of patent ductus arteriosus: clinical application of the Rashkind PDA Occluder System. *Circulation* 1987;75:583-92.
26. Metcalfe J, McAnulty JH, Ueland K. Cardiac disease and pregnancy: physiology and management. 2nd edition. Boston, MA: Little, Brown, 1986.
27. Presbitero P, Sommerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673-6.
28. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ* 1958;27:755-62.
29. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:921-2.
30. Otto CM. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2001;345:740-6.
31. Kalra GS, Arora R, Khan JA, et al. Percutaneous mitral commissurotomy for severe mitral stenosis during pregnancy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33:28-30.
32. Lefèvre T, Bonan R, Serra A, et al. Percutaneous mitral valvuloplasty in surgical high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:348-54.
33. de 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.
34. Hameed A, Yuodim K, Mahboob A, et al. Effect of the severity of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes: a case-control study [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(Suppl):S93.
35. Stanger P, Cassidy SC, Girod DA, et al. Balloon pulmonary valvuloplasty: results of the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol* 1990;65:775-83.
36. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979;300:772-7.
37. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, et al. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation* 1975;52:651-7.
38. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784-90.
39. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247-53.
40. Oakley GDG, McGarry K, Limb DG, et al. Management of pregnancy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 1979;1:1749-50.
41. Morris CD, Menashe VD. Recurrence of congenital heart disease in offspring of parents with surgical correction [abstract]. *Clin Res* 1985;33:68A.
42. Bhatt AB, DeFaria Yeh D. Pregnancy and adult congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2015;33:611-23.
43. Pieper PG. Pre-pregnancy risk assessment and counselling of the cardiac patient. *Neth Heart J* 2011;19:477-81.
44. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JJ, et al.; ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657-65.
45. Gandhi M, Martin SR. Cardiac disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015;42:315-33.
46. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG. Adult congenital heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 2015;70:397-407.
47. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e143-263.

48. Howlett JG, McKelvie RS, Costigan J et al. The 2010 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of heart failure update: heart failure in ethnic minority populations, heart failure and pregnancy, disease management, and quality improvement/assurance programs. *Can J Cardiol* 2010;26:185-202.
49. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al.; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-21.
50. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124-32.
51. Jastrow N, Meyer P, Khairy P, et al. Prediction of complications in pregnant women with cardiac diseases referred to a tertiary center. *Int J Cardiol* 2011;151:209-13.
52. Balint OH, Siu SC, Mason J, et al. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1656-61.
53. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520-5.
54. Lu CW, Shih JC, Chen SY, et al. Comparison of 3 risk estimation methods for predicting cardiac outcomes in pregnant women with congenital heart disease. *Circ J* 2015;79:1609-17.
55. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1170-5.
56. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, et al.; ZAHARA-II Investigators. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;100:1373-81.
57. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adults. Recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645-53.
58. Drenthen W, Pieper PG, Ross-Hesselink JW, van Lottun WA, Voors AA, Mulder BJ. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303-11.
59. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, et al.; ZAHARA Investigators. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG* 2009;12:1593-601.
60. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
61. Bremme KA. Hemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153-68.
62. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
63. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a, April 2015.
64. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? A systematic review and bayesian approach. *Stroke* 2009;40:2349-55.
65. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *PC Trial Investigators. N Engl J Med* 2013;368:1083-91.
66. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 2013;40:56-67.
67. Salem DN, Thaler DE. Patent foramen ovale science: keeping the horse in front of the cart. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:42-3.
68. Haute Autorité de Santé (French National Authority for Health) (HAS) 2006 Transcatheter closure of a patent foramen ovale. ANZHSN Adelaide Health Technology Assessment on behalf of National Horizon Scanning Unit (HealthPACT and MSAC) 2006 Foramen ovale closure devices for migraine; horizon scanning prioritising summary, volume 13.
69. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e576S-600S.
70. Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, et al.; SICI-GISE, ISA-AIS, SNO, ANMCO, SICP, SIEC, Siset. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper: executive summary. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:122-9.
71. Ross-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitael SEC, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *Eur Heart J* 2004;25:1057-62.
72. Yap SC, Drenthen W, Pieper P, et al.; ZAHARA Investigators. Pregnancy outcome in women with repaired versus unrepaired isolated ventricular septal defect. *BJOG* 2010;117:683-9.
73. Drenthen W, Pieper PG, Ross-Hesselink JW, et al.; ZAHARA Investigators. Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 2006;92:1838-43.
74. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and the Task Force on Valvular Regurgitation, developed in conjunction with the American College of Cardiology Echocardiography Committee, the Cardiac Imaging Committee Council on Clinical Cardiology, the American Heart Association, and the European Society of Cardiology Working Group on Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
75. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.
76. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al.; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-18.
77. Weinberg J, Beaton A, Aliku T, Lwabi P, Sable C. Prevalence of rheumatic heart disease in African school-aged population: extrapolation from echocardiography screening using the 2012 World Heart Federation Guidelines. *Int J Cardiol* 2015;202:238-9.
78. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.
79. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223-30.
80. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG; ZAHARA Investigators. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;126:240-6.
81. Lui GK, Silversides CK, Khairy P, et al.; Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Heart rate response during exercise and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2011;123:242-8.
82. Windram JD, Colman JM, Wald RM, Udell JA, Siu SC, Silversides CK. Valvular heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:507-18.
83. Williams GM, Gott VL, Brawley RK, Schauble JF, Labs JD. Aortic disease

associated with pregnancy. *J Vasc Surg* 1988;8:470-5.

- 84.** Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. *Circulation* 2010;121:1544-79.
- 85.** Smok DA. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38:295-303.
- 86.** van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Aorta pathology and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:537-50.
- 87.** Elassy SM, Elmidady AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: a continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1624-9.
- 88.** Dietz HC, Saraiva JM, Pyeritz RE, Cutting GR, Francomano CA. Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains. *Hum Mutat* 1992;1:366-74.
- 89.** Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome: long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995;91:728-33.
- 90.** Hassan N, Patenaude V, Oddy L, Abenheim HA. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol* 2015;30:123-30.
- 91.** Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:224-9.
- 92.** Pacini L, Digne F, Boumendil A, et al. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009;136:156-61.
- 93.** Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914-20.
- 94.** Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol* 2010;26:e80-97.
- 95.** Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005;111:e150-7.
- 96.** Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:956-60.
- 97.** Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-7.
- 98.** Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
- 99.** Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788-98.
- 100.** Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ* 2011;342:c7167.
- 101.** Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-80.
- 102.** Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476-84.
- 103.** Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2789-800.
- 104.** Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011;306:1104-12.
- 105.** McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM 3rd. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol* 2011;107:96-9.
- 106.** Karnis MF. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril* 2012;98:787-91.
- 107.** Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:430-6.
- 108.** Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in Turner syndrome: report of the International Turner Syndrome Aortic Dissection Registry. *Circulation* 2012;126:2220-6.
- 109.** Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation* 2013;127:331-9.
- 110.** Mongeon FP, Gurvitz MZ, Broberg CS, et al.; Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Aortic root dilatation in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multicenter cross-sectional study. *Circulation* 2013;127:172-9.
- 111.** Kojima T, Kuwata S, Kurishima C, et al. Aortic root dilatation and aortic stiffness in patients with single ventricular circulation. *Circ J* 2014;78:2507-11.
- 112.** Krieger EV, Landzberg MJ, Economy KE, Webb GD, Opatowsky AR. Comparison of risk of hypertensive complications of pregnancy among women with versus without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2011;107:1529-34.
- 113.** Jimenez-Juan L, Krieger EV, Valente AM, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging predictors of pregnancy outcomes in women with coarctation of the aorta. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:299-306.
- 114.** Chopra S, Suri V, Aggarwal N, Rohilla M, Vijayvergiya R, Keepanasseril A. Ebstein's anomaly in pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:278-83.
- 115.** Houser L, Zaragoza-Macias E, Jones TK, Aboulhosn J. Transcatheter closure of atrial septal communication during pregnancy in women with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve and cyanosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:842-6.
- 116.** Donnelly JE, Brown JM, Radford DJ. Pregnancy outcome and Ebstein's anomaly. *Br Heart J* 1991;66:368-71.
- 117.** Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1194-8.
- 118.** Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1032-40.
- 119.** Child JS. Fallot's tetralogy and pregnancy: prognostication and prophesy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:181-3.
- 120.** Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
- 121.** Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* 1993;329:593-9.
- 122.** Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J* 2009;157:1-8.
- 123.** Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:174-80.
- 124.** Uebing A, Arvanitis P, Li W, et al. Effect of pregnancy on clinical status and ventricular function in women with heart disease. *Int J Cardiol* 2010;139:50-9.
- 125.** Egidy Assenza G, Cassater D, Landzberg M, et al. The effects of pregnancy on right ventricular remodeling in women with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013;168:1847-52.
- 126.** Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442-9.
- 127.** Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:622-9.
- 128.** Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ, Mayer JE, Wessel D, Walsh EP. Duration of

complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol* 1998;82:525-7.

129. Yildirim SV, Tokel K, Saygili B, Varan B. The incidence and risk factors of arrhythmias in the early period after cardiac surgery in pediatric patients. *Turk J Pediatr* 2008;50:549-53.

130. Dalvi BV, Chaudhuri A, Kulkarni HL, Kale PA. Therapeutic guidelines for congenital complete heart block presenting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:802-4.

131. Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, Wake N. Pregnant women with complete atrioventricular block: perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1161-76.

132. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:434-7.

133. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008;5:934-55.

134. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm* 2014;11:e102-65.

135. Dhiman N, Sarda N, Arora R. Management of complete heart block during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:588-91.

136. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, Sollie KM, Pieper PG, van Spaendonck-Zwarts KY. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:584-94.

137. Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:337-50.

138. Lima FV, Parikh PB, Zhu J, Yang J, Stergiopoulos K. Association of cardiomyopathy with adverse cardiac events in pregnant women at the time of delivery. *JACC Heart Fail* 2015;3:257-66.

139. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on

Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008 29:270-8

140. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45-52.

141. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;101:571-8.

142. Herrey AS. Pregnancy in inherited and acquired cardiomyopathies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:563-77.

143. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, et al. EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014;16:583-91.

144. Adamson DL, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Heart* 2007;93:1630-6.

145. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2169-75.

146. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905-14.

147. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-78.

148. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:302-4.

149. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:34-6.

150. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368:687-93.

151. Tomlinson M. Cardiac disease. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, et al., eds. High risk pregnancy. Management options. 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006:798-827.

152. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-73.

153. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults: long-term clinical course, echocardiographic properties,

and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail* 2006;12:726-33.

154. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507-13.

155. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.

156. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997;96:2808-12.

157. Bauce B, Daliento L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:186-9.

158. Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2009;2:253-61.

159. Autore C, Conte MR, Piccininno M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1864-9.

160. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;332:1251-5.

161. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.

162. Schuler PK, Herrey A, Wade A, et al. Pregnancy outcome and management of women with an implantable cardioverter defibrillator: a single centre experience. *Eurpace* 2012;14:1740-5.

163. Tessler MJ, Hudson R, Naugler-Colville M, Biehl DR. Pulmonary oedema in two parturients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *Can J Anaesth* 1990;37:469-73.

164. Andy JJ. Aetiology of endomyocardial fibrosis (EMF). *West Afr J Med* 2001;20:199-207.

165. Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:257-64.

166. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490-6.

167. Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:214-20.

168. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1959;45:966-80.

169. Mustard WT. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery* 1964;55:469-72.

170. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Neger F, Galantier M, Sousa JE. Anatomic correction of transposition of the

great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;72:364-70.

171. Moons P, Gewilleg M, Sluysmans T, et al. Long-term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation. A nation multicentre study in Belgium. *Heart* 2004;90:307-13.

172. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries (a prospective study of 22-29 years). *Eur Heart J* 2004;25:1264-70.

173. Graham TP, Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:255-61.

174. Redington AN, van Arsdell GS, Anderson RH. *Congenital diseases in the right heart*. London: Springer, 2009.

175. Prieto LR, Hordof AJ, Secic M, Rosenbaum MS, Gersony WM. Progressive tricuspid valve disease in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Circulation* 1998;98:997-1005.

176. Hornung TS, Kilner PJ, Davlouros PA, Grothues F, Li W, Gatzoulis MA. Excessive right ventricular hypertrophic response in adults with the Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2002;90:800-3.

177. Cataldo S, Doohan M, Rice K, Trinder RK, Stuart AG, Curtis SL. Pregnancy following Mustard or Senning correction of transposition of the great arteries: a retrospective study. *BJOG* 2016;123:807-13.

178. Kowalik EW, Klisiewicz A, Biernacka EK, Hoffman P. Pregnancy and long-term cardiovascular outcomes in women with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Int J Gynecol Obstet* 2014;125:154-7.

179. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally transposition of great arteries. *J Am Cardiol* 1999;8:1692-5.

180. Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S, et al. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J* 2014;78:443-9.

181. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, Clift PF, Thompson PJ, Thorne SA. Long-term outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? *Congenit Heart Dis* 2013;8:302-7.

182. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al.; ZAHARA Investigators. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005;26:2588-95.

183. Guedes A, Mercier LA, Leduc L, Berube L, Marcotte F, Dore A. Impact of

pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:433-7.

184. Metz TD, Jackson MG, Yetman AT. Pregnancy outcomes in women who have undergone an atrial switch repair for congenital d-transposition of the great arteries. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:273.e1-5.

185. Kaemmerer H, Bauer U, Stein JJ, Lemp S, Bartmus D, Hoffman A. Pregnancy in congenital heart disease: an increasing challenge for cardiologists and obstetricians - a prospective multicenter study. *Z Kardiol* 2003;92:16-23.

186. Canobbio MM, Morris CD, Graham T, Landzberg MJ. Pregnancy outcome after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2006;98:668-72.

187. Gelson E, Curry R, Gatzoulis MA, et al. Pregnancy in women with systemic right ventricle after surgically and congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155:146-9.

188. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.

189. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al.; ZAHARA Investigators. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart* 2006;92:1290-4.

190. Gouton M, Nizard J, Patel M, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: a multicentric observational study. *Int J Cardiol* 2015;187:84-9.

191. Fyfe DA, Gillette PC, Jones JS, Danielson GK. Successful pregnancy following modified Fontan procedure in a patient with tricuspid atresia and recurrent atrial flutter. *Am Heart J* 1989;117:1387-8.

192. Pundi KN, Pundi K, Johnson JN, et al. Contraception practices and pregnancy outcome in patients after Fontan operation. *Congenit Heart Dis* 2016;11:63-70.

193. Mortensen TO, Petersen OB, Sorensen KE. Two uncomplicated pregnancies with a univentricular heart. *Ugeskr Laeger* 2014;176:V06130366.

194. Hoare JV, Radford D. Pregnancy after Fontan repair of complex congenital heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:464-8.

195. Pinto C, Vettukattil JJ, Haw MP. Postpartum pulmonary embolism in a patient with Fontan circulation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6:317-9.

196. Inoue S, Masuyama H, Akagi T, Hiramoto Y. Pregnancy and delivery in patients with Fontan circulation: a report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:378-82.

197. Lao TT, Sermer M, Colman JM. Pregnancy after the Fontan procedure for tricuspid atresia. A case report. *J Reprod Med* 1996;41:287-90.

198. Nitsche JF, Phillips SD, Rose CH, Brost

BC, Watson WJ. Pregnancy and delivery in patients with Fontan circulation: a case report and review of obstetric management. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:607-14.

199. Nir A, Elchalal U, Hammerman C, Rein AJ. Twin pregnancy in a patient after Fontan operation: report of a case. *Congenit Heart Dis* 2013;8:E196-8.

200. Jooste EH, Haft WA, Ames WA, Sherman FS, Vallejo MC. Anesthetic care of parturients with single ventricle physiology. *J Clin Anesth* 2013;25:417-23.

201. Caruana M, Grech V, Somerville J. Pregnancy in atriopulmonary connection and total cavopulmonary connection - a comparison of two cases. *Cardiol Young* 2012;22:600-2.

202. Braun U, Weyland A, Bartmus D, Ruschewski W, Rath W. Anesthesiologic aspects of pregnancy and delivery in a patient following a modified Fontan procedure. *Anaesthesist* 1996;45:545-9.

203. Mathney E, Beilin Y. Successful epidural anesthesia for cesarean delivery in a woman with Fontan repair. *J Clin Anesth* 2015;27:60-2.

204. Trojanarska O, Siwinska A, Markwitz W, Ochotny R. Pregnancy and labour in a patient after Fontan operation - a case report. *Kardiol Pol* 2003;58:51-2.

205. Ito M, Takagi N, Sugimoto S, Oosawa H, Abe T. Pregnancy after undergoing the Fontan procedure for a double outlet right ventricle: report of a case. *Surg Today* 2002;32:63-5.

206. Suchonska B, Borowiecka E, Szymusik I, Krzemien-Wiczynska S, Borowiecka-Elwertowska A. The course of pregnancy and delivery in a patient after a double-outlet right ventricle Fontan repair and the influence of this procedure on her general condition: report of a case. *Surg Today* 2008;38:853-6.

207. Osmers R, Osmers M, Bartmus D, Ruschewski W, Kuhn W. Normal pregnancy duration after maternal Fontan operation of univentricular heart. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995;199:195-8.

208. Eid L, Ginosar Y, Elchalal U, Pollak A, Weiniger CF. Caesarean section following the Fontan procedure: two different deliveries and different anaesthetic choices in the same patient. *Anaesthesia* 2005;60:1137-40.

209. Trojanarska O, Markwitz W, Katarzynski S, Gwizdala A. Pregnancy and delivery in patient after Fontan's operation due to common ventricle of left ventricular morphology. *Int J Cardiol* 2007;114:E63-4.

210. Hess DB, Hess LW, Heath BJ, et al. Pregnancy after Fontan repair of tricuspid atresia. *South Med J* 1991;84:532-4.

211. Gérardin B, Houyel L, Discazeaux B, Farhi P, Estampes B. Successful pregnancy after Fontan procedure complicated by recurrent junctional tachycardia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:935-8.

212. Canobbio MM, Mair DD, van der

- Velde M, Koos BJ. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:763-7.
- 213.** Tiouririne M, de Souza DG, Beers KT, Yemen TA. Anesthetic management of parturients with a Fontan circulation: a review of published case reports. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;19:203-9.
- 214.** Grunwald Z, Friedman L, Hirsch R, Doron K. Anesthetic management of labor and postpartum bleeding in a patient with Fontan physiology. *Isr J Med Sci* 1997;33:749-51.
- 215.** Wilhelm T. Epidural anesthesia for cesarean delivery facilitated by minimally invasive hemodynamic monitoring in a patient with Fontan repair: a case report. *AANA J* 2013;81:303-6.
- 216.** Grim KJ, Arendt KW, Jacob AK, Rose CH, Keegan MT. Urgent cesarean delivery and prolonged ventilatory support in a parturient with Fontan circulation and undiagnosed pseudocholinesterase deficiency. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:184-8.
- 217.** Ioscovich A, Briskin A, Fadeev A, Grisaru-Granovsky S, Halpern S. Emergency cesarean section in a patient with Fontan circulation using an indwelling epidural catheter. *J Clin Anesth* 2006;18:631-4.
- 218.** Cohen AM, Mulvein J. Obstetric anaesthetic management in a patient with the Fontan circulation. *Br J Anaesth* 1994;73:252-5.
- 219.** Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50.
- 220.** Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
- 221.** Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
- 222.** Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330-6.
- 223.** Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- 224.** Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:356-65.
- 225.** Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patient.s *Eur Heart J* 2011;32:2790-9.
- 226.** Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5:435-65.
- 227.** Mair KM, Wright AF, Duggan N, et al. Sex-dependent influence of endogenous estrogen in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:456-67.
- 228.** Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Study. *Circulation* 2011;123:2542-51.
- 229.** Hemnes AR, Maynard KB, Champion HC, et al. Testosterone negatively regulates right ventricular load stress responses in mice. *Pulm Circ* 2012;2:352-8.
- 230.** Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010;117:565-74.
- 231.** Bendayan D, Hod M, Oron G, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206-10.
- 232.** Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:168-73.
- 233.** Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases. *Front Med* 2012;6:307-10.
- 234.** Cotrim SC, Loureiro MJ, Avillez T, et al. Three cases of pregnancy in patients with severe pulmonary arterial hypertension: experience of a single unit. *Rev Port Cardiol* 2010;29:95-103.
- 235.** Rosengarten D, Blieden LC, Kramer MR. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:1304-5.
- 236.** Handwerker SM, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr* 1996;15:36-43.
- 237.** Fadel HE, Northrop G, Misenhimer HR, Harp RJ. Acid-base determinations in amniotic fluid and blood of normal late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:99-104.
- 238.** Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD. Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol* 1976;231:1764-9.
- 239.** Vachiery JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100-8.
- 240.** Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;8:447-59.
- 241.** Sopko DR, Smith TP. Bronchial artery embolization for hemoptysis. *Semin Interv Cardiol* 2011;28:48-62.
- 242.** Ferris EJ. Pulmonary hemorrhage. Vascular evaluation and interventional therapy. *Chest* 1981;80:710-4.
- 243.** Marshall TJ, Jackson JE. Vascular intervention in the thorax: bronchial artery embolization for haemoptysis. *Eur Radiol* 1997;7:1221-7.
- 244.** Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics* 2002;22:1395-409.
- 245.** Spiropoulos K, Prodromaki E, Tsapanos V. Effect of body position on PaO₂ and PaCO₂ during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004;58:22-5.
- 246.** Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176:455-460.
- 247.** Jain JK, Mishell DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E₂ for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290-3.
- 248.** Daliotto L, Dal Bianco L, Bagato F, et al. Gender differences and role of pregnancy in the history of post-surgical women affected by tetralogy of Fallot. *PLoS One* 2012;7:e49729.
- 249.** Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease: arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:94-7.
- 250.** Oakley CM. Pregnancy and congenital heart disease. *Heart* 1997;78:12-4.
- 251.** D'Alto M, Sarubbi B, Russo MG, Calabrò R. Le aritmie cardiache nei soggetti adulti affetti da cardiopatie congenite (GUCH). *Il Cardiologo* 2003;3:115-9.
- 252.** Li W, Sarubbi B, Sutton R, Somerville J, Gibson D, Henein MY. Atrial and ventricular electromechanical function in 1-ventricle hearts: influence of atrial flutter and Fontan procedure. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:186-93.
- 253.** Sarubbi B, Stone S, Somerville J. Sudden death in grown-up congenital heart (GUCH) patients: a 26-year population-based study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):538A.
- 254.** Niwa K, Tateno S, Akagi T, et al. Arrhythmia and reduced heart rate variability during pregnancy in women with congenital heart disease and previous reparative surgery. *Int J Cardiol* 2007;122:143-8.
- 255.** Siu S, Sermer M, Harrison D, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997;96:2789-94.

- 256.** Sarubbi B, Ducceschi V, Santangelo L, Iacono A. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electrical feedback. *Can J Cardiol* 1998;14:245-52.
- 257.** Sarubbi B, Vergara P, D'Alto M, Sessa F, Calabrò R. Intra-atrial re-entrant tachycardia with Wenckebach periodicity. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3:270-2.
- 258.** Cotrufo M, De Luca TS, Calabrò R, Mastrogianni G, Lama D. Coumadin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:300-4.
- 259.** Vitale N, DeFeo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
- 260.** Ruys TPE, Maggioni A, Johnson MR, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol* 2014;177:124-8.
- 261.** Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:395-405.
- 262.** Elkayam U, Goland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:116-8.
- 263.** Nishimura RA, Warnes CA. Anticoagulation during pregnancy in women with prosthetic valves: evidence, guidelines and unanswered questions. *Heart* 2015;101:430-5.
- 264.** De Santo LS, Romano C, Della Corte A, et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation: a pilot observational study on a comprehensive preoperative counseling protocol. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1110-5.
- 265.** McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):556-60.
- 266.** Barbour LA, Oja JL, Shultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-9.
- 267.** Fan J, Goland S, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving low molecular weight heparin: peak or trough levels? [abstract] *Circulation* 2011;122:A18219.
- 268.** Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabalos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
- 269.** Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2000;161:191-6.
- 270.** James AH, Brancazio LR, Gehrig TR, Wang A, Ortel TL. Low-molecular weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women with mechanical heart valves. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:543-9.
- 271.** McLintock C. Thromboembolism in pregnancy: challenges and controversies in the prevention of pregnancy associated thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2014;28:519-36.
- 272.** Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012;11:270-81.
- 273.** Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-53.
- 274.** Foo L, Tav J, Lees CC, McEniery CM, Wilkinson IB. Hypertension in pregnancy: natural history and treatment options. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:36.
- 275.** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Hypertension in Pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy; 2010. NICE clinical guideline 107:1-295.
- 276.** Redman CW. Hypertension in pregnancy: the NICE Guidelines. *Heart* 2011;97:1967-69.
- 277.** Tita AT, Sibai BM, Oparil S. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:2366-8.
- 278.** Solomon CG, Greene MF. Control of hypertension in pregnancy - if some is good, is more worse? *N Engl J Med* 2015;372:475-6.
- 279.** Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
- 280.** Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002;16:293-8.
- 281.** Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al.; Community Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) Working Group. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014;121:1210-8.
- 282.** Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:221-31.
- 283.** Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhou AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens* 2014;32:454-63.
- 284.** Ersboll AS, Hedegaard M, Sondergaard L, Ersboll M, Johansen M. Treatment with oral beta-blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG* 2014;121:618-26.
- 285.** Knotts RJ, Garan H. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38:285-8.
- 286.** Joglaja JA, Page RL. Management of arrhythmic syndromes during pregnancy. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:36-44.
- 287.** Ghosh N, Luk A, Derzko C, Dorian P, Chow CM. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:17-23.
- 288.** Flores JR, Marquez MF. Arrhythmias in pregnancy. How and when to treat? *Arch Cardiol Mex* 2007;77 (Suppl 2):S24-S231.
- 289.** Trappe HJ. Emergency therapy of maternal and fetal arrhythmias during pregnancy. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3:153-9.
- 290.** Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-3.
- 291.** Tak T, Berkseth L, Malzer R. A case of supraventricular tachycardia associated with Wolff-Parkinson-White syndrome and pregnancy. *WMJ* 2012;111:228-32.
- 292.** Seth R, Mass AJ, Mc Nitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1092-8.
- 293.** Lewe Y J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol* 2014;38:309-17.
- 294.** Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:659-70.
- 295.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- 296.** Mirshahi M, Ayani E, Nicolas C, et al. The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos. *Int J Toxicol* 2002;21:191-9.
- 297.** Biteker M, Duran NE, Kaya H, et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum car-

diomyopathy: a randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* 2011;100:571-7.

298. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-5.

299. Sahni S, Palkar AV, Rochelson BL, Kepa W, Talwar A. Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: a clinical conundrum. *Pregnancy Hypertens* 2015;5:157-64.

300. Villanueva-García D, Mota-Rojas D, Hernandez-Gonzalez R, et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:255-9.

301. De Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45-51.

302. Contraceptive choices for women with cardiac disease. Faculty of sexual and reproductive healthcare clinical guidance. Clinical Effectiveness Unit, 2014.

303. Silversides CK. Choosing the best contraceptive method for the adult with congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:298-305.

304. Vigil M. Contraception in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010;106:1317-21.

305. Lindley KJ. Contraceptive use and unintended pregnancy in women with congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2015;126:363-9.

306. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG, Madden T. Contraception and pregnancy planning in women with congenital heart disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015;17:50.

307. American College of Radiology. ACR practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Reston, VA: ACR, 2008.

308. Walton NK, Melachuri VK. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:83-5.

309. Dauer LT, Thornton RH, Miller DL, et al. Radiation management for interventions using fluoroscopic or computed tomographic guidance during pregnancy: a joint guideline of the Society of Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe with endorsement by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:19-32.

310. Mitrut P, Docea AO, Calina CD, Streba L. Endoscopy in pregnancy. In: Amornytotin S, ed. *Endoscopy*. Rijeka: InTech, 2013.

311. Thabet A, Kalva SP, Liu B, Mueller PR, Lee SI. Interventional radiology in pregnancy complications: indications, technique, and methods for minimizing radiation exposure. *Radiographics* 2012;32:255-74.

312. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.

313. McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007;27:909-17.

314. Koller C J, Eatough J P, Bettridge A. Variations in radiation dose between the same model of multislice CT scanner at different hospitals. *Br J Radiol* 2003;76:798-802.

315. Streffer C, Shore R, Konermann G, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003;33:5-206.

316. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. *Radiographics* 2010;30:1215-29.

317. Sadro C, Bernstein MP, Kanal KM. Imaging of trauma: Part 2, Abdominal trauma and pregnancy - a radiologist's guide to doing what is best for the mother and baby. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1207-19.

318. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics* 2004;24(Suppl 1):S3-10.

319. ACOG Committee Opinion. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Reaffirmed 2009. *ACOG Committee on Obstetric Practice* 2004;299:1-5.

320. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):333-40.

321. Myerson SG, Mitchell AR, Ormerod OJ, Banning AP. What is the role of balloon dilatation for severe aortic stenosis during pregnancy? *J Heart Valve Dis* 2005;14:147-50.

322. Bhargava B, Agarwal R, Yadav R, Bahl VK, Manchanda SC. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:422-5.

323. Radford DJ, Walters DL. Balloon aortic valvotomy in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2004;44:577-9.

324. Fawzy ME, Kinsara AJ, Stefadourous M, et al. Long-term outcome of mitral balloon valvotomy in pregnant women. *J Heart Valve Dis* 2001;10:153-7.

325. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on

maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:893-9.

326. Orchard EA, Wilson N, Ormerod OJ. Device closure of atrial septal defect during pregnancy for recurrent cerebrovascular accidents. *Int J Cardiol* 2011;148:240-1.

327. Schrale RG, Ormerod J, Ormerod OJ. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:579-83.

328. Wagdi P, Ritter M. Patient radiation dose during percutaneous interventional closure of interatrial communications. *J Cardiol* 2009;53:368-73.

329. Presbitero P, Prever SB, Brusca A. Interventional cardiology in pregnancy. *Eur Heart J* 1996;17:182-8.

330. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1728-33.

331. Assaidi A, Sbragia P, Fraise A. Transcatheter therapy for aortic coarctation with severe systemic hypertension during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:556-9.

332. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1-203.

333. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.

334. First-trimester abortion in women with medical conditions. National Contraception Clinical Guidelines, 2012; Department of Health, Pretoria, Republic of South Africa.

335. ACOG Practice Bulletin No 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2006;108:225-34.

336. Bagga R, Choundhary N, Suri V, et al. First and second trimester induced abortions in women with cardiac disorders: a 12-year analysis from a developing country. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:732-7.

337. Pieper PG. The pregnant woman with heart disease: management of pregnancy and delivery. *Neth Heart J* 2012;20:33-7.

338. Lindley KJ, Conner SN, Cahill AG. Adult congenital heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70:397-407.

339. LG SIEOG 2015 Ed. Editeam.

340. Fernandes SM, Arendt KW, Landzberg MJ, Economy KE, Khairy P. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:439-48.