

FIBROSI CISTICA E GRAVIDANZA

Annalisa Cancemi; Ilaria Avarello

Fondazione I.R.C.C. S. Policlinico "San Matteo" di Pavia

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Annalisa Cancemi

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Radiologiche Università degli Studi di Catania

c/da Pantanello Residence scala D, 96012 Avola (SR) Italia

tel: +39 3492245189; e-mail: annalisacancemi@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study is to evaluate through the review of the literature, if the pregnancy has a negative effect on the health of women with cystic fibrosis (CF). **Materials & Methods:** We analyzed the recent literature in the field of CF through the most important journals via www.pubmed.com. The publications analyzed and compared were written between 2005 and 2011. **Results:** Early studies showed that pregnancy led to a worsening of the disease, with significant mortality. In recent years, all the studies seem to agree that pregnancy does not worsen the prognosis, both maternal and fetal. This is due to the fact that, thanks to early diagnosis and improved therapies, the state of women's health has improved enough to deal with a pregnancy. **Conclusions:** There are no concrete guidelines to advise a woman with CF to become pregnant. In our opinion, a good result can be achieved provided that the pregnancy is planned properly so that the mother is in the best clinical conditions especially in terms of lung function, both during and after pregnancy.

Key words: *cystic fibrosis; pregnancy; FEV1*

RIASSUNTO

Introduzione: Lo Sdel lavoro è stato quello di valutare tramite l'analisi della letteratura, se la gravidanza ha un effetto negativo sullo stato di salute delle donne affette da fibrosi cistica (FC). **Materiali e metodi:** Abbiamo analizzato la recente letteratura in campo di FC tratta dalle più importanti riviste tramite www.pubmed.com. Le pubblicazioni analizzate e messe a confronto sono state redatte tra il 2005 e il 2011. **Risultati:** I primi studi dimostravano che la gravidanza determinava un peggioramento della malattia, con mortalità significativa. Negli ultimi anni tutti gli studi sembrano concordare sul fatto che la gravidanza non peggiora la prognosi, sia materna che fetale. Ciò è dovuto al fatto che, grazie alla diagnosi precoce e alle migliorate terapie, lo stato di salute della donna è migliorato tanto da poter affrontare una gravidanza. **Conclusioni:** Non esistono linee guida concrete per consigliare a una donna con FC di affrontare una gravidanza. A nostro parere, un buon risultato può essere realizzato a condizione che la gravidanza sia adeguatamente pianificata in modo che la madre sia nelle migliori condizioni cliniche soprattutto in termini di funzione polmonare, sia durante la gravidanza che dopo.

Parole chiave: *fibrosi cistica; gravidanza; FEV1*

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica è la più frequente malattia genetica autosomica recessiva a prognosi infausta che colpisce la razza caucasica. Circa il 4% della popolazione dei paesi occidentali possiede un singolo gene mutante ed è portatore asintomatico. La frequenza dei portatori è infatti compresa fra 1/26 e 1/30. Ne consegue che circa un bambino di razza caucasica su 3000 nati ha due coppie di mutanti del gene, una per ogni allele ed è affetto dalla malattia. Dal Registro Italiano per la

Fibrosi Cistica risulta che in Italia il numero dei nati con questa patologia è di circa 130 per anno. Negli USA la malattia si verifica in circa 1/3500 nati vivi di razza bianca e 1/17000 di razza nera, tra gli asiatici l'incidenza è di 1/90000.¹

La malattia è causata dalla mutazione del gene CFTR localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7 che codifica per una proteina chiamata Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) composta da 1480 aminoacidi, localizzata sulla mem-

brana apicale delle cellule epiteliali, la cui funzione principale riguarda il trasporto trans-membrana del cloro.

Nella fibrosi cistica l'insufficiente trasporto di cloro si verifica nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio, gastrointestinale, epatobiliare, pancreatico e riproduttivo. La proteina CFTR ha funzione regolatrice su altri canali del cloro e controlla anche il riassorbimento di sodio e acqua delle cellule epiteliali.

Il risultato finale di un'insufficiente funzione del CFTR nelle cellule degli epiteli è la presenza di secrezioni povere di acqua e molto vischiose che determinano le complicanze proprie dei pazienti con fibrosi cistica.^{2,3,4} (tabella 1)

Tabella 1. Complicanze nei pazienti con fibrosi cistica

Polmonari Infezioni ricorrenti Atelettasia Pneumotorace Emottisi Insufficienza respiratoria	Gastrointestinali Insufficienza pancreatica Prolasso rettale Ostruzione intestinale Deficit di crescita Colecistite Ipertensione portale Pancreatite
Naso e gola Poliposi nasale Sinusite cronica	Riproduttive Azoospermia Ridotta fertilità nelle donne
Cardiache Cuore polmonare	Metaboliche Iponatriemia Disidratazione Ipocloremia
Endocrine Diabete mellito	

La presenza di muco denso nelle vie aeree facilita infezioni ricorrenti del tratto respiratorio inferiore da parte di batteri come *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Queste infezioni a loro volta determinano un'inflammatione endobronchiale cronica con conseguente ostruzione del flusso aereo. Con il passare degli anni, si instaura una progressiva perdita della funzione respiratoria che può alla fine condurre a una grave ostruzione del flusso aereo, ad alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione ed ipossiemia. L'ipossiemia a sua volta porta a un aumento delle resistenze vascolari polmonari con conseguente ipertensione polmonare, cosicché la maggior parte dei pazienti con fibrosi cistica alla fine muore per insufficienza respiratoria complicata da insufficienza del ventricolo destro.

Le manifestazioni gastrointestinali sono causate dall'insufficienza pancreatica esocrina dovuta, si pensa, a un ispessimento delle secrezioni pancreatiche. L'alterazione del pancreas porta a malassorbimento di grassi, carboidrati e proteine manifestandosi con diarrea, steatorrea e deficit accrescitivo dell'infanzia.

A differenza degli uomini, quasi tutti sterili a causa dell'ostruzione dei vasi deferenti, le donne affette da fibrosi cistica hanno una fertilità relativamente normale nonostante abbiano un muco cervicale addensato che non mostra variazioni durante il ciclo.

Nel 1980 i sondaggi mostravano che la maggioranza delle persone affette da fibrosi cistica non erano sposate o sessualmente attive poiché la malattia avanzava inesorabilmente portando i pazienti a morte già in tenera età.⁵

Studi recenti hanno dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti con fibrosi cistica è migliorata notevolmente nel corso degli ultimi decenni. Attualmente l'età mediana di sopravvivenza dei pazienti con è di oltre 30 anni (35,7 anni secondo l'Osservatorio nazionale per la fibrosi cistica e 31,6 anni secondo il Registro del Nord America). Per i pazienti che nascono ora l'aspettativa di vita attesa supera i 40 anni.⁶

Si ipotizza che ciò sia dovuto all'aumentata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici associati alla malattia, all'impiego di antibiotici anti-pseudomonas, all'energico trattamento del malassorbimento e alle migliorate tecniche di drenaggio bronchiale.¹

In una popolazione adulta in aumento temi quali la fertilità, la pianificazione familiare e la gravidanza sono diventati importanti per i pazienti con fibrosi cistica.

L'espressione clinica della malattia nella fibrosi cistica è ampiamente variabile. Molti pazienti conducono una vita relativamente normale e molte donne sono in grado di avere bambini.

Sia i pediatri sia le altre figure mediche sono sempre più coinvolti nella cura e nella gestione dei pazienti con fibrosi cistica, in quanto la malattia è frequente e l'aspettativa di vita, come detto, è migliorata.

Il Registro della Cystic Fibrosis Foundation del Nord America ha segnalato circa 140 gravidanze all'anno a partire dal 1991, pari al 3-4% delle donne di età superiore ai 17 anni che comincia la gravidanza ogni anno. Circa 40-50 donne affette da fibrosi cistica intraprendono ogni anno una gravidanza nel Regno Unito.⁷

Uno studio di Aberdeen ha evidenziato che il 72% delle donne con fibrosi cistica ha pensato di avere un bambino, ma che il 26% non aveva mai discusso con un professionista sanitario dei problemi di fertilità e gestione della gravidanza.⁸

I primi dati riguardanti una gravidanza in pazienti con fibrosi cistica sono stati scoraggianti.^{9,10}

La prima gravidanza di successo in una donna con fibrosi cistica segnalata in letteratura risale al 1960. La donna ha partorito un bambino sano prematuro, ma è morto 5 settimane dopo il parto per insufficienza respiratoria.¹¹

Scopo dello studio è quello di valutare tramite l'analisi della letteratura, se la gravidanza ha un effetto negativo sullo stato di salute delle donne affette da fibrosi cistica.

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato la recente letteratura in campo di fibrosi cistica tratta dalle più importanti riviste tramite www.pubmed.com. Le pubblicazioni analizzate e messe a confronto sono state redatte tra il 2005 e il 2011 negli USA, in Canada, in Inghilterra e in Italia.

DISCUSSIONE

Una domanda molto importante per le donne con fibrosi cistica è se la gravidanza ha un effetto negativo sulla loro salute a lungo termine e su quella del loro bambino.

I primi studi relativi a gravidanze in donne con fibrosi cistica dimostravano che la gravidanza determinava un peggioramento della malattia, con capacità polmonare ridotta, mortalità e morbilità significativa. La gravidanza era associata con alti tassi di aborti spontanei, parti prematuri e aborti del feto.^{10,12}

Negli ultimi anni tutti gli studi sembrano concordare sul fatto che la gravidanza non peggiora la prognosi, sia materna che fetale. (tabella 2)

Vi è un consenso generale riguardo il fatto che la gra-

vidanza non riduce in modo significativo la sopravvivenza.¹³

Dati della letteratura indicano che il 70-80% delle gravidanze si tradurrà in un parto. La percentuale di nati vivi è del 70-90% e il tasso di aborto spontaneo è più elevato rispetto alla popolazione generale. Il tasso di prematurità è di circa il 25%, ma varia nei diversi studi (8-46%).^{4,14} Alcune donne hanno avuto un parto pre-termine a causa del deterioramento della loro salute. Non ci sono state segnalazioni di rilevanti casi di malformazioni congenite nei bambini nati da madri con fibrosi cistica.

Tuttavia sono segnalati in letteratura fattori di rischio associati a una prognosi peggiore come la funzionalità polmonare (FEV1% del predetto), lo scambio di gas (PaO₂ PaCO₂), lo stato nutrizionale, l'insufficienza pancreaticca e il diabete mellito, la colonizzazione con B.cepacia.^{15,16}

Le donne con buona funzione polmonare prima della gravidanza (FEV1>70% del predetto), tollerano meglio la gravidanza e hanno i risultati di maggiore successo e minore tasso di mortalità.^{2,7}

Con il declino della funzione polmonare, aumenta il rischio di scarso esito della gravidanza, con mortalità materna. Alcuni autori hanno suggerito che un FEV1> 50% del predetto o addirittura del 70% è un prerequisito essenziale per intraprendere una gravidanza sicura, mentre altri hanno suggerito che la stabilità della funzione polmonare è il più importante requisito in assoluto.^{7,17,18,19}

In effetti un case report aveva descritto una gravidanza in una donna con FEV1 pari al 17% del predetto che era ancora in vita otto mesi dopo il parto.²⁰ Sono stati segnalati altri casi di esito favorevole in donne con scarsa funzione polmonare.¹³ L'ipertensione pol-

Tabella 2. Studi sugli esiti della gravidanza nelle donne con FC

Studi	Gravidanze (n)	Nati vivi (%)	Tasso prematurità (%)	Aborti spontanei (%)	Morte intrauterina/neonatale (%)
Edenborough et al. (2000)	72	70	46	10	0
Ødegaard et al. (2002)	80	75	24	14	-
Gilljam et al. (2000)	92	80	8	12	1
Boyd et al. (2004)	105	90	17	8	0
Gillet et al. (2002)	75	85	18	8	-
Goss et al. (2002)	208	67	-	6	2

monare e il cuore polmonare sono state considerate controindicazioni assolute alla gravidanza data l'elevata probabilità di mortalità materna durante la gravidanza o durante il parto.

Lo stato nutrizionale, determinato dal peso corporeo medio e dalla percentuale del peso corporeo ideale del predetto, è risultato migliore nelle pazienti gravide rispetto alle non gravide. (tabella 3)

Come previsto, le donne in gravidanza hanno acquisito una notevole quantità di peso durante la gravidanza che poi hanno perso nel post-parto.

L'infezione materna con *B. cepacia* può essere considerata una controindicazione relativa alla gravidanza in quanto sono stati descritti casi con esiti negativi di gravidanza e alta mortalità materna associati alla presenza di questo microrganismo.^{2,21}

5 studi sono stati pubblicati su queste problematiche tra il 2002 e il 2006.^{22,23,24,25,26}

Goss e coll. hanno osservato che le donne con fibrosi cistica in gravidanza (680 delle 8136 donne studiate nella coorte degli Stati Uniti) che avevano un migliore stato nutrizionale e un buon valore di FEV1 (77% vs 58%), sono vissute più a lungo di chi non lo era. L'analisi stratificata per FEV1, colonizzazione da *P.aeruginosa* (PA) e lo stato del pancreas, mostra una simile aspettativa di vita media nelle donne in gravidanza rispetto alle altre.²²

Boyd e coll. hanno valutato la fertilità complessiva e gli esiti delle gravidanze nella fibrosi cistica, includendo sia i maschi che le femmine con la malattia, e correlato

questi parametri allo stato di salute post-puberale. La scarsa funzionalità respiratoria (FEV1 < 50% del predetto) e diabete mellito (DM) aumentano dopo la pubertà in entrambi i sessi. Pochi individui si sono sottoposti a trattamento di fertilità assistita (1% dei maschi e 0,5% delle femmine), e pochi sono diventati genitori (1,3% partner dei maschi affetti dalla malattia e 5,7% delle donne con fibrosi cistica). Le donne con fibrosi cistica che avevano subito una gravidanza avevano una migliore funzione respiratoria rispetto a quelle non in gravidanza e raramente erano omozigoti per il gene F 508, mentre lo stato di salute negli uomini non è risultato significativamente associato con la genitorialità. L'età media alla diagnosi delle donne in gravidanza era significativamente più bassa rispetto alle non gravide. E' attualmente controverso se la diagnosi precoce della fibrosi cistica o i progressi della terapia antimicrobica e il supporto nutrizionale abbiano portato al notevole miglioramento della salute e quindi dell'aspettativa di vita. Il cambiamento dell'età media alla diagnosi (0 anni rispetto a 2 anni), che corrisponde al miglior esito della gravidanza, è sia statisticamente significativa che clinicamente rilevante. Infatti, la diagnosi precoce è oggi quasi universalmente disponibile attraverso l'uso dello screening neonatale che, da questo punto di vista, potrebbe essere l'intervento più opportuno al fine di aumentare il numero di gravidanze. Le donne gravide avevano una probabilità significativamente ridotta di essere omozigote per il gene F 508. L'implicazione è che può essere possibile prevedere i risultati di fertilità

Tabella 3. Funzione polmonare e misure nutrizionali nelle donne in gravidanza e non in gravidanza affette da fibrosi cistica in tre periodi di tempo. *

Variabili	Basele		Durante gravidanza		Follow-up	
	gravidanza	Non gravidanza	gravidanza	Non gravidanza	Gravidanza	Non gravidanza
FEV ₁ , % predetto	74.5 ± 1.6 [†]	66.4 ± 0.21	69.9 ± 1.6 [†]	63.8 ± 0.2	67.7 ± 1.7 [†]	61.7 ± 0.2
FVC, % predetto	87.3 ± 1.5 [†]	81.0 ± 0.2	83.3 ± 1.5 [†]	78.6 ± 0.2	82.5 ± 1.5 [†]	76.2 ± 0.2
Peso, kg	53.5 ± 0.6 [‡]	51.9 ± 0.1	57.2 ± 0.6	52.5 ± 0.1	53.7 ± 0.6 [§]	52.6 ± 0.1
IBM, %	100.3 ± 1.0 [§]	98.5 ± 0.1	107.6 ± 1.0	98.3 ± 0.1	100.6 ± 1.0 [◇]	98.5 ± 0.1

* Values are given as the mean ± SE. IBW = ideal body weight.

[†] p < 0.001.

[‡] p = 0.01.

[§] p = 0.09.

[◇] p = 0.04.

e riproduzione in base al genotipo individuale.²³

Lo studio di Gilet e coll. descriveva 75 gravidanze prese dal registro francese. Nacquero 64 neonati di cui 45 a termine e il 30% sottopeso. C'erano 5 aborti spontanei e 5 aborti terapeutici, senza alcun nato morto. Non è stata trovata nessuna differenza nella funzione respiratoria tra le donne gravide e quelle non gravide. Dei 12 decessi avvenuti dopo la gravidanza, solo 3 si sono verificate entro un anno dal parto e tutte le donne avevano un FEV1 pre-gravidanza <50%²⁴.

Mc Mullen e coll. avevano comparato 216 donne gravide a donne non gravide affette da fibrosi cistica in tre periodi diversi: in condizioni basali, durante la gravidanza e durante il follow-up dopo il parto. Durante la gravidanza le donne avevano più alti tassi di ospedalizzazione e di esacerbazione; il DM aveva raddoppiato la sua prevalenza durante la gravidanza. In tutto il periodo di studio (fase di gestazione e 18 mesi dopo il parto), la funzione respiratoria tendeva a diminuire sia nelle donne gravide che in quelle non gravide. Dopo il parto, circa la metà dei casi di DM indotto dalla gravidanza, si era risolto.²⁵

CONCLUSIONI

La sopravvivenza dei pazienti con fibrosi cistica è migliorata notevolmente nel corso degli ultimi decenni e un numero crescente di donne sceglie di intraprendere una gravidanza.

Non esistono linee guida concrete per consigliare a una donna con fibrosi cistica di affrontare una gravidanza. A nostro parere, un buon risultato può essere realizzato a condizione che la gravidanza sia adeguatamente pianificata in modo che la madre sia nelle migliori condizioni cliniche soprattutto in termini di funzione polmonare e stato nutrizionale, sia durante la gravidanza che dopo.

L'esperienza raccolta in questi anni ha infatti dimostrato che la gravidanza risulta in genere ben tollerata, in particolare nelle pazienti con quadro polmonare più lieve.

La gravidanza è ancora una grande impresa per le donne con fibrosi cistica. Il counselling pre-gravidanza e l'ingresso del team multidisciplinare durante la gravidanza sono indispensabili per garantirne una evoluzione soddisfacente.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorgio Bartolozzi, Maurizio Guglielmini, *Pediatria principi e pratica clinica*, terza edizione, Elsevier Masson, 2008:886-891
2. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. *The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996*. *BJOG* 2000;107: 254-61.
3. Edenborough FP. *Pregnancy in women with cystic fibrosis*. *Acta Obstet Gynecol Scand*2002; 81: 689-92.
4. Ødegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K et al. *Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 698-705.
5. Coffman CB, Levine SB, Althof SE et al. *Sexual adaptation among single young adults with cystic fibrosis* *Chest* 1984 86 412 – 8 doi:10.1378/chest.86.3.412.
6. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2002. Annual Data Report to the Center Directors, Bethesda, Maryland, Cystic Fibrosis Foundation, 2003*
7. Edenborough FP *Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction* *Thorax* 2001 56 649 – 55 doi:10.1136/thorax.56.8.649
8. Fair A, Griffiths K, Osman LM. *Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland*. *The Collaborative Group of Scottish Adult CF Centres* *Thorax* 2000 55 672 – 7 doi:10.1136/thorax.55.8.672
9. Siegel, B, Siegel S. *Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas*. *Obstet Gynecol* .1960; 16,438-440 *Web of Science*
10. Grand R, Talamo R, di Sant'Agnese P et al. *Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas*. *JAMA* 1966;195,117-124

11. Siegel B, Siegel S. *Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas, a report of a case* *Obstet Gynecol* 1960 16 438 – 40
12. Cohen LF, Di Sant'Agnese PA, Friedlander J. *Cystic fibrosis and pregnancy. A national survey.* *Lancet* 1980; 18: 842-4
13. Gilljam M, Antoniou M, Shin J et al. *Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome* *Chest* 2000 118 85 – 91 doi:10.1378/chest.118.1.85
14. Kent NE, Farquharson DF. *Cystic fibrosis in pregnancy* *CMAJ* 1993 149 809 – 13, 21 Hilman BC, Aitken M, Constantinescu M *Pregnancy in patients with cystic fibrosis* *Clin Obstet Gynecol* 1996 39 70 – 86 doi:10.1097/00003081-199603000-00008
15. Kerem E., Reisman J., Corey M., et al. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis*, *N Eng J Med*, Volume: 326, (1992), pp. 1187—1191
16. Liou T.G., Adler F.R., FitzSimmons S.C., et al. *Predictive five-year survivorship model of cystic fibrosis*, *Am J Epidemiol*, Volume: 153, (2001), pp. 345—352
17. Larsen JW Jr. *Cystic fibrosis and pregnancy* *Obstet Gynecol* 1972 39 880 – 3
18. Canny GJ. *Pregnancy in patients with cystic fibrosis* *CMAJ* 1993 149 805 – 6
19. Canny GJ, Corey M, Livingstone RA et al. *Pregnancy and cystic fibrosis* *Obstet Gynecol* 1991 77 850 – 3
20. Cameron AJ, Skinner TA. *Management of a parturient with respiratory failure secondary to cystic fibrosis* *Anaesthesia* 2005 60 77 – 80 doi:10.1111/j.1365-2044.2004.03973.x.
21. Tanser SJ, Hodson ME, Geddes DM. *Case reports of death during pregnancy in patients with cystic fibrosis – three out of four patients were colonized with Burkholderia cepacia* *Respir Med* 2000 94 1004 – 6 doi:10.1053/rmed.2000.0884.
22. C.H. Goss, G.D. Rubenfeld, K. Otto and M.L. Aitken. *The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis.* *Chest*, 124 (2003), pp. 1460–1468
23. J.M. Boyd, A. Mehta and D.J. Murphy. *Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom.* *Hum Reprod*, 19 (2004), pp. 2238–2243
24. D. Gillet, M. de Braekeleer and G. Bellis. *French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999).* *BJOG*, 109 (2002), pp. 912–918
25. A.H. McMullen, D.J. Pasta and P.D. Frederick, et al. *For the investigators and coordinators of the ESCF. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis.* *Chest*, 129 (2006), pp. 706–711
26. I. Dugueperoux, D. Hubert, S. Dominique et al. *Paternity in men with cystic fibrosis: a retrospective survey in France.* *J Cyst Fibros*, 5 (2006), pp. 215–221