

I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia.

Raccomandazioni di buona pratica clinica

AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia) –

EXECUTIVE SUMMARY	2
SEZIONE 1	6
CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA	6
N. RIZZO, H. VALENSISE, S.R. GIANNUBILO, M. CARBONI	6
SEZIONE 2	7
DIAGNOSI DEI DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA	7
PASQUALE M, VALENSISE HERBERT V, VALCAMONICO A, GIANNUBILO, SARNO L, MARUOTTI GM, CARBONE M. LOVOTTI M.	7
SEZIONE 3.	14
ESAMI PREDITTIVI E PREVENZIONE DELLA PREECLAMPSIA	14
TAMARA STAMPALIJA, DANIELA DI MARTINO, ILARIA FANTASIA, ENRICO FERRAZZI	14
SEZIONE 4	21
PREECLAMPSIA	21
1. PRENATALE.	21
2. INTRAPARTUM.	21
3. POST PARTUM.	21
4. FOLLOW-UP A BREVE TERMINE.	21
5. FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE	21
FERRAZZANI SERGIO, MAROZIO LUCA, GRECO PANTALEO, D'ANNA ROSARIO, SASCIA MORESI	21
SEZIONE 5	25
MONITORAGGIO FETALE IN GRAVIDA AFFETTA DA HDP	25
DANIELA DI MARTINO, TIZIANA FRUSCA	25
SEZIONE 6	30
DIAGNOSI E GESTIONE DELLA SINDROME HELLP, SINDROME EMOLITICO UREMICA, PORPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA	30
WALLY OSSOLA, STEFANO GIANNUBILO, LAURA SARNO	30
SEZIONE 7	39
ECLAMPSIA E ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLAPREECLAMPSIA	39
MASSIMO LOVOTTI	39

Queste raccomandazioni riflettono le raccomandazioni dell'ISSHP¹ scelte tra esperti in base ai criteri Grade tra le linee guida riportate in letteratura (NICE,² ACOG,³ SCOG,⁴ RANZCOG⁵) e si basano sulla letteratura attualmente disponibile e su opinioni di esperti e vanno intese come un documento in continua evoluzione, che andrà aggiornato ogni qual volta si rendano disponibili

ulteriori studi che possano in qualche modo influenzare la buona pratica clinica.

Le RACCOMANDAZIONI sono solitamente scritte per essere applicate in un setting definito. Le presenti raccomandazioni si applicano quindi al sistema dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nazionali e alle loro articolazioni nei Sistemi Sanitari Regionali.

Oggetto delle Raccomandazioni:

- *Popolazione a cui si applicano*
- *Classificazione dei diversi fenotipi clinici dei disordini ipertensivi in gravidanza*
- *Predizione dei soggetti a rischio di sviluppare disordini ipertensivi nell'ambito della popolazione generale delle gestanti*
- *Strategie di prevenzione nei soggetti a rischio*
- *Terapia e management dei soggetti affetti da disordini ipertensivi in gravidanza.*

Punti chiave o criteri di lettura e applicazione

Tutti i presidi che si occupano di ipertensione in gravidanza devono mantenere e revisionare periodicamente protocolli assistenziali dipartimentali e tenere con regolarità audit periodici sugli esiti materni e fetali.

Benché si conoscano i meccanismi fisiopatologici che si sviluppano nella maggior parte dei fenotipi clinici della preeclampsia e in generale dei disordini ipertensivi della gravidanza, le cause di molte forme di preeclampsia soprattutto se associata a restrizione di crescita fetale sono ancora sconosciute. Anche quale sia la migliore condotta clinica dei disordini ipertensivi in gravidanza è oggetto di continue rivalutazioni alla luce delle informazioni che emergono dalla letteratura scientifica in relazione alle evidenze sul ruolo della emodinamica materna prima e durante la gravidanza, sui diversi tipi patologici della placenta e della decidua, sul ruolo dei disordini immunitari e dei disordini metabolici. Questa continua evoluzione delle conoscenze è la ragione per cui è raccomandato che ad ogni donna gravida ipertesa sia offerta l'opportunità di partecipare a trial e studi clinici.

EXECUTIVE SUMMARY

Popolazione

Gestanti e puerpere che in base ai criteri diagnostici risultano affette da disordini ipertensivi, e gestanti a rischio di sviluppare questa sindrome.

Classificazione dei disordini ipertensivi in gravidanza

1. L'ipertensione in gravidanza può essere *cronica* (preesistente alla gravidanza o comparsa nelle prime 20 settimane di gestazione). L'ipertensione cronica è associata ad esiti materni e fetali sfavorevoli e la raccomandazione è di mantenere uno stretto controllo dei valori pressori (non superiori a 140/85 mmHg), monitorando la crescita fetale

e verificando frequentemente l'assenza di complicanze materne, il cui verificarsi porta alla diagnosi di preeclampsia. La gravidanza, nelle donne ipertese croniche, può essere seguita in regime ambulatoriale.

2. L'*ipertensione gestazionale* è quella che insorge *de novo* dopo la 20^a settimana di gravidanza, senza proteinuria e senza alterazioni biochimiche o ematologiche o restrizione di crescita fetale. Gli esiti perinatali in caso di ipertensione gestazionale sono solitamente buoni, tuttavia nel 25% dei casi (soprattutto se si presenta prima delle 34 settimane) può evolvere in preeclampsia e avere esiti meno favorevoli.
3. La *preeclampsia* è una patologia complessa che può peggiorare improvvisamente e molto rapidamente. È corretto definire come preeclampsia l'insorgenza de novo di ipertensione dopo le 20 settimane associata a proteinuria *e/o* presenza di alterazioni della funzione renale o epatica, segni neurologici, emolisi o trombocitopenia *e/o* iposviluppo fetale. Ha perso ormai di significato la sua classificazione in forme moderate e severe. La presenza di proteinuria non è più necessaria per una diagnosi di preeclampsia, quando siano associate alla ipertensione le altre alterazioni materne e fetali oggi considerate criteri di preeclampsia. In alcuni casi la preeclampsia può svilupparsi o essere riconosciuta per la prima volta intrapartum o in puerperio.
4. La sindrome HELLP va considerata una manifestazione grave della preeclampsia e non una patologia a sé stante.
5. Si definisce ipertensione *da camice bianco* (valori pressori $\geq 149/90$ mmHg) quando misurata in regime ospedaliero, in presenza tuttavia di normali valori pressori ($< 135/85$ mmHg) a domicilio. È opinione di alcuni autori, non sufficientemente provata, che questa non sia una condizione del tutto benigna, ma che sembrerebbe predisporre ad un aumentato rischio di disordini ipertensivi in gravidanza.
6. Un'altra forma di ipertensione, oggetto anche questa di opinioni di alcuni esperti, ma non sufficientemente provata da essere inclusa formalmente nelle forme riconosciute, è l'ipertensione così detta *mascherata*, più

difficile da diagnosticare e caratterizzata da valori pressori normali in occasione di controlli ospedalieri, ma elevati in altre occasioni, e si riscontra tipicamente con il monitoraggio pressorio nelle 24 ore.

Diagnosi di ipertensione e proteinuria

1. Si definisce ipertensione in gravidanza il riscontro di valori pressori persistentemente $\geq 140/90$ mmHg in controlli ambulatoriali (o $>135/85$ mmHg a domicilio). Il monitoraggio pressorio domiciliare può essere utile nel management dell'ipertensione cronica e diventa indispensabile in quello dell'ipertensione da camice bianco.
2. La determinazione della proteinuria può essere effettuata come test di screening in maniera affidabile mediante dipstick delle urine, ma successivamente deve essere quantificata sulle urine delle 24 ore o mediante il rapporto proteine/creatinina;

Predizione e prevenzione della preeclampsia e sue complicanze

1. Nessun test nel primo o secondo trimestre può predire in maniera affidabile tutti i casi di preeclampsia; tuttavia una combinazione di fattori di rischio materni, valori pressori, dosaggio del PIGF (Placental Growth Factor) e velocimetria Doppler delle arterie uterine può identificare le gravide che potrebbero beneficiare di 100-150 mg/die di Aspirina per prevenire la preeclampsia pretermine, non quella a termine.
Lo screening della preeclampsia nel primo trimestre tuttavia può essere considerato un'opportunità da offrire alle gravide quando può essere integrato nei presidi offerti dal sistema sanitario locale.
2. Si raccomanda che alle gravide con fattori di rischio maggiori per preeclampsia (precedente preeclampsia pretermine, ipertensione cronica, diabete pregravidico, BMI > 30 kg/m², sindrome da anticorpi antifosfolipidi e procreazione medicalmente assistita per infertilità materna o inspiegata) vada iniziata una profilassi con 100-150 mg/die di Aspirina, idealmente prima delle 16 settimane e sicuramente entro le 20 settimane, come dimostrato da trial clinici controllati.
3. Le gravide considerate a rischio di preeclampsia secondo i criteri sovraesposti

dovrebbero ricevere, in associazione all'Aspirina, una supplementazione di calcio (da 1,2 a 2,5 g/die) solo se l'introduzione di calcio con la loro dieta risulta essere inferiore a 600 mg/die. Nelle gravide in cui non è possibile quantificare l'assunzione di calcio con la dieta è ragionevole iniziare la supplementazione. In gravidanza, in modo particolare nelle gestanti con BMI >30 e/o età materna avanzata va consigliata in modo proattivo sia un'adeguata attività fisica al fine di mantenere un buono stato di salute, sia un profilo nutrizionale adeguato allo sviluppo fetale, al mantenimento di un giusto peso, ad evitare il rischio di aggravare ulteriormente il danno cardiovascolare materno sino a determinare ipertensione e predisporre il feto a sindromi metaboliche e di ridurre il rischio di ipertensione da danno endoteliale da sindrome metabolica materna.

4. L'eparina a basso peso molecolare non è indicata come profilassi della preeclampsia, nemmeno in pazienti con una precedente sindrome preeclamptica. La letteratura raccomanda invece studi prospettici randomizzati su casi a rischio di preeclampsia per patologie placentari precoci. Nei casi di trombofilie congenite da mutazione in omozigosi del fattore V Leiden è raccomandato l'uso di eparine a basso peso molecolare.

Analogamente in gestanti con pregressi fenomeni tromboembolici venosi non post traumatici fuori gravidanza o in pregresse gravidanze andrà valutata la opportunità dell'impiego preventivo di eparine a basso peso molecolare.

Questa modalità di prevenzione dovrà essere considerata in caso di patologie autoimmuni.

5. Non si raccomanda l'uso di routine di test "rule-in" o "rule-out" per la preeclampsia, che devono essere applicati solo nel contesto di studi clinici controllati. Tuttavia i punti nascita di presidi dotati di piattaforme in grado di dosare in tempo reale il rapporto sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1)/PLGF possono valutare la opportunità del suo impiego per migliorare il timing del ricovero e del parto, in associazione agli altri esami strumentali e di laboratorio.

Terapia e Management

1. Valori pressori persistentemente $>140/90$ mmHg in controlli ambulatoriali (o $>135/85$ mmHg a domicilio) dovrebbero essere trattati farmacologicamente, con lo scopo di mantenere valori diastolici di ≤ 90 mmHg (e sistolici ≤ 140 mmHg) al fine di ridurre la comparsa di forme severe di ipertensione e altre complicanze (quali la sindrome HELLP). Farmaci utilizzabili allo scopo sono la nifedipina, l'atenololo, l'alfa metil dopa e l'idralazina.
2. Valori pressori $>160/110$ mmHg richiedono un immediato trattamento ed un attento monitoraggio della gravida; farmaci utili allo scopo sono la nifedipina orale o l'atenololo per via endovenosa; l'atenololo orale può essere utilizzato se i precedenti non sono disponibili.
3. La diagnosi di preeclampsia prevede sempre il ricovero ospedaliero; successivamente alcuni casi selezionati possono essere seguiti in regime ambulatoriale solo se la condizione è stabile e la compliance della paziente nel monitorare i valori pressori e nel rilevare e riferire eventuali problemi è accettabile.
4. Il magnesio solfato per la prevenzione degli attacchi convulsivi dovrebbe essere somministrato alle gravide con preeclampsia che presentino proteinuria significativa con ipoprotidemia e ipertensione severa o ipertensione accompagnata a sintomi neurologici.
5. La sorveglianza del feto nelle gravide con preeclampsia deve includere una verifica ecografica per valutare la crescita e la velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali: in presenza di iposviluppo fetale andranno programmati controlli ecografici e Doppler velocimetrici seriati e controllicardiotocografici della frequenza cardiaca fetale secondo la gravità della patologia fetale.
6. Il monitoraggio della gravida con preeclampsia deve prevedere: controllo pressorio, verifiche della proteinuria se non già presente, valutazioni cliniche di riflessi e clono, controllo dell'emocromo, della coagulazione, funzionalità epatica e renale, inclusa l'uricemia, almeno due volte a settimana.

7. Il parto nelle gravide con preeclampsia andrebbe espletato non oltre le 37 settimane o in presenza di una delle seguenti situazioni:
 - a. mancato controllo pressorio nonostante una terapia con almeno tre farmaci;
 - b. trombocitopenia ingravescente;
 - c. peggioramento della funzione epatica e/o renale;
 - d. edema polmonare;
 - e. segni neurologici quali cefalea ingravescente, scotomi o convulsioni;
 - f. condizione fetale non rassicurante.

Controllo in puerperio

1. Nell'immediato post-partum le donne con preeclampsia devono essere considerate ad alto rischio di complicanze e andranno attentamente e strettamente monitorati i valori pressori e la situazione clinica complessiva per due ore. Andrà proseguita la terapia antipertensiva in corso e comunque andrà trattata qualsiasi forma di ipertensione che insorga entro i primi 6 giorni dal parto e nei giorni successivi la terapia andrà scalata progressivamente, mai interrotta bruscamente. È importante ricordare che un attacco eclamptico può insorgere per la prima volta in puerperio e che oggi sta diventando sempre più frequente rilevare un attacco eclamptico in puerperio.
2. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) per la sedazione del dolore dovrebbero essere evitati nelle puerpere con preeclampsia tranne in caso di mancata risposta ad altri antidolorifici; questo è particolarmente vero in caso di nota patologia renale, distacco di placenta, danno renale acuto o altri fattori di rischio noti che lo possano provocare (es. sepsi, emorragia post-partum).
3. Tutte le donne con preeclampsia dovrebbero essere rivalutate a 3 mesi dal parto per verificare la normalizzazione dei valori pressori, degli esami ematochimici e dell'esame urine. In caso di persistenza di elevati valori pressori e/o proteinuria significativa andrà valutata l'opportunità di ulteriori indagini.
4. È ormai dimostrato che donne con ipertensione cronica o che hanno sviluppato preeclampsia o ipertensione gestazionale presentano un rischio cardiovascolare più elevato a lungo termine. Sarà opportuno

raccomandare a queste donne un sano stile di vita che consenta loro di ritornare al peso pregravidico e di mantenere un peso adeguato tra le gravidanze.

5. Sarà inoltre opportuno raccomandare a queste donne controlli cardiologici periodici e informarle sull'importanza di un corretto stile di vita (alimentazione e attività fisica adeguati) ad evitare la comparsa di complicanze cardiovascolari anche severe nella quinta, sesta decade.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Mark A. Brown, Laura A. Magee, Louise C. Kenny, S. Ananth Karumanchi, Fergus P. McCarthy, Shigeru Saito, David R. Hall, Charlotte E. Warren, Gloria Adoyi, Salisu Ishaku; on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72:24-43.
2. National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019 Jun. PMID: 31498578
3. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e1-e25.
4. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, ET AL.; Hypertension Canada. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):506-525
5. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, Gatt S, McLintock CK, McMahon LP, Mangos G, Moore MP, Muller P, Paech M, Walters B; Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009 Jun;49(3):242-6.
6. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):822-8.

sezione 1

CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA

N. Rizzo, H. Valensise, S.R. Giannubilo, M. Carboni

1.0 Classificazione dei disturbi ipertensivi

La classificazione raccomandata per i disturbi ipertensivi della gravidanza è la seguente (1):

- 1) Ipertensione conosciuta prima della gravidanza o presente <20 settimane:
 - a. Ipertensione cronica
 - i. Essenziale; ii Secondaria
 - b. Ipertensione da camice bianco
 - c. Ipertensione mascherata
- 2) Ipertensione insorta de novo ≥20 settimane:
 - a. Ipertensione gestazionale transitoria
 - b. Ipertensione gestazionale
 - c. Preeclampsia (de novo o sovrapposta a ipertensione cronica)

1.1 COMMENTI:

1 La preeclampsia, l'ipertensione gestazionale sono caratterizzate da un'insorgenza de-novo dell'ipertensione (pressione arteriosa sistolica ≥140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥90 mmHg) a partire dalla 20-a settimana di gestazione (2). Pertanto, sarebbe importante avere una PA normale documentata pregravidica o all'inizio della gravidanza, prima della riduzione della PA correlata alla gravidanza. Altrimenti, un riscontro di una PA normale misurata per la prima volta >12 settimane di gestazione, potrebbe riflettere il calo fisiologico della PA che si verifica entro la fine del primo trimestre, mascherando così un'ipertensione cronica sottostante. **L'ipertensione gestazionale transitoria** è l'ipertensione che insorge de novo a partire dalla 20-a settimana e che si risolve senza trattamento. È una condizione che si riscontra tipicamente in ambulatorio, quando i valori di ipertensione misurati non vengono confermati nei controlli successivi domiciliari o durante il ricovero. L'ipertensione gestazionale transitoria non deve essere considerata un disordine completamente benigno dal momento che è associata al 40% di possibilità di sviluppo di preeclampsia o ipertensione gestazionale (3). Queste donne pertanto dovrebbero ricevere un monitoraggio pressorio più frequente durante tutta la gravidanza,

e dovrebbero essere istruite precocemente all'autocontrollo della PA a domicilio.

L'ipertensione da camice bianco differisce dalla transitoria perché quest'ultima è presente già dai primi controlli in gravidanza, cioè prima della 20^a settimana.

Quando una donna in gravidanza presenta ipertensione a partire dalla 20-a settimana di gestazione e i valori precedenti della PA sono sconosciuti, la paziente dovrebbe essere gestita come se avesse l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia. Nel post-partum, dovrebbero essere eseguite indagini adeguate per escludere o determinare un'ipertensione cronica sottostante. Questo diventerà evidente nel momento in cui la PA non si normalizzerà entro 3 mesi dal parto.

L'ipertensione mascherata è una forma di ipertensione caratterizzata da una PA che risulta normale in misurazioni ambulatoriali o ospedaliere ma elevata in altre occasioni, tipicamente diagnosticata mediante il monitoraggio della PA ambulatoriale (24h Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) o tramite monitoraggio della PA a domicilio (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM). Tale diagnosi è generalmente richiesta quando una paziente presenta danno d'organo, ma senza apparente ipertensione. Anche se l'ipertensione mascherata rappresenta una forma di ipertensione cronica, la sua prevalenza e il significato in gravidanza sono poco studiati; pertanto, al momento, non ne è raccomandata la diagnosi in assenza delle caratteristiche quali per esempio malattia renale cronica inspiegata, ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia riconosciuta precocemente in gravidanza.

La definizione di "preeclampsia severa" non è raccomandata in quanto la preeclampsia può diventare una grave minaccia per madre e feto in qualsiasi stadio, pertanto la classificazione in "lieve" o "severa" può essere fuorviante ed indurre a minore attenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4:97-104.
2. Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, Davis GK. Transient gestational hypertension: Not always a benign event. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2012;2(1):22-7
3. Redman CWG JS-L, Russell R. Hypertension in Pregnancy. In: Powrie R GM, Camann W, editor. *de Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice.* 5th Edition ed: Blackwell Publishing; 2010. p. 153-81

SEZIONE 2

DIAGNOSI DEI DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA

Pasquale M, Valensise Herbert V,
Valcamonico A, Giannubilo, Sarno
L, Maruotti GM, Carbone M.
Lovotti M.

2.1 Quando la pressione arteriosa è anormale in gravidanza?

L'ipertensione in gravidanza è definita come:

- **Il riscontro di valori di SBP ≥ 140 mmHg e/o di DBP ≥ 90 mmHg.** Il valore patologico della pressione dovrà essere confermato attraverso non meno di 2 rilevazioni allo stesso braccio, a distanza di almeno 15 minuti l'una dall'altra, con successiva conferma a distanza di 4-6 ore (1).
- **In caso di riscontro di valori di ipertensione severa: SBP ≥ 160 mmHg e/o DBP ≥ 110 mmHg, ci si trova di fronte ad una situazione definita "emergenza ipertensiva" che richiede un trattamento farmacologico entro 30-60 minuti dalla diagnosi (2).** In tali casi, il valore patologico della pressione dovrà essere confermato entro 15 minuti.

COMMENTO:

- Nell'inquadramento di una gestante con valori pressori anormali occorre sempre ricordare che la PA è la variabile fisiologica dipendente dalle resistenze periferiche e dalla gettata cardiaca. Si possono quindi avere stessi valori pressori in gestanti con alte resistenze periferiche e bassa o normale gettata cardiaca o viceversa normali resistenze periferiche a alta gettata cardiaca.
- La modalità ottimale di rilevazione della PA prevede 3 rilevazioni a 3 minuti di distanza: il primo valore va scartato assumendo come valida la media tra il valore della seconda e terza rilevazione. Si stima infatti che fino al 70% delle donne in gravidanza con una prima

misurazione ambulatoriale $\geq 140/90$ mmHg presentino valori normali alla misurazione successiva.

- La PA deve essere rilevata mediante monitoraggio mensile in tutte le donne in gravidanza, più frequentemente se a rischio di preeclampsia. La misurazione della PA si avvale delle stesse tecniche standardizzate applicabili ai soggetti non in gravidanza. Può essere misurata utilizzando apparecchi ambulatoriali o domiciliari e utilizzando metodi auscultatori o automatici. Le donne devono essere istruite sulle modalità appropriate del monitoraggio e dell'interpretazione dei valori della PA con particolare riguardo al riconoscimento dei segnali di allarme che richiedono il coinvolgimento di un professionista sanitario. Per il monitoraggio della PA è importante che le donne sappiano che si considera normale una PA $< 140/90$ mmHg. Per i rilievi domiciliari è consigliabile considerare una soglia prudenziale di 135/85 mmHg.
- L'abbandono degli sfigmomanometri a mercurio a favore di quelli automatici ha compromesso la qualità della rilevazione della PA perché i nuovi apparecchi non sono sempre validati per la misurazione della PA in gravidanza. L'accuratezza degli apparecchi che si utilizzano per la misurazione della PA, sia nei presidi sanitari sia a domicilio, dovrebbe essere regolarmente verificata mediante confronto con uno strumento calibrato. Uno studio più piccolo ha rilevato che il 50% dei dispositivi aneroidi aveva almeno una lettura della PA > 10 mmHg rispetto allo stesso errore in solo il 10% dei dispositivi a mercurio (3). L'alternativa migliore potrebbe essere uno sfigmomanometro a cristalli liquidi (4), ma questi non sono ancora ampiamente disponibili. L'uso di un dispositivo automatico è preferibile all'utilizzo di un dispositivo aneroido se si è dimostrato affidabile sia in gravidanza che nella diagnosi di preeclampsia (5); alcuni dispositivi possono essere precisi per le pazienti affette da ipertensione cronica o gestazionale, ma non per le pazienti affette da preeclampsia (6).
- In caso di soggetti obesi la lunghezza del bracciale, per validare la misurazione, deve essere una volta e mezzo la circonferenza del

braccio al quale va applicato per la rilevazione della PA. La misura corretta del bracciale è importante, utilizzando un polsino "largo" se la circonferenza del braccio medio è superiore a 33 cm.

- Riguardo alla modalità di misurazione della pressione si raccomanda: prima della misurazione la donna dovrebbe essere tenuta comodamente in posizione seduta a riposo da circa 5 minuti, con il braccio (*le linee guida ESC 2018 non fanno riferimento al braccio destro*) appoggiato su un piano all'altezza del cuore, per evitare contrazioni muscolari o isometrie che potrebbero aumentare i valori della pressione; alla prima visita, la misurazione della pressione andrebbe effettuata a tutte e due le braccia, per verificare la presenza di eventuali differenze, e nelle misurazioni successive bisognerebbe utilizzare il braccio con la pressione maggiore (4); tre misurazioni dovrebbero essere rilevate, a distanza di 1-2 minuti una dall'altra: viene considerato come valore finale la media delle ultime due registrazioni. Il bracciale deve essere insuflato fino a 20 mmHg oltre il livello di scomparsa del polso. Sgonfiare lentamente il bracciale, circa 2-3 mmHg al secondo o per ogni battito udito.
- la pressione sistolica corrisponde al primo di due consecutivi toni percepiti durante la discesa; la pressione diastolica corrisponde al 5° tono di Koroktoff (scomparsa del suono): segnalare il 4° tono (cambio di tono) solo quando il 5° tono è assente.

2.2 Quando la proteinuria è anormale in gravidanza?

- **La prima valutazione della presenza di proteinuria va ottenuta con il dipstick automatizzato su campione singolo di urine o, se non disponibile, tramite una attenta valutazione visiva del dipstick colorimetrico, al riscontro di valori pressori anormali.**
- **Se il dipstick risulta positivo (\geq "1+" o 30mg/dl su referto) il dato va confermato con uno dei test di conferma (rapporto proteinuria:creatinina PrCr) o, se non disponibile, proteinuria 24h).**
- **Se il dipstick risulta negativo non sono richiesti ulteriori approfondimenti.**

COMMENTO:

- Il rilievo iniziale di proteinuria avviene in genere mediante l'esame automatico delle urine su dipstick o, se questo non è disponibile, con il semplice metodo visivo; questo è il più comune metodo di screening della proteinuria che, se positivo ($\geq 1+$), va confermato con la raccolta della proteinuria delle 24 ore o con il rapporto PrCr urinaria su campione spot.
- **Il rapporto PrCr urinaria risulta indicativo di una proteinuria significativa con valori ≥ 30 mg / mmol (= 0,26 mg/mg in genere arrotondato a 0,30mg/mg);** questo metodo, evitando la raccolta delle urine delle 24 ore, rende più rapida e pratica la diagnosi. Al momento non esistono dati sufficienti che validino l'utilizzo del rapporto ACR urinaria. (7-8)
- **Il gold standard di riferimento per la diagnosi di proteinuria anormale in gravidanza rimane comunque il riscontro di una proteinuria ≥ 300 mg sulle urine delle 24 ore;** questo è più un dato storico consolidato nel tempo piuttosto che un valore ottenuto sulla base di evidenze scientifiche. (7)
- Una raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della proteinuria è ancora indicata per confermare la diagnosi di sindrome nefrosica. (9)
- Quando non sono disponibili né la proteinuria delle 24 ore né il rapporto PrCr, il dipstick consente una ragionevole valutazione della reale proteinuria, in particolare quando i valori sono superiori a "2 +" (superiore a 1gr/Lt) (7, 10).
- In letteratura si discute ancora dell'importanza o meno di considerare il valore assoluto della proteinuria. Alcuni autori sostengono che la quantità della proteinuria aggiunga poco alla stima dei rischi e che non debba essere inclusa nei criteri di gravità della preeclampsia (8, 11-13). Altri invece hanno dimostrato come una proteinuria massiva (> 5 g / 24 ore o un rapporto PrCr >900 mg / mmol o >500 mg/mmol, se l'età materna è > 35 anni) sia associata ad outcome neonatali e materni peggiori (14-15). È nostra opinione che nella misura in cui la proteinuria massiva determini una ipoprotidemia questa, date le particolari condizioni dell'endotelio faciliti l'edema cerebrale e il rischio di eclampsia e/o danni neurologici. (16)

- **La presenza di proteinuria non è più considerato un criterio esclusivo per la diagnosi di preeclampsia**, la cui diagnosi viene posta anche in sua assenza, ma con il riscontro di altri segni di alterata funzionalità d'organo (vedi Capito 1, Paragrafo 1.2.6 diagnosi di preeclampsia);
- **Attualmente non è raccomandato basare la decisione del parto sul grado di proteinuria.**

2.3 Come considerare la sola “proteinuria gestazionale”?

- **La proteinuria gestazionale è definita come la comparsa de novo di proteinuria in gravidanza senza segni di ipertensione**
- Negli ultimi anni questa condizione è stata riconosciuta come una reale entità clinica.
- La proteinuria può restare isolata senza alcun segno di preeclampsia e scomparire dopo il parto; oppure può essere il primo segnale di una preeclampsia che si svilupperà **successivamente; si raccomanda, pertanto, di monitorare queste donne più frequentemente del solito per il resto della gravidanza (17), nonché di valutare la proteinuria a 3 mesi post-partum.**
- **Se la proteinuria persiste dopo il parto può essere indicativa di un danno renale primario che si è sviluppato o evidenziato durante la gravidanza.**

2.4 Quando si fa diagnosi di ipertensione cronica?

- **Si definisce ipertensione cronica una condizione di ipertensione arteriosa diagnosticata già prima della gravidanza o ai controlli ambulatoriali nelle prime 20 settimane di gestazione o**, nel caso queste due condizioni non si siano potute dimostrare, quando la forma di ipertensione **permane oltre le 12 settimane (3 mesi) dal parto.**
- **La diagnosi differenziale viene posta principalmente con la condizione chiamata “ipertensione da camice bianco” (white coat hypertension), vale a dire una condizione di pressione alta ($\geq 140/90$ mmHg) riscontrata nei controlli ambulatoriali ma che risulta normale ($< 135/85$ mmHg) nei controlli fatti a casa o fuori dall'ospedale.**

- Ancora più singolare e rara è la condizione definita come **“Ipertensione mascherata”**, forma caratterizzata da riscontri di pressione normali ai controlli ambulatoriali, ma di valori alterati a domicilio, associati a segni di danno d'organo tipici dell'ipertensione cronica.

COMMENTO:

- È raro che donne giovani misurino la pressione sanguigna prima dell'inizio della gravidanza; quindi generalmente per definire una pressione sanguigna normale o alta ci si basa sul rilievo pressorio del I trimestre. A volte accade invece che nonostante venga riportata una diagnosi di ipertensione prima della gravidanza, e sia addirittura in corso un trattamento farmacologico, i valori di pressione nei controlli ambulatoriali risultino prevalentemente normali: in questi casi va mantenuta la diagnosi precedentemente posta di forma cronica di ipertensione.
- Il riscontro di ipertensione ai controlli ambulatoriali dovrebbe essere confermato utilizzando metodi di misurazione della pressione estesi nel tempo quali:
 - a) **il monitoraggio della pressione a domicilio (Home blood pressure monitoring o HBPM)**
 - b) **il monitoraggio della pressione ambulatoriale (Ambulatory Blood Pressure Monitoring o ABPM)**
- Questa è l'unica modalità per distinguere la forma di ipertensione da camice bianco da quella cronica.
- **HBPM (home blood pressure monitoring)**

È la media di tutte le registrazioni effettuate a domicilio, tramite apparecchi semiautomatici di misurazione validati per l'uso in gravidanza, per almeno 3 giorni e con valori controllati almeno due volte al giorno (mattino e sera), rispettando le modalità corrette di misurazione della pressione (vedi prima). In confronto con la valutazione ambulatoriale, i valori domiciliari sono in generale più bassi; per questo motivo **la diagnosi di ipertensione dovrebbe essere posta con valori $>135/85$ mmHg nella media dei 3 giorni.** (4)

- **ABPM (ambulatory blood pressure monitoring)**

Dispositivo applicato al braccio della donna che fornisce la registrazione automatica delle misurazioni della pressione, generalmente ad

intervalli di 15-30 minuti, estese per 24 ore. Almeno il 70% delle rilevazioni deve essere adeguato. **Sono stati stabiliti livelli per la diagnosi di ipertensione:** > 130/80 mmHg nella media delle 24 ore, > 135/85 mmHg nella media dei rilievi del giorno e > 120/70 nella media delle misurazioni notturne. (4)

Nella maggioranza dei casi la forma cronica di ipertensione è di tipo essenziale, di solito accompagnata da una storia familiare di ipertensione e spesso associata a diabete, sovrappeso o obesità. Le cause secondarie di ipertensione sono meno comuni; in questo gruppo, la causa è di solito un disturbo parenchimale renale primario sottostante (come una nefropatia o glomerulonefrite) e meno comunemente l'iperplasia fibromuscolare delle arterie renali o un iperaldosteronismo primario. Non è consigliata l'esecuzione di test di screening per cause secondarie di ipertensione, in assenza di manifestazioni cliniche specifiche di queste condizioni.

- L'ipertensione da camice bianco (white coat hypertension) non è una condizione patologica e non presume modificazioni nella conduzione della gravidanza, ma solo controlli più attenti in quanto correlata ad un rischio aumentato di preeclampsia (18).
- L'ipertensione mascherata è caratterizzata da rilievi normali di pressione in ambulatorio, ma da valori che risultano alterati quando le misurazioni vengono effettuate per 24 ore con le metodiche delle misurazioni ABPM e/o HBPM. Si ipotizza la presenza di questa condizione quando siano presenti segni inspiegabili di danni ipertensivi d'organo, non associati a riscontri di ipertensione. Prevalenza e significato di questa forma in gravidanza sono ancora sconosciuti: non è raccomandata una sua ricerca a meno di aver riscontrato all'inizio della gravidanza segni di inspiegata malattia cronica renale, di ipertrofia del ventricolo sinistro o di retinopatia ipertensiva.

Si raccomanda che tutte le donne con ipertensione cronica in gravidanza eseguano i seguenti test al momento della diagnosi, allo scopo di ottenere valori basali da utilizzare come confronto per la diagnosi di una forma di preeclampsia sovrapposta alla gravidanza:

- esame emocromocitometrico completo (emoglobina e conta delle piastrine);
- enzimi epatici [aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), lattico deidrogenasi (LDH)];
- Creatinina sierica, elettroliti e acido urico *
- Analisi delle urine e microscopia, nonché rapporto PrCr o ACR;
- Ecografia renale se la creatinina sierica o una qualsiasi delle analisi delle urine sono anormali.

* Nota: l'acido urico sierico non è un criterio diagnostico di preeclampsia, ma elevati livelli sierici corretti per l'epoca gestazionale sono associati a outcome materni e fetali peggiori (19-21); in questi casi è necessaria un'accurata valutazione della crescita fetale, anche in donne con ipertensione gestazionale. I valori plasmatici di acido urico non devono essere usati per il timing del parto.

2.5 Quando si fa diagnosi di ipertensione gestazionale transitoria?

Si definisce ipertensione gestazionale "transitoria" il riscontro di valori di ipertensione insorti dopo la 20^a settimana, che si risolve senza necessità di ricorrere a terapia farmacologica nel corso della stessa gravidanza.

COMMENTO:

- È una condizione che si riscontrata tipicamente in ambulatorio, quando i valori di ipertensione misurati non vengono confermati nei controlli successivi domiciliari o durante il ricovero.
- Differisce dalla ipertensione da camice bianco perché quest'ultima è presente già dai primi controlli in gravidanza, cioè prima della 20^a settimana.
- L'ipertensione gestazionale transitoria non deve essere considerata un disordine completamente benigno dal momento che è associata al 20% di possibilità di sviluppo di preeclampsia e un ulteriore 20% di rischio di sviluppare ipertensione gestazionale. Queste donne pertanto dovrebbero ricevere un monitoraggio pressorio più frequente durante tutta la gravidanza, e dovrebbero essere istruite precocemente all'autocontrollo della PA a domicilio.

- In generale si dovrà ricordare che sia l'ipertensione da camice bianco sia le forme transitorie sono indizi di una iperreattività del sistema cardiovascolare allo stress e quindi come tali indici di rischio di disordini ipertensivi in gravidanza.

2.6 Quando si fa diagnosi di Ipertensione gestazionale?

L'ipertensione gestazionale è una forma di ipertensione "persistente", insorta de novo dopo la 20^a settimana di gravidanza, in assenza delle disfunzioni associate tipiche della preeclampsia

COMMENTO:

- L'ipertensione gestazionale è di base una condizione patologica che richiede terapie appropriate e un monitoraggio materno e fetale appropriato, può complicarsi evolvendo in preeclampsia. Quanto più precoce è l'epoca gestazionale in cui compare tanto più frequente è l'associazione con una insufficienza placentare precoce e restrizione di crescita. In presenza di sindrome metabolica materna l'evoluzione verso la preeclampsia può comparire anche dopo 37 settimane.
- Globalmente il 25% di tali donne svilupperà una preeclampsia; questo tasso è tanto maggiore quanto prima insorge l'ipertensione (con una percentuale di circa il 50% se insorta prima della 32^a settimana (22-23); ad oggi non si dispone di un test per identificare con un alto valore predittivo quali donne con ipertensione gestazionale svilupperanno successivamente la preeclampsia (24). La possibilità di determinare lo stress ossidativo del trofoblasto misurando il rapporto tra sFlt-1 e PLGF può contribuire a migliorare la predittività su base clinica (anamnesi, laboratorio, biometria fetale, Doppler velocimetria feto-placentare) (25).
- Anche l'ipertensione gestazionale, come la preeclampsia, è associata a patologie cardiovascolari a lungo termine (26-29) nella vita delle donne.

2.7 Quando si fa diagnosi di preeclampsia?

La preeclampsia è una condizione di ipertensione indotta de novo dalla gravidanza, associata alla comparsa di una o più delle manifestazioni sotto elencate a partire dalla 20^a settimana di gestazione

- Proteinuria;
- Segni di danno renale acuto (creatininemia \geq 1mg/dl);
- Segni di coinvolgimento epatico quali un aumento delle transaminasi (\geq 40 UI) con o senza dolore in ipocondrio destro o epigastrio ("dolore a barra");
- Segni e sintomi di interessamento del sistema neurologico quali alterazione dello stato mentale, scotomi persistenti, amaurosi, cefalea grave, convulsioni o segni di emorragia cerebrale;
- Indici di laboratorio di coinvolgimento del microcircolo quali piastrinopenia (inferiore a 150.000) di emolisi (calo della emoglobina, aumento LDH e bilirubina indiretta) e di coagulazione intravascolare disseminata;
- Indici di disfunzione utero-placentare quali restrizione della crescita fetale, alterazioni della velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali;
- Morte fetale endouterina.

COMMENTO:

- La proteinuria ha smesso di essere un criterio diagnostico necessario per la diagnosi di preeclampsia, in quanto la presenza di segnali del coinvolgimento della funzionalità di altri organi (vedi sopra) consentono di far diagnosi anche in assenza di una dimostrata proteinuria; per altro la proteinuria è presente, da sola o con altre manifestazioni di interessamento d'organo, in circa il 75% dei casi (12).
- Per questi motivi ogni volta che venga riscontrata una nuova ipertensione, con dipstick negativo per proteinuria e senza sintomi significativi (es. cefalea, dolore a barra..), è necessario che vengano eseguiti gli esami di laboratorio che valutino la presenza degli altri segni di disfunzione d'organo: emocromo, creatinina, acido urico e transaminasi.
- Il riscontro di piastrinopenia lieve ($100000 < \text{Plt} < 150000$) è un reperto abbastanza comune in gravidanza e spesso non significativo; per tale motivo, una piastrinopenia lieve andrebbe valutata in relazione alla possibile presenza di altri segni di emolisi o di interessamento d'organo.

- È stata descritta comparsa di iperriflessia in molte donne con preeclampsia, che tende a risolversi dopo il parto. (30) Non è, tuttavia, un reperto specifico, dal momento che è spesso presente in giovani donne altrimenti sane ed è di variabile interpretazione clinica. Pertanto, non si raccomanda di includerla nei criteri diagnostici. In presenza di ipertensione e proteinuria, la iperriflessia potrebbe tuttavia essere un segno di irritazione del SNC da edema associato a forme anche non severe di ipoalbuminemia e come tale richiede una particolare attenzione al monitoraggio pressorio che dovrà essere continuativo.
- Le cefalee sono disturbi comuni in gravidanza ed hanno origini multifattoriali. Tuttavia in presenza di ipertensione, una cefalea, specie se a nuova insorgenza, dovrebbe essere considerata, per prudenza, come segnale di coinvolgimento cerebrale della preeclampsia (31).
- La comparsa di una restrizione della crescita fetale associata alla ipertensione gestazionale, consente di fare diagnosi di preeclampsia in quanto manifestazione fetale di un esteso disordine placentare.
- La HELLP Syndrome (presenza contemporanea di emolisi, elevati enzimi epatici e trombocitopenia) va considerata come una forma di preeclampsia, anche se più grave per l'estensione del processo patologico, e non un disordine separato.

Quando faccio diagnosi di Preeclampsia sovrapposta all'ipertensione cronica

- Circa il 25% delle donne con ipertensione cronica svilupperà una preeclampsia sovrapposta.
- **La diagnosi si pone quando in una donna con ipertensione cronica essenziale compaiono ex novo i segni di disfunzione d'organo tipici della preeclampsia** (vedi criteri diagnostici).
- L'aumento della pressione sanguigna di per sé non è sufficiente per diagnosticare una preeclampsia sovrapposta, poiché tali aumenti sono difficili da distinguere dal possibile aumento della pressione arteriosa dopo le 20 settimane di gestazione.
- In assenza di malattia renale con proteinuria pre-esistente, la comparsa di proteinuria è in grado di indicare una preeclampsia sovrapposta.

- Nelle donne con malattia renale e proteinuria pre-esistente, un aumento della proteinuria nel corso della gravidanza non è sufficiente per diagnosticare una preeclampsia sovrapposta.
- Dato che la restrizione della crescita fetale può essere parte dell'ipertensione cronica di per sé, non può essere utilizzato come criterio diagnostico di preeclampsia sovrapposta.
- I biomarcatori diagnostici (in particolare il PlGF) possono aiutare nella diagnosi e nella prognosi in futuro ma non sono ancora raccomandati per questa diagnosi.
- La osservazione di alterata velocimetria Doppler delle arterie uterine a 20-24 settimane, o il riscontro di restrizione di crescita fetale devono fare sospettare il rischio di sviluppo di preeclampsia sovrapposta (32 - 34).

BIBLIOGRAFIA

1. Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin* 2010; 28:571-86.
2. Brown M, Robinson A, et al. Ambulatory BP monitoring in pregnancy: what is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:836-42
3. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. ACOG committee opinion number 692. *Obstet Gynecol*. 2017;129: e90-e95
4. Magee L, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(Suppl. 3):1-4.
5. Williams B, Mancia G, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 1 September 2018, Pages 3021–3104
6. Brown MA, Roberts L, Davis G, Mangos G. Can we use the Omron T9P automated blood pressure monitor in pregnancy? *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 2011;30(2):188-93
7. Brown M, Mangos G, et al. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005; 112:601-6.
8. Cote AM, Brown MA, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *Bmj*. 2008;336(7651):1003-6.
9. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345
10. Htike N, Superdock K, Thiruveedi S, Surkis W and Teehan G. Evaluating proteinuria and nephrotic syndrome in patients with venous thromboembolism. *Am J Med Sci*. 2012 Feb; 343 (3):124-6.
11. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy: official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*. 2004;23(2):135-42.
12. Brown MA. Pre-eclampsia: Proteinuria in pre-eclampsia - does it matter anymore? *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(10):563-5.
13. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(2):295-302.
14. Payne B, Magee LA, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2011;33(6):588-97

14. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(3):280-5.
15. Mateus J, Newman R, et al. Massive Urinary Protein Excretion Associated with Greater Neonatal Risk in Preeclampsia. *AJP Reports*. 2017;7(1): e49-e58.
16. Cipolla MJ, Biller J. Persistent brain injury after preeclampsia. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1216-1217.
17. Chung Wh, To WWK. Outcome of pregnancy with new onset proteinuria and progression to pre-eclampsia: A retrospective analysis. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:174-177
18. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(5):601-6
19. Livingston JR, Payne B, et al. Uric Acid as a Predictor of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Women Hospitalized With Preeclampsia. *Journal of Obstetrics Gynaecology Canada*. 2014; 36:870-7.
20. Hawkins T-A, Roberts JM, et al. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(4):484-92.
21. Martin AC, Brown MA. Could uric acid have a pathogenic role in pre-eclampsia? *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):744-8.
22. Barton JR, Sibai BM et al. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979-983 "MILD GESTATIONAL HYPERTENSION REMOTE FROM TERM: PROGRESSION AND OUTCOME")
23. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become preeclampsia? *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(11):1177-84.
24. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, Homer CS, Holt J, McHugh L, et al. Predicting Transformation from Gestational Hypertension to Preeclampsia in Clinical Practice: A Possible Role for 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. *Hypertension in Pregnancy*. 2007;26(1):77-87
25. S Verlohren et al., "The sFlt-1/PlGF Ratio in Different Types of Hypertensive Pregnancy Disorders and Its Prognostic Potential in Preeclamptic Patients," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206, no. 1 (January 1, 2012): 58. e1–58. e8,
26. Theilen LH, Fraser A, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(2):238-44.
27. Wikstrom A-K, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(11):1486-91.
28. Wilson BJ, Watson MS, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003;326(7394):845.
29. Lykke JA, Langhoff-Roos J, et al. Hypertensive Pregnancy Disorders and Subsequent Cardiovascular Morbidity and Type 2 Diabetes Mellitus in the Mother. *Hypertension*. 2009;53(6):944-51.
30. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens rep*. 2008 Aug; 10 (44): 305-12
31. o'Neal MA. Headaches complicating pregnancy and the postpartum period. *Pract Neurol*. 2017 Jun; 17 (3): 191-202.
32. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. 2015;45(2):119-129.
33. E Ferrazzi et al., "Bedside Diagnosis of Two Major Clinical Phenotypes of Hypertensive Disorders of Pregnancy," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 48, no. 2 (August 2, 2016): 224–3
34. Jasmine Tay et al., "Uterine and Fetal Placental Doppler Indices Are Associated with Maternal Cardiovascular Function," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018,

Sezione 3.

ESAMI PREDITTIVI E PREVENZIONE DELLA PREECLAMPSIA

Tamara Stampalija, Daniela Di Martino, Ilaria Fantasia, Enrico Ferrazzi

3.1 Predire la comparsa della preeclampsia

Raccomandazioni

- **Nessun test del primo o del secondo trimestre può accuratamente predire in modo univoco l'insorgenza di tutti i casi di preeclampsia, o più in generale di disordini ipertensivi della gravidanza; tuttavia, la combinazione di fattori di rischio materni, MAP, PIGF e Doppler velocimetria delle arterie uterine è utile per selezionare le donne che potrebbero beneficiare della profilassi con Aspirina a basso dosaggio (150mg/die) per prevenire i casi di preeclampsia precoce, ma non quella a termine (1);**

Si raccomanda di eseguire un'adeguata anamnesi delle gestanti per identificare i fattori sicuramente riconosciuti come fattori di rischio per preeclampsia. Le caratteristiche materne e l'anamnesi infatti forniscono indizi certi per le gestanti più a rischio di sviluppare la preeclampsia rispetto a gestanti senza questi fattori di rischio, particolarmente:

1. Preeclampsia precedente
2. Ipertensione cronica
3. Nefropatia cronica
4. Gestazione multipla
5. Diabete pre-gestazionale
6. BMI materno > 30kg/m²
7. Sindromi da anticorpi anti-fosfolipidi
8. Lupus eritematoso sistemico
9. Procreazione medicalmente assistita.

Si raccomanda l'utilizzo di test di screening del primo trimestre per la preeclampsia, qualora integrabili nel sistema sanitario locale;

COMMENTI

La preeclampsia, e ancor più l'insieme dei disordini ipertensivi della gravidanza, rappresentano una sindrome con molteplici fenotipi clinici a cui corrispondono cause e sviluppi fisiopatologici diversi. Pertanto, è intuitivo che difficilmente un unico test possa prevedere tutti i fenotipi clinici della sindrome preeclamptica.

Le *caratteristiche materne* che sono più fortemente associate ad una maggiore probabilità di preeclampsia sono state sopra elencate. Oltre a queste, ci sono altri fattori di rischio meno significativamente associati a preeclampsia e sono:

- Età materna avanzata
- Storia familiare di pre-eclampsia
- Primiparità
- Un intervallo inter-gravidanza >5 anni
- Malattia renale cronica
- Malattie autoimmuni del tessuto connettivo.

Le *trombofilie* non hanno una chiara associazione con la preeclampsia a termine; solo la mutazione del fattore V Leiden può essere un fattore di rischio per la preeclampsia ad insorgenza precoce associata ad una restrizione di crescita fetale.

Molti *parametri ecografici e di laboratorio* sono stati studiati precocemente in gravidanza e proposti come test predittivi per la preeclampsia. Questi includono, fra gli altri:

- Studio della Velocimetria Doppler delle arterie uterine (2) (3) (4).
- Valutazione degli indici emodinamici materni (5) (6) (7) (8)
- Misura dei fattori anti-angiogenici ed angiogenici (come sEndoglin, PIGF, sFlt-1) e numerosi altri (ADAM-12, PAPP-A, PP 13, omocisteina, acido urico e leptina, albumina urinaria, calcio, eccetera) (9)

Test di screening con algoritmi multifattoriali. Tra i parametri più importanti risultano essere la valutazione nel primo trimestre di: PA media (mean arteria pressure, MAP), la Doppler velocimetria delle arterie uterine, PAPP-A e PIGF (10).

Tuttavia, questi parametri presentano una miglior performance per la predizione dei casi di preeclampsia ad insorgenza precoce, mentre la performance è più bassa per i casi ad insorgenza tardiva.

Fetal Medicine Foundation ha proposto un algoritmo di calcolo del rischio per la preeclampsia basato su questi parametri dimostrando che l'utilizzo di fattori demografici materni, MAP, Doppler delle arterie uterine e il PLGF ha una capacità predittiva del 90% delle donne che svilupperanno la preeclampsia <34 settimane, 82% <37 settimane e 43% >=37 settimane, per un tasso di falsi positivi di 10%. (11)

Inoltre, è stato dimostrato che l'aggiunta di PAPP-A non migliora la performance del test, ma anche che la sostituzione di PLGF con PAPP-A ha una buona performance (11).

Anche se la performance di tale algoritmo è bassa per l'identificazione della preeclampsia ad insorgenza tardiva, la sua performance è superiore allo screening basato su i soli parametri demografici ed anamnestici materni tipicamente usati, soprattutto per i casi di preeclampsia ad insorgenza precoce (10). Infatti, la maggior parte (circa 80%) di donne risultate positive allo screening non presentano fattori di rischio clinici rilevanti per la preeclampsia.

Pertanto, i centri con capacità e risorse professionali e di laboratorio adeguate a poter eseguire lo screening ecografico-biochimico nel primo trimestre per la predizione della preeclampsia, dovrebbero considerare l'opportunità di impiegare questi test predittivi anche alla luce della sicurezza della profilassi con aspirina a basse dosi.

3.2. Prevenzione della preeclampsia

Raccomandazioni

- **Per le donne ad aumentato rischio di preeclampsia (sulla base del test di screening per la preeclampsia del primo trimestre o, laddove non disponibile, secondo i fattori di rischio anamnestici) è raccomandata la profilassi con aspirina a basso dosaggio, preferibilmente 150 mg/die la sera da iniziare prima delle 16 settimane di gravidanza fino alla 36-a settimana;**
- **Per le donne a rischio aumentato di basso apporto di calcio (<600 mg/die) è raccomandata la supplementazione con calcio da 1.2 a 2.5 g/die;**
- **Le donne in gravidanza dovrebbero fare esercizio fisico almeno 3 giorni a settimana, in media 50 minuti, usando una combinazione di esercizio aerobico, forza e stretching; questo è stato associato ad un minor aumento di peso e ridotta incidenza di disturbi ipertensivi in gravidanza; l'esercizio fisico non comporta significativi effetti avversi in gravidanza.**

COMMENTI

Data la complessità dell'eziopatogenesi della preeclampsia, ad oggi non è stato ancora individuato un sistema univoco e ottimale di prevenzione, sebbene diversi approcci siano stati esplorati anche in trials randomizzati. L'individuazione precoce dei casi a rischio di preeclampsia e l'introduzione di

interventi efficaci di prevenzione possono però avere un impatto significativo sia sull'esito materno che fetale.

Aspirina a basso dosaggio. L'efficacia della somministrazione di aspirina a basso dosaggio nella prevenzione della preeclampsia è stata oggetto di numerosi studi che hanno dimostrato come tale approccio abbia un effetto sull'incidenza di preeclampsia, soprattutto pretermine. (1) Tuttavia l'efficacia della prevenzione dipende da:

- **epoca gestazionale dell'inizio: preferibilmente <16 settimane (epoche gestazionali ≤16 settimane vs >16 settimane; RR 0.33 95%IC 0.19-0.57 vs RR 0.88 95%IC 0.54-1.43; Tuttavia, non è escludibile un effetto dell'aspirina anche per epoche gestazionali >16 settimane; (12)**
- **dosaggio dell'aspirina: preferibilmente 150 mg/die. In particolare, la riduzione del rischio appare maggiore per dosaggi ≥100 mg/die che <100 mg/die. Sembrerebbe esserci un effetto dose-dipendente dell'aspirina sulla preeclampsia dimostrato anche da studi che riportano che circa il 10-30% delle donne presenta resistenza a basse dosi di aspirina e da studi in vitro che hanno mostrato che la dose ottimale per migliorare la funzionalità trofoblastica è equivalente a 150 mg in vivo (13)**
- **crono-biologia: preferibilmente la sera (14).**
- **compliance della paziente: è necessaria una compliance all'assunzione del farmaco >90% perché possa essere ottenuto un effetto ottimale sulla prevenzione della preeclampsia.(15)**

Il razionale alla base dell'efficacia dell'effetto dell'aspirina a basso dosaggio è da ricercare sia nella sintesi piastrinica di trombossani, che viene ridotta, e sulla promozione della sintesi di prostaciline da parte dell'endotelio vascolare (16), sia sull'effetto immunomodulatore dei salicilati sullo stato infiammatorio materno, che è aumentato nelle donne che sviluppano preeclampsia (17).

I criteri di identificazione dei casi a rischio di preeclampsia secondo NICE ed ACOG in cui è indicata la profilassi con aspirina a basso dosaggio sono riportati nella tabella 1.

Linee Guida NICE	Linee Guida ACOG
Fattori di rischio alto (1 fattore sufficiente)	Fattori di rischio alto (1 fattore sufficiente)

Ipertensione in precedenti gravidanze Ipertensione Cornica Diabete Storia familiare di Preeclampsia Malattia renale cronica	Preeclampsia precoce in precedenti gravidanze con esito severo Gravidanza multifetale Ipertensione Cornica Diabete tipo 1 o 2 Storia familiare di Preeclampsia Malattia renale cronica Patologie autoimmuni
Fattori di rischio moderato (almeno 2 fattori)	Fattori di rischio moderato (almeno 2 fattori)
Prima gravidanza Età >40 anni BMI >35 Intervallo dalla precedente gravidanza >10 anni Storia familiare di preeclampsia	Prima gravidanza BMI >30 Storia familiare di preeclampsia Origini Afro Americane Basso livello socioeconomico Età >35 anni Intervallo dalla precedente gravidanza >10 anni Precedente gravidanza con esito sfavorevole Basso peso alla nascita

Tabella 1. Criteri di identificazione dei casi a rischio di preeclampsia secondo le linee guida NICE e ACOG in cui è indicata la profilassi con aspirina a basso dosaggio.

Nelle donne a rischio alto/moderato di sviluppare preeclampsia per la presenza di fattori anamnestici materni, l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio riduce l'incidenza della patologia e degli esiti materno-fetali avversi correlati di circa il 10-20%. Per tale motivo, le linee guida NICE e ACOG raccomandano la somministrazione di aspirina nelle donne indeterminate ad alto rischio sulla base dei fattori clinico-anamnestici (Tabella1), (18) (19).

Un altro approccio identificare le donne a rischio in cui è indicata la somministrazione precoce di aspirina a basso dosaggio si basa sull'algoritmo di screening proposto da Fetal Medicine Foundation. (11). Tale approccio comporta una riduzione del rischio di preeclampsia <37 settimane del 62% (da 4.3 a 1.6%) e della preeclampsia <34 settimane dell'82% (da 0.4 a 1.8%) nelle donne che hanno assunto aspirina (150 mg/die la sera <16 settimane), sebbene quest'ultimo effetto non abbia raggiunto un valore statisticamente significativo per la bassa incidenza in termini assoluti.

Eparine a basso peso molecolare. L'Enoxiparina così come impiegata nei precedenti trial clinici, in cui tutti i fenotipi clinici di preeclampsia erano arruolati in base alla loro prevalenza naturale, non si è dimostrate efficaci nella prevenzione di tutte le forme cliniche della sindrome preeclamptica e dei disordini ipertensivi.

La prevalenza della preeclampsia con sviluppo fetale normale è infatti tra quattro e dieci volte superiore alle tipologie cliniche di preeclampsia associate a restrizione di crescita. L'unico trial a identificare questo fenotipo clinico fu il FRUIT study (20) in cui le recidive di disordini ipertensivi severi e precoci nel braccio LMWH con aspirina fu zero (0.0%) in confronto al 6.8% ($p<0.01$) con il gruppo trattato precocemente solo con aspirina. Questo sottolinea la necessità di ulteriore ricerca per definire meglio i fenotipi clinici di preeclampsia e le possibili strategie preventive incluse le eparine a basso peso molecolare. (21)

3.3 Analisi costo-beneficio della prevenzione della preeclampsia

La prevenzione della preeclampsia, soprattutto nella sua forma pretermine, ha valore anche in termini di riduzione dei costi correlati alla gestione delle nascite pretermine secondaria a preeclampsia. Analisi secondarie dello studio ASPRE hanno evidenziato come la somministrazione di aspirina comporti una riduzione della durata di ricovero in terapia intensiva neonatale del 70% poiché, riducendo significativamente la quota di preeclampsia <32 settimane, riduce conseguentemente la possibilità di parto pretermine <32 settimane (15). Al momento, non vi sono studi che hanno effettuato un'analisi costo-beneficio dell'introduzione dello screening per la preeclampsia mediante l'algoritmo proposto da Fetal Medicine Foundation e della prevenzione mediante aspirina a basso dosaggio. Uno studio canadese ha stimato che, su una popolazione teorica di 387,516 donne, la prevenzione di 1096 casi/anno di preeclampsia attraverso l'identificazione di donne a rischio e la somministrazione di aspirina a basso dosaggio permetterebbe un risparmio di circa 14 milioni di dollari canadesi/anno. (22). La FIGO incoraggia tutti i paesi e le sue associazioni membri ad adottare e promuovere strategie per garantire uno screening per il rischio di preeclampsia. Il test combinato migliore è uno che include fattori di rischio materno, misurazioni della pressione arteriosa media (MAP), fattore di crescita placentare sierica (PLGF) e indice di pulsatilità dell'arteria uterina (UTPI). Laddove non sia possibile misurare PLGF e / o UTPI, il test di screening basale dovrebbe essere una combinazione di fattori di rischio materno con MAP e non solo fattori di rischio materno. Se la proteina plasmatica A (PAPP-A) viene misurata per lo screening di routine del primo trimestre per

aneuploidie fetali, il risultato può essere incluso per la valutazione del rischio di PE (23)

3.4 Altri interventi con possibilità di efficacia

Sebbene la somministrazione di aspirina a basso dosaggio sia l'atteggiamento preventivo per l'insorgenza di preeclampsia supportato dalle evidenze scientifiche più ampie, alcuni interventi di supporto possono essere presi in considerazione in casi specifici.

Esercizio fisico. Un trial clinico randomizzato ha dimostrato che l'attività fisica in accordo con lo schema raccomandato dalle linee guida ACOG (esercizio aerobico per 50 minuti, 3 volte alla settimana) è associata ad una riduzione dell'ipertensione gestazionale e della preeclampsia così come ad una riduzione dell'aumento di peso materno e della macrosomia fetale.

Dieta mediterranea. L'impostazione di un adeguato regime alimentare basato sulla dieta mediterranea (MedDiet), caratterizzata da alimenti ricchi in vitamine, polifenoli e acidi grassi omega 3 ad azione antinfiammatoria e antiossidante, potrebbe avere un ruolo nella prevenzione di esiti avversi della gravidanza, tra cui i disordini ipertensivi e il diabete gestazionale, riducendo lo stato pro-infiammatorio già di per sé intrinseco alla gravidanza.(24)(25) Una recente meta-analisi suggerisce un possibile effetto della MedDiet rispetto ad un regime dietetico tradizionale (OR 0.77 vs OR 1.3) sull'incidenza di disordini ipertensivi della gravidanza.(26)

La presenza di evidenze preliminari a favore della MedDiet dovrebbe incoraggiare interventi di educazione alimentare e l'adozione di regimi dietetici adeguati prima e durante la gravidanza sia nelle gestanti a rischio di sindrome metabolica in gravidanza, sia nelle gestanti con rischio di disordini ipertensivi associati a restrizione di crescita per l'importante effetto delle sostanze infiammatorie nella dieta.

Supplementazione con calcio e vitamine e nutriceutica. Un basso apporto di calcio si associa all'insorgenza di ipertensione nella popolazione generale. L'apporto giornaliero di calcio raccomandato è di 1 gr/die. Nelle aree geografiche in cui vi è un basso apporto di calcio (<600 mg/die), la World Health Organization (WHO) raccomanda, nelle donne in gravidanza e soprattutto se con fattori

di rischio per preeclampsia, una supplementazione dietetica con 1.5-2.0 mg/die di calcio per prevenire l'insorgenza di preeclampsia.

La Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO), riferendosi anche ad aree geografiche a regimi alimentari poveri, raccomanda la supplementazione con calcio che sembrerebbe avere un ruolo protettivo in associazione all'aspirina a basso dosaggio. (23)

Nelle donne che sviluppano la preeclampsia è noto il ruolo di uno stato sistemico pro-infiammatorio generalizzato che determina o aggrava il danno endoteliale caratteristico della patogenesi della preeclampsia. Modificazioni del sistema immunitario materno e quindi dei livelli di infiammazione potrebbero avere un ruolo nella prevenzione della preeclampsia. In tal senso, i nuovi dati stanno emergendo sul ruolo del regime alimentare e di integratori, quali per esempio: l'assunzione di folati nel controllo delle iperomocisteinemie con la conseguente riduzione di preeclampsia attraverso la riduzione del danno endoteliale (27); e il ruolo di probiotici nella modulazione della risposta infiammatoria nella disbiosi intestinale (28). Studi longitudinali sulla valutazione del microbioma intestinale nei diversi trimestri di gravidanza e l'effetto del regime dietetico e/o della somministrazione di probiotici sono necessari per quantificare l'impatto di tale approccio sull'incidenza di preeclampsia.

3.5 Test per la gestione clinica della gestante con preeclampsia

RACCOMANDAZIONI

- **L'utilizzo dei fattori angiogenici o anti-angiogenici (PLGF, sFlt-1 o il loro rapporto) nella gestione clinica della paziente con preeclampsia è di supporto alla gestione clinica.**
- **Per decidere se ospedalizzare o meno la donna solo sulla base del rapporto sFlt-1/PLGF sono necessari ulteriori trial controllati randomizzati**

COMMENTI

In una gravidanza fisiologica, i valori di PLGF aumentano progressivamente fino a 30 settimane per poi ridursi, mentre i valori di sFlt-1 restano stabili fino a 30 settimane per quindi aumentare e raggiungere il picco a 40 settimane (29). La modificazione della produzione placentare di tali fattori permette quindi di associare al quadro clinico laboratoristico il rischio di deterioramento della

funzione placentare. Il calcolo della ratio sFlt-1:PIGF è stato proposto come test per stabilire la prognosi della preeclampsia affiancato alla valutazione di fattori clinici.

Nel maggio 2016 sono state pubblicate le NICE Diagnostic Guidance che raccomandano l'impiego del rapporto sFlt-1/PIGF o del test PIGF, insieme alla valutazione clinica standard, come ausilio per escludere la "preeclampsia proteinurica" o la preeclampsia che richiederà il parto entro 7 giorni (per il rapporto sFlt-1/PIGF) o 14 giorni (per il Triage PIGF), in donne con preeclampsia tra le 20 e 34⁺⁶ settimane di gestazione. (18)

Nello studio prospettico osservazionale PROGNOSIS il valore del rapporto sFlt-1/PIGF ≤ 38 , nelle donne in cui c'era il sospetto di preeclampsia tra 24⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane, aveva un valore predittivo negativo (nessuna diagnosi di preeclampsia, eclampsia o sindrome HELLP entro 1 settimana) di 99.3% e un valore predittivo positivo (diagnosi di preeclampsia, eclampsia o sindrome HELLP entro 4 settimane) di 36.7%, per una sensibilità (calcolata come preeclampsia sviluppata nelle successive 1-4 settimane) di circa l'80%. (30)

Un limite potenziale del rapporto sFlt-1/PIGF è che viene considerato un valore di cut-off fisso per una variabile che si modifica nel tempo: il progressivo incremento dei valori di sFlt-1 può, infatti, aumentare il tasso di falsi positivi se il test viene eseguito in prossimità del termine di gravidanza. I tassi di falsi positivi sono sostanzialmente minori a 31-34 settimane che a 35-37 settimane (1.7% vs 9.6%, rispettivamente). (31)

Pertanto, sFlt-1 e PIGF rappresentano uno strumento che potrebbe essere proficuamente impiegato laddove si voglia migliorare il monitoraggio delle complicanze materne e ridurre i ricoveri (31) non necessari in gestanti con ipertensione gestazionale; tuttavia, sono necessari studi clinici per definire il miglior setting per il loro utilizzo.

3.6 Prevedere l'andamento della preeclampsia dopo la diagnosi

RACCOMANDAZIONI

➤ **Quando la maturità fetale non consente l'espletamento del parto, è necessario un monitoraggio clinico dei seguenti indici clinico-laboratoristici e biofisici per evidenziare una eventuale evoluzione sfavorevole del quadro:**

- **monitoraggio pressorio materno,**

- **AST, ALT, LDH, piastrine, fibrinogeno, uricemia;**
- **proteinuria, creatininemia;**
- **rapporto sFlt-1: PIGF;**
- **Velocimetria Doppler delle arterie ombelicali;**
- **Velocimetria Doppler delle arterie uterine**
- **CTG,**
- **CTG computerizzata < 32 settimane**
- **peso materno;**
- **edemi (severità e localizzazione);**
- **oliguria, anuria;**
- **urine con pigmentazione da emolisi;**
- **sintomi cardiovascolari (dispnea);**
- **sintomi neurogeni (iper-riflessia);**
- **sintomi cerebrali (cefalea, scotomi, amaurosi, stato del sensorio).**

COMMENTI

Dopo aver effettuato la diagnosi di preeclampsia è essenziale valutare la possibilità del rischio di progressione e di deterioramento delle condizioni materno-fetali.

Modelli predittivi clinici. Il PREP Collaborative Network ha pubblicato dei modelli prognostici per predire il rischio di sviluppare complicanze per le donne con diagnosi di preeclampsia (PREP-L) e per predire l'intervallo di insorgenza di esiti materni avversi (PREP-S) (32).

Emodinamica materna. Recenti studi (33) (34) (35) hanno dimostrato, in caso di disordini ipertensivi, la capacità della valutazione emodinamica materna di evidenziare significative variazioni delle resistenze totali periferiche e della gittata cardiaca associate a fattori di rischio anamnestico e attuale profondamente differenti: in particolare un profilo emodinamico materno caratterizzato da alte resistenze periferiche, bassa gittata è solitamente distintivo di preeclampsia associata a restrizione di crescita del feto, velocimetria Doppler delle arterie uterine alterate e bassi valori di PLGF e alti valori del rapporto sFlt-1/PLGF. Viceversa, un profilo emodinamico con resistenze periferiche normali o poco elevate, gittata cardiaca aumentata è generalmente tipico della preeclampsia con feto normo sviluppato o in eccesso di crescita, placenta e velocimetria Doppler normali, condizioni materne sovrapponibili a sindrome metabolica (36). Tale valutazione potrebbe avere un ruolo nella scelta della terapia anti-ipertensiva più adatta.

Bioimpedenzometria. La valutazione della bioimpedenzometria materna e dei suoi cambiamenti longitudinali nel corso della gravidanza è potenzialmente di grande interesse clinico. Donne che sviluppano disordini ipertensivi ma con feti normopeso presentano valori aumentati di tutte le componenti impedenziometriche (TBW, acqua corporea extracellulare, massa grassa, massa grassa libera, circonferenza addominale) sin dal I trimestre di gravidanza (37). Queste donne presentano, pertanto, un fenotipo pro-infiammatorio (38) che aumenta il rischio di danno endoteliale e di patologia ipertensiva. La bio-impedenziometria si qualifica così come una metodologia potenzialmente utile, non invasiva nel valutare il rischio di disordini ipertensivi con caratteristiche fisiopatologiche diverse in studi clinici controllati. Sono necessari studi prospettici per valutare l'effettiva capacità predittiva e prognostica qualora questa tecnica evidenzii anomalie quantitative e qualitative nella distribuzione dell'acqua corporea.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rolnik et al., "Aspirin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia," *New England Journal of Medicine* 377, no. 7 (August 17, 2017): 613–22.
- 2) Wright et al., "A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia," *Fetal Diagnosis and Therapy* 32, no. 3 (2012): 171–78.
- 3) Baschat A. "First-Trimester Screening for Pre-Eclampsia: Moving from Personalized Risk Prediction to Prevention." 45, no. 2 (February 2015): 119–29.
- 4) Stampalija T, Monasta L, Di Martino DD, et al. The association of first trimester uterine arteries Doppler velocimetry with different clinical phenotypes of hypertensive disorders of pregnancy: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(7):1191–1199.
- 5) Ferrazzi E Et al. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jan;218(1): 124.e1-124.e11.
- 6) McLaughlin K Et al. Phenotypes of Pregnant Women Who Subsequently Develop Hypertension in Pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 14;7(14).
- 7) Novelli GP et al. Hemodynamic Prediction and Stratification of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Dream That Is Coming True? *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 14;7(14).
- 8) Ling HZ et al. Maternal hemodynamics in screen positive and negative omen of the ASPRE trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Sep 23.
- 9) Levine RJ et al., "Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia," *The New England Journal of Medicine* 355, no. 10 (September 7, 2006): 992–1005.
- 10) O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: a comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:756–760.
- 11) Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JI, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 186-195.
- 12) Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121
- 13) Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol* 2016; 186: 3217–3224.
- 14) Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):260.
- 15) Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Machuca M, de Alvarado M, Mastrodima S, Yi Tan M, Shearing S, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Molina FS, Poon LC, Nicolaides KH. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2018; pii: S0002-9378(18)30173-
- 16) Cadavid AP. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Front Immunol* 2017; 15: 8:261.
- 17) Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy.* 2019 Feb;38(1):32-40.
- 18) NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Guideline. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management Draft for consultation, February 2019
- 19) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 219;133(1): e1-e25.
- 20) DE VRIES JIP, Van Pampus MG, HAGUE WM, BEZEMER PD, JOOSTEN JH, ON BEHALF OF FRUIT INVESTIGATORS. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012;10(1):64-72.
- 21) McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JCP. Current Theories on the Prevention of Severe Preeclampsia with Low-Molecular Weight Heparin. *HYPERTENSION.* 2015;66(6):1098-1103.
- 22) Ortvad D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):239–244
- 23) Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390-391]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1–33.
- 24) Spadafranca A, Piuri G, Bulfoni C, Liguori I, Battezzati A, Bertoli S, Speciani AF, Ferrazzi E. Adherence to the Mediterranean Diet and Serum Adiponectin Levels in Pregnancy: Results from a Cohort Study in Normal Weight Caucasian Women. *Nutrients.* 2018 Jul 20;10(7). pii: E928. doi: 10.3390/nu10070928.
- 25) Assaf-Balut C, García de la Torre N, Fuentes M, Durán A, Bordiú E, Del Valle L, Valerio J, Jiménez I, Herraiz MA, Izquierdo N, Torrejón MJ, de Miguel MP, Barabash A, Cuesta M, Rubio MA, Calle-Pascual AL. A High Adherence to Six Food Targets of the Mediterranean Diet in the Late First Trimester is Associated with a Reduction in the Risk of Materno-Foetal Outcomes: The St. Carlos Gestational Diabetes Mellitus Prevention Study. *Nutrients.* 2018 Dec 31;11(1).
- 26) Kibret, K.T.; Chojenta, C.; Gresham, E.; Tegegne, T.K.; Loxton, D. Maternal dietary patterns and risk of adverse pregnancy (hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus) and birth (preterm birth and low birth weight) outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2018, 1–15.
- 27) Saccone G, Sarno L, Roman A, et al. (2016) 5-Methyltetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29:6, 916-920,
- 28) Brantsaeter AL, Myhre R, Haugen M, Myking S, Sengpiel V, Magnus P, Jacobsson B, Meltzer HM. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 1;174(7):807-15.
- 29) Pisani I, Tiralongo GM, Lo Presti D, Gagliardi G, Farsetti D, Vasapollo B, Novelli GP, Andreoli A, Valensise H. Correlation between maternal body composition and haemodynamic changes in pregnancy: different profiles for different hypertensive disorders. *Pregnancy Hypertens.* 2017 Oct; 10:131-134

64. 30) Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1/PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22.
65. 31) Dragan I, Wright D, Fiolna M, Leipold G, Nicolaidis KH. Development of pre-eclampsia within 4 weeks of sFlt-1/PlGF ratio >38: comparison of performance at 31-34 vs 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):209–212.
66. 32) (<http://stg.pocketapp.co.uk/qmul/#home>).
67. (33) H Valensise et al., "Early and Late Preeclampsia: Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease," *Hypertension* 52, no. 5 (October 13, 2008): 873–80.
68. 34) Ferrazzi et al., "Bedside Diagnosis of Two Major Clinical Phenotypes of Hypertensive Disorders of Pregnancy," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 48, no. 2 (August 2, 2016): 224–31.
69. 35) Tay J, Foo L, Masini G, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: insights from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5): 517.e1–517.e12.
- 36) Al-Nasiry et al., "Metabolic Syndrome After Pregnancies Complicated by Pre-Eclampsia or Small-for-Gestational-Age: a Retrospective Cohort," *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 122, no. 13 (October 16, 2014): 1818–23.
- 37) Piuri G, Ferrazzi E, Bulfoni C, Masticci L, Di Martino D, Speciani AF. Longitudinal changes and correlations of bioimpedance and anthropometric measurements in pregnancy: Simple possible bed-side tools to assess pregnancy evolution. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Dec;30(23):2824-2830.
- 38) Redman C, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta*. 2003;24: S21-S27

Sezione 4

PREECLAMPSIA

1. PRENATALE.
2. INTRAPARTUM.
3. POST PARTUM.
4. FOLLOW-UP A BREVE TERMINE.
5. FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

Ferrazzani Sergio, Marozio Luca,
Greco Pantaleo, D'Anna Rosario,
Sascia Moresi

4.1 Management Prenatale:

4.1.1. Monitoraggio materno

La pressione arteriosa è il risultante di componenti emodinamiche tra di loro diversamente concorrenti: volume di eiezione, frequenza cardiaca, resistenze totali periferiche. Il volume plasmatico o meglio la riserva venosa splancica concorre alle relazioni tra le tre variabili misurabili. Ognuno di questi determinanti subisce in gravidanza trasformazioni tipiche o può essere diversamente oggetto di danno disfunzionale. La pressione arteriosa, il test di screening impiegato in gravidanza come in⁴ cardiologia, può essere aumentata per una alta gittata cardiaca a fronte di normali resistenze o per una bassa gittata a resistenze molto aumentate. Diagnosi monitoraggio e terapie si basano nella pratica clinica sul controllo della pressione arteriosa. Il clinico deve tuttavia conoscere i diversi quadri fisiopatologici che⁵ concorrono ai diversi fenotipi clinici della preeclampsia per ottimizzare modi e tempi dell'intervento.

Tipicamente le forme di ipertensione associate a restrizione di crescita soprattutto se ad insorgenza precoce sono caratterizzate da alte resistenze periferiche e bassa gittata cardiaca, viceversa per i casi di ipertensione anche proteinurica a feto normo-sviluppato.^{1,2,3}

RACCOMANDAZIONI

1. In gravidanza, una pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg deve essere trattata a prescindere dalla¹ tipologia di disordine ipertensivo. L'obiettivo della terapia è mantenere la pressione diastolica non inferiore a 80 mmHg e la pressione sistolica inferiore a 160 mmHg (alcuni esperti suggeriscono tra 110 e

140 mmHg). I farmaci anti-ipertensivi da utilizzare come prima linea sono: metildopa, atenololo (per os o ev), nifedipina, oxprenololo per os, mentre l'idralazina (ev) va considerata come farmaco di seconda linea laddove disponibile in Italia.

2. Un trattamento d'urgenza deve essere attuato se la pressione è $\geq 160/110$ mmHg, a prescindere dalla tipologia di disordine ipertensivo. I farmaci da utilizzare per la crisi ipertensiva sono: la nifedipina per os oppure l'atenololo e l'idralazina per via endovenosa. Da quanto è noto dalla emodinamica materna sarà preferibile impiegare un vasodilatatore periferico nei casi in cui si hanno tipicamente alte resistenze periferiche (nifedipina, idralazina), mentre nei casi ad alta gittata sarà più aderente alla fisiopatologia impiegare l'atenololo per os o ev.
3. Alla diagnosi di preeclampsia, la donna dovrebbe essere ricoverata per una valutazione iniziale. Solo se il quadro clinico e laboratoristico si mantengono stabili nel tempo, la gestione può diventare ambulatoriale. Prima della dimissione è necessario informare la donna dei rischi, della gestione ostetrica e dell'importanza del controllo domiciliare della pressione arteriosa e dei sintomi di "allarme" (cefalea, scotomi, dolore epigastrico "a barra"). È indispensabile che gli esiti degli accertamenti necessari per il follow-up siano disponibili in tempo reale (in giornata)

Se la donna presenta ipertensione "grave" ($\geq 160/110$ mmHg) e proteinuria e/o ipertensione solamente accompagnata da segni e sintomi neurologici è necessaria la somministrazione di $MgSO_4$ per la prevenzione dell'eclampsia (bolo di 4 g endovena seguito da un'infusione di mantenimento di 1g/ora)

Il monitoraggio materno comprende: diario pressorio, ripetizione periodica degli esami (emocromo con conta piastrinica, esame urine con ricerca di proteinuria, transaminasi epatiche, creatininemia, uricemia, prove di emocoagulazione, indici di emolisi). Gli esami dovrebbero essere eseguiti con cadenza bisettimanale, salvo cambiamenti delle condizioni cliniche.

4.1.2. Management Prenatale: pianificazione del parto

RACCOMANDAZIONI

Si dovrebbe pianificare il parto sulla base dell'epoca gestazionale e delle condizioni materno-fetali secondo il seguente schema:

- a. Per donne con insorgenza di preeclampsia ≥ 37 settimane va pianificato il parto.

- b. Per donne con insorgenza di preeclampsia tra 34 e 37 settimane l'approccio dovrebbe essere conservativo, pianificando il parto al raggiungimento della 37^a settimana.
- c. Per donne con insorgenza di preeclampsia <34 settimane l'approccio dovrebbe essere conservativo, pianificando il parto al raggiungimento della 37^a settimana e indirizzando la donna ad un centro di riferimento per la medicina materno-fetale. 1.
- d. In caso di insorgenza di preeclampsia in un'epoca gestazionale in cui il feto non è vitale (<23 settimane), si raccomanda di eseguire un counselling accurato alla donna che contempli l'eventuale possibilità di dover espletare il parto prima di aver raggiunto un'epoca gestazionale compatibile con la vitalità del feto nel momento in cui la madre possa andare incontro a un rischio di vita o di gravi complicanze. È rarissimo che una preeclampsia così precoce non sia associata a restrizione di crescita fetale precoce
- e. La pianificazione del parto è necessaria in caso di comparsa di una o più delle seguenti indicazioni:
 - Incapacità di controllare la pressione arteriosa materna nonostante l'utilizzo di tre o più class2. di antiipertensivi in dosi appropriate.
 - Deterioramento progressivo delle funzioni3. epatiche o renali, evidenza di emolisi o diminuzione significativa della conta piastrinica. 4.
 - Alterazioni neurologiche in atto come cefalea grave intrattabile, ripetuti scotomi visivi o eclampsia.
 - Distacco intempestivo di placenta.
 - Edema polmonare e/o ossimetria pulsata materna che dimostri una SatO₂<90%.
 - Restrizione della crescita fetale con alterazione5. della velocimetria Doppler, STV alla c-CTG o CTG:
2. L'acido urico sierico e l'entità della proteinuria non vanno considerati come indicazione per la pianificazione del parto.
3. In caso di preeclampsia con ipertensione grave (≥160/110 mmHg) e/o se ci sono segni premonitori di eclampsia come cefalea, ripetuti scotomi visivi o clono, sussiste l'indicazione alla somministrazione di solfato di magnesio (bolo di 4 g endovena seguito da un'infusione di mantenimento di 1g/ora fino a 24 ore post-partum). 1.
4. L'ISSHP e l'AIPE non raccomandano alcuna distinzione tra preeclampsia lieve o severa nella pratica clinica. Ogni caso di preeclampsia andrebbe

trattato come una condizione potenzialmente ingravescente considerando che alcuni studi riportano una mediana di latenza tra diagnosi e parto di 2-4 giorni. La distinzione tra preeclampsia placentare/materna, precoce/tardiva, lieve/severa deve essere considerata solo per motivi di ricerca.

4.2.1. Management Intra-partum: RACCOMANDAZIONI

1. Non esistono studi randomizzati che confrontino il parto vaginale con il taglio cesareo nelle donne con preeclampsia, ma diversi studi osservazionali riportano una elevatissima incidenza di taglio cesareo. La via vaginale può essere tentata in caso di epoca gestazionale ≥32 settimane di epoca gestazionale, con feto normo-sviluppato e reperto ostetrico favorevole. Non esistono controindicazioni all'uso di prostaglandine per l'induzione del travaglio. La via chirurgica è preferibile in epoca gestazionale < 32 settimane, in presenza di ritardo di crescita fetale o alterazioni dei parametri biofisici di benessere fetale, in caso di reperto ostetrico sfavorevole, oltre che per indicazioni materne o ostetriche al taglio cesareo.

Somministrare antiipertensivi per via orale all'inizio del travaglio

Trattare d'urgenza l'ipertensione con nifedipina orale o labetalolo (o idralazina se disponibile) endovena se l'ipertensione è ≥160/110 mmHg

La ridotta motilità intestinale potrebbe ridurre l'assorbimento degli antiipertensivi somministrati per via orale. Pertanto, in caso di crisi ipertensiva con pressione arteriosa ≥160/110 mmHg che non rispondono all'agevole somministrazione di nifedipina per via orale, andrebbero utilizzati farmaci per via endovenosa.

La donna con preeclampsia presenta un aumento della permeabilità capillare che la espone al rischio di edema polmonare acuto in caso di somministrazione di una eccessiva quantità di liquidi. Tuttavia occorre mantenere una adeguata volemia per il rischio concomitante di insufficienza renale acuta legato alla patologia. In conclusione si suggerisce di somministrare liquidi ad una velocità pari a 80-100 ml/ora.

4.3.1. Management Post-partum: RACCOMANDAZIONI

1. In puerperio si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa almeno ogni 4-6 ore per tre giorni dopo il parto

2. La preeclampsia può anche esordire intrapartum o nel puerperio; in tal caso il trattamento (farmaci anti-ipertensivi ed eventuale terapia con MgSO₄) rispecchia gli stessi criteri della preeclampsia antepartum.
3. Monitorare le condizioni generali della donna e la presenza di eventuali sintomi neurologici: la crisi eclamptica può comparire in puerperio.
4. Ripetere controllo di emoglobina, piastrine, creatinina, transaminasi, prove di emocoagulazione e indici di emolisi, dopo il parto e successivamente fino allo stabilizzarsi di ciascuno di questi parametri.
5. La terapia anti-ipertensiva deve essere continuata post-partum e ridotta gradualmente solo dopo 3-6 giorni a meno di un evidente abbassamento dei valori pressori (<110/70mmHg) o di un'ipotensione sintomatica.
6. La maggior parte delle donne può essere dimessa entro 5 giorni. Prima della dimissione bisogna informare la donna dei rischi e dell'importanza del controllo domiciliare della pressione arteriosa e dei sintomi di allarme.
7. Evitare, se possibile, gli antidolorifici/antiinfiammatori non steroidei (FANS) in caso di preeclampsia, specialmente in caso d'insufficienza renale acuta.

4.4.1. Follow up a breve termine

RACCOMANDAZIONI

1. Si raccomanda di rivalutare la donna in puerperio entro una settimana dal parto per modulare la terapia antiipertensiva.
2. Si raccomanda la rivalutazione a 3 mesi dal parto. Entro questo intervallo, la pressione arteriosa, la proteinuria e gli esami di laboratorio si dovrebbero normalizzare. In caso di alterazioni persistenti sono necessarie altre indagini mirate a escludere patologie croniche (cause secondarie di ipertensione o nefropatie sottostanti in caso di proteinuria persistente).
3. Come valutazione generale vanno incluse indagini per depressione, ansia, e disordini da stress post-traumatico

4.5.1. Follow up a lungo termine

RACCOMANDAZIONI

1. Le donne con ipertensione cronica, gestazionale o preeclampsia richiedono un follow-up a vita in conseguenza dell'aumentato rischio di malattie cardiovascolari, ictus, diabete, malattia

tromboembolica venosa (VTE) e insufficienza renale cronica.

È necessario informare le donne con pregressa preeclampsia che esiste un rischio del 15% di recidiva e un rischio ulteriore del 15% di sviluppare ipertensione gestazionale nelle future gravidanze. Inoltre, queste donne presentano un rischio di neonati SGA nelle successive gravidanze anche in assenza di preeclampsia.

In considerazione di tali rischi, le donne devono essere informate della possibilità di utilizzare aspirina a basse dosi come profilassi nelle gravidanze successive.

In considerazione dei rischi futuri, le donne con una storia di preeclampsia necessitano di follow-up a lungo termine con:

Regolari controlli presso il medico di famiglia per monitorare la pressione con periodiche valutazioni dell'assetto lipidico e glucidico

Modificazioni dello stile di vita: cessazione del fumo, mantenimento di un peso corporeo ideale, regolare ricorso a esercizio aerobico, dieta adeguata (povera di sale, grassi saturi e colesterolo, e ricca di potassio, magnesio, vitamina D ed E, proteine vegetali, omega 3 e fibre).

Eventuali terapie farmacologiche in caso di ipertensione arteriosa persistente e/o dislipidemia.

- d. Valutazione di eventuale profilassi con aspirina a basse dosi in donne con fattori di rischio addizionali per stroke.

Note:

La pressione arteriosa non è un parametro attendibile per stratificare il rischio immediato, pertanto la decisione sul ricovero e sul management si dovrebbe basare sulla diagnosi di preeclampsia a prescindere dai valori iniziali di pressione arteriosa.

Dopo aver posto diagnosi di preeclampsia valori pressori $\geq 160/110$ mmHg sono considerati marcatori di gravità. Nel CHIPS trial l'insorgenza di ipertensione grave si associava con maggiori probabilità di esiti avversi sia perinatali (basso peso alla nascita, prematurità, exitus e ricoveri in terapia intensiva neonatale) che materni (trombocitopenia, alterazioni degli enzimi epatici, maggior durata del ricovero). Anche il ritardo nel trattamento era associato a più serie complicanze materne.

Non esiste un accordo universale riguardo valori pressori in base ai quali iniziare la terapia antiipertensiva. L'ISSHP e l'AIPE suggeriscono un approccio che tenda a ridurre la probabilità di sviluppo di ipertensione grave suggerendo di

- iniziare la terapia anti-ipertensiva per trattare ogni forma di ipertensione persistente, anche se non grave.
- Esiste una chiara evidenza che il solfato di magnesio prevenga l'eclampsia dimezzandone l'incidenza. In generale andrebbero trattate circa 100 donne per evitare un caso di eclampsia. L'ISSHP e l'AIPE reputano ragionevole l'uso del farmaco solo nelle donne con preeclampsia associata a segni di gravità e che ciascun centro possieda una regolamentazione riguardante l'utilizzo del solfato di magnesio (appropriato monitoraggio, riconoscimento dei rischi dell'infusione).
 - Anche la durata del trattamento postpartum con solfato di magnesio rimane non chiara. L'ISSHP e l'AIPE raccomandano di continuare il solfato di magnesio fino a 24 ore postpartum.
 - I rischi a lungo termine della preeclampsia e dell'ipertensione gestazionale sono oggi ben stabiliti nonostante alcuni pensino che essi siano confinati alle donne che rimangono ipertese croniche.
 - È probabile che nel lungo termine queste donne presentino qualche grado di sindrome metabolica o pressione più alta di donne esenti da ipertensione in gravidanza.
 - I livelli di pressione che noi definiamo normali derivano da popolazioni di età più avanzata e spesso maschile. Studi in atto definiranno un nuovo range di normalità della pressione per giovani donne esenti da preeclampsia, permettendo quindi di stabilire se una donna che invece ha avuto la preeclampsia presenta veramente una pressione normale se seguita per 6 mesi o più dopo il parto.
 - Perfino con un rischio elevato di malattia cardiovascolare a vita, giovani donne possono presentare bassi score di rischio cardiovascolare a 10 anni utilizzando metodi ben noti, ed essere trascurate sulla base di questi pur essendo lo stesso a alto rischio.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

73. H Valensise et al., "Early and Late Preeclampsia: Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease," *Hypertension* 52, no. 5 (October 13, 2008): 873–80, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358.
74. Enrico Ferrazzi et al., "Maternal Hemodynamics: a Method to Classify Hypertensive Disorders of Pregnancy," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 218, no. 1 (2018): 124.e1–124.e11.
75. Jasmine Tay et al., "Early and Late Preeclampsia Are Characterized by High Cardiac Output, but in the Presence of Fetal Growth Restriction, Cardiac Output Is Low: Insights From a Prospective Study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 218, no. 5 (May 2018): 517.e1–517.e12.
76. Enrico Ferrazzi, "Letter to the Editors," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, June 14, 2014, 1–1.
77. Christoph C Lees et al., "2 Year Neurodevelopmental and Intermediate Perinatal Outcomes in Infants with Very Preterm Fetal Growth Restriction (TRUFFLE): a Randomised Trial," *The Lancet* 385, no. 9983 (May 30, 2015): 2162–72.
78. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34:17–28. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35129-5.
79. Enrico Ferrazzi, Christoph Lees, and Ganesh Acharya, "The Controversial Role of the Ductus Venosus in Hypoxic Human Fetuses," *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 18, no. 3 (April 23, 2019): 564–67, doi:10.1111/aogs.13572.
80. Christoph C Lees et al., "2 Year Neurodevelopmental and Intermediate Perinatal Outcomes in Infants with Very Preterm Fetal Growth Restriction (TRUFFLE): a Randomised Trial," *The Lancet* 385, no. 9983 (May 30, 2015): 2162–72, doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
81. Enrico Ferrazzi, "The PORTO study and the gestational age perspective of Doppler interrogation of IUGR fetuses," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, June 14, 2014, 1–1, doi:10.1016/j.ajog.2014.04.031.
82. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bashat AA, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2016); 48: 333-339.
83. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the Placenta: acute Atherosclerosis and Vascular Remodeling in Preeclampsia - Novel aspects for Atherosclerosis and Future Cardiovascular Health. *Hypertension* 56 (2010) 1026-1034.
84. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 44 (2014) 330-337.
85. Sebire NJ and Sepulveda W. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. *J Clin Pathol*, (2008), vol. 61, no. 12, pp. 1276-84.
86. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonica A and Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 47 (2016) 580-585
87. Papageorghiou AT, Yu CK, & Nicolaidis KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2004) 18(3), 383–396.
88. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound obstet Gynecol* (2000) 15(1):7-12.
89. Yang SW, Cho SH, Kang YS, Park SH, Sohn IS, Kwon HS, Hwang HS. Usefulness of uterine artery Doppler velocimetry as a predictor for hypertensive disorders in pregnancy in women with prehypertension before 20 weeks of gestation. *PLoS One* (2019) 14 (1):e0210566
90. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Todros T, Valcamonica A, Visser GHA, Van Wassenaer-Leemhuis A, Lees CC, Wolf H; TRUFFLE Group. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):769-777
91. Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E18, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):285-290.
92. Stepan H, Kuse-Fohl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Walther T, Schlembach D. Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. Guideline of DGGG (S1-level AWMF Registry No. 015/018, December 2013) *Geburtsh Frauenheilk* (2015) 75:900-14.
93. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guidelines [CG107]. (2010)
94. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* (2013) 122 (5).
95. Italian Advisory Board: sFlt-1/PIGF ratio and preeclampsia, state of the art and developments in diagnostic, therapeutic and clinical management. Di Martino D, Cetin I, Frusca T, Ferrazzi E, Fuse' F, Gervasi MT, Plebani M, Todros T. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Nov;206:70-73.

sezione 5

MONITORAGGIO FETALE IN GRAVIDA AFFETTA DA HDP

Daniela Di Martino, Tiziana Frusca

5.1 Management Prenatale: monitoraggio fetale

I disturbi ipertensivi della gravidanza, tra questi soprattutto la preeclampsia ad insorgenza precoce, sono condizioni associate frequentemente ad insufficienza utero-placentare e quindi al ritardo di crescita intrauterino.

Per tale motivo, una volta posta la diagnosi di HDP, va esclusa o confermata la concomitante esistenza di un ritardo di crescita intrauterino. Nella storia naturale della preeclampsia associata a restrizione di crescita, di regola, un adeguato monitoraggio della gravidanza identifica prima la restrizione di crescita, rispetto allo sviluppo del danno endoteliale e renale conseguente al danno placentare precoce.

RACCOMANDAZIONI

1. In caso di diagnosi di HDP associato a restrizione di crescita fetale sono richieste valutazioni ecografiche con studio della velocimetria Doppler dei distretti materno-fetali in maniera seriata dalla diagnosi sino al parto a distanza di circa due settimane o più frequentemente in base alla severità della patologia e del grado di alterazione della velocimetria Doppler in arteria ombelicale e alle condizioni materne.
2. In presenza di condizioni materne o fetali che necessitano di ricovero, il benessere fetale deve essere indagato associando la velocimetria Doppler e la cardiocografia computerizzata.
3. Queste pazienti devono essere seguite da medici ginecologi-ostetrici con esperienza in medicina materno fetale.
4. I casi di HDP e/o IUGR prima di 34 settimane devono essere seguiti in centri dotati di terapia intensiva neoantale.
5. La profilassi steroidea per la maturazione polmonare è raccomandata tra 24 e 34 settimane di gravidanza solo se si ipotizza un parto entro 7 giorni. Non sono raccomandati cicli ripetuti di corticosteroidi.
6. La profilassi con magnesio solfato è raccomandata per la neuro-protezione fetale se è previsto un parto prima di 32 settimane di gravidanza.
7. L'esame istologico della placenta è raccomandato in caso di diagnosi prenatale di restrizione di crescita

fetale o se al parto nasce un bambino di basso peso per epoca gestazionale, per poterne capire le cause sottostanti e meglio gestire una gravidanza futura.

COMMENTO

5.1.1 Datazione gravidanza e biometria fetale

Oltre al programma ideale di una datazione al primo trimestre ed ecografia a 19-22 settimane, in caso di diagnosi di preeclampsia o di restrizione di crescita fetale sono richieste valutazioni ecografiche con studio della velocimetria Doppler dei distretti materno-fetali in maniera seriata dalla diagnosi sino al parto.

5.1.2. Velocimetria Doppler arterie uterine

L'utilizzo della velocimetria Doppler delle arterie uterine è stato proposto nell'ambito di protocolli di screening per la preeclampsia, ma è stato riportato anche un suo ruolo nella valutazione del rischio di outcome avversi della gravidanza.

La velocimetria Doppler delle arterie uterine a 22-24 settimane sembra avere un ruolo nella predizione della preeclampsia, con una sensibilità che è riportata tra il 60 e l'85% e che sembra essere maggiore nelle forme di preeclampsia più severe e ad esordio più precoce (<34 settimane)¹.

Inoltre, risulta importante soprattutto per la stratificazione del rischio nelle pazienti che, per la loro anamnesi personale o per la loro storia ostetrica pregressa, sono state identificate come ad alto rischio di sviluppare preeclampsia. Una velocimetria Doppler delle arterie uterine normale a 24 settimane presenta un elevato valore predittivo negativo, permettendo di non destinare queste pazienti ad un monitoraggio serrato. Di contro, anche se a 24 settimane non ci sono evidenze a supporto di alcun trattamento farmacologico che possa modificare l'outcome, l'identificazione di un persistente aumento delle resistenze in arterie uterine potrebbe destinare le pazienti, che presentano già un elevato rischio anamnestic, ad un monitoraggio ecografico più intensivo²⁻⁴.

Nel caso di pazienti con ipertensione gestazionale, un aumento delle resistenze nelle arterie uterine, permette di individuare un gruppo di pazienti a maggior rischio di evoluzione verso la preeclampsia e verso esiti materno-fetali più sfavorevoli⁵.

Allo stesso modo, ci sono evidenze che anche nelle pazienti preeclamptiche, la valutazione delle arterie uterine al momento del ricovero, possa identificare il gruppo a maggior rischio di complicanze perinatali⁶. Studi più recenti, hanno dimostrato che un elevato PI delle arterie uterine a termine è associato ad un

aumentato rischio di morte perinatale, anche in una coorte a basso rischio⁷.

5.1.3 Monitoraggio fetale in assenza di restrizione della crescita fetale

In assenza di una restrizione della crescita, la biometria fetale andrebbe valutata ogni 2-3 settimane nelle pazienti con preeclampsia⁸⁻⁹ e ogni 3-4 settimane nelle pazienti con ipertensione gestazionale¹⁰. Nelle pazienti con ipertensione cronica, le linee guida NICE suggeriscono una valutazione della crescita fetale a 28-30 settimane, una rivalutazione a 32-34 settimane e di non ripetere tale valutazione se l'accrescimento, il liquido amniotico e la velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale sono nella norma¹¹. Tuttavia, il rischio di outcome avversi correla con la severità dell'ipertensione, il compenso pressorio e la coesistenza di co-morbilità. Per tale motivo, nelle forme a più alto rischio, è raccomandato un monitoraggio della crescita fetale ogni 3 settimane a partire da 28 settimane di gestazione, mentre nelle forme a basso rischio i monitoraggi seriati della crescita fetale potrebbero essere posticipati, a partire da 34 settimane¹².

5.1.4 Restrizione di crescita fetale

L'ACOG e il Royal College of Obstetricians e Gynecology concordano che il rischio di morbilità perinatale e l'aumento della mortalità è presente se il peso fetale stimato o la circonferenza addominale sia <10° percentile e questo rischio raddoppia se la restrizione di crescita non viene riconosciuta in utero¹³⁻¹⁴.

5.1.5 Valutazione del liquido amniotico

ACOG considera il liquido amniotico un parametro prognostico nei feti con restrizione intrauterina di crescita, mentre il RCOG nota che la valutazione del liquido amniotico ha un valore minimo nella diagnosi di restrizione di crescita.

5.1.6 Definizione della restrizione di crescita

La Società di Ostetricia e Ginecologia Canadese¹⁵ utilizza un peso fetale stimato <10° percentile e suggerisce che la combinazione di velocimetria Doppler delle arterie uterine e ombelicali in combinazione con la morfologia placentare ecografica siano utili per stabilire una diagnosi più raffinata del feto con restrizione di crescita.

In accordo con quanto stabilito attraverso una recente procedura Delphi¹⁶, il ritardo di crescita intrauterino viene definito come "precoce" o "tardivo", a seconda che sia insorto prima o dopo 32 settimane di gestazione.

Si parla di **ritardo di crescita precoce**, quando, prima della 32° settimana di gestazione, in assenza di anomalie congenite, si riscontra:

-Circonferenza addominale e/o peso fetale stimato <3° percentile oppure fase diastolica assente in arteria ombelicale;

oppure:

-Circonferenza addominale e/o peso fetale stimato <10° percentile e PI delle arterie uterine >95° percentile e/o PI dell'arteria ombelicale >95° percentile.

Si parla di **ritardo di crescita tardivo**, quando, dopo la 32^a settimana di gestazione, in assenza di anomalie congenite, si riscontra:

-Circonferenza addominale e/o peso fetale stimato <3° percentile;

oppure:

- Almeno due dei tre criteri seguenti:

1. Circonferenza addominale e/o peso fetale stimato <10° percentile

2. Riduzione di almeno due quartili della circonferenza addominale o del peso fetale stimato rispetto al controllo biometrico effettuato nel II trimestre

3. Cerebro-placental ratio (CPR) <5° percentile o PI dell'arteria ombelicale >95° percentile.

La distinzione tra restrizione di crescita precoce e tardiva è importante in quanto: la restrizione di crescita precoce presenta per lo più, anomalie di sviluppo placentare che sono primariamente causate da un'alterata invasione del trofoblasto extra-villare: arteriopatía deciduale, mancato rimodellamento delle arteriole spiraliformi, ipoplasia villare, mentre quella tardiva presenta lesioni placentari per lo più di tipo immaturità dei villi, iper-ramificazione villare ed aterosi acuta che, se inizialmente nasce come meccanismo di compenso per aumentare la superficie di scambio, alla fine sfocia in un sovrappollamento villare incapace di funzionare al meglio¹⁷⁻²⁰.

La velocimetria Doppler delle arterie uterine risulta essere un proxy degli effetti delle lesioni placentari²¹ ed essere correlata alla presenza di uno sbilanciamento tra fattori pro ed anti angiogenetici placentari²¹⁻²³.

Una volta diagnosticata la restrizione di crescita fetale, la valutazione biometrica della crescita fetale è raccomandata a intervalli bi-settimanali.

5.2 Monitoraggio cardiotocografico

Non esiste un consenso sulle modalità di utilizzo della cardiotocografia nei disturbi ipertensivi della

gravidanza²⁴, ma la presenza di un disturbo ipertensivo della gravidanza rappresenta un'indicazione al monitoraggio cardiocografico antepartum²⁵⁻²⁶.

La frequenza dell'esecuzione della CTG va personalizzata in relazione alla severità della condizione materna e fetale.

Secondo le linee guida neozelandesi la CTG andrebbe raccomandata almeno due volte a settimana nelle pazienti con diagnosi di preeclampsia²⁶.

Le linee guida NICE, invece, raccomandano l'esecuzione della CTG al momento della diagnosi e non più frequentemente di una volta a settimana, se non si sono rilevate alterazioni della crescita e degli indici di benessere fetale.

La CTG va ripetuta più frequentemente se la paziente riferisce riduzione dei movimenti, sanguinamenti, algie addominali o in caso di deterioramento delle condizioni materne²⁷.

L'ACOG raccomanda la CTG una volta a settimana nell'ipertensione gestazionale e due volte a settimana nel caso di preeclampsia non complicata da segni di danno d'organo²⁵.

La Società Tedesca di Ginecologia ed Ostetricia suggerisce un monitoraggio più intensivo per le pazienti ricoverate per un disturbo ipertensivo della gravidanza, mediante valutazione cardiocografica almeno 1 volta al giorno²⁸.

Tutte le pazienti dovrebbero essere educate al monitoraggio quotidiano dei movimenti fetali²⁹.

5.3 Monitoraggio integrato nello IUGR precoce severo

5.3.1 In caso di diagnosi di restrizione di crescita prima di 32 settimane la velocimetria Doppler dovrà considerare tutti distretti fetali in quanto l'ipossia cronica che si instaura in questa situazione è correlata con un adattamento cardiovascolare sistemico del feto:

- Arterie uterine
- Arteria ombelicale
- Arteria cerebrale media
- Dotto venoso

5.3.2 Lo studio dell'arteria ombelicale è considerato il parametro di maggior utilità per la diagnosi e il monitoraggio dei casi più severi. In uno stadio successivo il meccanismo di adattamento andrà a coinvolgere l'arteria cerebrale media (effetto brain sparing) e successivamente il dotto venoso e la

velocità di picco in aorta³⁰⁻³³. L'utilità dell'analisi del dotto venoso è da considerarsi sino a 32 settimane periodo temporale sino a quando è possibile un incremento dello shunt di sangue che va dalla circolazione sistemica direttamente in atrio destro come conseguenza e fenomeno di compenso in risposta all'ipossia cronica³⁴.

5.3.3 Le principali società internazionali (RCOG, ACOG, società Canadese) sono concordi sulla necessità della profilassi steroidea per la maturazione polmonare in questi feti affetti da restrizione di crescita, tra 24 e 34 settimane di gravidanza, se si ipotizza un parto entro 7 giorni. Alcune società³⁵ suggeriscono di prolungare il periodo raccomandato per la profilassi steroidea sino a 38 settimane di gestazione se è in programma un taglio cesareo elettivo. Non sono raccomandati cicli ripetuti di corticosteroidi.

5.3.4 La profilassi con magnesio solfato è raccomandata per la neuroprotezione fetale se è previsto un parto prima di 32 settimane di gravidanza³⁶⁻³⁷.

5.3.5 Le decisioni riguardanti il timing del parto e la modalità di parto in questi feti early IUGR devono essere prese da un ginecologo esperto in medicina perinatale.

5.4 Ruolo del Doppler e del cCTG nel Late IUGR

Diversamente dall'early IUGR, nello IUGR a insorgenza tardiva, la patologia placentare correlata è di grado moderato e non è osservabile un quadro di deterioramento graduale e tempo-dipendente delle condizioni fetali. La velocimetria Doppler non evidenzia, infatti, anomalie a livello dell'arteria ombelicale, tuttavia possono essere presenti alterazioni in altri distretti vascolari come una riduzione del PI dell'arteria cerebrale media, indicativa di una condizione di centralizzazione del circolo in risposta all'ipossia cronica³⁸.

Il parametro predittivo più sensibile per lo IUGR tardivo è rappresentato dal Cerebro-Placental Ratio (CPR), dato dal rapporto tra PI dell'arteria cerebrale media e PI dell'arteria ombelicale³⁸.

In caso di insufficienza placentare moderata (peso fetale stimato < 3° centile o CPR < 5° centile o Doppler uterine > 95° centile o Doppler arteria ombelicale > 95° centile o Doppler ACM < 5° centile) è indicato un monitoraggio fetale settimanale e l'espletamento del parto una volta giunti alla 37° settimana mediante induzione di travaglio di parto e valutazione del benessere fetale in travaglio con cardiotocografia in continuo³⁹.

In caso di insufficienza placentare severa (diastole assente in arteria ombelicale) la valutazione del benessere fetale dovrà avvenire in regime di ricovero con valutazione cCTG giornaliera e valutazione ecografica bisettimanale; l'espletamento del parto dovrà avvenire mediante taglio cesareo raggiunta la 34° settimana³⁹.

Invece, in presenza di un feto con peso fetale stimato o circonferenza addominale tra il 4° e il 10° centile con velocimetria Doppler normale a carico delle arterie uterine, arteria ombelicale e cerebrale media, il parto potrà avvenire presso il termine (39-40 settimane) e mediante induzione³⁹.

Nei casi di induzione di travaglio di parto, per meglio predire gli esiti neonatali, in termini di parto di emergenza e di sviluppo di acidosi neonatale durante il travaglio si può valutare, prima dell'induzione, la stima della portata nella vena ombelicale (UVBF= umbelical vein blood flow) e se risulta inferiore a 68 ml/min/Kg vi sarà un aumentato rischio di parto di emergenza⁴⁰.

5.5 L'inserimento clinico dello studio del profilo angiogenico placentare come indice dello stress ossidativo del trofoblasto nelle donne affette da disordini ipertensivi della gravidanza potrebbe distinguere la severità della patologia e migliorare la valutazione del timing del parto.²³

5.6 Se si considera l'induzione del travaglio nelle donne con anormalità della arteria ombelicale UA Doppler, il travaglio andrà monitorato in continuo con cardiocografia la cui interpretazione dovrà essere prudenziale anche in presenza di decelerazioni variabili o comunque alterazioni di categoria 2° ACOG.

5.7 Il pH arterioso e venoso del cordone dovrebbe essere registrato per tutti i feti con restrizione della crescita fetale.

5.8 L'esame istopatologico della placenta è fortemente raccomandato in tutti i casi con restrizione della crescita fetale.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Papageorghiou, AT, Yu CK, & Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2004) 18(3), 383-396.
2. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound obstet Gynecol* (2000) 15(1):7-12.
3. Yang SW, Cho SH, Kang YS, Park SH, Sohn IS, Kwon HS, Hwang HS. Usefulness of uterine artery Doppler velocimetry as a predictor for hypertensive disorders in pregnancy in women with prehypertension before 20 weeks of gestation. *PLoS One* (2019) 14 (1): e0210566.
4. Barton JR, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* (2008) 112(2 Pt 1):359-729.
5. Frusca T, Soregaroli M, et al. Uterine artery velocimetry in patients with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* (2003) 102:136-40.

6. Ghi T, Youssef A, et al. The prognostic role of uterine artery Doppler studies in patients with late onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (2009) 201:36. e1-5.
7. Monaghan C, Binder J, Thilaganathan B, Morales-Rosello J, Khalil A. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. *UOG* (2018) 52 (1): 72-77.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London, UK: RCOG Press (2010)
9. *Hypertension in pregnancy*. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* (2013) 122 (5).
10. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust NZJ obstet Gynecol* (2015) 55 (5): e1-29.
11. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. NICE guidelines [CG107]. (2010)
12. Ankumah NE and Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Diagnosis, management and outcome*. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 60 (1): 206-214.
13. Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. (2009);116(10):1356-1363.
14. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. (2005);25(3):258-264.
15. SOGC Clinical practice guideline. *Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline*. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada* (2007) 29 (9), Sp4, S1.
16. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bashat AA, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Deplhi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2016); 48: 333-339.
17. Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the Placenta: acute Atherosclerosis and Vascular Remodeling in Preeclampsia - Novel aspects for Atherosclerosis and Future Cardiovascular Health. *Hypertension* 56 (2010) 1026-1034.
18. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, Gratacos E, Figueras F. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 44 (2014) 330-337.
19. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonica A and Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 47 (2016) 580-585.
20. Sebire NJ and Sepulveda W. Correlation of placental pathology with prenatal ultrasound findings. *J Clin Pathol*, (2008), vol. 61, no. 12, pp. 1276-84.
21. Papageorghiou, AT, Yu CK, & Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2004) 18(3), 383-396.
22. Coleman MA, McCowan LM, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound obstet Gynecol* (2000) 15(1):7-12.
23. Yang SW, Cho SH, Kang YS, Park SH, Sohn IS, Kwon HS, Hwang HS. Usefulness of uterine artery Doppler velocimetry as a predictor for hypertensive disorders in pregnancy in women with prehypertension before 20 weeks of gestation. *PLoS One* (2019) 14 (1): e0210566.
24. Stepan H, Kuse-Fohl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Walther T, Schlembach D. Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. *Guideline of DGGG (S1-level AWMF Registry No. 015/018, December 2013) Geburtsh Frauenheilk* (2015) 75:900-14.
25. ACOG Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol* (2014) 124 (1): 189-92.
26. SOGC Clinical practice guideline. *Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline*. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada* (2007) 29 (9), Sp4, S1.
27. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. NICE guidelines [CG107]. (2010)
28. Stepan H, Kuse-Fohl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Walther T, Schlembach D. Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. *Guideline of DGGG (S1-level AWMF Registry No. 015/018, December 2013) Geburtsh Frauenheilk* (2015) 75:900-14.

29. ACOG Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol* (2014) 124 (1): 189-92.
30. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL & Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet. Gynecol.* (2007); 109, 253–261.
31. RCOG Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31, 2013).
32. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2002) 19(2):140-6.
33. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Sent MV, Visser GH. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2001) 18 (6):656-61.
34. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2006); 28:143-149.
35. ISSHP guidelines 2018: Magee L, Kenny L, Karumanchi A, McCarthy F, Saito S, Hall D, Warren C, Adoyi G, Ishaku Mohammed S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension.* (2018) <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.01.005>.
36. Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth (scientific impact paper no. 29) RCOG (2011).
37. ACOG Committee Opinion n. 652: Magnesium sulphate use in obstetrics (2016-reaffirmed 2018).
38. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacós E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 37 (2011) 191-195.
39. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2017); Jan; 38:48-58.
53. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Parra G, Sanz M, Gratacos E, Figueras F. Added value of umbilical vein flow as a predictor of perinatal outcome in term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* (2013); Aug;42(2):189-95.

sezione 6

DIAGNOSI E GESTIONE DELLA SINDROME HELLP, SINDROME EMOLITICO UREMICA, PORPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

Wally Ossola, Stefano Giannubilo, Laura Sarno

5 La Sindrome Hellp

5.1 Introduzione

L'acronimo HELLP fu coniato nel 1982 (1) per descrivere una sindrome caratterizzata da emolisi (Hemolysis), aumento degli enzimi epatici (Elevated liver enzyme levels) e riduzione della conta piastrinica (Low platelet count). Da quel momento numerose sono state le segnalazioni in letteratura relative ad una sindrome correlata alla preeclampsia senza, tuttavia, una uniformità di diagnosi e caratterizzazione.

La sindrome HELLP è una condizione che complica lo 0.1-0.2% delle gravidanze, ed il 10-20% delle gravidanze complicate da preeclampsia severa (2). Le donne a rischio sono di età avanzata, di razza bianca e multipare (3). Caratteristica del terzo trimestre di gravidanza, si manifesta nel periodo antepartum nel 69% dei casi mentre nel 31% nel post-partum, in quest'ultimo caso l'esordio tipico è entro 48 ore dal parto (4).

5.2 Raccomandazioni

- Dopo la diagnosi di sindrome HELLP il management prevede la stabilizzazione materna, la valutazione delle condizioni fetali, la decisione circa il timing e la modalità del parto. Se presente ipertensione severa (> 160/110 mmHg) è indicata la terapia antipertensiva. Il Solfato di Magnesio è indicato ad ogni epoca gestazionale per la prevenzione delle convulsioni e per la neuroprotezione feto/neonatale da 24 a 32 settimane
- Complicanze quali; disfunzione multiorgano, CID, edema polmonare, emorragia epatica, insufficienza renale, distacco intempestivo della placenta, test
- Fetali non rassicuranti, morte fetale in utero, sono indicazioni all'immediato espletamento del parto.

- Per gravidanze ≥ 34 settimane è raccomandato l'immediato espletamento del parto (Grado 1C), così come per epoche gestazionali antecedenti la sopravvivenza neonatale, in quanto un management di attesa è ad alto rischio di complicanze materne, senza un significativo miglioramento della prognosi fetale.
- Per gravidanza oltre il limite di sopravvivenza neonatale e < 34 settimane è indicata la dilazione del parto per 24-48 ore per il completamento del ciclo di corticosteroidi per la maturazione fetale (Grado 2C); oltre questa tempistica non sono attesi miglioramenti degli outcomes perinatali.
- Per gravidanze < 30-32 settimane con cervice sfavorevole si suggerisce di evitare un'induzione del travaglio di parto (Grado 2C).
- L'uso di corticosteroidi per il prolungamento della gravidanza non è raccomandato in quanto non migliora gli outcomes perinatali (Grado 1B).
- Il post-partum richiede un monitoraggio semi-intensivo per il rischio di comparsa di complicazioni

5.3 COMMENTO

5.3.1 Patogenesi

Sebbene la sindrome HELLP insorga in genere in donne con ipertensione e proteinuria, nel 10-20% dei casi questi segni non ci sono (5); tuttavia, tale condizione deve essere considerata parte dello spettro fisiopatologico della preeclampsia e, pertanto, ove si manifestino i segni e sintomi della sindrome, vanno ricercati altresì i segni e sintomi della preeclampsia. Un eccessivo incremento ponderale ed un edema generalizzato precedono circa il 50% delle manifestazioni della sindrome.

Come per la preeclampsia l'origine patogenetica è da ricercare in una anomala placentazione ma, rispetto alla preeclampsia, con un eccesso di risposta infiammatoria epatica e di attivazione coagulatoria (6). ¹NOTA

5.3.2 Diagnosi

I sintomi tipici della sindrome HELLP sono: dolore epigastrico o al quadrante addominale superiore destro, nausea, vomito. Il dolore addominale alto può essere fluttuante e colico, molte pazienti lamentano un senso di malessere da giorni prima della presentazione clinica, a volte descritto simile ad una sindrome virale. Circa il 30-60 % hanno

¹ **NOTA** La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è stata spesso riportata nell'ambito della sindrome HELLP,

specialmente nei quadri di emorragia post-partum, distacco di placenta o morte fetale. (7)

emicrania, circa il 20% disturbi visivi (scotomi) (5). La sindrome HELLP tende ad esacerbare nelle ore notturne dopo un ricovero avvenuto nelle ore diurne.

I criteri diagnostici di laboratorio sono (8):

- Emolisi:
 - Anomalie allo striscio periferico
 - Bilirubina totale ≥ 1.2 mg/dL (≥ 20.5 $\mu\text{mol/L}$)
 - Lattico deidrogenasi (LDH) > 600 U/L
- Aumento degli enzimi epatici:
 - Aspartato aminotrasferasi (AST) e/o Aspartato alaninotrasferasi (ALT) > 40 U/L
- Piastrinopenia:

Conta piastrinica $< 150.000/\text{mm}^3$

L'emolisi è la più evidente caratteristica della sindrome HELLP ed è fondamentalmente una anemia emolitica microangiopatica. ² **NOTA**

La classificazione Mississippi-Triple Class System (11) prevede 3 classi in base alla severità della piastrinopenia:

- CLASSE 1: PLT $\leq 50.000/\text{mm}^3$ LDH ≥ 600 U/L, AST e/o ALT ≥ 70 U/L
- CLASSE 2: PLT $> 50.000/\text{mm}^3 \leq 100.000/\text{mm}^3$ LDH ≥ 600 U/L, AST e/o ALT ≥ 70 U/L
- CLASSE 3: PLT $> 100.000/\text{mm}^3 \leq 150.000/\text{mm}^3$ LDH ≥ 600 U/L, AST e/o ALT ≥ 40 U/L

Esistono su questa base delle varianti della sindrome HELLP:

- EL (elevated liver enzymes)
- HEL (hemolysis and elevated liver enzymes)
- ELLP (elevated liver enzymes and low platelet count)
- LP (low platelet count)

Le donne con sindrome HELLP parziale presentano altresì minore sintomatologia e sviluppano meno

² **NOTA** - La frammentazione degli eritrociti, dovuta al passaggio in un endotelio danneggiato, sarebbe quindi correlata all'estensione del danno endoteliale e della conseguente entità di depositi di fibrina, non solo nella placenta. La presenza di eritrociti anomali (schistociti, echinociti) allo striscio periferico altresì confermano uno stato di emolisi microangiopatica (9). Un aumento dei reticolociti riflette un rilascio compensatorio di eritrociti immaturi. La distruzione degli eritrociti causa un aumento di livelli plasmatici di Lattico-deidrogenasi (LDH) ed una riduzione dei livelli di Emoglobina. Emoglobinemia e emoglobinuria macroscopica sono ritrovabili nel 10% dei casi. L'emoglobina liberata viene convertita dalla milza in Bilirubina indiretta e può essere legata in circolo dalla Aptoglobina, inoltre il complesso emoglobina-aptoglobina, facilmente metabolizzato dal fegato e liberato, rende bassi o addirittura indosabili i livelli plasmatici di questa proteina. Bassi livelli di Aptoglobina (< 1 g/L - < 0.4 g/L) possono essere usati come marker di emolisi (10). L'aumento delle transaminasi epatiche (AST, ALT) è

complicazioni anche se è possibile un'evoluzione verso la forma completa (11).

• **Diagnosi - Complicanze**

La sindrome HELLP è associata ad un rischio di mortalità materna dell'1% (4) nonché ad un rischio di morbilità materna variabile in rapporto al tipo di complicanza (7):

- coagulazione intravascolare disseminata (CID) (15%)
- distacco intempestivo di placenta (9%)
- edema polmonare (8%)
- insufficienza renale acuta (3%)
- insufficienza ed emorragia epatica (1%)
- sindrome da distress respiratorio dell'adulto ($< 1\%$)
- sepsi ($< 1\%$)
- stroke ($< 1\%$)

La cefalea, i disturbi visivi, il dolore epigastrico e la nausea/vomito si sono dimostrati essere migliori predittori di complicanze potenzialmente letali rispetto al peggioramento dei parametri di laboratorio. La rottura spontanea di un ematoma epatico subcapsulare è rara in gravidanza ma può mettere in pericolo la vita materna in 1 caso su 40.000/250.000 gravidanze e circa l'1-2% di questi casi avviene in corso di sindrome HELLP (12). La mortalità e la morbilità perinatali sono considerevolmente elevate e dipendono principalmente dall'epoca di gestazione dell'evento. Il tasso di mortalità perinatale è stimato tra il 7.4 % e il 34 % (13). ³-**NOTA**

5.3.3 Management

direttamente correlato al danno epatico conseguente alla sindrome emolitica microangiopatica, $> \text{AST}$ E ALT è anche dovuto ad apoptosi epatociti da fas ligando placentare, mentre la trombocitopenia è dovuta all'attivazione delle piastrine e loro relativa adesione all'endotelio danneggiato.

³ **NOTA** La rottura epatica accade più spesso nel lobo epatico dx e i sintomi sono: dolore al quadrante superiore destro dell'addome che si irradia alla schiena, dolore alla spalla destra, anemia e ipotensione. Questo evento può essere diagnosticato con un'ecografia, con la TC o la RM).

Le principali cause di mortalità sono la prematurità, l'insufficienza placentare con o senza ritardo di crescita fetale, e il distacco di placenta (14). Con la rottura epatica la mortalità può raggiungere l'80%. La piastrinopenia neonatale si presenta del 15-38% dei casi ed è un significativo fattore di rischio per l'emorragia intraventricolare neonatale, nonché di esiti neurologici a lungo termine (15).

Le pazienti in cui si sospetta una sindrome HELLP devono essere ospedalizzate ed osservate con controllo semi-intensivo.

Il trattamento iniziale prevede:

1. Trasferimento in un Centro di II livello
2. Profilassi con Magnesio Solfato per prevenzione delle convulsioni (ogni epoca gestazionale) e per neuroprotezione fetale (24 – 32 settimane)
3. Anti-ipertensivi (vedi capitolo Preeclampsia)
4. Prelievo di laboratorio almeno ogni 12 ore: Emocromo con conta piastrinica, enzimi epatici (AST/ALT), LDH, bilirubina sierica, creatinina, glicemia, aptoglobina e striscio di sangue periferico (se disponibili)
5. Diagnosi differenziale con altre microangiopatie trombotiche trombocitopeniche
6. Decisione sul timing e modalità del parto per condizioni materne fetali e epoca gestazionale
7. Monitoraggio del post-partum

Posta diagnosi di sindrome HELLP è necessario procedere alla stabilizzazione delle condizioni materne, pressione arteriosa e coagulazione e la valutazione dello stato fetale, cardiocografia, valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria dei vasi uterini e fetali.

5.3.4 Parto

Il decorso clinico della sindrome HELLP è spesso caratterizzato da un progressivo deterioramento delle condizioni materne e fetali con un rischio ingravescente di morbilità e mortalità, pertanto esiste un generale consenso circa l'espletamento del parto, ad ogni epoca gestazionale, dopo la stabilizzazione delle condizioni materne, nelle seguenti situazioni:

- Complicanze materne severe: disfunzione multiorgano, CID, infarcimento o emorragia epatica, edema polmonare, insufficienza renale, distacco intempestivo di placenta
- Epoca gestazionale $\geq 34+0$ settimane
- cardiocografia, profilo biofisico, Doppler velocimetria non rassicuranti
- Morte fetale in utero

⁴ **NOTE** In caso di taglio cesareo alcuni Autori raccomandano una trasfusione di piastrine fino al raggiungimento di un livello minimo di 50.000/mm³ (5).

La Società Americana di Anestesiologia non ha raccomandato un limite di conteggio piastrine circa la sicurezza per l'esecuzione di un'anestesia periferica (17), tuttavia una revisione della letteratura indica che con un valore minimo di piastrine di 80.000/mm³ sarebbe sicuro per l'esecuzione di un'anestesia periferica e per la rimozione del catetere peridurale.

In epoche gestazionali comprese tra l'epoca di sopravvivenza neonatale e 33+6 settimane è indicata, se possibile la dilazione del parto per 24-48 ore al fine di consentire di completare il ciclo di corticosteroidi per la maturazione fetale (5,16).

Il parto vaginale è preferibile in caso di donne in travaglio di parto o rottura delle membrane, con feto in presentazione cefalica, in ogni epoca gestazionale.

L'induzione del travaglio può essere eseguita in caso di cervice favorevole, in epoche gestazionali > 30-32 settimane.

Il taglio cesareo è da eseguire per indicazioni ostetriche, per epoche gestazionali < 30-32 settimane, in particolar modo se presenti segni di compromissione fetale (IUGR, oligoidramnios, Doppler velocimetria alterata). In considerazione dell'aumentato rischio di ematomi sotto-fasciali, alcuni Autori raccomandano il posizionamento di drenaggi, endoperitoneali e sotto-fasciali per le 48 ore successive al taglio cesareo (5).

Esiste un generale consenso circa la non necessità di trasfusione profilattica di piastrine per valori > 50.000/mm³, in assenza di sanguinamento clinici o disfunzione piastrinica. Una trasfusione di piastrine è indicata per valori < 20.000/mm³ per evitare eccessivo sanguinamento in caso di parto vaginale. ⁴

NOTA

5.3.5 Management di attesa

Nei casi di sindrome HELLP con complicazioni materne e/o fetali esiste un generale consenso circa l'espletamento del parto ad ogni epoca gestazionale. Non esiste, invece, un ampio consenso sulla gestione della sindrome prima delle 32 settimane in presenza di condizioni materne stabili e con parametri clinici moderatamente anomali. In questi casi, alcuni Autori hanno proposto una condotta attendistica che vede l'utilizzo di: riposo a letto, anti-ipertensivi, somministrazione di magnesio solfato a permanenza, agenti antitrombotici (aspirina a basse dosi, dipiridamolo), plasma expanders (cristalloidi, albumina, plasma fresco congelato) e steroidi (prednisone, betametasone) (18-19). ⁵ **NOTE**

⁵ **NOTE**). I risultati di questi studi indicano, al momento, che una management attendistico della sindrome HELLP è possibile in gruppi selezionati di pazienti < 32 settimane e che, a fronte di un prolungamento della gravidanza, l'outcome perinatale non risulta diverso da quello di casi di comparabile età gestazionale in cui il parto è stato espletato in 48 ore, inoltre non è significativamente aumentato il tempo di latenza dal parto. Le evidenze disponibili indicano che l'uso di corticosteroidi per l'induzione della maturazione fetale migliora l'outcome

Allo stato attuale una review della Cochrane (23) conclude che non esistono evidenze circa il miglioramento dell'outcome materno-fetale con l'uso di corticosteroidi e che l'unico vantaggio clinicamente dimostrabile è l'incremento della conta piastrinica.

5.3.5 Management del post-partum

Dopo il parto le pazienti con sindrome HELLP devono essere trasferite in un centro di secondo livello e monitorate per i parametri vitali, l'infusione e l'output di liquidi ed i parametri di laboratorio per almeno 48 ore, tuttavia nei casi di gravi complicanze renali, coagulative o emorragiche, il post-partum può coincidere con un ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche. Queste pazienti sono a rischio di sviluppare edema polmonare da trasfusione di sangue ed emoderivati o da incongrua infusione di liquidi in presenza di funzionalità renale compromessa, inoltre il rischio di necrosi tubulare acuta e di necessità di dialisi è elevato (24) per cui queste pazienti possono necessitare di monitoraggio e trattamento intensivo per diversi giorni. ⁶ NOTE

I criteri di ammissione all'unità di cure "intensive", sono la comparsa di sepsi, edema polmonare, ipertensione arteriosa non responsiva ai farmaci, anuria o insufficienza renale, episodi convulsivi ripetuti, perdita ematica massiva con CID, disfunzione neurologiche che richiedano una assistenza ventilatoria (emorragia cerebrale, edema cerebrale), patologie addominali critiche (Acute fatty

perinatale in donne con sindrome HELLP prima delle 34 settimane (20). L'uso di Desametasone ad alte dosi (10 mg e.v. ogni 6-12 ore per 2 dosi, seguite da 5-6 mg ogni 6-12 ore per 2 addizionali dosi) si è dimostrato efficace nel miglioramento dei parametri clinici nel periodo pre- e post-partum (21). Non esistono tuttavia evidenze che l'uso di cortisonici ad alte dosi porti miglioramenti in termini di mortalità e morbilità materno-fetale (22).

⁶ NOTE Citando il documento di Integrazione ed Indirizzamento Relativo alla Raccomandazione per la Prevenzione della Morte materna Correlata al Travaglio e/o Parto, del Ministero della Salute (24), si raccomanda di indirizzare al più presto le pazienti affette da preeclampsia severa / HELLP a un centro specialistico con competenze multidisciplinari (ostetriche, anestesio-logiche, neonatologiche) in cui si instaurerà un monitoraggio materno e fetale "semi-intensivo" e un trattamento finalizzato alla stabilizzazione delle condizioni dell'assistita. Poiché una evoluzione peggiorativa del quadro patologico si può verificare nel post-partum (con una maggior frequenza durante le prime 48 ore da questo) è auspicabile che tale monitoraggio intensivo venga mantenuto anche in tale periodo.

liver; rottura epatica o rottura di aneurisma arterioso; emorragia surrenalica). ⁷ NOTE

5.3.6 Counseling e ricorrenza

Le donne affette da sindrome HELLP hanno un aumentato rischio di sviluppare tutte le forme di preeclampsia in una gravidanza successiva, in generale tale rischio si assesta sul 20%, essendo tuttavia più elevato quando si trattava di una sindrome HELLP del secondo trimestre. Una metanalisi su 512 donne con sindrome HELLP ha riportato un tasso di ricorrenza nella gravidanza successiva del 7% (26), mentre del 18% di preeclampsia e del 18% di ipertensione gestazionale. Studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra preeclampsia/sindrome HELLP e sviluppo futuro di patologie cardiovascolari. Una metanalisi ha preso in oggetto le donne con una precedente storia di preeclampsia severa/sindrome HELLP indicando un rischio doppio di cardiopatia, accidenti cerebrovascolari e patologia arteriosa periferica precoce (27). ⁸ NOTE

5.4 Sindrome emolitico-uremica associata alla gravidanza (HUS)

5.4.1. La **sindrome emolitico-uremica (HUS)** è caratterizzata dalla triade i) anemia emolitica microangiopatica, ii) trombocitopenia e iii) danno renale acuto.

5.4.2

⁷ NOTE Nelle pazienti con sindrome HELLP vi possono essere maggiori problemi di infusione di liquidi a causa della associata contrazione della volemia e della aumentata permeabilità capillare, fattore di rischio per l'insorgenza di edema polmonare; è suggerito l'uso di colloidi dopo 2.000 mL di iniziale infusione di cristalloidi. Si raccomanda di impiegare come trattamento di prima scelta le soluzioni di cristalloidi e i colloidi non proteici (25); l'albumina al 5% va utilizzata come seconda scelta, quando le soluzioni cristalloidi e i colloidi non proteici siano stati già impiegati a dosaggi massimali, senza avere ottenuto una risposta clinica adeguata, e laddove i colloidi non proteici siano controindicati.

⁸ NOTE Per quanto riguarda le strategie di prevenzione, la supplementazione farmacologica di Calcio (1 gr/die) ha dimostrato di dimezzare il rischio di preeclampsia, riducendo altresì il rischio di parto pretermine e di mortalità/morbilità neonatale, aumentando, d'altro canto, quello di sindrome HELLP (RR 2.67, 95% IC 1.05-6.82)

La sindrome emolitico uremica atipica (aHUS) è caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia e danno d'organo. Il danno renale acuto è quasi sempre presente e l'elevato livello di creatinina sierica è utilizzato come criterio d'ingresso per studi clinici che coinvolgono soggetti con aHUS (28). Da un'ampia coorte di soggetti affetti da aHUS in Francia si evince che l'81% degli adulti presentano con il primo episodio di aHUS la necessità di ricorrere alla dialisi e il 46% progredisce verso una malattia renale in stadio finale (ESRD). A causa della natura infiammatoria dell'aHUS, segni e sintomi aggiuntivi sono spesso presenti, come sintomi neurologici (cefalea, confusione, convulsioni) o gastrointestinali (dolore addominale, diarrea) (29). ⁹

NOTE

L'attivazione del complemento non controllata è ad oggi considerata la causa primaria di aHUS (32). ¹⁰

NOTE

La gravidanza, come altre condizioni che amplificano il complemento, può slatentizzare l'aHUS.

5.4.3 Sindrome emolitico uremica atipica associata alla gravidanza (p-aHUS). In letteratura, p-aHUS spesso insorge nel contesto di complicazioni ostetriche come preeclampsia, distacco di placenta, morte fetale o emorragia postpartum (35). Tuttavia, può insorgere anche dopo parti non complicati. ¹¹

NOTE

⁹ **NOTE** Storicamente la aHUS era definita come associata o no a diarrea (30), ma l'utilità di questa classificazione è limitata in quanto aHUS si può presentare con sintomatologia gastrointestinale come nausea, vomito e diarrea. Tuttavia, la presenza di diarrea è un sintomo importante e può innescare ulteriori valutazioni. Questo è particolarmente vero quando la diarrea è ematica ed è presente concomitante anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia. In tali casi, l'eziologia più probabile è la Shiga tossina prodotta da *Escherichia coli* (*E. coli*) e la condizione è chiamata STEC-HUS (31). La diagnosi può essere confermata dall'immunoassay della Shiga tossina, testato mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR) o mediante colture. Il trattamento primario della STEC-HUS è rappresentato dalle cure di supporto.

¹⁰ **NOTE** Mutazioni dei geni che regolano il sistema del complemento, sono stati riportati in più del 60% dei casi di aHUS (33), ma la patologia può manifestarsi anche in assenza di mutazioni note. Queste possono essere mutazioni con perdita di funzione nei regolatori del complemento o con guadagno di funzione negli attivatori del complemento. Sono stati spesso identificati degli anticorpi inibitori contro i regolatori del complemento.

In un grande registro di 87 soggetti affetti da p-aHUS (36), i livelli di LDH sono generalmente alti in media > 5 volte il valore normale. La prima linea per il trattamento di p-aHUS è il blocco del complemento con eculizumab. (37). ¹² **NOTE**

Corticosteroidi e plasmaferesi hanno minori effetti per p-aHUS e il loro uso può aumentare il rischio materno e il ritardo di cure appropriate.

5.5 Porpora trombotica trombocitopenica

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è un raro disturbo microangiopatico trombotico che è causato da un severo deficit di ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1repeats), il membro 13 una metalloproteinasi che normalmente cliva il fattore di Von Willebrand (VWF) (39).

La gravidanza è un noto trigger della TTP, in parte perchè in gravidanza si osserva una fisiologica riduzione dell'attività dell'ADAMTS 13 e un aumento del VWF.

Se ne distinguono due forme: una forma congenita ed una acquisita, in cui la riduzione di ADAMTS13 è anticorpo—mediata.

L'incidenza stimata di TTP insorta in gravidanza è <1:100.000. (8). Il sospetto di TTP dovrebbe essere elevato nei casi di storia personale o familiare positiva per TTP (40). Per pazienti che presentano emolisi e trombocitopenia profonda nella seconda parte della gravidanza e nel post-partum, il livello di

Secondo recenti evidenze esisterebbe una correlazione tra tipo di mutazione e prognosi della patologia. (34).

¹¹ **NOTE** Uno studio retrospettivo francese ha riportato che in una coorte di 100 donne adulte con aHUS, circa il 20% dei casi era associato alla gravidanza. Di tutte le p-aHUS, il 70-80% dei casi si era manifestato nel periodo del postparto.

A causa delle caratteristiche sovrapposte con la sindrome HELLP, la diagnosi differenziale può essere complicata; p-aHUS dovrebbe essere considerata in pazienti con anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia se: insorgenza > 48-72 ore nel postpartum; con storia familiare o personale di HUS. Per pazienti oltre le 20 settimane e prima delle 48 ore nel postpartum, la diagnosi può essere molto difficile.

¹² **NOTE** Eculizumab è stato approvato dal FDA come trattamento per aHUS nel 2011, ed ha notevolmente migliorato la prognosi della malattia a lungo termine. A causa della diagnosi ritardata, corticosteroidi e plasmaferesi sono spesso tentati come agenti di prima linea (38).

attività (ridotta produzione o effetto degli inibitori) di ADAMTS13 dovrebbe essere valutato per escludere la TTP. Una **diagnosi differenziale** precoce è critica, al fine di evitare trattamenti inadeguati; un'infusione di piastrine, ad esempio, può talvolta esacerbare una TTP. In questi casi, invece, il trattamento primario è il plasma exchange che rimuove gli inibitori di ADAMTS13 dalla circolazione (41). ¹³ **NOTE**

Questo trattamento si è, invece, dimostrato poco efficace nelle microangiopatie non associate a deficit di ADAMTS 13.

5.6 Diagnosi Differenziale

L'HELLP, l'p-aHUS e la TTP sono tre condizioni che vanno adeguatamente e tempestivamente distinte perché richiedono management differenti.

Le tabelle 1 e 2 riportano in modo sintetico la diagnosi differenziale clinica e di laboratorio.

La diagnosi differenziale tra queste patologie richiede un'attenta valutazione clinica ma in particolar modo una valutazione dei parametri di laboratorio. (42) Qui di seguito alcune note esplicative dei principali indici differenziali

5.6.1 Emolisi

L'emolisi è il parametro maggiormente studiato nelle microangiopatie trombotiche (43,44).

- Concentrazioni di emoglobina molto basse sono tipiche nella aHUS, possono essere invece normale (>11 gr/dl) con HELLP a causa dell'emoconcentrazione
- Valori di LDH > 1000 U/L sono comuni in aHUS, mentre sono meno frequenti nella sindrome HELLP
- Fattori che possono essere a favore della diagnosi di aHUS includono una storia personale o familiare di aHUS, alto rapporto

LDH/AST (> 10:1) o ridotta emoglobina (< 8 gr/dl). Un alto rapporto LDH/AST suggerisce che l'emolisi dei globuli rossi è sproporzionata all'infiammazione epatica. Se LDH è elevato, gli altri test dovrebbero essere utilizzati per confermare l'anemia emolitica microangiopatica, incluso lo striscio di sangue periferico, l'aptoglobina e/o il test di Coombs diretto.

5.6.2 Enzimi epatici

Per definizione, AST ed ALT sono sempre elevate nella sindrome HELLP. L'elevazione > 2 volte i valori normali sono anche caratteristici di una Preeclampsia complicata (45). Mentre aHUS non è classicamente associato con l'aumento degli enzimi epatici, numerosi reports su p-aHUS hanno descritto un aumento di AST ed ALT simile alla HELLP (46). Perciò, l'aumento di AST o ALT non dovrebbe determinare un orientamento diagnostico verso aHUS o TTP.

5.6.3 Conta piastrinica

La riduzione della conta piastrinica è comune nella HELLP, TTP e aHUS. Una profonda trombocitopenia < 30.000/mm³ (47) dovrebbe aumentare il sospetto per TTP. Dal momento che il test per l'attività ADAMTS13 (scarsa produzione o inibizione è spesso limitato dai tempi di consegna, si raccomanda di procedere con la determinazione dell'assetto per ADAMTS13 per TTP quando la conta piastrinica è < 70.000/mm³. Tali valori piastrinici anormali in assenza di altra eziologia come nella porpora trombocitopenica idiopatica e non possono essere spiegati dalla trombocitopenia gestazionale.

In pazienti con anemia emolitica e ridotta conta piastrinica, ma normale attività di ADAMTS13, la diagnosi differenziale rimane HELLP e aHUS. La conta piastrinica non è sufficiente a distinguere tra

¹³ **NOTE** Raramente, la TTP congenita (sindrome di Upshaw-Schulman) sorge dalla mutazione del gene ADAMTS13 (42). La deficienza di ADAMTS13 porta all'accumulo di multimeri del VWF, risultanti nell'aggregazione piastrinica e nella trombosi microvascolare. L'attività ridotta di ADAMTS13 (<10%), nel caso di un'inspiegabile anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia, è considerato diagnostico di TTP (42).

Anche se in precedenza è stata descritta una tipica pentade di sintomi suggestivi di TTP (febbre, anemia emolitica, trombocitopenia, insufficienza renale e manifestazioni neurologiche), studi più recenti riportano che questa pentade è presente soltanto in una piccola percentuale di casi (5-40%). In generale, la TTP presenta, più frequentemente delle altre

microangiopatie trombotiche, un coinvolgimento neurologico, ma elevati livelli di troponina o alterata insufficienza renale possono essere comunque presenti. Il danno renale acuto, specialmente con elevazione della creatinina sierica (>2 volte il valore normale), è, tuttavia, più suggestivo di sindrome emolitica uremica atipica. Nei casi di TMA con un equivoco quadro clinico, l'assetto del livello di attività di ADAMTS13 è critico per porre diagnosi differenziale.

Rispetto all'HELLP, tende ad avere un esordio più precoce e può manifestarsi più frequentemente nel II trimestre.

In generale, all'esordio la conta piastrinica oscilla tra 20000 e 50000/mm³.

queste patologie e dovrebbero essere valutati gli altri parametri.

5.6.4 Creatinina sierica

Un marcato aumento della creatinina sierica (> 2 volte i valori normali) dovrebbe indirizzare le valutazioni per aHUS. Così pure l'aumento persistente della creatinina sierica > 1.1 mg/dl per > 72 ore nel postpartum dovrebbe indirizzare la valutazione all' aHUS.

Questi valori e questi andamenti non sono frequenti in pazienti affette da HELLP. (48)

5.7 Postpartum

L'espletamento del parto è il trattamento definitivo per sindrome HELLP (48). In molti casi, un miglioramento dei segni clinici avviene entro 48-72 ore dal parto. Un prolungamento delle anomalie agli

esami di laboratorio potrebbe persistere in pazienti con complicazioni ostetriche come distacco di placenta, emorragia postpartum o sepsi (49,50). Anche in assenza di complicanze al parto, la persistenza di anomalie agli esami maggiore di 72 ore dopo il parto dovrebbe indirizzare il sospetto verso la p-aHUS. Quando persistono emolisi e danno renale, o un peggioramento dopo il parto senza altra spiegazione, la diagnosi è probabilmente p-aHUS. Un rapido e drammatico incremento di creatinina sierica, spesso > 3-4 mg/dl, è caratteristico per p-aHUS e in questi casi il blocco del complemento dovrebbe essere accelerato (51). In un quadro di normale attività di ADAMTS13, il plasma exchange non dovrebbe essere considerato come trattamento di prima linea.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI LABORATORIO

	HELLP	TTP	HUS
Emolisi	+ a +++	+++	++ a +++
Schistociti	+ a ++	+++	++ a +++
↑ LDH	++ a +++	+++	++ a +++
↑ enzimi epatici	++ a +++	0a+	0 a+
Fattore V	N o ↓	N	N
↑ Bilirubina totale	+	+ a ++	+ a ++
Proteinuria	+++	+ a ++	+ a ++
Insufficienza renale	0 a ++	0 a ++	++ a +++
CID	+ a ++	0	0
Ipoglicemia	0 a +	0	0
Attività ADAMTS 13	≥ 5%	<5%	≥5%
Febbre	0	++	0
Danno neurologico	+ a ++	+++	0 a +
Ipertensione	++ to +++	0	0 to +
Organo coinvolto	Fegato	Encefalo	Rene
Periodo d'insorgenza Più tipico	Secondo (più raramente) - Terzo trimestre (69%) o postpartum (31%)	Secondo o terzo trimestre	Postpartum

Modificato da Sarno L, Stefanovic V., Maruotti G, Zullo F, Martinelli P. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: the obstetrical and neonatal perspective. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2019; 237: 7-12

BIBLIOGRAFIA

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67
- Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:887-891
- Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 2004; 31:807-33
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-1006
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981-991
- Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822:1960
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *AJOG* 1993; 169:1000-1006
- Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Perinatol* 2004; 31:835-852
- Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:838-845
- van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:57-70
- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:914-934
- Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options - a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:106-112
- Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59:113-118
- Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:838-845
- Singhal N, Amin HJ, Pollard JK, Tough SC, Johnston DW, Clark DJ, Sauve R. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: perinatal and neurodevelopmental neonatal outcomes for infants weighing less than 1250 g. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:121-126
- Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 123:618
- Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2016; 124:270-300
- Van Pampus MG, Wolf H, Ilse A, Treffers PE. Maternal outcome following temporizing management of the (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 211-20
- Heyborne KD, Burke MS, Porreca RP. Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *J Reprod Med* 1990; 35: 53-7
- O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:475-9
- Martin JN Jr, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1011-7
- Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 141-8
- Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9)
- Ministero della Salute Dipartimento Della Qualità Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria, Dei Livelli Di Assistenza E Dei Principi Etici Di Sistema Ufficio III Documento Di Integrazione Ed Indirizzo Relativo Alla Raccomandazione Per La Prevenzione Della Morte Materna Correlata Al Travaglio e/o Parto. 2006
- Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007
- van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:624.e1
- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156:918-930
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a singlearm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:84-93
- Jamme M, Raimbourg Q, Chauveau D, et al. Predictive features of chronic kidney disease in atypical haemolytic uremic syndrome. *PLoS One* 12 (2017) e0177894
- Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175:465-473
- James N, George AC. Acquired TTP: Clinical Manifestations and Diagnosis, in: L.L. Leung (Ed.), *UpToDate*, Waltham, MA, 2017 (Accessed on November 22, 2017)
- Zipfel PF, Skerka C. Complement dysfunction in hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:548-555
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2016; 368:2169-2181
- Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol.* 2010 May; 21(5):859-67
- Saad AF, Roman J, Wyble A, Pacheco AL. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome. *AJP Rep.* 2016; 6:e125-e128
- Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol* 2017; 30:347-362
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a singlearm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:84-93
- Gately R, San A, Kurtkoti J, Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrol. (Carlton, Vic)* 22 (Suppl 1) (2017) 32-35
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Lammle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89:3097-3103
- Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* 2008; 93:232-239
- Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 50:413-417
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic

- purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017; 15:312–322
43. Martin Jr JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *AJOG* 1999; 180:1373–1384
 44. George J. Approach to the patient with suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). UpToDate, Leung LLK (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 02, 2017)
 45. American College of Obstetricians Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy, Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 122 (2013) 1122–1131
 46. Mwita JC, Vento S, Benti T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Haemolytic Uremic Syndrome and pregnancy. *Pan Afr Med J* 2014; 17:255
 47. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4:e157–e164
 48. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166:117–123
 49. Gedik E, Yucel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hyperten Pregnancy* 2017; 36:21–29
 50. Pourrat O. Postpartum high fever and imitators of HELLP syndrome. *Am J Emerg Med* 2016; 34:2237
 51. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2169–2181

Sezione 7

ECLAMPSIA E ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLAPREECLAMPSIA

Massimo Lovotti

1.0 INTRODUZIONE

Il sistema nervoso centrale è uno degli organi bersaglio del processo preeclamptico. Grazie a studi sperimentali (22) si è scoperto che la perdita dei fenomeni di adattamento del circolo cerebrale alla condizione di ipertensione e le modificazioni delle proprietà protettive della barriera ematoencefalica (50) possono favorire lo sviluppo di uno stato di edema del tessuto cerebrale, più frequentemente localizzato nelle regioni parietali ed occipitali posteriori (42). Questa condizione insieme all'aumentata eccitabilità neuronale secondaria alla attivazione infiammatoria della microglia (49) potrebbe ben spiegare tutta la gamma dei sintomi neurologici della preeclampsia, vale a dire la cefalea, i disturbi visivi, la cecità transitoria, le convulsioni, fino alla grave complicanza delle emorragie cerebrali.

1.1 Definizione di eclampsia

In base ad una recente revisione delle definizioni di alcune gravi patologie ostetriche (51) col termine di "eclampsia" si intende la comparsa di uno o più episodi convulsivi, che non abbiano altre conosciute origini (es.epilessia), in una gravida, o puerpera entro 14 giorni dal parto, che presenti anche solo uno dei segni e sintomi della preeclampsia (52). Talvolta le convulsioni non vengono testimoniate, e la paziente viene trovata in uno stato di incoscienza (stato post-critico): anche in questo caso si deve sospettare l'avvenuta crisi eclamptica.

1.frequenza della eclampsia

L'incidenza della eclampsia viene valutata in numero di casi ogni 10.000 parti: in Europa oscilla tra 2,4 e 6,2 / 10.000 parti, vale a dire circa 1 caso ogni 2000/3000 nascite (3,21,33). L'incidenza è maggiore

nei paesi in via di sviluppo, dove ha una frequenza 16-18 volte superiore, cioè 1-2 attacchi eclamptici ogni 100 parti (24). Questi dati supportano il concetto che l'incidenza della eclampsia sia un sensibile indicatore della qualità della assistenza alle nascite del sistema sanitario di una nazione (21). Rispetto ai vari momenti della gravidanza, l'eclampsia si può manifestare sia prima del parto (45% dei casi) che in travaglio (19%) o dopo il parto (36%) (25) Il 90% dei casi in gravidanza avviene dopo la 28a settimana; l'1% circa dei casi avviene prima della 20a settimana ed è associato alla presenza di una patologia del trofoblasto (mola) (4) Lo studio di sorveglianza nazionale inglese del 2005 ha dimostrato come le forme antepartum siano prevalenti prima della 37^a settimana, mentre le forme intrapartum e postpartum risultino più rappresentate nel periodo del termine della gestazione (25).

1.3 altre cause di convulsioni in gravidanza. La diagnosi differenziale si pone con le manifestazioni delle diverse forme di epilessia, con altre patologie cerebrovascolari (7,23) quali le emorragie, le ischemie o le trombosi; cause meno comuni di convulsione sono i tumori cerebrali (primitivi o secondari), le malattie metaboliche che portano ipoglicemia o iponatremia, le infezioni o setticemie, l'abuso di sostanze tossiche (36).

2.0 RACCOMANDAZIONI

2.1 prevenzione e previsione dell'attacco eclamptico

L'eclampsia può essere prevenuta attraverso un modello articolato di azioni curative (24) quali:

- a) individuare precocemente le forme di ipertensione,
- b) protocolli di gestione clinica e farmacologica della ipertensione,
- c) uso adeguato della profilassi con solfato di magnesio (12). ¹⁴NOTA

La crisi convulsiva in genere non è prevedibile, anche se alcuni sintomi (cefalea, disturbi visivi di ogni genere, stato di agitazione psico-motoria, clonie/iperclonie, epigastralgia) sono detti di "**segni di eclampsia imminente**". (18, 20, 33). ¹⁵NOTA

¹⁴ **NOTA** Questo spiega perché, negli anni, l'incidenza della eclampsia nei paesi sviluppati si sia progressivamente ridotta (34), e come questa riduzione si sia molto accentuata (25,35), negli anni successivi alla pubblicazione dello studio clinico randomizzato in doppio cieco detto "Magpie Trial" sull'utilità

del trattamento profilattico con magnesio solfato (12) delle forme di preeclampsia severa.)

¹⁵ **NOTA**. L'eclampsia risulterebbe prevedibile solo in un 15-20% dei casi (8,9); spesso è la stessa eclampsia ad essere l'esordio della preeclampsia (fino al 60% nelle casistiche delle

2.2 Gestione della crisi convulsiva

- Chiamare altre persone in aiuto, se possibile personale esperto (ostetrici, ostetriche, anestesisti) che conosca i protocolli di azione in questa situazione di emergenza

- Intervenire da subito con una apposita scatola di trasporto ("eclampsia box") che andrebbe tenuta in reparto e periodicamente revisionata.

- Durante la fase convulsiva altro non si deve fare che proteggere e contenere la persona che ne è colpita, per evitare che si ferisca da sola nello stato tonico-clonico. La prima crisi per fortuna è quasi sempre di breve durata (60-75 secondi) e passa da sola senza necessità di terapia farmacologica (36) ¹⁶

NOTA

- regole dell'ABC dell'arianimazione:

"A" (Airway)

- Posizionare la donna su piano rigido (va bene in terra) e, se gravida, in decubito laterale sinistro o dislocando con la mano l'utero verso sinistra. Questa posizione allevia la compressione aorto-cavale, significativa dalla 20^a settimana in poi (37), e consente di
- esercitare efficaci compressioni toraciche in caso sia necessario procedere ad una rianimazione primaria.
- Cercare di stabilire e in caso di mantenere la pervietà delle vie aeree (dispositivo di Guedel) (non tentare queste manovre durante la fase clonica)
- Liberare le vie aeree da ogni tipo di ostruzioni (secrezioni, vomito..)

"B" (Breathing)

- Liberate le vie aeree, controllare la ripresa della respirazione: l'attacco eclamptico avviene in apnea e spesso l'apnea prosegue nella fase post-crisi
- Nel caso di assenza di ripresa del respiro spontaneo, iniziare la procedura di

rianimazione primaria (CRP) e chiamare in aiuto il team dell'arresto cardiaco (37)

- L'arresto cardiorespiratorio è una complicanza rara della crisi eclamptica: più di frequente la donna riprende spontaneamente la respirazione e non necessita di altre manovre rianimatorie invasive

"C" (Circulation)

- Controllare la pressione e le caratteristiche del polso
- Assicurare quanto prima almeno un accesso venoso (meglio due) per prelievo per esami ed inizio del trattamento medico: è sempre importante tenere presente che l'eclampsia è una emergenza medica (e non chirurgica)

2.3 trattamenti terminato l'evento acuto

L'obiettivo principale dell'assistenza dopo l'evento convulsivo è quello di stabilizzare le condizioni della gestante (2) mediante le seguenti due azioni:

- Prevenire la ricorrenza delle convulsioni con la somministrazione di magnesio solfato (**Grado A di evidenza**) (2,11,15). (vedi box e in Appendice "schema di trattamento del magnesio")
- Ridurre i valori della pressione arteriosa quando questi siano superiori o uguali a 160 mmHg di sistolica e a 110 mmHg di diastolica (vedi Box) (27)

¹⁷ NOTA

3. Se le convulsioni fossero continue o ricorrenti: ripetere in prima battuta un bolo di MgSO₄ ev (2g < 70 kg; 4g > 70 Kg), come per la dose di carico, in 5-10 minuti. Se non efficace: Diazepam 10 ml ev e in caso di stato di male epilettico coinvolgere l'anestesista per tiopentone 50 mg ev e per gestione intensiva (intubare)

2.4 gestione della gravidanza dopo un attacco eclamptico

Controllo delle condizioni fetali. Se l'eclampsia è avvenuta durante la gravidanza, una volta cessate

eclampsie) (9), in gravide che fino a quel momento non avevano manifestato alcun segno o sintomo di malattia.

¹⁶ **NOTA** È stato segnalato (29) come la crisi eclamptica possa essere per sé causa diretta di morte materna per arresto cardiorespiratorio. Per questo motivo non bisogna mai lasciare da sola la gravida/puerpera con le convulsioni: se si è stati testimoni della crisi convulsiva, bisogna infatti subito attivarsi per essere pronti a prestare una eventuale adeguata assistenza rianimatoria.

¹⁷ **NOTA** Le linee Guida del NICE sulla ipertensione in gravidanza (26) sostengono che, pur non esistendo trial clinici randomizzati sulla necessità di trattamento delle forme gravi di ipertensione, c'è però consenso diffuso sulla necessità di ridurre i valori di pressione, anche se nessun particolare

farmaco antiipertensivo si è dimostrato migliore di un altro. C'è consenso sull'uso di atenololo (orale e endovenosa), nifedipina (orale) e idralazina (endovenosa); tra questi l'atenololo è l'unico farmaco che sia stato registrato per l'uso in gravidanza.

Una metanalisi (30) ha segnalato l'associazione tra la terapia con idralazina e alcuni esiti negativi materno-fetali, legati ad un suo poco controllabile ed eccessivo effetto ipotensivo (27). Gli studi clinici su cui si basano queste osservazioni non consideravano le possibili diverse condizioni emodinamiche materne e quindi la necessità di utilizzare in modo diverso i vasodilatatori periferici (calcio-antagonisti, idralazina) da farmaci ad effetto inotropo negativo (atenololo).

le convulsioni, e messe in atto le misure di stabilizzazione materna, solo a questo punto si devono controllare le condizioni fetali mediante la cardiocografia.¹⁸ **NOTA**

Monitoraggio materno. È importante proseguire l'osservazione per almeno 24-48 ore di queste pazienti secondo una modalità di sorveglianza di tipo semintensivo, che richiede il controllo e la registrazione su apposita scheda di monitoraggio, di alcuni parametri materni quali: la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, la presenza dei riflessi rotulei, la frequenza degli atti respiratori e la saturimetria periferica, il bilancio orario tra liquidi infusi e diuresi. È utile aumentare la concentrazione di ossigeno (ossigeno in maschera ad alto flusso) per rispondere alla aumentata richiesta (mantenere ossimetria periferica percutanea > 95%). È molto importante infine un attento controllo della quantità totale di liquidi infusi, non superiore a 75-80 ml/ora, e della diuresi oraria.

Timing del Parto. Procedere sempre all'espletamento del parto, a stabilizzazione materna, anche con un apparente totale miglioramento delle condizioni materne e fetali, a qualunque epoca gestazionale si sia manifestata l'eclampsia.

Modalità del parto. Non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza (1, 2) nemmeno con segnali di sofferenza fetale (28), non prima di aver stabilizzato le condizioni emodinamiche materne, vale a dire di aver instaurato la profilassi con MgSO₄ e di aver controllato farmacologicamente l'ipertensione, pena il rischio di favorire emorragie cerebrali (28-29). È consigliato il parto cesareo quando permane uno stato di incoscienza, quando si manifesta uno stato di agitazione psicomotoria che non consente collaborazione, quando compaiono segnali di complicanze (es. metrorragia), quando il parto per via vaginale sia prevedibile in tempi troppo lunghi, quando persistano segni di sofferenza fetale, e in caso di chiare indicazioni ostetriche che controindichino il parto naturale (31).

Una volta stabilizzata la madre, il parto per via vaginale è consentito se c'è travaglio in atto, se c'è stata una piena ripresa di coscienza o se residuano solo **minime** alterazioni neurologiche

(stordimento), e se non sono comparse altre complicazioni.

Nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine PGE₂ e di ossitocina per gestire il parto.

L'anestesia spinale e l'analgesia peridurale sono consigliate come per tutte le preeclampsie(17).

(grado A di evidenza)

Complicanze Le gravidanze con eclampsia possono essere complicate (35) da distacco di placenta (2,2 OR), necessità di ventilazione assistita (102,3 RR), RDS dell'adulto (36,2 RR), insufficienza renale acuta (20,9 RR), shock ostetrico (10,2 RR) arresto cardiaco (6,3 RR), emorragia (2,9 RR), morte materna (26,8 RR), mortalità fetale (2,4 RR) e neonatale (2,9 RR).

2.5 indagini ed esami consigliati

È necessario monitorare frequentemente (in relazione alle condizioni cliniche) i seguenti esami: l'emoglobinemia e/o l'ematocrito e le piastrine, gli indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH e bilirubina T/D) e di funzionalità renale (creatininemia, uricemia). Le indagini della coagulazione sono indicate solo in caso di sindrome HELLP o con segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Utile eseguire un RX del torace in caso di segni persistenti di alterata saturazione d'ossigeno sia per escludere una polmonite "abingestis", che per identificare stati di edema-pre-edema polmonare o versamenti pleurici o pericardici.

La RMN, in particolare con la tecnica T2-weighted (10), è un importante mezzo diagnostico, in quanto consente, diversamente dalla TAC (16), di identificare lo stato di edema cerebrale tipico della eclampsia e di escludere altre cause di convulsione.

3.0 ALTRE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA PREECLAMPSIA

La Cefalea

La cefalea è il primo segno del coinvolgimento dell'encefalo nel processo preeclamptico. Gli studi eseguiti grazie alla tecnica del Doppler transcranico, hanno dimostrato come ci sia una correlazione fra la cefalea e l'aumento della pressione di perfusione cerebrale (38,39).

¹⁸ **NOTA** L'ipossia materna che si instaura durante la convulsione, può causare alterazioni della frequenza cardiaca fetale oltre che del tono uterino. Dopo l'attacco eclamptico è relativamente frequente riscontrare bradicardia fetale, decelerazioni tardive, riduzione della variabilità e tachicardia

compensatoria, alterazioni che si risolvono in genere entro 10-15 minuti dalla fine dell'attacco, grazie alla progressiva correzione della ipossiemia materna (53).

L'alterazione dei meccanismi neuro regolatori dei vasi cerebrali e la relativa formazione dell'edema cerebrale potrebbero essere alla base della genesi della cefalea.

La cefalea è uno dei segni definiti di "eclampsia imminente"; è infatti il segno più frequentemente riscontrato prima degli attacchi eclamptici, con una percentuale intorno all' 85% dei casi (20,40).

Inoltre è indipendente sia dal livello di ipertensione (stessa percentuale con rilievi di ipertensione grave o con ipertensione moderata) che dal momento di insorgenza (ante-,intra- o postpartum)(40)

Per questi motivi, quando si manifesta, diventa una indicazione assoluta alla profilassi con solfato di magnesio.

La cefalea (2,26) , persistente nonostante la terapia con magnesio o resistente ai comuni analgesici, è una indicazione all'espletamento del parto e alla cessazione della gestione di attesa delle forme di preeclampsia precoce grave (41)

I Disturbi Visivi

I disturbi visivi precedono nel 45% dei casi un attacco eclamptico (40). Gli studi sperimentali (42), confermati dalle immagini della RMN(13), hanno chiarito che la formazione dell'edema cerebrale non avviene in modo uniforme, ma interessa prevalentemente le regioni posteriori occipitali. Sono queste le aree della percezione visiva, il cui coinvolgimento è probabilmente alla base dei

classici disturbi quali la **visione** annebbiata, i lampi di luce, la visione sdoppiata, la riduzione del campo visivo.¹⁹ **NOTA**

L'emorragia Cerebrale (Stroke)

Per stroke si intende la perdita improvvisa della funzione cerebrale, che si mantiene per almeno 24 ore, e che apparentemente non abbia altre cause che quelle di origine vascolare (23). Esistono diversi **sottotipi** di **stroke**: da ischemia arteriosa (vasospasmo o ostruzione), da trombosi venosa dei seni cerebrali, da emorragia intraparenchimale (malformazioni artero-venose o MAV), da emorragia sub aracnoidea (23).

Appena sospettata la presenza di una emorragia cerebrale, vanno applicati rapidamente i mezzi diagnostici (RMN/TAC) e le consulenze specialistiche (neurologo, neurochirurgo, neuro-rianimatore).

La gestione della gravidanza sarà subordinata e integrata con la gestione della patologia neurologica.

Il maggior ruolo degli ostetrici sta nella possibilità di attuare mezzi di prevenzione per questa complicanza.

La principale azione preventiva consiste nel raggiungere un controllo ottimale dei valori di ipertensione, in particolare dell'ipertensione sistolica (27). ²⁰ **NOTA**

¹⁹ **NOTA** In un 1-15% delle eclampsie è stata descritta la perdita completa della vista in uno o entrambi gli occhi(14). Questa condizione, nota come **amaurosi o cecità corticale**, è in genere transitoria e viene recuperata con la risoluzione dell'edema cerebrale in un tempo variabile da 2 ore a 21 giorni (14). La diagnosi differenziale si pone con il distacco di retina da causa ipertensiva.

I trattamenti di questi disturbi non sono diretti; è indicata la profilassi con magnesio solfato e la riduzione ed il controllo della pressione arteriosa. La presenza dei disturbi visivi fa classificare la forma di preeclampsia come grave, con tutte le conseguenze sulla sua gestione clinica (41).

²⁰ **NOTA** L'incidenza dello stroke in gravidanza è 3 volte superiore (34,2 per 100.000 parti) rispetto alla sua incidenza nella stessa fascia di età di donne non gravide (10,7 per 100.000 donne di età fra 15 e 44 anni): la metà di queste emorragie cerebrali avviene dopo il parto (43).

In gravidanza lo stroke è nel 27% dei casi per ischemia, nel 25% per emorragie, nel 2% per trombosi venosa e nel 46% dei casi per eventi cerebrovascolari legati alla gravidanza, e tra questi la patologia preeclamptica è prevalente(43). Infatti in gravide con eclampsia, al momento della crisi o poco dopo, può comparire una emorragia cerebrale massiva che porta la donna a rapida morte(44). Ci sono altresì quadri di emorragia intracranica non letali.

L'emorragia è più comune nelle donne più **attempate** e colpite da ipertensione cronica, verosimilmente a causa del danneggiamento prolungato delle pareti dei vasi cerebrali (44). In altri casi invece è il processo di edema e infarcimento cerebrale che può evolvere in un quadro emorragico(45); queste forme sarebbero più frequenti in donne giovani e che associano l'eclampsia alla HELLP Syndrome (44). Più rare invece, nelle donne con preeclampsia, le emorragie dovute a rottura di aneurismi, a malformazioni artero-venose, o le emorragie subaracnoidee, queste ultime con la prognosi migliore (46)

Infatti in una casistica di 28 donne con grave preeclampsia colpite da stroke, tutte tranne una avevano avuto, poco prima dello stroke, valori di pressione sistolica superiori/uguali a 160mmHg, mentre solo il 13% presentava valori di ipertensione diastolica superiori a 110 mmHg. Inoltre in due report sulla mortalità materna in Gran Bretagna (28,29) è stato molto enfatizzato come l'emorragia intracranica sia stata la singola causa più comune di morte materna e come un inefficace controllo della pressione fosse il più frequente fattore sfavorevole associato (sub standard care). Infine recentemente (27) l'American College ha identificato nel valore di 160 mmHg il criterio per definire grave una ipertensione in donne gravide o nel postpartum.

Una seconda importante azione preventiva sta nella attenzione che va posta quando si deve eseguire una anestesia

4.0 Sintesi Delle Raccomandazioni con evidenze di Livello A

Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche valide e consistenti (Livello A):

- La profilassi della preeclampsia con magnesio solfato riduce il rischio di eclampsia (RR 0,52 CI 95%= 0,37-0,64). (12)
- Il farmaco di scelta per il trattamento dell'eclampsia (prevenzione delle ricorrenze) è il solfato di magnesio (RR 0,42 CI 95% = 0,23-0,76) (11)
- L'analgesia peridurale e l'anestesia spinale sono forme sicure ed indicate in caso di eclampsia (17).

Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C di evidenza)

- La cefalea è il sintomo clinico che più frequentemente precede l'attacco eclamptico (segnali di eclampsia imminente) e se persistente identifica una forma grave di preeclampsia (41)
- La miglior prevenzione della grave complicanza della emorragia cerebrale è il trattamento rapido ed efficace dei valori di ipertensione sistolica superiori/uguali a 160mmHg (27,28,29)
- Agli anestesisti prima di una anestesia generale in una donna con una grave forma di preeclampsia, va concesso tutto il tempo necessario per stabilizzare la paziente e per evitare il riflesso ipertensivo della intubazione, anche in presenza di segnali non rassicuranti del benessere fetale (28)

Bibliografia

1. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *ObstetGynecol* 2005; 105: 402-10.
2. ACOG PractiseBulletin No. 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ObstetGynecol* 2001; 98: 159-67.
3. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* 1994; 309: 1395-1400.
4. Sibai BM, Abdella TH, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy. *J Reprod Med* 1982; 27: 706-8.

5. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J ObstetGynecol* 2000; 182: 307-12.
6. Lubarsky SL et al. Late postpartum eclampsia revisited. *ObstetGynecol* 1994; 83: 502-5.
7. Witlin AG, Friedman SA et al. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy: beyond eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 1997; 176: 1139-48.
8. Katz VL, Farmer R, Kuller J. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J ObstetGynecol* 2000; 182: 1389-96.
9. Sibai BM, Abdella TH et al. Eclampsia V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 1986; 154: 581-6.
10. Zeeman GG et al : Cerebral infarction in eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2004; 190: 714-20
11. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
12. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
13. Moseman CP, Shelton S : Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. *ObstetGynecol* 2002; 100: 943-5
14. Cunningham FG et al: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 1995; 172: 1291-8
15. Lopez-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 1992; 166: 4-9.
16. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J ObstetGynecol* 1992; 167: 935-41.
17. Wallace DH, Leveno KJ et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 193.
18. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruption placentae and eclampsia: Analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 1999; 180: 1322-9.
19. Sibai MB. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J ObstetGynecol* 2004; 190: 1520-6.
20. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: A preventable disease? *Am J ObstetGynecol* 2002; 186: 1174-7
21. Zwart JJ, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. *ObstetGynecol* 2008;112;820-7
22. Euser AG, Cipolla MJ Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats *Hypertension* 2007; 49:334-40
23. Petitti DB et al: Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997; 28:280-3
24. Sibai BM, Disparity in the rate of eclampsia and adverse pregnancy outcome from eclampsia *Am J ObstetGynecol* 2011; 118: 976-7
25. Knight M, Eclampsia in United Kingdom 2005 *BJOG* 2007;114:1072-78
26. NICE Clinical Guideline Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy August 2010
27. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with preeclampsia or eclampsia Committee Opinion N. 514 ACOG *ObstetGynecol* 2011;118:1465-8

generale in un grave ipertesa preeclamptica. È infatti ben noto agli anestesisti l'effetto ipertensivo provocato dal laringoscopia al momento della intubazione (48) e la necessità di prevenire farmacologicamente questa risposta negativa. Dovrebbero sempre essere evitate quelle azioni affrettate che potrebbero compromettere la salute materna: infatti anche

nelle situazioni di emergenza dovute a pressanti motivazioni fetali, all'anestesista va concesso tutto il tempo necessario per stabilizzare le condizioni materne prima di procedere alla intubazione e alla esecuzione dell'anestesia generale (28)

28. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer:2003-2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Death in United Kingdom. December 2007
29. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal death to make motherhood safer: 2006-2008 BJOG Vol.118; suppl.1; March 2011
30. Magee LA, Cham C, et al Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis BMJ 2003; 337:955
31. J. Moodley and G.Kalane A Review of the management of Eclampsia : Practical Issue Hypert. In Pregn. 2006; 25: 47-62
32. Al-Safi Z et al. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia ObstetGynecol 2011; 118:1102-7
33. Andersgaard AB et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases Acta ObstetGynecolScand 2006;85:929-36
34. Leitch CR, Cameron AD, Walker JJ The changing pattern of eclampsia over a 60-year period BJOG 1997; 104:917-22
35. Liu S et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. ObstetGynecol 2011; 118:987-94
36. Norwitz ER Eclampsia UpToDate Feb.2008
37. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Green-top Guideline n.56 Maternal Collapse in Pregnancy and Puerperium Jan.2011
38. Belfort MA et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia BJOG 1999;106: 814-21
39. Sherman RW et al.Cerebralhaemodynamics in pregnancy and pre-eclampsia as assessed by transcranial Doppler Ultrasonography. Br J Anaesth 2002; 89: 687-92
40. Cooray SD et al Characterization of Symptoms Immediately Preceding Eclampsia. ObstetGynecol 2011;118:995-9
41. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indication. Am J ObstetGynecol 2007; 196:514.e1-e9
224
42. Cipolla MJ. Cerebrovascular Function in Pregnancy and Eclampsia. Hypertension 2007;50:14-24
43. James AH et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and puerperium ObstetGynecol 2005; 106:509-16
44. Zeeman GG Neurologic Complication of Pre-eclampsia SeminPerinatol 2009; 33: 166-72
45. Salerni A, Wald S, Flanagan M : Relationship among cortical ischemia, infarction and hemorrhage in eclampsia. Neurosurgery 1988; 22:408-10
46. Witlin AG et al. : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy - Beyond eclampsia . Am J ObstetGynecol 1997; 176: 1139-48
47. Martin JN et al. : Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure.ObstetGynecol 2005;105:246-54
48. Allen RW, James MF, Uys PC: Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. Br J Anaesth 1991;66:216-23
49. Johnson AC, Nagle KJ, Tremble SM, Cipolla MJ The Contribution of Normal Pregnancy to Eclampsia. 2015 PLoS ONE 10(7) July 28
50. Johnson AC, Cipolla MJ The Cerebral Circulation During Pregnancy: Adapting to Preserve NormalcyPHYSIOLOGY 2015; 30:139-147
51. Schaap T et al on behalf of INOSS Defining definitions: a Delphi study to develop a core outcome set for conditions of severe maternal morbidity BJOG 2017
52. Brown MA; Magee LA et al Hypertensive Disorders of Pregnancy (ISSHP) Hypertension 2018; 72: 24-43
53. Hart LA; Sibai BM Seizures in pregnancy : Epilepsy, Eclampsia and Stroke Sem.Perinatol. 2013; 37: 207-

Appendice: schema terapia con magnesio solfato

SCHEMA DI TRATTAMENTO CON MAGNESIO SOLFATO

Premessa

Lo schema proposto è quello utilizzato nello studio clinico randomizzato noto come Magpie Trial (12). Per motivi di sicurezza (errori nella preparazione o nella velocità di somministrazione) è vivamente consigliato tenere in reparto ed usare un'unica preparazione di solfato di magnesio (es. 2 grammi in 10 ml di fisiologica).

Preparazione e somministrazione

CARICO INIZIALE: diluire 2 fiale di MgSO₄ (20 ml = 4 gr.) in 80 cc. di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere 20 ml dalla flebo per ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 600 ml/ora (10 minuti circa per completare il carico).

MANTENIMENTO: diluire di nuovo 2 fiale di solfato di magnesio (20ml = 4gr.) in 80 ml di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere dalla flebo 20ml di soluzione allo scopo di ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 25ml / ora (1gr./ora) salvo diverse indicazioni. L'infusione sarà rinnovata ogni 4 ore (durata della flacone nella fase di mantenimento) per il tempo stabilito del trattamento (24 ore oppure 12 ore).

Monitoraggio clinico del trattamento

E' noto il pericolo di un sovradosaggio del magnesio (rischio di paralisi respiratoria e di arresto cardiaco). Per evitare questo rischio è necessaria la seguente sorveglianza (è utile dotarsi di una scheda cartacea di raccolta di questi dati):

- controllare la presenza dei riflessi rotulei (sufficiente un solo arto) ogni ora;
- controllare la diuresi per rilevare tempestivamente una condizione di oliguria (meno di 100 ml in 4 ore). La diuresi può essere raccolta col dispositivo che calcola la diuresi oraria;
- controllare la frequenza degli atti respiratori prima della infusione (stabilire il ritmo di base) e poi ogni ora per rilevare una eventuale riduzione significativa della stessa (< 11 atti al minuto).

In condizioni di normalità **non sono necessarie rilevazioni della concentrazione ematica del magnesio (magnesemia):** non è nemmeno noto quale sia il livello terapeutico efficace del magnesio.

Modifiche allo schema di infusione (comparsa di complicanze)

Assenza dei riflessi rotulei: in questa circostanza è indicato **interrompere immediatamente l'infusione** ed eseguire un dosaggio urgente del magnesio solfato. Riprendere l'infusione di magnesio solo dopo la ricomparsa dei riflessi.

Oliguria: se sono presenti i riflessi dimezzare la dose di infusione (12 ml/ora pari a 0,5 gr/ora) da mantenere fino alla conclusione della fase di oliguria.

Riduzione degli atti respiratori (inferiori a 11 atti al minuto): dovrebbe essere sempre successiva all'assenza dei riflessi. Interrompere comunque l'infusione, inoculare lentamente e.v. in circa 3 minuti 10 cc di calcio gluconato al 10%, mettere O2 in maschera (es: 6 lt/min al 40%), allertare il servizio di anestesia per una eventuale assistenza respiratoria urgente. Sospendere tali procedure alla ricomparsa di una normale frequenza respiratoria e riprendere l'infusione di magnesio alla ricomparsa dei riflessi.

Ematuria: dimezzare la dose di magnesio ed incrementare l'infusione di liquidi associata (circa 75-80 cc/ora di liquidi di supporto) fino alla ricomparsa di urine chiare.

Durata del trattamento

- il trattamento standard derivato dallo studio Magpie va continuato per 24 ore.
- è possibile ripetere il trattamento se compaiono nuove indicazioni.
- se il trattamento precedente è terminato 6-8 ore prima, non si deve ripetere il carico iniziale, ma si ricomincia la somministrazione di MgSO4 secondo lo schema di mantenimento
- nelle somministrazioni dopo parto cesareo, se il trattamento era già in atto prima del parto e se le condizioni materne risultano stabili e sotto controllo, è possibile ridurre la durata del trattamento a 12 ore (proseguire il monitoraggio delle funzioni comunque nelle 12 ore successive l'interruzione del magnesio).

Box : Profilassi con magnesio

- **Carico di MgSO4 (4gr):**
aggiungere 2 fiale (20ml = 4gr) di MgSO4 a 80 ml di soluzione fisiologica salina: infondere ev in 10 minuti
- **Dose mantenimento di MgSO4: 1g per ora .**
Aggiungere 2 fiale (20ml=4gr) di MgSO4 a 80ml di soluzione fisiologica salina : infondere 1gr. di MgSO4 (25ml) per ora ev (ripetere ogni 4 ore)
- **Se convulsioni continue o ricorrenti:** bolo di MgSO4 2g < 70 kg; bolo 4g > 70 Kg, ev come per la dose di carico in 5-10 minuti. Se non efficace: Diazepam 10 ml ev o anestesista per tiopentone 50 mg ev (intubare)
- **Monitoraggio:** riflesso patellare diuresi, F.Resp. , sat. O2 **ogni ora.** Valutare magnesemia solo con segni di tossicità.
- **Stop infusione e** valutare livelli magnesemia se:
 - a) riflessi patellari assenti
 - b) atti respiratori < 16/minuto
 - c) saturazione O2 < 96 %
- Si ha sempre la soppressione dei riflessi prima della depressione del respiro
- **Antidoto:** 10% calcio gluconato 10 ml ev in 10 minuti
- Con **oliguria** (diuresi <100ml/4h.) e **ematuria** dimezzare MgSO4 a 0,5gr/ora (12,5ml/ora)

Box : Terapia antipertensiva

- **Trattamento ipertensione** se PAS ≥ 160 e/o PAD ≥ 110 (obbiettivo : 130-150/90-100). Attenzione alle ipotensioni materne: monitorare feto in continua.
-
- **Labetalolo** 50mg (20mg se gravida) e.v. lento (1 min.). Se dopo 20-30 min. PA ancora elevata, nuovo bolo di 50mg e.v. (max 4 boli=200mg in 2 ore) o boli crescenti (40-80-80-80) se gravida.
- **Labetalolo** cp 200mg (**se cosciente**): 1cp per os ripetuta a distanza di 1 ora (al massimo 3 volte pari a 600mg) (Da considerare come prima scelta se il feto è normosviluppato)
- **Idralazina** 5 mg e.v. in 2 minuti dose giornaliera fino a 90 mg, mai sopra i 120mg.
- **Nifedipina** (se cosciente) 10mg ogni 30 min. fino a max 40-50 mg in 2 ore (da considerare come prima scelta e feto IUGR severo)

Box : "ECLAMPسيا BOX" (suggerimenti)

- MgSO₄ fiale 2gr in 10ml (5 fiale)
- Labetalolo fiale 100mg in 20ml (5mg/ml) (2 fiale)
- Idralazina fiale 5mg
- Nifedipina cp 10mg .
- Diazepam fiale 10mg e.v./i.m. (1-2fl)
- Calcio Gluconato fiale da 1gr in 10ml (2fl)
- N.5 Soluzione fisiologica 100ml
- N.1 Soluzione Ringer A 500ml
- Set siringhe 10/20ml
- N.2 cannule di Gaudel
- Ambu con maschera
- Aspiratore orale monouso
- Laccio emostatico
- Ago cannule
- Garze
- Copia flow-chart eclampsia