

# LINEE GUIDA PER IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

## AIPE

Associazione Italiana Preeclampsia

Italian Branch of the  
"International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy" (ISSHP)



# LINEE GUIDA PER IL MANAGEMENT DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

## AIPE

Associazione Italiana Preeclampsia

Italian Branch of the  
"International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy" (ISSHP)



Copyright © 2007

ISBN



Via Gennari 81, 44042 Cento (FE)  
Tel. 051.904181/903368 Fax. 051.903368  
<http://www.editeam.it>  
e-mail: [staff@editeam.it](mailto:staff@editeam.it)

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

# AIPE

Associazione Italiana Preeclampsia

## CONSIGLIO DIRETTIVO

### **PRESIDENTE**

Prof. Nicola Rizzo

### **VICE-PRESIDENTE**

Dott. Luca Marozio

### **SEGRETARIO-TESORIERE**

Dott. Stefano Raffaele Giannubilo

### **CONSIGLIERI**

Dott.ssa Adriana Valcamonico

Dott.ssa Elena Parretti

### **REVISORI DEI CONTI**

Prof. Rosario D'Anna

Prof. Alberto Cassani

### **DELEGATO INTERNAZIONALE**

Prof. Andrea Luigi Tranquilli



**Indice**

Introduzione .....	pag. VII
<i>(Nicola Rizzo)</i>	
Definizione e classificazione dell'ipertensione in gravidanza .....	» 1
<i>(Herbert Valensise, Barbara Vasapollo)</i>	
Identificazione delle pazienti a rischio per preeclampsia e strategie profilattiche .....	» 15
<i>(Adriana Valcamonico, Tiziana Frusca)</i>	
Ipertensione gestazionale lieve .....	» 23
<i>(Nicola Rizzo, Giuliana Simonazzi)</i>	
Preeclampsia .....	» 29
<i>(Chiara Benedetto, Luca Marozio)</i>	
Eclampsia .....	» 49
<i>(Massimo Lovotti)</i>	
Sindrome HELLP .....	» 57
<i>(Giorgio Mello, Andrea L. Tranquilli)</i>	
Ipertensione cronica .....	» 69
<i>(Herbert Valensise, Barbara Vasapollo)</i>	
Coagulazione intravascolare disseminata (CID) e preeclampsia .....	» 77
<i>(Sergio Ferrazzani, Giorgio Mello)</i>	



## Introduzione

Nicola Rizzo

Medicina dell'Età Prenatale, Alma Mater Studiorum,  
Università di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi

E' stato riportato che nei Paesi ad economia avanzata il 10-20% delle gravidanze è complicato da una qualche forma di ipertensione (1). L'esatta incidenza della preeclampsia non è nota ma si ritiene che possa collocarsi attorno al 5-8% (2). La preeclampsia inoltre rappresenta la base del 15-20% dei casi di mortalità materna (3) e costituisce una delle cause principali di mortalità e morbilità perinatale.

Da non sottovalutare è anche il dato che vede la preeclampsia come un importante fattore di rischio per lo sviluppo a distanza di tempo, da parte della donna, di patologia cardiovascolare; in particolare le donne con preeclampsia ad esordio precoce o ricorrente, sono a rischio significativamente più alto di morte cardiovascolare anche in epoca premenopausale (4).

L'eziologia della ipertensione gestazionale e della preeclampsia rimane tuttora sconosciuta nonostante in tutto il mondo, nel corso degli anni, si sia sviluppato un intensissimo lavoro di ricerca in questo settore dell'ostetricia. Tuttavia questi studi hanno consentito di acquisire significative conoscenze sulla fisiopatologia di questi disordini, che si sono tradotte in un avanzamento nella loro comprensione e quindi in un miglioramento del loro management clinico.

Tenuto conto di questo scenario, la *Associazione Italiana Preeclampsia* ha ritenuto utile promuovere una iniziativa finalizzata alla elaborazione di Linee Guida (LLGG) sul **Management dell'Ipertensione in Gravidanza**, con l'intento di fornire a tutte le persone coinvolte nella gestione di questo problema uno strumento che ci si augura possa essere utile per lo svolgimento della pratica clinica.

### Scopo delle LLGG

Le presenti LLGG sono state elaborate con lo scopo di fornire un orientamento per l'assistenza alle gravidanze di donne affette da disordini ipertensivi.

### Aree coperte dalle LLGG

Vengono presi in considerazione i seguenti temi:

- *Screening e profilassi della preeclampsia*
- *Assistenza alle gravidanze complicate da ipertensione gestazionale lieve, preeclampsia e ipertensione cronica*
  - Diagnosi differenziale
  - Regime assistenziale
  - Terapia farmacologica
  - Monitoraggio materno-fetale
  - Timing, modalità e controllo del parto
  - Gestione del post-partum e del puerperio
- *Assistenza alle gravidanze interessate da alcune gravi complicazioni della preeclampsia*
  - Eclampsia
  - Sindrome HELLP
  - Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

### Aree non coperte dalle LLGG

Non sono coperte dalle LLGG le seguenti aree:

- Complicazioni immediate gravi della preeclampsia, eccetto eclampsia sindrome HELLP e CID
- Follow-up e complicazioni a distanza dell'ipertensione in gravidanza

Non sono state fatte valutazioni di tipo economico sull'impatto delle presenti LLGG sulla pratica clinica.

### A chi sono destinate le LLGG

Le LLGG sono destinate a tutti gli operatori coinvolti, direttamente o indirettamente, nell'assistenza alla gravidanza e alle sue complicazioni, e in particolare:

- ginecologi, ostetriche, medici di base, nefrologi, internisti, neurologi, anestesisti-rianimatori, cardiologi, ematologi, neonatologi
- responsabili della pianificazione dei servizi socio-sanitari a supporto della gravidanza

Le LLGG sono anche destinate alle gravide, alle loro famiglie e alle associazioni delle donne.

### Chi ha elaborato le LLGG

Le LLGG sono state elaborate da un gruppo di lavoro, composto da ginecologi italiani, scelti dalla Assemblea dei soci della Associazione Italiana Preeclampsia.

### Qual è stata la metodologia seguita nella elaborazione delle LLGG

Dapprima si è proceduto alla identificazione delle aree tematiche che si intendeva coprire con le LLGG e quindi alla loro attribuzione ai singoli componenti del gruppo di lavoro.

Ciascun estensore ha consultato in maniera sistematica la bibliografia censita su *PubMed* fino al mese di marzo 2007, individuata mediante specifiche parole-chiave relative ai singoli temi trattati.

Tutti gli elaborati sono stati quindi discussi in riunioni collettive del gruppo di lavoro, finalizzate alla condivisione e validazione dei testi.

Si è deciso di adottare come modello di presentazione dell'elaborato quello seguito dall'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) che prevede lo svolgimento di risposte ad una serie di domande su aspetti diagnostico-terapeutici e di management, concernenti uno specifico tema clinico. Alla fine vengono riportate le raccomandazioni sul tema trattato, elencate secondo la loro forza, graduata sulla base delle evidenze reperite in letteratura (vedi oltre).

### Quali sono i criteri alla base della graduazione delle raccomandazioni

Per le raccomandazioni il gruppo di lavoro ha ritenuto di adottare lo schema di classificazione graduato secondo tre livelli, sulla base del modello dei *Practice Bulletins* dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG):

- A) raccomandazioni basate su evidenze scientifiche valide e consistenti,
- B) raccomandazioni basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti,
- C) raccomandazioni basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti. In questo livello sono state incluse anche le raccomandazioni derivate dal parere degli estensori delle linee guida.

### Scadenza delle LLGG

Per le presenti LLGG è prevista la validità per un periodo di 2 anni a partire dalla data di pubblicazione. Qualora prima di tale scadenza dovessero emergere dei dati tali da modificare in maniera determinante taluni aspetti delle raccomandazioni contenute nel presente documento, l'AIPE provvederà alla revisione dell'elaborato prima del termine cronologico di scadenza prefissato.

**Bibliografia**

1. Dekker GA, Sibai BM. Cardiovascular Pathophysiology of Hypertensive Disorders in Pregnancy in medical Therapy in Pregnancy. Appleton & Lange, Stamford (CT), 1998.
2. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparsa who developed hypertension. *Obste Gynecol* 2000; 96: 24-28.
3. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM et al. Pregnancy-related mortality in the USA 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 289-294.
4. Funai EF, Friedlander Y, Patiel O et al. Long term mortality after preeclampsia. *Epidemiology* 2005; 16: 206-215.

## DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Herbert Valensise, Barbara Vasapollo  
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Roma Tor Vergata

Il tentativo di classificare i disturbi ipertensivi della gravidanza è ormai datato da molti anni. La letteratura che riguarda la classificazione e la diagnosi dei disordini ipertensivi in gravidanza è stata e rimane fonte di confusione per clinici e ricercatori. La mancanza di consenso sulla terminologia da usare e sul modo di far diagnosi e di identificare i diversi tipi di ipertensione è motivo delle controversie su diversi aspetti di questa patologia (prognosi, gestione clinica, valutazione degli esiti). Le diverse scuole di pensiero hanno tuttavia ormai raggiunto un sostanziale accordo basato sull'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche delle differenti condizioni che si presentano clinicamente. Vengono riassunte le modalità di classificazione dell'ipertensione di diversi gruppi di lavoro espressione di realtà socio-sanitarie differenti. Molti i tratti in comune, poche le differenze sostanziali.

### FEDERAZIONE INTERNAZIONALE DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA (FIGO)

La FIGO riconosce 9 tipologie di disturbi ipertensivi in gravidanza:

1. Ipertensione
2. Proteinuria gestazionale
3. Edema gestazionale (associato alla preeclampsia)
4. Preeclampsia
5. Eclampsia
6. Preeclampsia o eclampsia sovrapposta
7. Ipertensione transitoria
8. Ipertensione cronica
9. Alterazioni ipertensive non classificabili

### 1. Ipertensione

- Aumento della Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) di 30 mmHg, oppure
- Aumento della Pressione Arteriosa Diastolica (PAD) di 15 mmHg, oppure
- Rilievo di PAS  $\geq$  140 mmHg, oppure
- Rilievo di PAD  $\geq$  90 mmHg in almeno due occasioni consecutive a distanza di almeno 6 ore
- Necessità di conoscere i livelli pregravidici.

### 2. Proteinuria gestazionale

- Presenza di proteine  $>$  0,3 g/l in un campione delle urine delle 24 ore, oppure
- Presenza di proteine  $>$  1 g/l (o labstix ++) in un campione preso a caso in almeno due occasioni consecutive a distanza di almeno 6 ore.

### 3. Edema gestazionale

- L'edema che accompagna la preeclampsia è un accumulo generalizzato di liquidi nei tessuti che si rende manifesto con un gonfiore alle mani e della faccia, oppure
- Aumento del peso  $>$  500 g in una settimana, oppure
- Aumento del peso  $>$  2,500 Kg in un mese
- Il solo aumento di fluidi nelle gambe, sebbene suggestivo di preeclampsia, non è sufficiente per stabilire una diagnosi.

### 4. Preeclampsia

- Sviluppo di ipertensione associata a proteinuria o edema o ad entrambe, dovute alla gravidanza o all'influenza di una gravidanza recente.
- Non avviene prima della 20<sup>a</sup> settimana, in assenza di malattia trofoblastica gestazionale, ed è prevalentemente una malattia della primigravida.

#### *Preeclampsia severa*

- Sviluppo, in una paziente preeclamptica, di segni e sintomi quali cefalea, iperreflessia, iperirritabilità, alterazioni della vista (scotomi e fosfeni), dolore epigastrico, nausea e vomito.

### 5. Eclampsia

- Comparsa, in una paziente con preeclampsia, di una o più convulsioni non attribuibili ad altre condizioni cerebrali come epilessia o emorragia cerebrale.

### 6. Preeclampsia (o eclampsia) sovrapposta

- Sviluppo di preeclampsia o eclampsia in una paziente con ipertensione cronica o vasculopatia o nefropatia.

Quando la ipertensione preesiste alla gravidanza, per effettuare la diagnosi di preeclampsia sovrapposta occorre:

- aumento della PAS di 30 mmHg, oppure
- aumento della PAD di 15 mmHg, e la presenza di proteinuria e/o edema.

### 7. Ipertensione transitoria

- Comparsa di ipertensione durante la gravidanza o entro 24 ore dal parto, in una donna precedentemente normotesa senza altri segni di preeclampsia o vasculopatia ipertensiva.
- Ritorno alla normotensione entro la X giornata.

Può darsi che in questa categoria possano esservi alcune donne con preeclampsia o ipertensione cronica.

### 8. Ipertensione cronica

- Presenza di ipertensione di qualsiasi natura in almeno due occasioni prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione oppure
- Persistenza di ipertensione oltre il 42° giorno di puerperio.

### 9. Alterazioni ipertensive non classificabili

- Sono quelle in cui non vi sono sufficienti informazioni per la classificazione.
- Dovrebbero comprendere una minoranza delle alterazioni ipertensive della gravidanza.

## AUSTRALASIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF HYPERTENSION IN PREGNANCY (ASSHP)

La ASSHP riconosce 4 tipologie di disturbi ipertensivi in gravidanza:

1. Ipertensione gestazionale
2. Preeclampsia
3. Ipertensione cronica (essenziale o secondaria)
4. Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione transitoria

Definizione di ipertensione:

- Rilievo di PAS  $\geq 140$  mmHg e/o
- Rilievo di PAD  $\geq 90$  mmHg (5° tono),
- confermate da numerose rilevazioni a distanza di parecchie ore in un ambulatorio o day-hospital o dopo riposo in ospedale.

Modalità di misurazione della PA in gravidanza:

- Paziente seduta, braccio all'altezza del cuore, piedi su supporto, per almeno 2-3 min.
- Sfigmomanometro a mercurio.
- Rilievo su entrambe le braccia alla prima visita.
- Bracciale adeguato alla circonferenza del braccio (15x33 cm se la circonferenza è  $> 33$  cm).
- Sistolica valutata sull'arteria brachiale, sfigmo gonfiato a 200 mmHg oltre quel valore e sgonfiato lentamente (2 mmHg al sec).
- Korotkoff V, registrando il K4.

### 1. Ipertensione gestazionale

- Ipertensione che insorge in gravidanza dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, senza altri segni di alterazioni multisistemiche o di preeclampsia, e che si risolve entro 3 mesi dopo il parto.

### 2. Preeclampsia

Ipertensione gestazionale e uno o più dei seguenti segni:

- Proteinuria  $\geq 0,3$  g/24h (o proteine/creatinina  $\geq 30$  mg/mmol)
- Insufficienza renale (creatinina  $\geq 0,09$  mmol/L o oliguria)
- Epatopatia (aumento transaminasi o dolore grave quadrante addominale superiore destro)
- Problemi neurologici (convulsioni, eclampsia, iperreflessia con

- cloni o cefalea severa, scotomi persistenti)
- Alterazioni ematologiche (trombocitopenia, CID, emolisi)
- Rallentamento della crescita del feto IUGR.

N.B.: la pressione deve ritornare normale entro 3 mesi dal parto. La presenza degli edemi non è più da considerarsi un criterio di diagnosi. Nel fare queste raccomandazione, l'ASSHP ha riconosciuto che la preeclampsia comporta l'interessamento di più sistemi, inserendo questo concetto nella diagnosi. La società comunque suggerisce una più ristretta "definizione di preeclampsia" a scopo di ricerca, la cui diagnosi è basata solo sulla presenza di ipertensione dopo la 20<sup>a</sup> settimana associata a proteinuria.

### 3. Ipertensione cronica

Essenziale

- Ipertensione preconcezionale o nella prima metà della gravidanza senza una sottostante causa apparente.

Secondaria

- Ipertensione associata a malattia renale, nefrovascolare, endocrinopatie, coartazione aortica.

### 4. Preeclampsia sovrapposta a ipertensione cronica

- Quando all'ipertensione cronica si associa uno o più dei segni di preeclampsia
- Proteinuria
- Insufficienza renale
- Epatopatia
- Problemi neurologici
- Alterazioni ematologiche
- IUGR.

Un aumento della PA o proteinuria senza gli altri segni deve indurre a maggior sorveglianza ma non definisce la diagnosi.

## NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM (NHBPEP)

Il NHBPEP classifica l'ipertensione in gravidanza secondo 4 categorie:

1. Preeclampsia
2. Ipertensione cronica
3. Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica
4. Ipertensione gestazionale

### 1. Preeclampsia

Ipertensione comparsa "ex novo" dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza con associata proteinuria, superiore o uguale a 300 mg/24 ore. Questo valore spesso corrisponde ai 30 mg/dl (1+) su campione singolo; viene comunque sempre consigliato il dosaggio sulle 24 ore. Nonostante ipertensione e proteinuria siano gli elementi cardine della diagnosi, viene suggerito che "in assenza di proteinuria, la preeclampsia sia altamente sospettata quando sono presenti: cefalea, disturbi visivi, dolori addominali o alterazione degli esami ematici come l'abbassamento delle piastrine o l'aumento degli enzimi epatici". Questa postilla avvicina la definizione NHBPEP a quella ASSHP.

Entrambe le società scientifiche non riconoscono più come ipertensione l'aumento dei valori della pressione sistolica e diastolica di almeno 30 mmHg e 15 mmHg rispettivamente, ma con valori assoluti superiori a 140/90 mmHg.

### 2. Ipertensione cronica

Ipertensione riscontrata prima della 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza. Anche una ipertensione gestazionale che non si risolve dopo il parto, anche se non viene specificato per quanto tempo dopo il parto debba mantenersi, dovrà essere riclassificata come cronica.

Questa classificazione non fa distinzione fra forma essenziale e secondaria.

### 3. Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica

Comparsa "ex novo" di proteinuria dopo la 20<sup>a</sup> settimana. Anche un improvviso aumento dei valori di pressione, la comparsa di piastrinopenia, l'elevazione delle transaminasi e, nelle donne che presentavano la proteinuria all'inizio della gravidanza, un improvviso aumento della proteinuria, fanno porre il sospetto di preeclampsia sovrainposta, sebbene nessuna di queste alterazioni venga quantificata.

#### 4. Ipertensione gestazionale

Ipertensione riscontrata per la prima volta dopo la 20<sup>a</sup> settimana e che si normalizza dopo il parto.

- Ipertensione
  - PAS  $\geq$  140 mm Hg, oppure
  - PAD  $\geq$  90 mmHg
  - Il rialzo pressorio (+30 mmHg PAS/+ 15 mmHg PAD) in condizioni di normotensione non si accompagna a esiti sfavorevoli
  - Il rialzo pressorio in condizioni di normotensione, in presenza di proteinuria ed iperuricemia ( $\geq$  6 mg%) obbliga però ad un controllo più assiduo
  - K5
  - Almeno due misurazioni.
  
- Proteinuria
  - 0,3 g/24h
  
- Ipertensione cronica
  - Ipertensione presente prima della gravidanza o prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione
  - Ipertensione osservata per la prima volta in gravidanza e che non si risolve dopo il puerperio.
  
- Preeclampsia
  - La sindrome specifica della gravidanza generalmente insorge dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione (più precocemente in presenza di malattia trofoblastica)
  - Rialzo pressorio gestazionale e proteinuria dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in una donna precedentemente normotesa
  - Dato che la proteinuria può essere una manifestazione tardiva, la malattia va sospettata se l'ipertensione si accompagna a cefalea, disturbi della vista, dolore addominale o ad alterazione degli esami di laboratorio, in particolare piastrinopenia e anomalia degli enzimi epatici. In questi casi è prudente considerare queste pazienti come se avessero preeclampsia.
  
- Eclampsia
  - Riconcontro di convulsioni, non riconducibili ad altre cause, in una donna con preeclampsia. Queste convulsioni avvengono usualmente dopo la metà gestazione o durante il parto ma circa un terzo delle convulsioni eclamptiche avvengono durante le prime 48 ore del periodo post-parto.

- Aumentano la certezza della diagnosi di preeclampsia e la necessità di un'attenta valutazione:
  - PAS  $\geq$  160 mmHg
  - PAD  $\geq$  110 mmHg
  - Proteinuria  $\geq$  2,0 g/ 24h
  - Creatininemia  $>$  1,2 mg%
  - Trombocitopenia  $<$  100000 mm<sup>3</sup>
  - Aumento LDH
  - Rialzo delle transaminasi
  - Cefalea persistente o disturbi visivi
  - Dolore epigastrico persistente.
  
- Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica  
La diagnosi è fortemente sospetta in presenza di:
  - Insorgenza di proteinuria in ipertesa cronica
  - Rialzo della proteinuria in ipertesa già proteinuriche
  - Rialzo della PA
  - Trombocitopenia
  - Anomala elevazione delle transaminasi.
  
- Ipertensione gestazionale
  - Transitoria
    - se non è presente preeclampsia al momento del parto e la PA ritorna alla norma entro 12 settimane post-partum.
  - Cronica
    - se non si normalizza entro 12 settimane.
  
- Necessità di riclassificazione della patologia ipertensiva post-partum.

## INTERNATIONAL SOCIETY HYPERTENSION IN PREGNANCY (ISSHP)

L'ISSHP classifica l'ipertensione in gravidanza secondo 3 categorie:

1. Ipertensione gestazionale, proteinuria gestazionale, preeclampsia
2. Ipertensione cronica
3. Ipertensione non classificabile

- Ipertensione
  - Diastolica  $\geq 90$  mmHg in due occasioni consecutive a distanza di almeno 6 ore o una singola  $\geq 110$  mmHg (al V tono di Korotkoff).
- Proteinuria
  - $\geq 0,3$  g/24h.

### Ipertensione gestazionale

- Riscontro di alterazioni ipertensive, per la prima volta **dopo la 20<sup>a</sup> settimana**, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche.
- Generalmente reversibile in puerperio entro 6-12 settimane.

### Preeclampsia

- Riscontro, per la prima volta dopo la 20<sup>a</sup> settimana, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche, di ipertensione
- Proteinuria ( $\geq 0,3$  g/24h) e/o
- Alterazioni associate
- Generalmente reversibile in puerperio entro 6-12 settimane.

### Alterazioni associate alla preeclampsia

L'associazione all'ipertensione gestazionale delle seguenti alterazioni configura un danno secondario indicativo di preeclampsia:

- Proteinuria ( $\geq 0,3$  g/24h)
- Trombocitopenia, aumento LDH, presenza XDP
- Ipertransaminasemia, iperbilirubinemia, iperuricemia, ipercreatinemia
- Dolore epigastrico
- Disturbi visivi, cefalea persistente, iperreflessia
- Edema polmonare
- IUGR asimmetrico.

### Preeclampsia sovrapposta

- Riscontro, in donne ipertese “croniche”, dopo la 20<sup>a</sup> settimana, di:
  - aumento della pressione (> 30 mmHg diastolica, > 15 mmHg sistolica)
  - proteinuria (> 0,3 g/24h)
  - alterazioni associate.
- Early-onset preeclampsia (< 28 settimane) rappresenta un considerevole rischio materno aggiuntivo dato che la mortalità materna è circa 20 volte maggiore nelle età gestazionali inferiori alle 28 settimane rispetto al termine. Inoltre i dati sperimentali indicano come la preeclampsia ad insorgenza precoce differisca dalla preeclampsia tardiva anche per i livelli di citochine infiammatorie circolanti e di attivazione dei neutrofili.

Inoltre esiste una evidenza epidemiologica che indica come la malattia ad insorgenza precoce sia associata con un rischio maggiore di ricorrenza in gravidanze successive ed un rischio aumentato per successive malattie cardiovascolari e di morte materna da 7,1 a 8,1 volte. La presenza concomitante di rallentamento di restrizione della crescita intrauterina, di parto pretermine e di preeclampsia aumentano il rischio per malattie cardiovascolari future fino a 16,1 volte maggiore rispetto alle gravidanze con feto normale e senza preeclampsia.

### Conclusioni

C'è realmente una sola basilare differenza tra la classificazione australiana e quella americana: la definizione di preeclampsia, che è più estesa ad una serie di segni clinici nella classificazione australiana, più ristretta al solo riscontro di elevazione della pressione e presenza di proteinuria nella classificazione americana.

L'ISSHP consiglia di aderire ai criteri americani della NHBPEP, nell'attesa di ulteriori studi in grado di dimostrare che i più ampi criteri australiani possano a pieno titolo essere adottati come momenti diagnostici, e quindi che la loro presenza abbia realmente un peso nel condizionare gli esiti materni, fetali e neonatali.

In conclusione l'ISSHP attualmente raccomanda:

1. Un corretto modo di misurare la pressione arteriosa.
2. Metodi adeguati per diagnosticare la presenza di proteine nelle urine.
3. La seguente classificazione dei disordini ipertensivi:
  - **Preeclampsia-eclampsia**
  - **Ipertensione gestazionale**
  - **Ipertensione cronica (essenziale o secondaria)**
  - **Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica.**

4. L'uso della seguente definizione di preeclampsia:

- nuova comparsa di ipertensione dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, che ritorna normale dopo il parto associata alla
- presenza adeguatamente dimostrata di proteine nelle urine.

## RACCOMANDAZIONI PER LA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

---

1. Gravida in posizione seduta a riposo per almeno 2-3 minuti, con braccio appoggiato su un piano all'altezza del cuore.
2. Uso di bracciale di taglia adeguata: quella standard se il braccio ha una circonferenza di 33 cm o meno; il bracciale deve circondare almeno l'80% del braccio.
3. Insufflare il bracciale palpando il polso radiale fino a 20 mmHg oltre il livello di scomparsa del polso.
4. Il bracciale deve essere sgonfiato lentamente, circa 2 mmHg al secondo od ogni battito cardiaco.
5. "Dovrebbe essere usato un manometro a mercurio": attualmente è prematuro esprimere alcuna raccomandazione sull'uso dei dispositivi automatici di misurazione.
6. La pressione sistolica corrisponde al primo di due consecutivi toni percepiti durante la discesa, e la pressione diastolica al 5° tono di Korotkoff (scomparsa del suono): segnalare il 4° tono (cambio di tono) solo quando la 5ª fase è assente.
7. Misurare la pressione alla prima visita inizialmente su tutte due le braccia, per poi continuare, se si riscontrano solo lievi differenze, la misurazione solo sul braccio destro. Se le differenze sono cospicue, è utile approfondire le indagini.

## RACCOMANDAZIONI PER LA MISURAZIONE DELLA PROTEINURIA

---

1. L'analisi del campione singolo di urine deve essere considerato solo una guida per ulteriori test, dal momento che è gravata da numerosi falsi negativi e positivi; col solo stick sulle urine disponibile, 1+ (30 mg/dl) è spesso, ma non sempre, associato a valori di proteinuria  $\geq 300$  mg/die.
2. E' sicuro che la quantità di proteine nelle urine è patologica quando è  $\geq 300$  mg (0,3 g) nelle urine raccolte nelle 24 ore.
3. Il rapporto preteinuria/creatinina  $\geq 30$  mg nel campione isolato è un'altra alternativa superiore allo stick e comparabile alla raccolta nelle 24 ore.

### Bibliografia

1. Chapple L, Poulton L, Halligan A, Shennan AH. Lack of Consistency in Research Papers over the Definition of Pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999; 106: 938-985n.
2. Brown MA, Hague WM, Higgins J et al. The Detection, Investigation, and Management of Hypertension in Pregnancy. *Aust. NZ J. Obstet. Gynecol.* 2000; 40: 133-155.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: S1-S22.
4. Davey DA, MacGillivray I. The Classification and Definition of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 158: 892-898.
5. World Health Organisation Group. The Hypertensive Disorders of Pregnancy. Technical Report Series No. 758. WHO Geneva, 1987.
6. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: Definitions, Evaluation and Classifications of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 1997; 157: 715-725.
7. Brown MA, Buddle ML. What's in a Name? Problems with the classification of Hypertension in Pregnancy. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1049-1054.
8. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved Methods of Assessing Proteinuria in Hypertensive Pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 104: 1159-1164.
9. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin J. The classification and diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy: Statement

from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension Pregnancy*, 2001; 20 (1): IX-XIV.

10. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia-*Hypertension Pregnancy*. 2003; 22 (2): 143-8.

## IDENTIFICAZIONE DELLE PAZIENTI A RISCHIO PER PREECLAMPSIA E STRATEGIE PROFILATTICHE

Adriana Valcamonico, Tiziana Frusca  
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Brescia  
Spedali Civili di Brescia

### E' possibile una prevenzione della preeclampsia?

Attuare una prevenzione nei confronti della preeclampsia significa innanzitutto identificare le donne a rischio; in presenza di possibili fattori di rischio, infatti, le donne possono essere destinate a una sorveglianza prenatale intensiva e ad interventi di tipo profilattico (prevenzione secondaria).

I principali fattori di rischio implicati nello sviluppo della preeclampsia sono stati schematicamente riassunti in due categorie principali, ciascuna con sottogruppi più specifici: fattori di rischio preconcezionali (e/o fattori di rischio cronici) e fattori di rischio correlati alla gravidanza (1) (Tab. I). Tra i diversi fattori di rischio identificati alcuni hanno in realtà un'incidenza molto bassa, mentre per altri è stata dimostrata un'associazione significativa con lo sviluppo di preeclampsia ( $RR \geq 2$ ).

**Tabella I**

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI PREECLAMPSIA

Preconcezionali e/o fattori di rischio cronici	Fattori di rischio correlati alla gravidanza
A) Correlati al partner <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nulliparità/primipaternità</li> </ul> B) Fattori di rischio specifici materni: <ul style="list-style-type: none"> <li>• età materna &lt; 20 o &gt; 35 anni</li> <li>• familiarità per preeclampsia</li> <li>• precedente gravidanza complicata da preeclampsia, HELLP, eclampsia</li> </ul> C) Presenza di patologie croniche <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipertensione cronica</li> <li>• patologia renale</li> <li>• insulino resistenza, diabete gestazionale, diabete mellito tipo I</li> <li>• trombofilia o condizioni trombotiche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidanza multipla</li> </ul>

La ricerca di fattori di rischio per preeclampsia va compiuta fin dalle prime settimane di gravidanza al fine di poter indirizzare la donna ad ambulatori specialistici e trattamenti profilattici e/o farmacologici entro la 20<sup>a</sup> settimana. Per alcuni fattori di rischio l'associazione con lo sviluppo di preeclampsia è risultata particolarmente elevata (2) (Tab. II).

**Tabella II**  
FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- presenza di anticorpi antifosfolipidi</li><li>- preeclampsia pregressa</li><li>- diabete pregravidico</li><li>- gravidanza plurima</li><li>- ipertensione preesistente la gravidanza</li><li>- patologia renale preesistente la gravidanza o proteinuria asintomatica</li></ul> |
|---|

In presenza di questi fattori di rischio maggiori sono necessarie una stretta sorveglianza della gravidanza, personalizzata da caso a caso, e la discussione del rischio ostetrico con la paziente.

#### **Esistono segni e/o sintomi indicativi di insorgenza di preeclampsia?**

Dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, la comparsa di alcuni segni o sintomi potrebbe essere il primo segnale di successivo sviluppo di preeclampsia:

- comparsa di ipertensione
- comparsa di proteinuria
- cefalea
- disturbi visivi
- dolore epigastrico o vomito
- rallentamento della crescita fetale

Gli edemi e l'incremento di peso materno non sono considerati segni indicativi di preeclampsia.

#### **Esistono test di screening per identificare le pazienti a rischio per preeclampsia?**

Negli ultimi anni sono state impiegate molte risorse al fine di identificare test di screening di tipo fisiologico e biochimico per identificare le donne a maggior rischio di preeclampsia, ma nessuno di questi ha dimostrato un valore predittivo significativo e pochi sono usati nella pratica clinica (3); questo dipende soprattutto dal fatto che le cause di preeclampsia non sono a tutt'oggi ancora note. Un fattore

eziologico in caso di preeclampsia è rappresentato dall'insufficienza della circolazione utero-placentare dovuta al fallimento dell'invasione trofoblastica e all'insufficiente trasformazione del circolo utero-placentare in un circolo a basse resistenze.

Con l'utilizzo del *color Doppler* è stato possibile mostrare una correlazione positiva tra resistenze al flusso nelle arterie *uterine nel secondo trimestre di gravidanza* ed ipertensione gestazionale con particolare riferimento alla preeclampsia: un aumento delle resistenze al flusso nelle arterie uterine aumenta di circa 6 volte il rischio di sviluppare preeclampsia, soprattutto nella popolazione ad alto rischio (3).

Il gold standard per lo screening Doppler-velocimetrico delle arterie uterine è a 24 settimane di gestazione, quando si considera concluso il processo di placentazione.

#### Quale monitoraggio della gravida a rischio per preeclampsia?

- Monitoraggio della pressione arteriosa: a tutte le gravide, specialmente se a rischio per preeclampsia, va raccomandato il monitoraggio periodico della pressione arteriosa fin dalle prime settimane di gravidanza. La comparsa di ipertensione entro la 32<sup>a</sup> settimana di gravidanza è associata con sviluppo di preeclampsia nel 50% dei casi e se l'ipertensione insorge tra 24-28 settimane si accompagna in genere a preeclampsia severa (2).
- Il controllo mensile della proteinuria: in caso di proteinuria significativa nel singolo campione d'urina o di positività all'analisi multistick è necessaria comunque la successiva conferma con il campione nelle 24 ore che costituisce il metodo più attendibile per quantificare l'escrezione proteica con le urine (2).
- Visite ambulatoriali: pazienti con fattori di rischio accertati per preeclampsia vanno valutate ambulatorialmente ogni 3 settimane prima di 32 settimane e ogni due settimane dalla 32<sup>a</sup> settimana fino al termine (salvo i casi in cui sussistano i fattori di rischio maggiori per cui l'assistenza va personalizzata). Ad ogni controllo ambulatoriale si procede alla verifica della situazione clinica materno/fetale:
  - verifica dell'andamento pressorio;
  - verifica della funzionalità renale (creatininemia, uricemia, proteinuria);
  - verifica della crescita e del benessere fetale;
  - richiesta di indagini clinico/strumentali di approfondimento in caso di particolari;
  - condizioni croniche e/o di severità: ECG e visita cardiologica, ecocardiografia;
  - monitoraggio pressorio delle 24 h, analisi del fondo oculare, ecografia renale;

- consulenza specialistica (nefrologica, internistica, immunologica, ecc.);
- eventuale richiesta di ricovero per inquadramento clinico;
- in alcune categorie di pazienti con fattori di rischio maggiori per preeclampsia (anamnesi ostetrica positiva per preeclampsia precoce e/o severa - < 32 settimane - sindrome HELLP o eclampsia) inquadramento per trombofilia.

## PROFILASSI FARMACOLOGICA DELLA PREECLAMPSIA

---

Poichè la causa della preeclampsia non è a tutt'oggi nota e i test di screening rimangono comunque non del tutto validati, risulta difficile proporre strategie razionali per la sua prevenzione. Arrivare ad ottenere una prevenzione primaria della preeclampsia, ovvero prevenirne l'insorgenza, è il tentativo che i numerosi trials condotti hanno portato avanti in questi anni. A tutt'oggi quello che nella pratica clinica si è tuttavia consolidato, è una prevenzione secondaria, ovvero rallentare o bloccare l'evoluzione della malattia (cioè prevenire la comparsa di proteinuria in una gravida ipertesa) e terziaria, ovvero prevenire le complicanze della malattia ormai conclamata (5).

Le strategie che si tenta di mettere in atto per prevenire l'insorgenza della preeclampsia sono basate sulla sorveglianza prenatale, sulle modificazioni dello stile di vita, su supplementazioni dietetiche e sulla terapia farmacologica.

La sorveglianza prenatale nelle donne a rischio di preeclampsia comprende una valutazione seriata della pressione arteriosa e della proteinuria e degli esami ematochimici indicativi di preeclampsia. Diverse ipotesi hanno collegato deficit nutrizionali e maggior rischio di preeclampsia: supplementazioni dietetiche di calcio, acidi grassi polinsaturi, zinco, magnesio e vitamine, come la C e la E, sono state proposte nel tentativo di contrastare l'insorgenza della preeclampsia, anche se senza evidenze di una dimostrata loro efficacia. Non sembra invece in alcun modo dimostrata l'efficacia di una dieta iposodica nella prevenzione della preeclampsia.

### Quali farmaci abbiamo per prevenire la preeclampsia?

Un discreto numero di farmaci è stato proposto per la prevenzione primaria e secondaria della preeclampsia.

**Calcio:** una supplementazione farmacologica a base di calcio è stata proposta dopo aver osservato una bassa incidenza di preeclampsia nelle popolazioni con diete ad alto contenuto di calcio e aver dimostrato che il basso contenuto di calcio sierico può stimolare la sintesi di paratormone o di renina e causare un aumento del calcio intracellulare nella parete muscolare dei vasi provocando vaso-costrizione. In realtà sia una revisione della Cochrane (4) sia un trial clinico su un gruppo numeroso di gravide (5) non hanno dimostrato alcuna evidenza di una riduzione della incidenza, della severità e una diversa epoca di esordio della preeclampsia in donne sottoposte a supplementazione di calcio rispetto ai controlli. Ecco perché la supplementazione con calcio potrebbe rivelarsi utile soltanto nelle

popolazioni a basso regime dietetico (< 900 mg/die) e a dosi superiori a 2000 mg/die.

**Acidi grassi polinsaturi e antiossidanti:** il razionale dell'utilizzo di acidi grassi polinsaturi a lunga catena nella prevenzione della preeclampsia si basa sull'osservazione che questi riducono la sintesi di trombossano e favoriscono la via metabolica che porta alla sintesi di prostaglandine. Tuttavia una revisione della Cochrane (6) e una di sei trials multicentriche europee (7) non hanno dimostrato alcun effetto preventivo nei confronti della preeclampsia e dell'ipertensione indotta dalla gravidanza. Poiché lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo importante nella genesi della preeclampsia, sono emerse evidenze a favore del ruolo dei farmaci antiossidanti, come le vitamine C ed E, nella sua prevenzione. In realtà un recentissimo trial randomizzato controllato su 2.410 gravide a rischio di preeclampsia (8) non ha dimostrato alcun effetto preventivo di questi antiossidanti e quindi il loro uso, per questo scopo, non è giustificato in gravidanza.

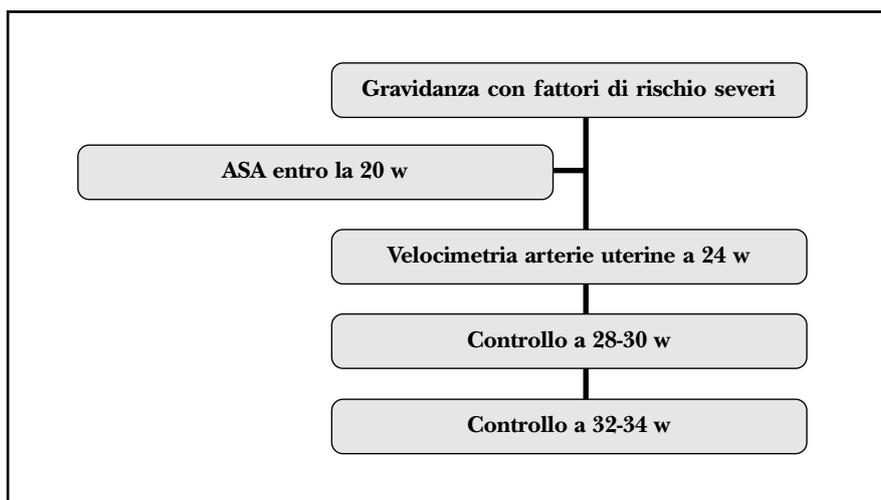
**Antiaggreganti:** l'evidenza che l'aspirina in basse dosi blocchi selettivamente la cicloossigenasi piastrinica e quindi la sintesi di trombossano, senza interferire con la sintesi endoteliale di prostaglandine, fu l'ipotesi sulla quale sin dalla fine degli anni '80 si basarono numerosissimi studi per dimostrarne l'efficacia come farmaco in grado di prevenire la preeclampsia, in pazienti a rischio. L'ultima revisione pubblicata dalla Cochrane Database (9) su 32 trials e più di 32.000 pazienti sulla reale efficacia dell'aspirina nella profilassi della preeclampsia ha concluso che vi è una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di preeclampsia nelle donne trattate rispetto ai controlli, ma solo nel gruppo randomizzato prima della 20<sup>a</sup> settimana. La riduzione è anche significativamente maggiore se il dosaggio è superiore a 75 mg/die (10). *Quindi l'utilizzo di basse dosi di aspirina come prevenzione della preeclampsia è attualmente indicato solo nelle pazienti definite ad alto rischio (anamnesi ostetrica di preeclampsia e/o IUGR ad esordio precoce e severo, ovvero prima della 34<sup>a</sup> settimana). Il dosaggio consigliato non dovrebbe essere inferiore a 100 mg e l'epoca gestazionale ideale per l'inizio della profilassi dovrebbe essere sicuramente prima della 20<sup>a</sup> settimana, probabilmente la 12<sup>a</sup> settimana, epoca in cui l'invasione trofoblastica non è ancora completa e le modificazioni indotte dal farmaco possono ancora avvenire, rimane ancora il momento più idoneo (11). Una categoria di pazienti a parte è quella costituita dalle gravide con trombofilia per le quali la necessità e il tipo di profilassi vanno modulate sulla base del tipo di trombofilia e sulla anamnesi ostetrica e personale.*

**Eparina:** non esistono evidenze cliniche sull'efficacia della profilassi con eparina per la prevenzione della preeclampsia. Il suo utilizzo si sta diffondendo nelle pazienti con insuccessi gravidici ed accertata trombofilia, anche se non vi sono a tutt'oggi studi randomizzati conclusivi sul suo

uso e sulla sua utilità in questa categoria di pazienti. Pertanto l'utilizzo di eparina in gravide con una anamnesi ostetrica sfavorevole (preeclampsia precoce e severa, soprattutto se associata a IUGR) e trombofilia accertata è ancora controverso e non codificato (12).

Riguardo l'uso dell'eparina nella prevenzione della preeclampsia in pazienti a rischio, se escludiamo le gravide con trombofilia che costituiscono una categoria particolare di pazienti e per la quale per altro mancano ancora studi clinici randomizzati definitivi, un recente studio caso controllo che ha confrontato l'utilizzo di eparina associata ad aspirina versus sola aspirina nel prevenire la ricorrenza di preeclampsia nelle pazienti non trombofiliche, è quello di Ferrazzani e coll. (13). Su un campione totale di 54 pazienti con anamnesi di pregressa preeclampsia precoce e severa gli autori hanno dimostrato la maggior efficacia preventiva dell'associazione di aspirina ed eparina nei confronti della sola aspirina. Studi più ampi sono necessari per confermare l'efficacia dell'eparina nella prevenzione della ricorrenza di preeclampsia.

#### VELOCIMETRIA DOPPLER DELLE ARTERIE UTERINE NELLE PAZIENTI A RISCHIO DI PREECLAMPSIA



ASA: *Acido acetilsalicilico*

#### Bibliografia

1. Gus Dekker, Baha Sibai Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209-15.
2. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson-Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community

guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330; 576-580.

3. Papageorgiou AT, Yu CKH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004; Vol. 18 (3): 383-396.

4. Atallah AN, Hoffmer GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1.

5. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.

6. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Fish oil and other prostaglandin precursor supplementation during pregnancy for reducing preeclampsia, preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4.

7. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382-395.

8. Poston L, Briley AL, Seeds PT, Kelly FJ, Shennan AH for the Vitamins in Preeclampsia (VIP). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.

9. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3.

10. Uzan S. Aspirin and prevention of vascular complications: there are still indications. *Ultras Obstet Gynecol* 2000.

11. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systemic review. *Ob Gyn* 2003; 101: 1319-32.

12. Walker MC, Ferguson SE, Allen MV. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2.

13. Ferrazzani S et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006; 25 (2): 115-27.

## IPERTENSIONE GESTAZIONALE LIEVE

Nicola Rizzo, Giuliana Simonazzi  
Medicina dell'Età Prenatale  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

Si parla di ipertensione gestazionale in presenza di valori di pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o di pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg, in almeno due misurazioni consecutive, a distanza di almeno 6 ore l'una dall'altra, dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, in una donna normotesa prima della gravidanza e prima della 20<sup>a</sup> settimana (1). L'ipertensione gestazionale viene considerata *severa* quando la pressione sistolica e/o diastolica raggiungono rispettivamente 160 mmHg e/110 mmHg (2). Le pazienti con ipertensione severa dovrebbero essere gestite come quelle affette da preeclampsia severa (vedi raccomandazioni preeclampsia severa).

L'ipertensione gestazionale lieve ha una frequenza del 6-17% nelle nullipare e del 2-4% nelle pluripare; la frequenza aumenta ulteriormente nelle donne con precedente preeclampsia e nelle gravidanze gemellari (3). Alcune pazienti con ipertensione gestazionale lieve svilupperanno in seguito una preeclampsia; la probabilità che questo avvenga dipende dall'epoca gestazionale al momento della diagnosi di ipertensione gestazionale ed è circa del 50% se la diagnosi viene posta prima della 30<sup>a</sup> settimana di gravidanza (4).

L'ipertensione gestazionale lieve entra in diagnosi differenziale con le forme di ipertensione presenti prima della gravidanza e prima della 20<sup>a</sup> settimana (ipertensione cronica essenziale o secondaria a malattia renale, ipertensione nefro-vascolare, iperaldosteronismo, sindrome di Cushing, feocromocitoma) e con la preeclampsia.

#### Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?

Il trattamento ideale delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve

è controverso; in particolare non c'è accordo riguardo ai possibili benefici derivanti dall'ospedalizzazione e dall'impiego di farmaci anti-ipertensivi.

L'ospedalizzazione dovrebbe da un lato ridurre la probabilità di progressione verso le forme severe della malattia, dall'altro consentire un rapido intervento in caso di complicanze quali crisi ipertensive, eclampsia, distacco intempestivo di placenta (1). Occorre, tuttavia, sottolineare che tali complicanze sono estremamente rare nelle pazienti con una buona compliance, affette da ipertensione gestazionale lieve, non associata ad altri sintomi. Dai risultati di due trials randomizzati e di numerosi studi osservazionali (5) si evince che la maggior parte di queste pazienti può essere gestita in regime extra-ospedaliero, mediante controlli frequenti del benessere materno e fetale.

Anche per quanto riguarda il riposo a letto, protratto per l'intera durata della gravidanza, il cosiddetto "*bed rest*", non ci sono evidenze che migliori l'esito delle gravidanze con ipertensione gestazionale lieve (6), mentre tale pratica aumenta certamente il rischio di eventi tromboembolici. La condotta più indicata sembra essere quella della gestione ambulatoriale delle pazienti, dopo aver verificato le condizioni cliniche materne ed il benessere fetale.

#### **E' indicata e qual è la terapia medica ottimale?**

Esistono numerosi trials randomizzati sull'uso dei farmaci anti-ipertensivi versus nessuna terapia o l'impiego del placebo nel trattamento della ipertensione gestazionale di grado lieve. L'utilità della terapia anti-ipertensiva nelle pazienti con ipertensione lieve resta incerta; il razionale del trattamento sarebbe quello di ritardare la progressione della malattia verso le forme più severe, migliorando, allo stesso tempo, l'outcome perinatale. Questo aspetto è stato oggetto di una recente review della Cochrane Collaboration, che include 40 studi per un totale di 3.797 pazienti (7). Dal confronto fra l'uso di farmaci anti-ipertensivi versus placebo/nessuna terapia (24 studi, 2.815 pazienti) emerge una riduzione del 50% del rischio di sviluppare un'ipertensione severa, associata all'impiego della terapia, mentre il rischio di preeclampsia resta sostanzialmente immutato. Non si osserva, inoltre, un effetto protettivo degli anti-ipertensivi nei confronti delle morti fetali e neonatali, dei parti pretermine e della nascita di bambini piccoli per l'epoca gestazionale. Per quanto riguarda il confronto tra i diversi farmaci anti-ipertensivi usati in gravidanza (beta-bloccanti, metildopa, calcio-antagonisti, idralazina), dalla review non emergono differenze significative nel rischio di sviluppare ipertensione severa, proteinuria/preeclampsia (17 trials, 1.182 pazienti). Gli Autori concludono che allo stato attuale resta incerta l'utilità della terapia farmacologica nella ipertensio-

ne gestazionale lieve. Non ci sono, inoltre, evidenze a favore di un farmaco rispetto ad un altro. La scelta, pertanto, dovrebbe dipendere dall'esperienza del clinico e dalla preferenza della paziente.

Un altro aspetto che merita di essere considerato è l'associazione tra bambini piccoli per l'epoca gestazionale ed entità della riduzione farmacologica della pressione arteriosa, emersa in una recente meta-analisi, che ha incluso 3.773 pazienti (8). Questo effetto negativo degli anti-ipertensivi in generale sulla crescita fetale non va sottovalutato, alla luce dei minimi benefici della terapia medica e del fatto che una ridotta crescita intrauterina comporta una più alta probabilità di malattia cardiovascolare nella vita adulta.

#### **Quali devono essere le caratteristiche del controllo clinico-laboratoristico materno?**

L'obiettivo del monitoraggio delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve è quello di cogliere in maniera tempestiva la progressione verso l'ipertensione severa o la preeclampsia (1, 2).

Clinicamente, le pazienti devono essere valutate per la comparsa di sintomi di disfunzione d'organo quali cefalea severa, dolore epigastrico o al quadrante superiore destro dell'addome, nausea, vomito, disturbi del visus, riduzione delle diuresi, dispnea (1).

Dal punto di vista laboratoristico, sono indicati controlli periodici di emoglobina ed ematocrito, conta piastrinica, enzimi epatici, creatinina sierica, uricemia ed esame delle urine (3). I test coagulativi non sono necessari se piastrine e transaminasi si mantengono normali (9).

#### **Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?**

Non esiste accordo unanime su quale sia il test migliore e con quale frequenza dovrebbe essere utilizzato per monitorizzare il benessere fetale nelle gravidanze con ipertensione gestazionale lieve.

Il suggerimento del gruppo di estensori delle Linee Guida è quello di eseguire, in occasione del primo riscontro di ipertensione gestazionale, indipendentemente dall'epoca di amenorrea, un'ecografia ostetrica, eventualmente completata dalla valutazione della dopplervelocimetria a livello delle arterie uterine, dal momento che in alcune di queste pazienti si osserva una riduzione del flusso di sangue nel distretto utero-placentare. La crescita fetale e la quantità di liquido amniotico devono, quindi, essere controllate periodicamente. In presenza di una restrizione della crescita fetale o di oligoidramnios è indicato un monitoraggio del benessere fetale più intensivo.

Qualsiasi peggioramento clinico o laboratoristico della malattia (progressione verso la preeclampsia o l'ipertensione severa) impone l'immediata valutazione del benessere fetale.

### Qual è il timing e quali le modalità del parto?

Non vi sono trials randomizzati che abbiano valutato quale sia la modalità migliore di espletamento del parto nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve; il parto vaginale sembra, tuttavia, preferibile al taglio cesareo.

In caso di ipertensione gestazionale lieve, appare ragionevole procedere all'espletamento del parto non oltre la 40<sup>a</sup> settimana di gravidanza; in caso di score di Bishop favorevole ( $\geq 6$ ) è indicata l'induzione a  $\geq 37$  settimane.

L'espletamento del parto deve essere preso in considerazione in caso di peggioramento delle condizioni materne o fetali.

Nelle pazienti ipertese non è controindicato l'uso delle prostaglandine per indurre la maturazione della cervice uterina.

### Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?

Nelle gravidanze complicate da ipertensione, le riserve fetali possono essere ridotte, soprattutto se è presente un ritardo intrauterino della crescita fetale, ed il rischio che si verifichi un distacco di placenta è aumentato. In questi casi è, quindi, indicato, nella fase attiva del travaglio, il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale e dell'attività contrattile uterina, ponendo particolare attenzione all'insorgenza di una iperstimolazione o di sanguinamenti vaginali nel corso del travaglio (3). La presenza di ipercontrattilità uterina e/o di decelerazioni variabili ripetute o tardive possono essere i primi segni di un distacco di placenta. Alcune donne con ipertensione lieve possono progredire verso le forme severe della malattia proprio nel corso del travaglio, per effetto delle modificazioni della gittata cardiaca e dell'assetto ormonale. Pertanto, la pressione dovrà essere misurata frequentemente e la paziente dovrà essere interrogata circa la possibile comparsa di sintomi suggestivi di un peggioramento della malattia (3).

### Che tipo di anestesia mettere in atto?

Nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve il sollievo dal dolore nel corso del travaglio può essere ottenuto sia mediante la somministrazione sistemica di oppioidi sia mediante l'analgisia epidurale, che rappresenta comunque la modalità di scelta (10).

In caso di taglio cesareo, possono ugualmente essere impiegate l'anestesia epidurale, spinale o le due tecniche combinate. In caso di anestesia generale, occorre tenere presente che, nelle pazienti ipertese, si può verificare un significativo aumento della pressione arteriosa in seguito all'intubazione tracheale.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

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

- La maggior parte delle pazienti con ipertensione gestazionale lieve può essere gestita in regime extra-ospedaliero.
- Il “*bed rest*” non deve essere raccomandato nelle gravidanze complicate da ipertensione gestazionale lieve.
- L’uso di farmaci anti-ipertensivi versus placebo/nessuna terapia riduce del 50% il rischio di sviluppare un’ipertensione severa, ma non modifica gli esiti perinatali né la probabilità che insorga una preeclampsia. Non ci sono evidenze a favore di un farmaco rispetto ad un altro.
- Indipendentemente dal tipo di anti-ipertensivo, esiste un’associazione tra bambini piccoli per l’epoca gestazionale ed entità della riduzione farmacologica della pressione arteriosa.
- L’analgesia epidurale è più efficace della somministrazione sistemica di oppioidi nell’alleviare il dolore durante il travaglio di parto nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):**

- In caso di ipertensione gestazionale lieve, durante la fase attiva del travaglio è indicato il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca fetale e dell’attività contrattile uterina.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l’opinione degli esperti (Livello C):**

- La gravidanza non dovrebbe essere protratta oltre 40 settimane.
- La via vaginale è la modalità di espletamento del parto preferibile nelle pazienti con ipertensione gestazionale lieve.

### **Bibliografia**

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report in high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-22.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001; 98: 159-67.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of Gestational Hypertension an Preeclampsia. Obste Gynecol 2003; 102: 181-92.

4. Barton JR et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 979-83.
5. Barton JR et al. Management of mild preeclampsia. *Clin Obste Gynecol* 1999; 42: 465-9.
6. Meher S et al. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003514.
7. Abalos E et al. Antihypertensive drug therapy for mil to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002252.
8. von Dadelszen P et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87-92.
9. Barron WM et al. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 364-70.
10. Lucas MJ et al. A randomised trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 970-5.

## PREECLAMPSIA

Chiara Benedetto, Luca Marozio, Antonella Curti, Valentina Gatti  
Dipartimento di Discipline Ginecologiche e Ostetriche  
Università degli Studi di Torino

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici?

- **pressione arteriosa**  $\geq 140/90$  mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza e
- **proteinuria**  $\geq 0.3$  g/24 ore, che corrisponde a  $\geq 30$  mg/dl o  $\geq 1+$  al dipstick

comparse dopo 20 settimane di gravidanza, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche. L'esordio della malattia ad epoche gestazionali più precoci è raro, e possibile in presenza di patologia trofoblastica (1).

La preeclampsia può verificarsi anche in gravide affette da ipertensione preesistente alla gravidanza (*Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica*). Si pone diagnosi di preeclampsia sovrapposta quando:

- in gravide affette da ipertensione cronica precedentemente non proteinuriche, compare proteinuria significativa dopo 20 settimane di gestazione;
- in gravide affette da ipertensione e proteinuria preesistenti alla gravidanza, si verifica un'improvviso peggioramento dell'ipertensione e della proteinuria.

## PREECLAMPSIA LIEVE

### Quali sono i criteri diagnostici e quali altre forme bisogna escludere?

La diagnosi di preeclampsia lieve si pone in presenza di:

- valori pressori sistolici 140-159 mmHg e/o diastolici 90-109 mmHg
- proteinuria 0,3-5 g/24 ore (1, 2)
- normalità degli esami ematochimici (conta piastrinica, funzionalità renale ed enzimi epatici)
- assenza di cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche (iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), oliguria, edema polmonare o segni di sovraccarico polmonare
- assenza di ritardo di crescita fetale (FGR) (2).

La diagnosi differenziale deve escludere un quadro di ipertensione cronica lieve di origine nefropatica; tale esclusione, che si basa sull'anamnesi, talora è possibile solo a posteriori, cioè dopo 12 settimane dal parto. L'evoluzione di forme di preeclampsia lieve verso quadri gravi è tanto più frequente quanto più precoce è l'esordio della malattia. Per tale motivo è necessario un adeguato follow-up della paziente.

### Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?

La valutazione iniziale della paziente va eseguita in regime di ricovero ospedaliero o in day hospital. Per quanto riguarda il follow-up, studi osservazionali e randomizzati hanno suggerito che una valida alternativa al regime di ricovero può essere la gestione in regime di *day hospital*: nel più recente studio randomizzato in proposito si è visto che tra i due tipi di gestione non ci sono differenze statisticamente significative né di outcome materno e perinatale né di costi, con una minore durata complessiva delle cure e una maggior soddisfazione della paziente nella gestione in *day hospital* (3). Rimane tuttavia consigliabile il regime di ricovero nei casi di scarsa compliance della paziente o in presenza di un evidente aggravamento della patologia (2).

### E' indicata una terapia medica? Quale?

#### **Trattamento farmacologico anti-ipertensivo**

L'utilizzo dei farmaci anti-ipertensivi nelle donne con preeclampsia lieve non sembra migliorare l'outcome feto-neonatale, ma sembra evitare l'incremento dei valori pressori materni (4, 5). Non sono disponibili indicazioni precise su quando intraprendere il trattamento; si

consiglia tuttavia di adottare come obiettivo ragionevole il mantenimento dei valori pressori a livelli inferiori a 160/110 mmHg. Tale obiettivo non sembra in grado di arrestare la progressione della malattia, ma potrebbe evitare crisi ipertensive gravi, rischiose soprattutto a livello cardiovascolare e cerebrovascolare (4). D'altra parte è necessario ricordare che una riduzione eccessiva e protratta dei valori pressori può essere causa di rallentamento della crescita fetale (5).

Non vi sono evidenze che un farmaco sia migliore di un altro nel ridurre i valori pressori. Fino a quando non verrà dimostrata la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, ogni singolo caso dovrà essere valutato in base all'esperienza del clinico e alla tollerabilità da parte della paziente (4).

*Farmaci anti-ipertensivi impiegati:*

- NIFEDIPINA a lento rilascio: 20 mg 1-2 volte/die fino ad un massimo di 120 mg/die.
- METILDOPA: 250 mg 2-3 volte/die fino ad un massimo di 4 gr/die.
- $\beta$ -BLOCCANTI: non sono utilizzati come farmaci di prima scelta perché possono provocare (ad eccezione dell'oxprenololo) un rallentamento della crescita fetale. Possono tuttavia essere impiegati in caso di tachicardia materna grave o come farmaci di seconda linea.
- CLONIDINA, NICARDIPINA, KETANSERINA: sono necessari ulteriori studi clinici sul loro utilizzo in gravidanza.

*Farmaci anti-ipertensivi controindicati:*

- ACE-INIBITORI e SARTANI (antagonisti del recettore dell'angiotensina II): il loro utilizzo si associa a oligoidramnios, FGR, malformazioni ossee, insufficienza renale neonatale, anuria, disgenesia renale, persistenza di dotto arterioso pervio, ipoplasia polmonare, RDS, morti feto-neonatali (6). Tali effetti sono massimi se i farmaci vengono assunti nel secondo o nel terzo trimestre di gestazione.

*Farmaci anti-ipertensivi sconsigliati:*

- DIURETICI: ad esclusione di concomitanti indicazioni nefrologiche, non vi è un razionale per il loro impiego nella preeclampsia lieve.

***Bed rest***

E' stata dimostrata la sua inefficacia (7).

***Restrizione di sodio, diete ipocaloriche o iperproteiche***

Sembrano non avere nessun ruolo nel trattamento della preeclampsia lieve(8).

**Solfato di magnesio ( $MgSO_4$ )**

Nei soggetti con preeclampsia lieve non c'è indicazione al suo impiego, in quanto non sembra in grado di prevenire la progressione a preeclampsia grave. Nelle forme lievi l'incidenza di eclampsia è estremamente rara, e pertanto l'impiego preventivo del solfato di magnesio in tal senso non appare necessario (9).

**Quali devono essere le caratteristiche del controllo clinico-laboratoristico materno?**

Esame obiettivo:

- controllo frequente della pressione arteriosa;
- controllo del peso corporeo. Il tasso di aumento del peso corporeo viene ritenuto un buon indicatore di ritenzione idrica;
- rilevamento di segni e sintomi quali cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche (iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), oliguria, segni di sovraccarico polmonare.

Esami di laboratorio:

- proteinuria 24 ore,
- emocromocitometrico con conta piastrinica,
- AST, ALT, LDH, bilirubinemia totale e frazionata,
- creatininemia.

**NB:** L'uricemia, sebbene quasi sempre aumentata, non è utilizzata per la diagnosi e la definizione di gravità.

La frequenza con cui eseguire tali accertamenti dipende dalla valutazione iniziale e dall'evoluzione dei parametri clinici e laboratoristici e va valutata caso per caso (1).

**Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?**

- valutazione ecografica della crescita fetale e della quantità di liquido amniotico
- NST a partire da 27 settimane.

La frequenza con cui eseguire tali accertamenti dipende dalla valutazione iniziale e dall'evoluzione dei parametri clinici e laboratoristici e va valutata caso per caso (1, 2).

Non ci sono dati sull'utilità della Doppler-flussimetria feto-placentare in assenza di alterazioni della crescita fetale. Il suggerimento del gruppo di estensori delle Linee Guida è quello di eseguire, in occasione del primo riscontro di preeclampsia lieve, indipendentemente dall'epoca di amenorrea, una valutazione della Doppler-velocimetria a livello delle arterie uterine, dal momento che in alcune di queste pa-

zienti si osserva una riduzione del flusso di sangue nel distretto utero-placentare, che pare associata ad una prognosi fetale meno favorevole.

#### **Quali devono essere il timing e la modalità del parto?**

E' indicato l'espletamento del parto in presenza di:

- gravidanza a termine (età gestazionale  $\geq 37$  settimane (1, 5)
- peggioramento delle condizioni materne e/o fetali (1).

Non vi sono trials randomizzati che abbiano valutato quale sia la modalità migliore di espletamento del parto nelle pazienti con preeclampsia lieve. La via vaginale appare tuttavia preferibile al taglio cesareo. Una volta decisa l'opportunità dell'espletamento del parto e stabilita la via vaginale, è indicata l'induzione del travaglio con l'obiettivo che questo avvenga entro 24-48 ore (1). Nelle pazienti ipertese non è controindicato l'uso delle prostaglandine per indurre la maturazione della cervice uterina.

#### **Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?**

Durante il travaglio è necessario effettuare un'attenta sorveglianza dei valori pressori e delle condizioni materne (in particolare sintomi premonitori o indicatori di aggravamento rapido). E' indicata l'esecuzione di CTG in continuo durante la fase attiva del travaglio.

#### **Che tipo di analgesia/anestesia è corretto utilizzare?**

Numerosi studi hanno dimostrato che non vi sono controindicazioni all'analgesia peridurale in travaglio e che in caso di taglio cesareo è preferibile l'anestesia loco-regionale rispetto a quella generale (1).

#### **Quale deve essere la gestione del post-partum e del puerperio?**

Sebbene l'espletamento del parto sia risolutivo, in alcune donne si può avere un peggioramento della malattia nelle prime 72 ore di puerperio (5). In questo periodo quindi è opportuno eseguire:

- controlli frequenti dei valori pressori e della diuresi;
- accertamenti laboratoristici post-partum (entro 24 ore): emocromo con conta piastrinica, creatininemia, proteinuria, AST, ALT;
- esame obiettivo con ricerca di segni e sintomi di aggravamento del quadro clinico.

La normalizzazione dei valori pressori e della proteinuria dovrebbe avvenire entro 12 settimane dal parto. Durante questo periodo devono quindi essere proseguiti gli accertamenti e le strategie terapeutiche fino a quando ciò non avvenga.

Nel caso in cui i valori pressori o la proteinuria rimangano elevati oltre 12 settimane, si deve considerare la possibilità di una patologia cronica (10).

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

---

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

- La gestione delle pazienti con preeclampsia lieve in regime di day hospital è una valida alternativa al ricovero, ma ciò dipende dalle disponibilità di ogni singolo Centro.
- E' stata dimostrata l'inutilità del bed rest.

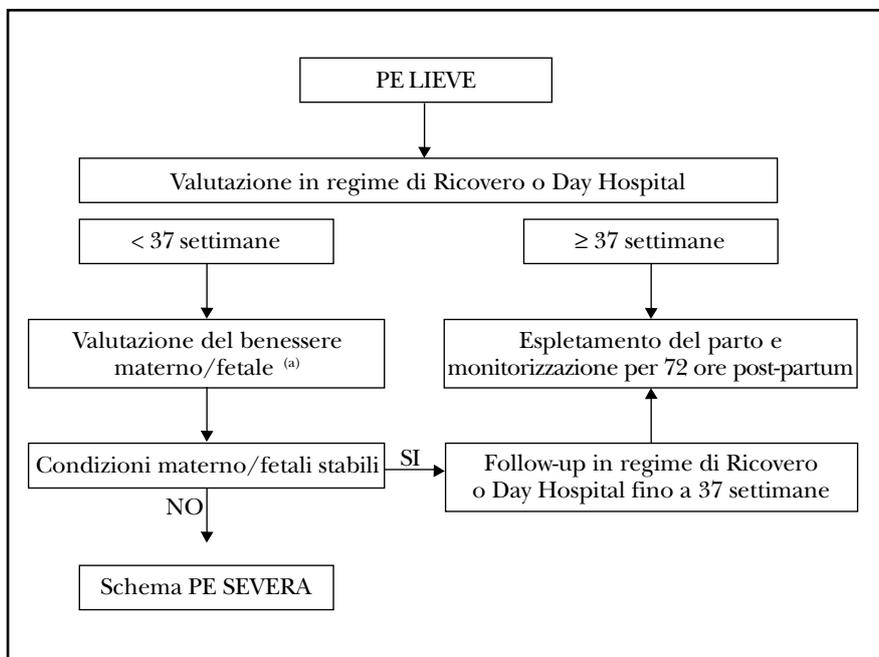
### **Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):**

- Il solfato di magnesio ( $\text{MgSO}_4$ ) non è indicato nei casi di preeclampsia lieve.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C):**

- Rimane consigliabile il regime di ricovero nei casi di scarsa compliance della paziente o in presenza di una progressione della patologia.
- Il trattamento anti-ipertensivo nella preeclampsia lieve non è indicato allo scopo di migliorare l'outcome feto-neonatale.
- L'efficacia della restrizione di sodio e delle diete ipocaloriche o iperproteiche non è stata provata.
- L'espletamento del parto è indicato in un'epoca gestazionale  $\geq 37$  (?) settimane o in presenza di un peggioramento delle condizioni materne e/o fetali.
- La via vaginale appare preferibile al taglio cesareo.
- Non vi sono controindicazioni all'analgesia peridurale in travaglio e in caso di taglio cesareo è preferibile l'anestesia loco-regionale.
- Il monitoraggio delle condizioni materne va proseguito nelle prime 72 ore dopo il parto. Il controllo dei valori pressori e della proteinuria deve proseguire fino a normalizzazione degli stessi che dovrebbe avvenire entro 12 settimane.

## MANAGEMENT DELLA PREECLAMPSIA (PE) LIEVE: FLOW-CHART

<sup>(a)</sup> **Valutazione del benessere materno:**

*Esame obiettivo:* controllo PAOS, peso corporeo, rilevamento di segni e sintomi quali cefalea persistente, dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, alterazioni neurologiche, disturbi visivi, oliguria, segni di sovraccarico polmonare.

*Esami di laboratorio:* proteinuria 24 ore, emocromocitometrico, AST, ALT, LDH, bilirubinemia totale e frazionata, creatininemia.

**Valutazione del benessere fetale:**

- valutazione ecografica di crescita fetale e AFI.
- NST a partire da 27 settimane.

## PREECLAMPSIA SEVERA

### Quali sono i criteri diagnostici e quali altre forme bisogna escludere?

Si pone diagnosi di preeclampsia severa quando una paziente preeclampatica presenta almeno uno dei seguenti segni/sintomi (2):

- Pressione arteriosa sistolica  $\geq 160$  e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza in condizioni di riposo.
- Proteinuria  $\geq 5$  g/24 ore, o a 3+ al dipstick in due campioni estemporanei di urine prelevati ad almeno 4 ore di distanza. La proteinuria eseguita con dipstick è utile come screening ma **deve** essere confermata con l'esame sulle urine delle 24 ore.
- Oliguria (diuresi  $< 500$  ml/24 ore o  $< 80$  ml/4 ore).
- Disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria).
- Alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale).
- Edema polmonare, cianosi.
- Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
- Aumento degli enzimi epatici.
- Conta piastrinica  $< 100.000/\text{mm}^3$ .
- FGR.

La diagnosi differenziale deve escludere soprattutto quadri di nefropatia ipertensiva misconosciuti o esorditi nel corso della gestazione. In presenza di dolore epigastrico o all'ipocondrio destro, suggestivo di sindrome HELLP, devono essere escluse patologie quali la pancreatite acuta, la colecistite acuta, la colica biliare e la steatosi epatica acuta. Sintomi neurologici o visivi richiedono l'esclusione di patologie specifiche a carico del sistema nervoso centrale e periferico e dell'occhio: tali possibilità sono peraltro eccezionali (11). Alterazioni dei parametri ematologici e della coagulazione, frequenti nelle forme più gravi e soprattutto in corso di sindrome HELLP, richiedono l'esclusione di patologie rare quali la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome emolitico-uremica.

### E' necessario il ricovero ospedaliero?

La paziente con preeclampsia grave deve essere ricoverata, se possibile in un ospedale dotato di personale qualificato, con esperienza specifica su tale tipo di patologia e con disponibilità di unità di terapia intensiva materna e neonatale (1).

### Come si valutano le condizioni materne e fetali?

Al momento dell'ospedalizzazione sono necessarie la conferma diagnostica e la definizione della gravità della *condizione clinica materna* mediante:

- Esame obiettivo:
  - misurazioni ripetute della pressione arteriosa o, se possibile, monitoraggio automatico continuo dei valori pressori;
  - rilevamento di sintomi quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro;
  - controllo della diuresi.
- Esami di laboratorio:
  - valutazione della proteinuria su campione estemporaneo, esame urine completo con sedimento. Deve essere programmata l'esecuzione della proteinuria/24 ore;
  - emocromo con conta piastrinica;
  - PT, PTT, fibrinogeno;
  - LDH, bilirubina;
  - AST, ALT;
  - creatinina.

Durante il periodo di osservazione e definizione diagnostica (da compiere possibilmente entro 2 ore) deve essere preso e mantenuto un accesso venoso periferico con otturatore.

La valutazione delle *condizioni fetali* deve essere eseguita tempestivamente mediante:

- auscultazione BCF;
- tracciato cardiocografico in gravidanze > 26 settimane;
- controllo ecografico della biometria fetale, della quantità di liquido amniotico ed eventuale Doppler-velocimetria fetoplacentare (12).

### E' indicato il trattamento anti-ipertensivo?

Il controllo della pressione arteriosa nei casi di preeclampsia grave è utile per prevenire complicanze acute materne soprattutto di tipo cerebrovascolare e cardiovascolare; non è certo invece che il trattamento anti-ipertensivo possa prevenire la sofferenza fetale dovuta alla vasocostrizione che riduce il flusso ematico placentare e a prevenire il distacco di placenta, e non sembra comunque in grado di arrestare la progressione della malattia. E' raccomandato iniziare il trattamento anti-ipertensivo in presenza di valori pressori sistolici  $\geq$

160 mmHg e diastolici  $\geq$  110 mmHg, con l'obiettivo di mantenere i valori pressori sistolici a 130-150 mmHg e quelli diastolici tra 80-100 mmHg. Fino a quando non saranno disponibili risultati conclusivi, la scelta del farmaco da utilizzare si basa sull'esperienza del clinico (4, 13).

I farmaci anti-ipertensivi utilizzabili nella preeclampsia grave, in particolare nelle crisi ipertensive, sono (1, 13):

- NIFEDIPINA A LENTO RILASCIO: 20 mg per os da ripetere ogni 2 ore, fino ad un massimo di 120 mg/die. È importante ricordare che l'effetto della nifedipina può essere potenziato dalla profilassi con solfato di magnesio.  
**NB:** La nifedipina short-acting, per os o sublinguale, è controindicata dalla FDA (Food and Drug Administration) nel trattamento dell'ipertensione per il rischio di crisi ipotensive gravi.
- LABETALOLO: 20 mg e.v. a bolo, se l'effetto non è ottimale, somministrare 40 mg dopo 10 minuti seguiti da 80 mg ogni 10 minuti per due volte consecutive fino ad un massimo di 220 mg. L'eventuale terapia anti-ipertensiva endovena deve essere eseguita in ambiente adeguatamente attrezzato. Sono controindicazioni l'asma e/o l'insufficienza cardiaca. Dosaggi elevati di labetalolo possono determinare bradicardia, ipotensione e ipoglicemia neonatali anche gravi.
- NICARDIPINA, KETANSERINA E DONATORI DI OSSIDO NITRICO: sono necessari ulteriori studi clinici sul loro impiego.
- IDRALAZINA: farmaco ampiamente utilizzato in alcuni Paesi Europei (Olanda, Inghilterra, Germania), in America (Stati Uniti, Canada) e in Australia; non è disponibile in Italia.

È necessario sottolineare che occorre evitare un calo eccessivamente rapido e marcato dei valori pressori che può pregiudicare la perfusione placentare, cerebrale, cardiaca o renale.

#### E' indicata la profilassi anticonvulsivante?

L'eclampsia complica la preeclampsia grave nel 2-6% dei casi, con picco nel peri-partum. L'efficacia del  $MgSO_4$  nella prevenzione della crisi eclamptica è stata definitivamente dimostrata (2, 14-16). La profilassi deve essere eseguita per almeno 24 ore nella fase di stabilizzazione, durante travaglio e per almeno 24 ore dopo il parto (Vedi allegato "Schema di trattamento con  $MgSO_4$ ", cap. Eclampsia).

**NB:** Il  $MgSO_4$  ha un proprio effetto anti-ipertensivo che può potenziare quello della nifedipina.

#### E' indicato il fluid management?

La preeclampsia grave è spesso associata a vasocostrizione periferica, permeabilità capillare alterata, pressione colloidale-oncotica ridotta ed

emoconcentrazione che determinano riduzione del volume plasmatico ed oliguria, con gettata cardiaca bassa o normale (1, 2). Questa condizione emodinamica porta a ritenere razionale la correzione del volume plasmatico e dell'oliguria mediante la somministrazione endovenosa di fluidi che espandono il volume plasmatico (17). Al momento però non esiste sufficiente evidenza scientifica sugli effetti dell'espansione del volume plasmatico nelle donne preeclamptiche (15, 17-19). Una eccessiva espansione dei volumi, associata al danno endoteliale diffuso e alla pressione colloidale osmotica ridotta, aumenta il rischio di edema polmonare e dovrebbe essere eseguita in condizioni di monitoraggio emodinamico della paziente (2, 17).

#### Come deve essere stabilito il timing del parto?

L'unica terapia causale e risolutiva della preeclampsia consiste nell'espletamento del parto; tale gestione tutela sempre la salute materna, ma nei casi ad esordio molto precoce può esporre a gravi rischi il neonato, correlati alla nascita pretermine (2). Le terapie mediche hanno l'obiettivo di stabilizzare la paziente prima dell'espletamento del parto, o di rallentare l'evoluzione della malattia e di prevenire l'insorgenza di complicanze soprattutto materne nei casi in cui sia previsto un comportamento di attesa. L'obiettivo principale deve essere quello di tutelare la salute materna e, quando possibile, prolungare la gravidanza fino ad un'epoca gestazionale quanto più possibile sicura per la sopravvivenza del neonato in condizioni di benessere, senza esporre la madre al rischio di complicanze gravi e potenzialmente letali. Per tali motivi, il timing del parto rappresenta un momento fondamentale nella gestione clinica della gravida affetta da preeclampsia grave. In assenza di complicazioni materne o fetali che richiedano l'immediata interruzione della gravidanza, il fattore più importante per la decisione terapeutica è l'epoca gestazionale. Nei casi, peraltro rari, in cui la preeclampsia grave si manifesta *prima di 24 settimane* di gestazione, la possibilità di prolungare la gravidanza fino ad un'epoca sufficiente a garantire il benessere neonatale è bassissima. In tali casi è fondamentale fornire un corretto counselling ai genitori, che dovranno essere coinvolti nella scelta fra l'immediato espletamento del parto o la gestione conservativa, che espone al rischio di complicanze sia materne che fetoneonatali (20). In caso di gestione conservativa è indicata la profilassi RDS a partire da 24+0 settimane di gravidanza.

Nei casi in cui la preeclampsia grave insorge *dopo 32 settimane* gestazionali la condotta di attesa non presenta alcun vantaggio per il feto, mentre aumentano i rischi di complicanze materne. In tali casi è indicato l'espletamento del parto, che dovrebbe comunque avvenire dopo aver stabilizzato le condizioni cliniche della paziente. Al di

sotto delle 34 settimane è indicata la profilassi dell'RDS neonatale con corticosteroidi.

Le pazienti in cui la preeclampsia grave insorge *tra 24 e 32 settimane* di gestazione possono essere sottoposte ad una condotta di attesa, compatibilmente con le condizioni materne e fetali. I dati ad oggi disponibili (21-23) suggeriscono che il prolungamento della gravidanza di 7-15 giorni migliora significativamente gli esiti neonatali a breve termine, e in ogni caso, in assenza di indicazioni all'espletamento immediato del parto l'attesa dovrebbe essere protratta per almeno 24 ore in modo da completare la profilassi dell'RDS neonatale e stabilizzare le condizioni cliniche materne (24).

Il comportamento di attesa è sconsigliato in presenza delle seguenti condizioni (24, 25):

a) Materne:

- ipertensione grave (pressione arteriosa sistolica  $\geq 160$  e/o diastolica  $\geq 110$  mmHg) non controllata dalla terapia anti-ipertensiva (dose massima raccomandata di almeno 2 farmaci anti-ipertensivi);
- eclampsia;
- edema polmonare;
- oliguria (diuresi  $< 500$  ml/24 ore o  $< 80$  ml /4 ore);
- segni di alterata funzione renale (creatinemia  $> 1,4$  mg/dl);
- sintomi di eclampsia imminente quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria) e alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale);
- epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio destro persistenti;
- piastrinopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) o sindrome HELLP.

b) Fetali:

- alterazioni cardiotocografiche (decelerazioni tardive o variabili gravi ripetitive, prolungata riduzione della variabilità);
- oligoidramnios grave;
- FGR;
- inversione del flusso diastolico nell'arteria ombelicale.

L'obiettivo della gestione conservativa consiste nel proseguire la gravidanza in regime di accurato monitoraggio materno-fetale e nell'adeguare la terapia al fine di mantenere la stabilizzazione delle condizioni cliniche della paziente.

Nel corso della gestione clinica di attesa le valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali delle condizioni materne e fetali dovrebbero essere le seguenti (1, 2, 15, 25):

*Valutazioni materne:*

- Esame obiettivo:
  - misurazioni ripetute della pressione arteriosa o, se possibile, monitoraggio automatico continuo dei valori pressori;
  - controllo quotidiano del peso e della diuresi;
  - rilevamento di sintomi e segni quali disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria), alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale), edema polmonare, cianosi, epigastralgia e/ o dolore all'ipocondrio destro.
  
- Esami di laboratorio:
  - ogni 3-4 giorni: proteinuria/24 ore, eventualmente associato al controllo della clearance creatinica;
  - con frequenza correlata alla stabilità o meno del quadro clinico:
    - emocromo con conta piastrinica,
    - PT, PTT, fibrinogeno,
    - LDH, bilirubina,
    - AST, ALT,
    - creatinina.

*Valutazioni fetali:*

- Se < 27 settimane:
  - rilevamento del BCF;
  - biometria ecografica ogni 2 settimane;
  - valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria fetoplacentare da ripetersi con cadenza variabile a seconda delle condizioni fetali.
  
- Se  $\geq$  26 settimane:
  - biometria ecografica ogni 2 settimane;
  - NST, valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria fetoplacentare da ripetersi con cadenza variabile a seconda delle condizioni fetali.

**Quando è indicata la profilassi dell'RDS neonatale?**

La profilassi corticosteroidica dell'RDS neonatale deve essere *sempre* eseguita al di sotto delle 34 settimane di età gestazionale (1, 2, 14, 15). La convinzione che i neonati pretermine da madre affetta da preeclampsia siano meno esposti al rischio di RDS si è dimostrata falsa (26), e al contrario è stato dimostrato da uno studio randomizzato

controllato con placebo che la profilassi corticosteroidica con beta-metasone (12 mg im, due somministrazioni a distanza di 12-24 ore) in queste pazienti riduce significativamente l'incidenza di RDS, emorragie cerebrali intraventricolari, persistenza del dotto arterioso, infezioni e mortalità neonatali, senza aumentare il rischio di complicanze materne fatta eccezione per il diabete gestazionale (27).

#### **Quale deve essere la modalità del parto?**

Non esistono studi randomizzati che confrontino il parto vaginale con il taglio cesareo nelle donne con preeclampsia grave, ma diversi studi osservazionali riportano una elevatissima incidenza di tagli cesarei. La via vaginale dovrebbe essere tentata in tutte le gravidanze  $\geq 30$  settimane di epoca gestazionale, con feti normosviluppati e reperto ostetrico favorevole. La via chirurgica è preferibile in presenza di feti con ritardo di crescita in epoche gestazionali  $\leq 32$  settimane, in caso di reperto ostetrico sfavorevole oltre che per indicazioni materne e/o fetali al taglio cesareo (1, 2, 13-15).

#### **Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?**

Durante il travaglio è necessario effettuare un'attenta sorveglianza dei valori pressori e delle condizioni materne (in particolare sintomi premonitori o indicatori di aggravamento rapido) (25).

#### **Che tipo di analgesia / anestesia è corretto utilizzare?**

Numerosi studi hanno dimostrato che l'anestesia/analgesia loco-regionale dovrebbero essere le tecniche di scelta nelle pazienti con preeclampsia grave che non abbiano concomitanti significative alterazioni della coagulazione. L'anestesia generale deve essere limitata ai casi in cui vi è controindicazione assoluta all'anestesia periferica (2).

#### **Quale deve essere la gestione del post-partum e del puerperio?**

L'espletamento del parto può non tradursi in un immediato miglioramento del quadro clinico della preeclampsia grave. Un terzo delle crisi eclamptiche e numerose altre complicazioni si manifestano in puerperio (28). Devono pertanto essere proseguite la terapia anti-ipertensiva, la profilassi anticonvulsivante ed il monitoraggio laboratoristico materno:

- terapia anti-ipertensiva con lo schema di volta in volta più adeguato;
- profilassi con  $MgSO_4$  per almeno 24 ore;
- valutazioni di laboratorio seriate in rapporto alle condizioni cli-

niche della paziente (emocromo con conta piastrinica, creatinemia, AST, ALT, PT, PTT, fibrinogeno, LDH, bilirubina).  
Le complicanze della preeclampsia grave possono manifestarsi anche a distanza di diversi giorni dal parto (29), per cui occorre che sia organizzato un follow-up della paziente sino alla normalizzazione dei valori pressori e dei parametri laboratoristici, che dovrebbe avvenire comunque entro 6-12 settimane dal parto (12).

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

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

- Le pazienti con preeclampsia grave devono essere sottoposte a profilassi con solfato di magnesio per prevenire la crisi eclamptica.
- L'obiettivo del trattamento anti-ipertensivo nelle pazienti con preeclampsia grave è quello di prevenire complicanze dell'ipertensione quali eventi cerebrovascolari e/o cardiovascolari. I farmaci di scelta sono la nifedipina a lento rilascio per os e il labetalolo per via e.v.
- Non esistono evidenze di efficacia del fluid management (trattamento con soluzioni per espandere il volume plasmatico).
- Tra **24-32** settimane è indicata la condotta di attesa per almeno 24 ore perché abbia effetto la profilassi dell'RDS neonatale compatibilmente con le condizioni materne e fetali.
- In assenza di indicazioni materne o fetali all'espletamento immediato del parto può essere tentato il prolungamento della gravidanza per 7-15 giorni in quanto migliora gli esiti neonatali a breve termine.

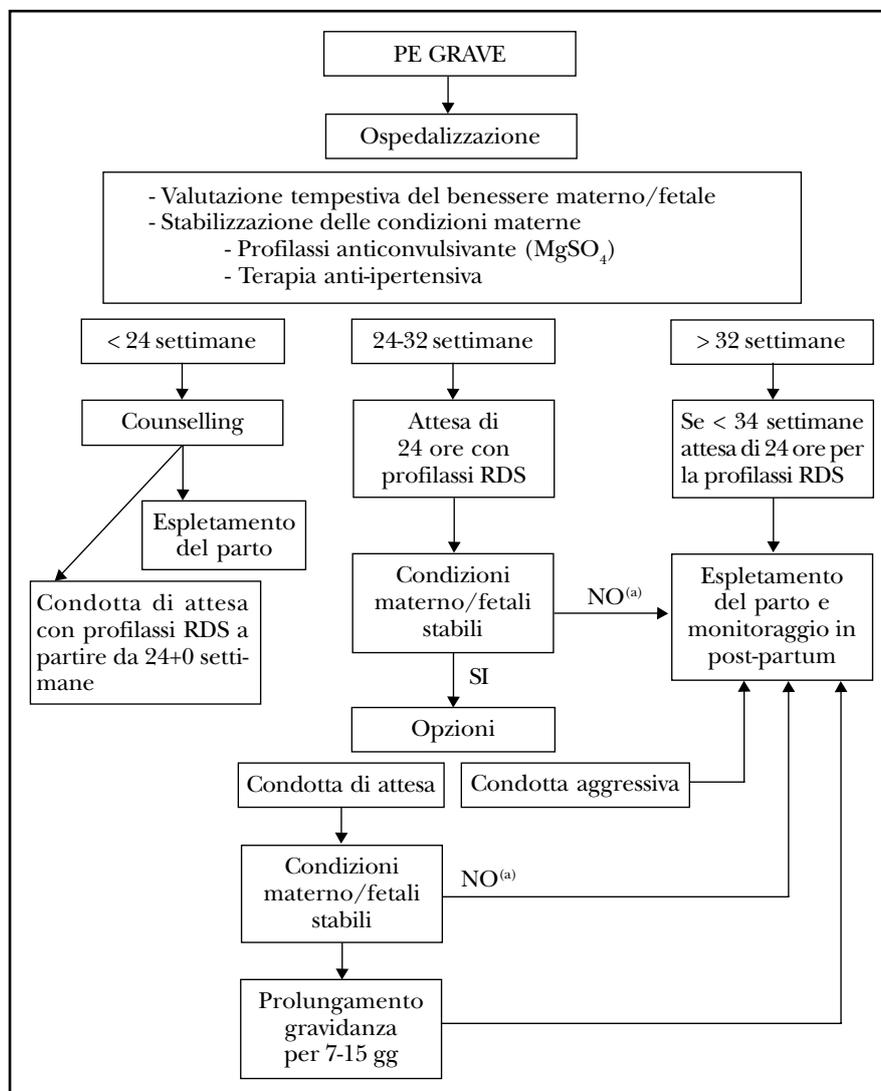
### Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):

- Per età gestazionali > **32** settimane è indicato l'espletamento del parto dopo stabilizzazione delle condizioni cliniche materne.

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

- Per età gestazionali < **24** settimane sono indicati il counselling e l'eventuale espletamento del parto.
- La presenza di preeclampsia grave non è una indicazione assoluta al taglio cesareo, anzi è suggerita la via vaginale. La modalità del parto dovrà comunque essere scelta in base alle condizioni materne, fetali e al reperto ostetrico.
- La tecnica anestetica/analgesica più indicata è quella loco-regionale. L'anestesia generale deve essere limitata ai casi in cui vi è controindicazione assoluta all'anestesia loco-regionale.
- La paziente deve essere ricoverata in un Centro adeguato e stabilizzata prima dell'espletamento del parto.

## MANAGEMENT DELLA PREECLAMPSIA (PE) GRAVE: FLOW-CHART

**(a) Materne:**

- ipertensione grave non controllata dalla terapia anti-ipertensiva
- eclampsia
- edema polmonare
- oliguria
- segni di alterata funzione renale
- sintomi di eclampsia imminente
- epigastralgia e/o dolore all'ipocondrio dx persistenti
- PLT < 100.000/mm<sup>3</sup> o sindrome HELLP

**Fetali:**

- alterazioni cardiotocografiche
- oligoidramnios grave
- iposviluppo fetale (CA < 5° centile)
- inversione del flusso diastolico nell'arteria ombelicale

### Bibliografia

1. NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: S1-S21.
2. ACOG Practice Bulletin, Number 33. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 159-167.
3. Turnbull D et al. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet*, 2004; 363: 1104-9.
4. Abalos E et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 (1).
5. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005; 365: 785-99.
6. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 23-8.
7. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 (1).
8. Moutquin JM et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*, 1997; 157: 907-19.
9. Livingston JC et al. Magnesium Sulfate in Women with Mild Preeclampsia: a Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 217-20.
10. ACOG Practice Bulletin, Number 29. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: suppl 177-85.
11. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin. Perinatol.* 2004; 31: 835-52.
12. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concept of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*, 2002; 287: 3183-5.
13. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006.
14. Magpie Trial Collaboration Group: Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002; 359 (9321): 1877-90.
15. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Guideline n: 10. July 2006.
16. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 (1).

17. Mortl MG, Schneider MC. Key issues in assessing, managing and treating patients presenting with severe preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2000; 9: 39-44.
18. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006 (1).
19. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel JG et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG* 2005; 112: 1358-68.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 181-92.
21. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 1070-76.
22. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 818-22.
23. Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 331-7.
24. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia remote from term. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003 (3).
25. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48: 430-440.
26. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM et al. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 1096-1101.
27. Amorim MMR, Santas LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 1283-8.
28. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: a preventable disease? *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 186: 1174-1177.
29. Norwitz ER et al. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45: 308-329.



## ECLAMPSIA

Massimo Lovotti  
Ospedale "Valduce" Como

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

Con il termine di "eclampsia" (o attacco eclamptico) si intende la comparsa di convulsioni (o di un successivo stato di coma) in una gravida che presenta i segni ed i sintomi della preeclampsia (1, 2). Nel mondo occidentale l'evento ha una incidenza di circa 1 ogni 2.000 parti (3).

Si può manifestare prima del parto (40% dei casi) oppure in travaglio (18%) o dopo il parto (44%) (3). Il 90% dei casi in gravidanza avviene dopo la 28<sup>a</sup> settimana; l'1% circa dei casi avviene prima della 20<sup>a</sup> settimana ed è associato alla presenza di una patologia del trofoblasto (mola) (4). Esiste una forma "tardiva" di eclampsia post-partum che compare dopo le 48 ore dal parto e fino a 4 settimane (5) ed è percentualmente in crescita negli ultimi anni (6).

In un 16% dei casi l'evento convulsivo, al suo esordio, non presenta ipertensione e in un 14% dei casi non è presente proteinuria (7).

La diagnosi differenziale si pone con forme di epilessia, con patologie cerebrovascolari (8) quali le emorragie, la rottura di aneurismi, le malformazioni vascolari e gli angiomi, le embolie e le trombosi ischemiche dei vasi sono sia i tumori cerebrali, sia primitivi che secondari che le malattie metaboliche che portano ipoglicemia o iponatremia. Queste diagnosi devono essere considerate soprattutto in presenza di persistenti deficit neurologici focali, nello stato di coma prolungato e nelle forme di eclampsia atipica come quelle ad insorgenza tardiva (1).

#### Si può prevedere e prevenire l'eclampsia?

La crisi convulsiva insorge rapidamente e non è in genere prevedibile:

la percentuale riportata nelle varie casistiche di forme non prevedibili oscilla fra il 31 e l'87% dei casi (3, 9, 10). In molti casi (fino al 60%) la stessa eclampsia è la prima manifestazione della preeclampsia (9).

Tra i segni e i sintomi della preeclampsia i soli che hanno dimostrato una associazione con l'attacco eclampatico sono la cefalea (62-87%) e i disturbi visivi (35-44%) (6, 11).

L'unico modo per ridurre l'incidenza di eclampsia è quello di somministrare la profilassi con solfato di magnesio nei casi a rischio (12) (**Grado A di evidenza**). La profilassi è raccomandata nelle forme gravi di preeclampsia (NNT\* 1/71) e in particolare nelle cosiddette forme di "eclampsia imminente" (presenza di cefalea grave, disturbi visivi e dolore epigastrico) (NNT 1/36) (13). A tutt'oggi non ci sono evidenze che giustifichino l'uso del magnesio nelle forme di preeclampsia lieve o in altre forme di ipertensione in gravidanza (19).

L'evento eclampatico può presentarsi in ogni luogo e richiede da parte del personale la capacità di gestire in modo coordinato ed efficace la gestante. E' utile in questo senso allestire kit contenenti il materiale necessario per l'assistenza (dispositivi di prima assistenza, farmaci quali magnesio, calcio gluconato, copia del protocollo clinico), come pure programmare esercitazioni simulate dell'evento (eclampatic drills) (14).

#### Quali sono i primi essenziali gesti dell'assistenza?

- Proteggere la gestante dai traumi provocati direttamente o indirettamente dalle convulsioni, e chiamare aiuto.
- Per ridurre il rischio di soffocamento porre la gestante in decubito laterale e aspirare vomito o secrezioni dal cavo orale (possibile uso del dispositivo di Guedal).
- Data l'ipoventilazione e/o lo stato di apnea, spesso si determina una condizione di acidosi respiratoria: sono utili l'ossigeno terapia in maschera e l'ossimetria transcutanea (con valori inferiori al 92% utile effettuare l'emogasanalisi) (1).
- Appena possibile, ottenere un adeguato accesso venoso per le terapie successive.

#### Quali sono i trattamenti da mettere in atto una volta che è terminato l'evento acuto?

L'obiettivo principale dell'assistenza dopo l'eclampsia è quello di *stabilizzare le condizioni della gestante* (2).

1. *Prevenire la ricorrenza delle convulsioni mediante la profilassi con magnesio solfato* (15).

---

\*NNT= number needed to treat

- La via di somministrazione endovenosa è da preferire alla via intramuscolare per gli inconvenienti locali di quest'ultima (12) (per i dettagli sullo schema terapeutico vedi allegato).
  - In caso di ripetizione dell'attacco eclampico (possibile nel 10% dei casi durante l'infusione di magnesio), somministrare ulteriore bolo di 2 gr di magnesio in 3-5 minuti e.v.
  - Se nonostante tali trattamenti si ripresentano altre crisi, usare diazepam 10 mg e.v. in infusione lenta.
  - Se persiste uno "stato di male eclampico" (convulsioni continue) richiedere l'assistenza di un anestesista-rianimatore.
2. *Ridurre i valori della pressione arteriosa.*
- Trattare con anti-ipertensivi i valori di pressione arteriosa sistolica > 160 mmHg e diastolica  $\geq$  110 mmHg (2), con il farmaco di cui si ha maggior familiarità d'uso.
  - Non ci sono infatti evidenze che un composto sia preferibile ad altri (consigliabile l'uso di farmaci a "rapida azione" e facile modulazione come la nifedipina per os e il labetalolo e.v.).
  - E' consigliabile ridurre i valori di pressione non troppo rapidamente per gli effetti negativi sulla perfusione placentare e cerebrale.
3. *Altre azioni di stabilizzazione*
- E' importante gestire queste pazienti in adeguate situazioni ambientali adeguate che consentano organizzativamente una stretta sorveglianza di tipo semintensivo.
  - E' utile alla stabilizzazione delle condizioni della paziente, la correzione di una eventuale condizione di acidosi con bicarbonati.
  - Mantenere l'ossigeno in maschera (circa 6 lt/min al 40%) per ottenere una buona ossigenazione (ossimetria periferica percutanea > 97%).
  - E' importante un attento controllo dell'infusione totale di liquidi, in generale non superiore a 75-80 ml/ora, e della diuresi oraria.

**Come controllo le condizioni fetali e come  
e quando decido di interrompere la gravidanza ?  
Che tipo di analgesia e anestesia sono indicate?**

Se l'eclampsia è avvenuta durante la gravidanza, una volta cessate le convulsioni, si devono *controllare le condizioni fetali mediante la cardiotocografia.*

- L'ipossia materna può causare alterazioni della frequenza cardiaca fetale oltre che del tono uterino. Dopo l'attacco eclampico è relativamente frequente riscontrare bradicardia fetale, decelerazioni tardive, riduzione della variabilità e tachicardia compensatoria, alterazioni che si risolvono entro 10-15 minuti dalla fine dell'attacco e

con la progressiva correzione della ipossiemia materna. Spesso sono presenti contrazioni ed ipertono uterino.

- *Non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza* (1, 2), nemmeno con segnali di sofferenza fetale, senza aver prima stabilizzato le condizioni emodinamiche materne, vale a dire non prima di aver instaurato la profilassi con  $MgSO_4$ , corretto l'acidosi materna, controllato farmacologicamente l'ipertensione, attesa la normalizzazione del tracciato.
- Considerare sempre la possibilità di un parto per via vaginale, a meno di controindicazioni ostetriche.
- Nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine PGE2 e di ossitocina (anche concomitante al magnesio).
- L'anestesia e l'analgesia peridurale o spinale sono consigliate in quanto gravate da un minor numero di complicanze, rispetto alla anestesia generale (16).
- Programmare comunque l'espletamento del parto anche con un apparente miglioramento delle condizioni materne e fetali.
- E' possibile l'impiego dei corticosteroidi per la maturazione polmonare del feto.

#### Quali indagini e quali esami si devono effettuare?

Le gravidanze con eclampsia sono complicate da patologie associate quali distacco di placenta (7-10%), coagulazione intravasale disseminata (7-11%), sindrome HELLP (10-15%), edema polmonare (3-5%), insufficienza renale acuta (5-9%), polmonite da aspirazione (2-3%), arresto cardiorespiratorio (2-5%) (3, 7, 17).

E' utile mantenere un monitoraggio intensivo per 24-48 ore dopo la cessazione dell'attacco.

E' necessario monitorare frequentemente (in relazione alle condizioni cliniche) test quali l'emoglobinemia, l'ematocrito e le piastrine, gli indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH e bilirubina T/D) e di funzionalità renale (creatininemia, azotemia ed elettroliti serici). Le indagini della coagulazione sono indicate in caso di sindrome HELLP o coagulazione intravasale disseminata (CID).

Utile eseguire un RX del torace per escludere la polmonite ab ingestis, soprattutto in caso di segni persistenti di alterata saturazione d'ossigeno.

La TAC o la RMN cerebrali non sono utili nelle forme non complicate di eclampsia (18). Sono invece indicate in caso di persistenti segni neurologici o stato di coma e nelle forme con presentazione atipica (prima della 20<sup>a</sup> settimana o nelle eclampsie tardive) o refrattarie alla terapia con magnesio solfato (1).

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

---

**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 0,41- CI:0,29-0,58).
- Il farmaco di scelta per il trattamento dell'eclampsia (prevenzione delle ricorrenze) è il solfato di magnesio.
- L'analgesia peridurale e l'anestesia spinale sono forme sicure ed indicate in caso di eclampsia.

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

- L'obiettivo principale dell'assistenza dopo l'attacco eclamptico è quello di stabilizzare le condizioni della gestante.
- La terapia anti-ipertensiva andrebbe usata solo in caso di ipertensione grave (valori  $\geq 160/110$ ).
- E' utile mantenere un monitoraggio intensivo delle condizioni materne per almeno 24 ore dopo l'attacco eclamptico.
- TAC o RMN sono necessari solo quando persistono segni neurologici, coma o nelle forme tardive di eclampsia.

## 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 di preparazione) è consigliato l'approvvigionamento e l'utilizzo di un unico formato di fiale di solfato di magnesio (es. 2 grammi in 10 ml di fisiologica).

### Preparazione e somministrazione

**CARICO INIZIALE:** diluire 2 fiale di  $MgSO_4$  (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 300 ml/ora (20 minuti per completare il carico).

**MANTENIMENTO:** diluire 10 fiale di solfato di magnesio (100 ml = 20 gr.) in 400 ml di soluzione fisiologica o Ringer (prima di aggiungere il magnesio rimuovere dalla flebo 100 ml di soluzione allo scopo di ottenere la giusta concentrazione). Procedere ad infusione e.v. in pompa alla velocità di 25 ml/ora (1 gr./ora) salvo diverse indicazioni.

### 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 2 ore per rilevare una eventuale riduzione della stessa.

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

### Modifiche allo schema di infusione (comparsa di complicanze)

**Assenza dei riflessi rotulei:** in questa circostanza è indicato interrom-

pere 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 12-16 atti al minuto): dovrebbe essere associata all'assenza dei riflessi. Interrompere comunque l'infusione, inoculare lentamente e.v. in circa 3 minuti 10 cc di calcio gluconato al 10%, mettere O<sub>2</sub> 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 va continuato per 24 ore.
- E' possibile ripetere il trattamento se compaiono nuove indicazioni.
- Se il trattamento precedente è terminato da sole 6-8 ore, non si deve ripetere il carico iniziale, ma si ricomincia la somministrazione di MgSO<sub>4</sub> secondo lo schema di mantenimento.

#### Luogo del trattamento

La terapia con magnesio solfato va eseguita in un luogo dove possa essere effettuata una osservazione di tipo intensivo (unità semintensiva o ostetrica) per tutta la durata del trattamento.

#### Bibliografia

1. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402-10.
2. ACOG Practise Bulletin No. 33. Diagnosis and management of pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 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 Obstet Gynecol* 2000; 182: 307-12.

6. Lubarsky SL et al. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 502-5.
7. Witlin AG, Friedman SA et al. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy: beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1139-48.
8. Katz VL, Farmer R, Kuller J. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1389-96.
9. Sibai BM, Abdella TH et al. Eclampsia V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 581-6.
10. Thompson S, Neal S, Clark V. Clinical risk management in obstetrics: eclampsia drills. *BMJ* 2004; 328: 269-71.
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 pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
13. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
14. Collins R, Duley L. Labetalol vs hydralazine in severe pregnancy-induced hypertension. In *Cochrane Database* (updated 24 February 1995).
15. Lopez-Llera M. Main clinical types and subtypes of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 4-9.
16. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 935-41.
17. Wallance 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 Obstet Gynecol* 1999; 180: 1322-9.
19. Sibai MB. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1520-6.
20. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia: A preventable disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1174-7.

## SINDROME HELLP

Giorgio Mello, Andrea L. Tranquilli\*  
Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

\*Clinica Ostetrica e Ginecologica  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

L'acronimo HELLP fu coniato nel 1982 (1) per descrivere una sindrome caratterizzata da Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels and 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 esclusiva della gravidanza complicante lo 0,2-0,6% dei casi (2). Le donne a rischio sono di età avanzata, di razza bianca e multipare. Caratteristica del terzo trimestre di gravidanza, si riscontra anche nel secondo trimestre con una incidenza stimata dell'11%, nel 69% dei casi si manifesta nel periodo ante-partum mentre nel 31% nel post-partum, in quest'ultimo caso l'esordio tipico è entro 48 ore dal parto.

I criteri diagnostici della sindrome HELLP sono (3):

#### **Emolisi:**

- Anomalie allo striscio periferico
- Bilirubina totale > 1,2 mg/dL
- Lattico deidrogenasi (LDH) > 600 U/L

#### **Aumento degli enzimi epatici:**

- Aspartato aminotrasferasi (AST) > 70 U/L
- LDH > 600 U/L

#### **Piastrinopenia:**

- Conta piastrinica < 100.000/mm<sup>3</sup>

Il riscontro di uno striscio periferico anomalo è un segno sensibile ma poco specifico della sindrome HELLP, l'emolisi è l'espressione di una tipica anemia microangiopatica che, infatti, include, oltre alle anomalie dello striscio periferico (presenza di schistociti ed echino-

citi), aumento della bilirubina sierica, bassi livelli di aptoglobina ed elevati livelli di lattico-deidrogenasi (LDH).

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)

In base alla severità, la piastrinopenia è classificata secondo Martin (4):

CLASSE 1:  $PLT \leq 50.000/mm^3$

CLASSE 2:  $PLT > 50.000/mm^3 \leq 100.000/mm^3$

CLASSE 3:  $PLT > 100.000/mm^3 \leq 150.000/mm^3$

La classificazione della sindrome HELLP secondo le classi di piastrinopenia costituisce la Mississippi-Triple Class System (5).

La sindrome HELLP può presentarsi con sintomatologia molto variabile interessante diversi organi ed apparati ponendo problemi di *diagnosi differenziale* che frequentemente sono alla base del ritardo di diagnosi. La sindrome HELLP presentandosi con sintomatologia gastrointestinale, respiratoria ed ematologica, in associazione con disfunzione epatica e coagulativa, in assenza di ipertensione e proteinuria, può indurre ad errata diagnosi di infezione respiratoria, epatite, colecistite, pancreatite acuta, statosi epatica acuta della gravidanza (AFLP) o porpora trombocitopenica autoimmune. Il corredo di laboratorio, invece, può entrare in diagnosi differenziale con altre condizioni quali porpora trombotica trombocitopenica (TTP), la sindrome emolitico-uremica (HUS), il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS).

L'accurata analisi di tutte le componenti cliniche e laboratoristiche, unitamente all'esperienza dell'ostetrico, dovrebbero consentire una precisa diagnosi differenziale tra tutte queste condizioni patologiche che richiedono specifico approccio metodologico e management ed hanno outcomes materno/fetali molto differenti (Tab. I).

La sindrome HELLP è associata ad un rischio di mortalità materna dell'1% (6-8) nonché ad un rischio di morbidità materna variabile in rapporto al tipo di complicanza:

- edema polmonare (8%) (5, 7)
- insufficienza renale acuta (3%) (5, 7)
- coagulazione intravascolare disseminata (CID) (15%) (5)
- distacco intempestivo di placenta (9%) (5)
- insufficienza ed emorragia epatica (1%)
- sindrome da distress respiratorio dell'adulto (< 1%)
- sepsi (< 1%)
- stroke (< 1%)

**Tabella I**  
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA HELLP

SEGNI CLINICI	HELLP	TTP	HUS	AFLP
<b>Ipertensione</b> <b>Proteinuria</b> <b>Piastrinopenia</b>	presente presente 100%	raro variabile 100 %	presente presente 50%	25-50% variabile variabile
<b>LDH</b>	aumentato	aumentato	molto aumentato	aumentato
<b>PT/PTT</b> <b>Fibrinogeno</b> <b>AT III</b>	stabile stabile diminuita	stabile stabile stabile	stabile stabile stabile	aumentato aumentato diminuita
<b>Bilirubina</b>	aumentata	aumentata	aumentata	molto aumentata
<b>Ammoniaca</b>	stabile	stabile	stabile	molto aumentata
<b>Glicemia</b> <b>Danno renale</b>	stabile presente	stabile assente	stabile presente	diminuita molto presente
<b>Danno neurologico</b>	presente	molto presente	assente	presente
<b>Febbre</b>	assente	presente	presente	assente

Le gravidanze complicate dalla sindrome HELLP, inoltre, sono a rischio di sviluppare ematomi massivi che possono richiedere terapie trasfusionali di sangue ed emoderivati.

Il tasso di queste complicanze acute dipende dalla presenza di condizioni mediche preesistenti o ostetriche sopraggiunte (morte fetale, eclampsia, distacco di placenta, emorragie peri-partum), mentre lo sviluppo della sindrome nel periodo post-partum espone più frequentemente ad insufficienza renale ed edema polmonare (9, 10). Le pazienti che presentano tutto il corredo diagnostico della sindrome HELLP hanno maggiori probabilità di sviluppare complicanze rispetto a quelle con una HELLP parziale o con la sola disfunzione degli enzimi epatici.

La mortalità perinatale si attesta tra il 7,4% e il 20,4% ed è particolarmente frequente per basse epoche gestazionali (< 28 settimane) o in presenza di importanti complicanze ostetriche quali la restrizione della crescita fetale (FGR) o il distacco di placenta (11-13).

L'incidenza del parto pretermine è di circa il 70% di cui il 15% < 28 settimane, conseguentemente risulta elevato il tasso di complicanze neonatali acute quali il distress respiratorio, la displasia broncopolmonare, l'emorragia cerebrale e l'enterocolite necrotizzante (11, 12, 14).

**Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?  
E' indicata e qual è la terapia medica ottimale?  
Quali devono essere le caratteristiche  
del controllo clinico-laboratoristico materno?  
Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?**

Le pazienti in cui si sospetta una sindrome HELLP devono essere ospedalizzate ed osservate con controllo semi-intensivo, dato il tipico carattere rapidamente ingravescente della patologia.

Il trattamento iniziale prevede:

1. Trasferimento in un Centro di III livello
2. Profilassi delle convulsioni eclamptiche con magnesio solfato (vedi allegato "Schema di trattamento con  $MgSO_4$ ", cap. Eclampsia)
3. Anti-ipertensivi se P.A. > 160/110 mmHg (vedi cap. Preeclampsia)
4. Controllo della pressione arteriosa (vedi cap. Preeclampsia)
5. Prelievo di laboratorio: emocromo con conta piastrinica, striscio di sangue periferico, enzimi epatici (AST/ALT), LDH, bilirubina sierica, creatinina, glicemia
6. Diagnosi differenziale (Tab. I)

Posta diagnosi di sindrome HELLP, è necessario procedere alla **stabilizzazione delle condizioni materne**, in particolare della pressione arteriosa e delle anomalie del sistema della coagulazione, e trattamento aggressivo con corticosteroidi (Desametazone 10 mg e.v. ogni 12h).

Il passo successivo è costituito dalla **valutazione dello stato fetale** mediante cardiotocografia, valutazione del liquido amniotico e Doppler-velocimetria dei vasi fetali, la decisione ancora successiva riguarda l'**espletamento del parto**, tale decisione deve necessariamente tener conto dell'età gestazionale.

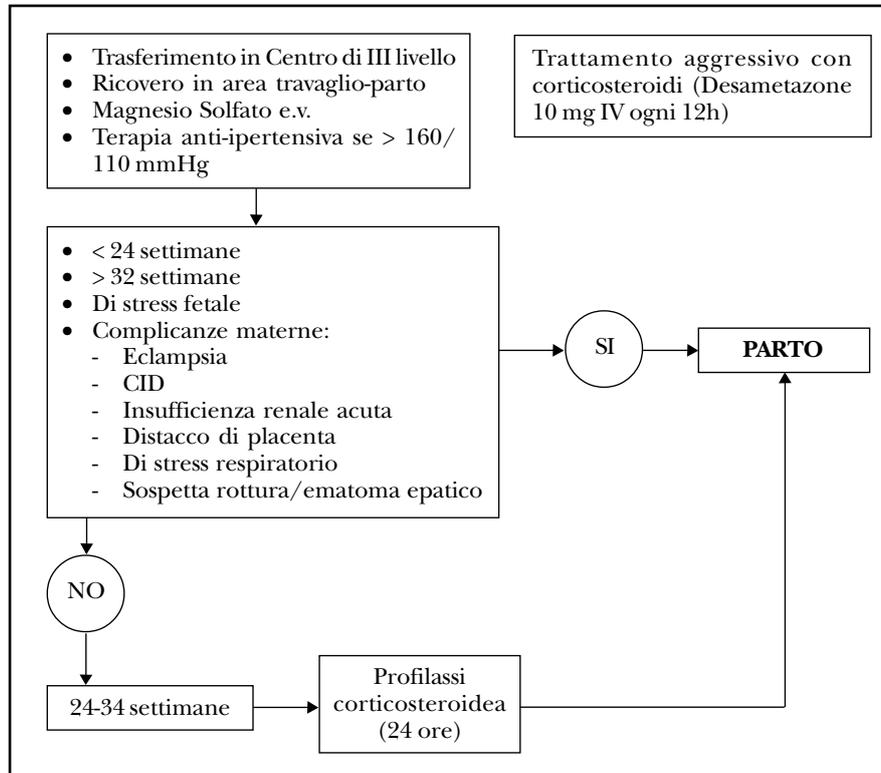
Il parto deve essere espletato in tutte le pazienti con epoca gestazionale < 24 e > 32 settimane, ed in presenza di sofferenza fetale o gravi complicanze materne (eclampsia, CID, distacco di placenta, insufficienza renale acuta, distress respiratorio, sospetto di ematoma epatico).

Nelle pazienti con età gestazionale compresa tra 24 e 34 settimane è necessario intraprendere la profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere espletato entro le 24 ore successive alla somministrazione dell'ultima dose.

**Qual è il timing e quali le modalità del parto?  
Che tipo di controllo si deve attuare in travaglio di parto?**

La sindrome HELLP non è una indicazione assoluta al taglio cesareo (TC). Nella scelta della via del parto devono essere prese in considerazione le condizioni materne e fetali.

## MANAGEMENT DELLA SINDROME HELLP: FLOW-CHART



Il TC dovrebbe essere preso in considerazione per età gestazionali inferiori a 30 settimane in pazienti non in travaglio e con Bishop score sfavorevole e dovrebbe essere raccomandato per età gestazionali inferiori a 32 settimane in presenza di restrizione della crescita fetale (FGR) o oligoamnios.

Nei casi di travaglio di parto avviato o di rottura delle membrane amniocoriali, in assenza di complicanze ostetriche, è raccomandato il parto vaginale. L'eventuale induzione del travaglio di parto può essere effettuata con ossitocina o prostaglandine nelle pazienti con età gestazionale superiore alla 30<sup>a</sup> settimana senza considerare il reperto cervicale; un simile approccio può essere adottato sotto le 30 settimane ma con uno score cervicale di Bishop favorevole.

In caso di parto vaginale non è controindicato l'uso di oppioidi a basse dosi o di anestesia loco-regionale per episiotomia o riparazione di lacerazioni. L'anestesia loco-regionale in caso di taglio cesareo è controindicata per valori di conta piastrinica  $< 75.000/\text{mm}^3$  in rapporto all'elevato rischio di sanguinamento o ematoma: in questi casi l'anestesia generale è la tecnica di scelta.

La trasfusione piastrinica è raccomandata sia prima che dopo il parto in tutte le pazienti in presenza di sanguinamenti anomali (ecchimosi, sanguinamenti nei punti di iniezione, sanguinamenti dalle mucose, ematomi), in quelle con conta piastrinica  $< 20.000/\text{mm}^3$ , oppure  $< 40.000/\text{mm}^3$  in caso di taglio cesareo. Data la bassa emivita delle piastrine in questo tipo di pazienti, trasfusioni ripetute non sono indicate. Dopo il parto le pazienti con sindrome HELLP devono essere 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, poiché il rischio di necrosi tubulare acuta e di necessità di dialisi è elevato (9, 10) può essere necessario eseguire monitoraggio e trattamento intensivo per diversi giorni.

La sindrome HELLP, come detto, può trovare la sua prima insorgenza dopo il parto (8, 26), in un periodo che può variare da poche ore a 7 giorni, risulta fondamentale, pertanto, che tutte le puerpere e le ostetriche siano educate a riconoscere precocemente i primi segnali della sindrome. Il trattamento, in queste pazienti, è del tutto assimilabile a quello da adottare durante la gravidanza, compresa la profilassi delle convulsioni con magnesio solfato.

#### **E' possibile prolungare la gravidanza con sindrome HELLP ?**

Il decorso clinico della sindrome HELLP è caratterizzato tipicamente da una rapida progressione del deterioramento delle condizioni materne. Esiste un consenso pressochè unanime sul rapido espletamento del parto per epoche gestazionali  $> 32$  settimane o anche prima di questa epoca in presenza di gravi complicanze quali disfunzioni multiorgano, coagulazione intravascolare disseminata, emorragie epatiche, insufficienza renale acuta, distacco di placenta, sofferenza fetale (6, 7).

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, oltre ad una condotta che vede la somministrazione di corticosteroidi per la maturazione del polmone fetale e l'espletamento del parto dopo 24 ore (15-18), 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, desametasone,

betametasone) (13, 19-22). I risultati di questi studi indicano, al momento, che un 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 (23, 24). Per questi motivi, una review della Cochrane (25) conclude che non esistono evidenze circa il miglioramento dell'outcome materno-fetale con l'uso di corticosteroidi.

#### **Qual è il ruolo dei corticosteroidi nella sindrome HELLP ?**

L'uso di cortisonici prima delle 34 settimane di gestazione è ben documentato avere effetti positivi in termini di outcome neonatale, i regimi raccomandati per la maturazione del polmone fetale sono: Betametasone 12 mg intramuscolare in 2 somministrazioni a distanza di 24 ore oppure Desametasone 6 mg intramuscolare in 4 dosi ogni 12 ore. Le basi teoriche che vedono la sindrome HELLP come una complicanza infiammatoria di una preeclampsia severa (26), hanno indotto alla sperimentazione dell'uso aggressivo di cortisonici come agenti antinfiammatori ed immunosoppressivi per il miglioramento dell'outcome materno-neonatale. La review della letteratura in questo ambito identifica numerose diversità in termini di metodologia, tipo, modalità e tempi di somministrazione. I regimi indicati includono Betametasone intramuscolare, Desametasone endovenoso od entrambi (5, 8, 16-18, 27-30).

Gli studi disponibili indicano che l'uso di corticosteroidi per l'induzione della maturazione fetale potrebbe migliorare l'outcome perinatale in donne con sindrome HELLP prima delle 34 settimane e che questa terapia conduce ad un miglioramento nella conta piastrinica, fattore determinante in particolare per l'induzione di una anestesia epidurale, se necessaria (27). 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 (29, 30-32, 34).

Non esistono tuttavia evidenze che raccomandino l'uso di cortisonici ad alte dosi al fine di migliorare l'outcome in termini di mortalità e morbilità materno-fetale (25).

#### **Quale tipo di counseling nelle pazienti con pregressa sindrome HELLP?**

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; il tasso riportato di ricorrenza della HELLP stessa è del 2-19%, tuttavia appare ragionevole indicare un valore del 5%. Sebbene sia doveroso un counseling prenatale in questo tipo di pazienti, non esiste alcuna terapia efficace nel ridurre il rischio di ricorrenza. Dal punto di vista della predittività alcuni Autori suggeriscono che anomalie dei meccanismi di coniugazione della bilirubina rappresentino un fattore di rischio più elevato (33), in tal senso la funzionalità renale ha dimostrato scarso valore.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

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

- Nelle pazienti con età gestazionale 24-34 settimane è necessario intraprendere la profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare fetale, il parto deve essere così espletato entro le 24 ore successive all'ultima dose.
- Esistono insufficienti evidenze per affermare che l'uso di steroidi aggiuntivi in corso di sindrome HELLP riduca la mortalità e la morbilità materno-fetale.
- E' indicata la profilassi delle crisi eclamptiche con magnesio solfato.

### Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):

- Il parto va espletato in tutte le pazienti < 24 e > 32 settimane, oppure in presenza di sofferenza fetale o gravi complicanze materne (eclampsia, CID, distacco di placenta, insufficienza renale acuta, di stress respiratorio, sospetto di ematoma epatico).

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

- Le pazienti in cui si sospetta una sindrome HELLP devono essere ospedalizzate ed osservate in unità di travaglio-parto, è indicato il trasferimento in utero ad un Centro di III livello.
- Un taglio cesareo dovrebbe essere considerato per età gestazionali < 30 settimane in pazienti non in travaglio e con Bishop score sfavorevole; lo stesso vale, invece, per età gestazionali < 32 settimane in presenza di ritardo di crescita fetale o oligoamnios.

### Bibliografia

1. 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.
2. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1167-87.
3. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9.

4. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-41.
5. Martin JN Jr, Rinehart K, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373-84.
6. 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: 1000-6.
7. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-4.
8. Martin JN Jr, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-4.
9. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1682-90.
10. Drakeley AJ, LeRoux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 253-6.
11. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 221-5.
12. Van Pampus MG, Wolf H, Westenbergh SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 31-6.
13. Van Pampus MG, Wolf H, Ilsen A, Treffers PE. Maternal outcome following temporizing management of the (H)ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2000; 19: 211-20.
14. Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 463-8.
15. Sibai BM. The HELLP Syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311-6.
16. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 304-9.

17. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 921-4.
18. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-53.
19. 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.
20. Heller CS, Elliott JP. High-order multiple pregnancies complicated by HELLP syndrome: a report of four cases with corticosteroid therapy to prolong gestation. *J Reprod Med* 1997; 42: 743-6.
21. MacKenna J, Dover NL, Brame RG. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets: an obstetric emergency? *Obstet Gynecol* 1983; 62: 751-4.
22. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111-7.
23. Van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jan 9.
24. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1591-8.
25. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
26. Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24: 565-70.
27. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit to corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 475-9.
28. Crane JMG, Tabarsi B, Hutchens D. The maternal benefits of corticosteroids with HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 650-5.
29. 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.

30. Martin JN Jr, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830-4.
31. Vigil-DeGracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the postpartum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 217-21.
32. 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.
33. Knapen M, VanAltena A, Peters WHM, Merkus HMWM, Jansen JJ, Steegers EAP. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1208-10.
34. 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 (4): 914-34.

## IPERTENSIONE CRONICA

Herbert Valensise, Barbara Vasapollo  
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Roma Tor Vergata

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

Con il termine di “ipertensione cronica” si intende la persistente elevazione dei valori pressori al di sopra di 140/90 mmHg prima della 20<sup>a</sup> settimana di gestazione oppure la presenza di ipertensione persistente dopo 6-12 settimane dal parto (1). E' possibile differenziare, sulla base dei valori pressori, una forma lieve (PA <160/110 mmHg) ed una forma severa (PA ≥ 160/110 mmHg).

L'incidenza di ipertensione cronica in gravidanza varia tra le differenti popolazioni studiate nella misura dello 0,5-3% (2). L'ipertensione essenziale è responsabile del 90% dei casi di ipertensione cronica associata alla gravidanza. Cause secondarie di ipertensione cronica sono malattie renali (nefropatie), diabete con danno vascolare, malattie del collagene con interessamento vascolare (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia), feocromocitoma.

La diagnosi è relativamente semplice nelle pazienti in cui l'ipertensione è nota fin da prima della gravidanza e che eventualmente stanno già assumendo farmaci anti-ipertensivi. Tuttavia, per la fisiologica riduzione della pressione arteriosa durante il secondo trimestre di gestazione, pazienti con ipertensione cronica possono avere valori pressori entro il range di normalità per buona parte della gravidanza; inoltre, la mancanza di rilievi pressori antecedenti alla gestazione o relativi alle prime 20 settimane può rendere difficile diagnosticare questa condizione che viene spesso confusa con una ipertensione gestazionale. E', pertanto, raccomandato valutare le pazienti con disturbi ipertensivi della gravidanza dopo 6-12 settimane dal parto per definire la diagnosi di ipertensione cronica in caso di persistenza della condizione ipertensiva.

Nell'ipertensione cronica, la pressione arteriosa elevata antecedente la gravidanza è la principale alterazione fisiopatologica e ciò la rende differente dall'ipertensione gestazionale o dalla preeclampsia in cui l'ipertensione è solo uno dei segni della patologia sottostante. Pertanto, le due condizioni differiscono sostanzialmente e differenti appaiono la terapia ed il management.

Nei casi in cui non sia disponibile il rilievo della pressione arteriosa materna in epoca antecedente la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, può essere difficile distinguere l'ipertensione cronica da quella gestazionale.

Non va dimenticato che la preeclampsia può sovrapporsi ad una situazione di ipertensione cronica (preeclampsia sovrapposta) e pertanto la differenza tra le due condizioni può essere difficile da individuare. La comparsa di proteinuria ed il peggioramento dei livelli di ipertensione nei soggetti con ipertensione cronica consentono la diagnosi di preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica.

#### **Il management prevede l'ospedalizzazione della paziente?**

Non esiste una necessità univoca alla ospedalizzazione delle pazienti con ipertensione cronica a meno della comparsa di complicanze legate alla sovrapposizione della preeclampsia sulla ipertensione cronica o all'aggravamento della patologia iniziale della paziente (diabete, collagenopatia, nefropatia) che renda necessaria una sorveglianza maggiore a livello materno e fetale.

L'ipertensione cronica è associata con diversi eventi avversi quali parto pretermine, restrizione della crescita intrauterina (FGR), sofferenza fetale e distacco di placenta (3).

Circa un terzo delle pazienti con ipertensione cronica severa può presentare un feto piccolo per l'età gestazionale (SGA) (4).

#### **E' indicata e qual è la terapia medica ottimale?**

Pazienti con ipertensione cronica non severa (< 160/110 mmHg) generalmente non richiedono alcun trattamento medico in gravidanza (1). L'effettiva utilità del trattamento anti-ipertensivo nel miglioramento dell'outcome non ha dato risultati univoci (13, 14), non riducendo l'incidenza delle complicanze come FGR, preeclampsia sovrapposta, distacco di placenta.

Esiste ancora incertezza se la sospensione della terapia anti-ipertensiva antecedente alla gestazione sia favorevole o meno all'evoluzione della gestazione, in termini di mantenimento di adeguato flusso utero-placentare e di prevenzione delle complicanze o del rallentamento della crescita fetale (14, 15).

Sembrirebbe pertanto ragionevole non iniziare una terapia anti-iper-

tensiva nelle pazienti con ipertensione cronica non severa che iniziano una gestazione se non nel caso di altre complicanze esistenti (fattori renali e fattori cardiaci).

La terapia dovrebbe essere iniziata o ripresa per le pazienti in cui la pressione arteriosa supera i 160 mmHg di sistolica e i 110 mmHg di diastolica.

Nelle pazienti con livelli pressori superiori (160/110 mmHg) la terapia anti-ipertensiva deve essere instaurata o aumentata, se messa in atto precedentemente (20).

Sebbene siano numerosi i farmaci riportati come efficaci per il trattamento, la maggior parte delle esperienze è stata ottenuta con l'utilizzazione dell'alfametildopa. Questo farmaco sembra essere relativamente sicuro e con effetti limitati sul flusso uteroplacentare (1, 13). Il Labetalolo, alfa e beta bloccante, può essere utilizzato in gravidanza in alternativa alla alfametildopa, non essendo stata riportata da parte di diversi Autori nessuna differenza tra le due sostanze.

Anche sostanze beta bloccanti sono utilizzabili in queste pazienti, con un aumento dell'incidenza di feti con rallentamento della crescita intrauterina (16).

L'uso dei calcio antagonisti non è associato a eventi avversi o effetti collaterali.

L'uso dei diuretici appare sconsigliato per il loro effetto sulla riduzione del volume plasmatico circolante che può interferire sensibilmente con la perfusione uteroplacentare.

Gli inibitori dell'angiotensinasi (ACE) sono *controindicati* durante il secondo ed il terzo trimestre della gestazione. Sono, infatti, stati associati con patologie renali fetali, oligoidramnios-anuria, disgenesia renale, ipoplasia polmonare, rallentamento della crescita fetale e morte neonatale (17). Le complicanze sono dipendenti dal tempo e dalla dose di utilizzazione: ACE inibitori utilizzati sporadicamente nel primo trimestre non sono stati associati ad aumento dei difetti congeniti (18).

#### **Quali devono essere le caratteristiche del controllo clinico-laboratoristico materno?**

Elementi fondamentali per la valutazione delle condizioni materne in gravidanza sono:

- l'età di insorgenza dell'ipertensione,
- la sua severità e durata,
- le condizioni cliniche della paziente al momento dell'inizio della gestazione.

Condizione ideale per una paziente con ipertensione cronica è la programmazione della gestazione dopo avere verificato le condizioni

generali, la funzionalità cardiaca e quella renale. La struttura cardiaca può, infatti, subire gli effetti della pressione elevata e dare segni di cardiomegalia e/o di ispessimento della parete ventricolare con risposta adattativa differente al sovraccarico di lavoro cardiaco imposta dalle modificazioni volemiche della gravidanza. Può essere pertanto utile sottoporre queste pazienti alla verifica funzionale cardiaca mediante elettro ed ecocardiografia. La struttura renale e il microcircolo in generale possono essere modificati ed alterati in queste pazienti, in conseguenza della patologia primitiva che ha generato l'ipertensione. Pertanto è raccomandabile verificare la funzionalità renale e le caratteristiche del microcircolo a livello oculare. Pazienti con malattia renale già in atto (creatininemia > 1,4 mg/dl) possono avere un'ulteriore compromissione della funzionalità renale nel corso della gestazione (1, 6, 7) anche se può essere difficile differenziare quanto questo dipenda dalla gestazione o dalla storia naturale della malattia.

La maggior parte delle donne in età riproduttiva che arrivano alla gravidanza con ipertensione cronica non hanno tuttavia alcuna patologia organica a livello cardiaco o renale.

Esami ematologici di base che possono rivelarsi utili per la valutazione della funzione renale sono: creatininemia, azotemia, clearance della creatinina e proteinuria delle 24 ore (8, 9). La conoscenza delle condizioni laboratoristiche basali può aiutare nella identificazione delle pazienti che successivamente avranno complicanze della gestazione (10) e consentirà di individuare correttamente la comparsa di preeclampsia sovrapposta.

Nel corso della gestazione sarà utile tenere conto degli altri esami ematologici che possono fornire informazioni sull'eventuale viraggio della patologia ipertensiva cronica ad una preeclampsia. Quindi sarà utile monitorizzare le transaminasi epatiche, il rapporto emoglobina-ematocrito e la conta piastrinica (11). In casi sospetti sarà importante la verifica della proteinuria delle 24 ore. Il valore dell'uricemia non sembra avere un ruolo predittivo nel peggioramento delle condizioni materne verso lo sviluppo di preeclampsia sovrapposta (12).

#### **Quali devono essere le caratteristiche del controllo fetale?**

La sorveglianza fetale deve seguire i criteri di normalità di valutazione delle caratteristiche strutturali, di crescita e di ossigenazione nel corso dei tre differenti trimestri di gravidanza utilizzando al meglio le metodiche ultrasonografiche e Doppler velocimetriche. Ciò allo scopo di individuare anomalie strutturali embrionali o fetali, anomalie di impianto placentare, anomalie delle resistenze vascolari allo scambio placentare nella circolazione fetale. La scansione dei controlli ecografici seguirà gli usuali protocolli clinici, con variazioni connesse alla comparsa di complicanze materne o fetali che consiglieran-

no una intensificazione della sorveglianza. Al termine della gestazione la griglia di sorveglianza fetale dipenderà dalle caratteristiche della crescita e dalla quantità di liquido amniotico con cui la paziente si presenta all'inizio del travaglio di parto.

#### **Qual è il timing e quali le modalità del parto?**

In assenza di complicanze materne per le pazienti con ipertensione cronica non esistono elementi sulla base dei quali formulare una raccomandazione circa il timing del parto più opportuno.

L'anticipazione del parto deve essere presa in considerazione in caso di complicanze quali severo rallentamento della crescita fetale, preeclampsia, ipertensione non controllabile farmacologicamente. Non esistono controindicazioni al parto vaginale né alla induzione al parto stesso, fatto salvo le condizioni materne e fetali antecedenti l'inizio del travaglio.

Attenzione particolare va posta durante il travaglio di parto alla terapia idratante ed al bilancio idrico per evitare i rischi di sovraccarico ventricolare e di eventuale edema polmonare nel momento successivo al secondamento, nelle condizioni in cui la patologia ipertensiva possa avere generato un danno a livello miocardico, non valutato correttamente in epoca antecedente il parto.

Non esistono apparenti controindicazioni all'analgesia peridurale in travaglio.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

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

- Farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina sono controindicati durante la gravidanza essendo associati con insufficienza renale fetale e neonatale e morte fetale e neonatale.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate su evidenze scientifiche limitate o inconsistenti (Livello B):**

- La terapia anti-ipertensiva dovrebbe essere utilizzata nelle pazienti con ipertensione cronica severa per ottenere un beneficio materno.
- Alfametildopa e labetalolo sono appropriati come terapie anti-ipertensive di prima linea.
- La terapia anti-ipertensiva non sembra essere di utilità clinica nel trattamento delle pazienti con ipertensione cronica lieve.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C):**

- Pazienti con ipertensione cronica dovrebbero essere valutate in epoca antecedente la gestazione per la verifica delle effettive condizioni cardiache, renali e circolatorie.
- Se la condizione di ipertensione cronica è complicata dalla presenza di preeclampsia o ritardo di crescita intrauterino è doveroso incrementare la sorveglianza fetale.

### **Bibliografia**

1. Roberts J M, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003; 41: 437-445.
2. Sibai B M. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 369-77.
3. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: A review. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 849-60.
4. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 123-129.
5. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-576.

6. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 453-459.
7. Jones DC. Pregnancy complicated by chronic renal disease. *Clin Perinatol* 1997; 24: 483-496.
8. Haddad B, Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Ann Med* 1999; 31: 246-252.
9. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960-966; discussion 966-967.
10. Katz AL, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Intl* 1980; 18: 192-206.
11. 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: 159-167.
12. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1067-1071.



## COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID) E PREECLAMPSIA

Sergio Ferrazzani, Giorgio Mello\*

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università Cattolica del Sacro Cuore  
Policlinico Gemelli, Roma

\*Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

### DIAGNOSI E MANAGEMENT

#### Quali sono i criteri diagnostici? Quali altre forme occorre escludere?

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una sindrome caratterizzata da attivazione del sistema coagulatorio risultante nella formazione di fibrina (1), mentre la contemporanea attivazione del sistema fibrinolitico porta alla distruzione dei coaguli di fibrina formati ed al consumo dei fattori della coagulazione con sanguinamento.

La CID non è mai un processo primitivo, ma sempre secondario a una qualche stimolazione generalizzata dell'emostasi mediante il rilascio di sostanze procoagulanti nel circolo. Fattori principali d'innescio di questo processo in gravidanza sono il danno endoteliale, l'immissione in circolo di liquido amniotico o di materiale placentare e la presenza in circolo di emazie incompatibili o di prodotti o tossine di origine batterica. Con l'attivazione patologica da parte di sostanze procoagulanti, si verifica un consumo di piastrine e di fattori della coagulazione in quantità variabili. La fibrina formata può virtualmente depositarsi lungo i piccoli vasi di ogni organo anche se, raramente, questo produce insufficienza organica. I piccoli vasi sono protetti poiché il processo emocoagulativo rilascia monomeri di fibrina che si vanno a combinare con l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e con il plasminogeno, quest'ultimo convertito a plasmina. A sua volta la plasmina lisa il fibrinogeno, i monomeri e i polimeri di fibrina fino a formare una serie di derivati del fibrinogeno e della fibrina; questi hanno in comune dei determinanti immunologici che li fanno includere nella denominazione di prodotti di degradazione del fibrinogeno/fibrina (FDP). La formazione di legami resistenti

alla degradazione tra le catene gamma del fibrinogeno/fibrina nel corso del processo di polimerizzazione fattore XIII-dipendente porta alla formazione di prodotti di degradazione della fibrina ben distinguibili dai prodotti di degradazione del fibrinogeno e dei monomeri di fibrina, tra cui il complesso D-D (D-Dimero) (2).

Le più comuni cause di CID in gravidanza sono: l'aborto settico, la morte intrauterina, l'embolia amniotica, il distacco di placenta normalmente inserita, la preeclampsia severa/HELLP. Nei riguardi di quest'ultima rimane incerta l'eziologia della coagulopatia e se essa sia la causa o la conseguenza della preeclampsia. Recenti teorie suggeriscono che il danno endoteliale sistemico o della circolazione placentare possa giocare un ruolo nell'aumento dell'attività piastrinica e della generazione di fibrinogeno (3).

Trombofilie materne congenite, come la mutazione del fattore V di Leiden o quella del nucleotide 20210 del gene della protrombina, o acquisite possono giocare in alternativa un ruolo patogenetico vista la loro associazione con la severità della preeclampsia e dell'iposviluppo fetale (4-7).

I deficit di proteine C e S non sembrano invece associarsi ad un maggior rischio di preeclampsia (7).

Discorso a parte meritano le modificazioni emocoagulative in caso di distacco di placenta nell'ambito della preeclampsia. Tali modificazioni sono ovviamente le stesse che si osservano in tutti gli altri casi di distacco di placenta con la differenza che in caso di preeclampsia/eclampsia sono da 3 a 4 volte più frequenti (8, 9).

Casi di preeclampsia particolarmente severi con alti livelli circolanti di FDP presentano una maggior predisposizione all'emorragia del post-partum da atonia per il noto effetto inibente di questi prodotti di degradazione della fibrina/fibrinogeno sulla capacità contrattile del miometrio (10).

Poiché la CID è una sindrome da coagulazione intravasale progressiva, la diagnosi precoce ed il trattamento pronto ed adeguato sono determinanti per ridurre la mortalità materna, perinatale e le complicanze.

La diagnosi di CID non si basa su un singolo esame, ma su una valutazione clinica complessiva che riconosca la patologia di base che l'ha generata e i segni clinici specifici della CID, e sull'utilizzo di un pool di esami appropriati.

La CID viene definita come "evidenza di eccessivo sanguinamento con trombocitopenia (inferiore a  $100.000/\text{mm}^3$ ), livelli plasmatici di fibrinogeno inferiore a  $300\text{ mg/dl}$  ed FDP superiori a  $40\text{ }\mu\text{g/ml}$ . I parametri citati ricorrono nel 38% delle sindromi HELLP (11). D'altra parte in molte gravidanze complicate da preeclampsia severa/HELLP ci sono i segni di una coagulazione intravasale "subclinica" sen-

za evidenza di sanguinamento, e le alterazioni laboratoristiche della CID sono raramente presenti in assenza di distacco di placenta (12). La trombocitopenia, che può essere documentata in circa il 10% delle pazienti con preeclampsia severa, è spesso il più precoce e frequente indice di CID (13). Una progressiva caduta delle piastrine è un sensibile, benché aspecifico, indice di CID. Per contro, una normale conta piastrinica consente di escludere una CID.

Altre alterazioni possono essere utilizzate per confermare la diagnosi di CID: la riduzione dei fattori della coagulazione si riflette nel prolungamento del tempo di coagulazione, i livelli di fibrinogeno possono rimanere normali, ma livelli di fibrinogeno inferiori a 100 mg/dl sono associati con incremento delle manifestazioni emorragiche. Ulteriori dati di laboratorio includono l'incremento della lattico deidrogenasi, il decremento della antitrombina, la presenza di schistociti nello striscio di sangue periferico, il decremento dei livelli di aptoglobina, della beta-tromboglobulina, della trombomodulina, del fibrinopeptide A, dei complessi trombina-antitrombina, dell'attività della proteina C. Molti di questi test sono costosi, richiedono tempo per l'esecuzione e comunque di scarsa utilità nella routine. Una citazione a parte meritano l'innalzamento degli FDP e del D-dimero: il sanguinamento incontrollato senza formazione di coaguli può essere da una parte la conseguenza di un consumo di piastrine, fibrinogeno e fattori della coagulazione (nel processo della CID stessa o durante il sanguinamento) dall'altra il risultato di livelli elevati di FDP circolanti. A meno che i livelli di FDP non siano estremamente elevati, la presenza di livelli pur minimi di fattori della coagulazione può garantire un arresto del sanguinamento. Il D-dimero, in quanto specifico derivato della degradazione della fibrina, è il parametro più comunemente utilizzato per testare i livelli di FDP. I suoi livelli sono normalmente sotto i 200 mg/ml, ma eccedono spesso i 2.000 mg/ml in caso di CID.

Metz ha suggerito che per lo screening della CID in corso di preeclampsia il test più pratico e con il migliore rapporto costo beneficio è la conta piastrinica in associazione al tempo di tromboplastina attivata (14).

La diagnosi differenziale si pone con le sindromi che hanno in comune con la CID trombocitopenia e frammentazione eritrocitaria come la stessa HELLP, la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome uremico emolitica. In quest'ultima può associarsi una CID in fasi avanzate d'evoluzione.

### Qual è la sintomatologia della CID?

Esiste un ampio spettro di manifestazioni nel processo della CID che varia da uno stato di compenso senza manifestazioni cliniche ma con

evidenza di aumentata produzione e consumo dei prodotti della coagulazione, fino alla condizione di emorragia incontrollabile associata a bassissimi livelli di fibrinogeno, aumento importante degli FDP e gradi variabili di piastrinopenia (Tab. I).

**Tabella I**  
SPETTRO DI GRAVITÀ DELLA CID:  
SUE RELAZIONI CON SPECIFICHE COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA

GRADO	ESAMI LABORATORIO	CONDIZIONE OSTETRICHE ASSOCIATE
Stadio I compensata	↑ FDP ↓ piastrine	Preeclampsia e sindromi correlate
Stadio II scompensata	↑ FDP ↓↓ piastrine ↓ fibrinogeno ↓ FV e FVIII	Distacco parziale di placenta Preeclampsia severa
Stadio III in rapida evoluzione	↓↓ piastrine ↑↑ FDP grave deplezione fattori della coagulazione e fibrinogeno	Distacco di placenta Eclampsia Embolia di liquido amniotico

Modif. da Letsky EA (15)

Le manifestazioni cliniche della CID sono il sanguinamento e, molto raramente, la porpora fulminante ed il danno multiorgano. Benché manifestazioni emorragiche e trombotiche possano essere presenti simultaneamente, la manifestazione di gran lunga più comune e dominante è il sanguinamento caratteristico della forma ad insorgenza acuta, mentre la manifestazione trombotica è predominante nella maggior parte delle forme a decorso cronico.

La sintomatologia emorragica nella CID si manifesta a livello della cute e delle mucose con ecchimosi, petecchie, epistassi gengivorragie, ematuria, ematemesi, melena e sanguinamento a livello delle ferite chirurgiche e delle ago-cannule venose. L'emorragia intracranica ed intracerebrale può essere un'altra espressione della diatesi emorragica. Nel post-partum l'emorragia prevalente è a livello uterino in conseguenza dell'atonia favorita dagli FDP circolanti, o a livello di lacerazioni spontanee o di ferite chirurgiche.

La sintomatologia trombotica della CID può essere di tipo neurologico con lesioni ischemiche multifocali, stato confusionale, convulsioni e coma; di tipo renale con uremia ed anuria secondaria a necrosi corticale; di tipo cardio-respiratorio con infarto miocardico, embolia

polmonare e sindrome da distress respiratorio (ARDS).

La porpora fulminante si associa a trombosi arteriose e venose molto estese e con sovrapposizione settica.

I dati laboratoristici utili per la diagnosi sono già stati esposti: una volta che il processo patologico si è stabilito le più rilevanti alterazioni coagulative riguardano il livello delle piastrine, del fattore VIII e degli FDP. Le pazienti che presentano le più rimarchevoli alterazioni di tali parametri mostrano le più elevate mortalità perinatali (16).

L'incidenza di trombocitopenia nella preeclampsia non è nota, ma la maggior parte delle donne con eclampsia presenta un tasso di piastrine sopra 150.000 e quelle con valori inferiori a 100.000 non superano il 20% (17). Tuttavia, quando le pazienti sono seguite longitudinalmente ed ognuna è controllo di se stessa, è più comune l'osservazione di una riduzione spesso diverse settimane prima della manifestazione clinica della malattia (18).

Gli studi nei quali sono stati utilizzati esami dotati di maggior sensibilità (come volume piastrinico, beta-tromboglobulina, fattore IV piastrinico ed emivita piastrinica) indicano che la maggior parte delle pazienti con preeclampsia presenta un'attivazione piastrinica anche quando i livelli delle stesse sono normali (19). Così, nella realtà clinica, la maggior parte degli autori valuta l'andamento longitudinale delle piastrine per monitorizzare l'attività della malattia in quanto modificazioni importanti della coagulazione non avvengono se le piastrine non scendono sotto 100.000/mm<sup>3</sup>(20).

Il significato clinico della trombocitopenia, in aggiunta agli ovvi deficit coagulativi, è che esso riflette la severità del processo patologico. In generale più è basso il livello delle piastrine più alte sono la mortalità e la morbilità materno-fetali (20). Il massimo della gravità viene raggiunto quando a questo quadro clinico si aggiunge un'elevazione degli enzimi epatici. Questa condizione prende il nome di HELLP sindrome come acronimo dalle iniziali inglesi di emolisi, elevati enzimi epatici, piastrinopenia (21) e tale termine è oggi ampiamente utilizzato.

### Quale deve essere il trattamento?

Nell'ambito della preeclampsia la CID può essere il risultato di un distacco intempestivo di placenta oppure associarsi ad una forma severa della condizione preeclamptica. Per prevenire l'insorgenza o la progressione della CID, *il primo cardine* del trattamento è rimuovere la patologia scatenante (evacuando l'utero, per esempio, in caso di distacco di placenta o pianificando il parto in caso di preeclampsia severa).

L'evidenza della CID in un quadro di preeclampsia severa/HELLP dovrebbe suggerire il parto immediato.

La decisione su quale via seguire, se procedere con l'induzione del parto o ricorrere al taglio cesareo, dipende da diversi fattori quali

l'epoca gestazionale, le condizioni fetali, la parità, lo score di Bishop, la volontà della paziente e la gravità della CID. Una rapida caduta delle piastrine può indicare il TC come scelta più appropriata per evitare che, con l'attesa di un travaglio indotto, peggiori la situazione ematologica. D'altra parte, una moderata/severa trombocitopenia ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) può essere una controindicazione all'anestesia regionale a causa del rischio di ematoma spinale. In linea di massima va tenuto presente che il parto vaginale presenta una minore richiesta di meccanismi emostatici rispetto al parto cesareo che necessita in maniera aggiuntiva della stessa competenza emostatica di qualsiasi altra procedura chirurgica maggiore.

*Il secondo cardine* del trattamento medico della CID nella gestante con preeclampsia e distacco intempestivo di placenta o con preeclampsia severa/HELLP, come del resto in ogni altro caso di CID associata ad emorragia, è il mantenimento di un adeguato volume intravascolare (sangue intero e cristalloidi) e la reinfusione dei componenti ematici e dei fattori della coagulazione in rapporto ai dati di laboratorio disponibili.

I derivati utilizzati in questi casi sono:

**Il Plasma Fresco Congelato (PFC):** ciascuna unità corrisponde approssimativamente a 200 ml in volume e contiene 0,4 g di fibrinogeno e tutti i fattori della coagulazione tranne le piastrine la cui funzionalità si deteriora rapidamente nel plasma raccolto. Sono necessarie 10 unità di PFC per aumentare di 100 mg i livelli di fibrinogeno.

**Concentrato di piastrine:** ciascuna unità corrisponde circa a 60 ml e contiene un minimo di  $5,5 \times 10^{10}/\text{l}$ . La richiesta minima è in genere di 5-6 unità. In caso di conta piastrinica inferiore a 50.000/ml e di sanguinamento incontrollabile è indicata la somministrazione rapida di 8-12 U di concentrati di piastrine. La somministrazione di concentrati di antitrombina andrebbe presa in considerazione in caso di CID.

**Crioprecipitato:** ciascuna unità è di circa 200 ml e contiene l'equivalente di 0,2 g di fibrinogeno e 80 UI di fattore VIII. Non contiene piastrine. Dieci unità di crioprecipitato sono necessarie per aumentare di 100 mg i livelli di fibrinogeno. L'utilizzo del crioprecipitato, derivato da più donatori, espone la paziente ad un rischio infettivo potenziale.

Ci si può aspettare un recupero spontaneo del difetto coagulativo una volta rimossa la placenta e raggiunta una buona contrattura dell'utero, purché sia mantenuto il volume ematico con un adeguato apporto di liquidi (15) e di sangue.

**Eparina:** l'eparina a basso peso molecolare è più efficace dell'eparina non frazionata e la sua somministrazione, comunque, *non ha un ruolo nel trattamento della CID acuta* ed è presa in considerazione solo in quei rari casi in cui la complicità tromboembolica è dominante.

**Antifibrinolitici:** questi agenti, compreso l'acido  $\epsilon$ -amino caproico, devono essere usati con molta prudenza nella CID, benché questi farmaci possano ridurre il sanguinamento possono associarsi con complicanze trombo-emboliche gravi e fatali.

In conclusione è sempre più chiaro il concetto che dal punto di vista terapeutico il trattamento di base della CID e delle emorragie maggiori è il medesimo: identificazione delle cause e loro trattamento per arrestare l'emorragia e *contemporaneo* ripristino del volume ematico circolante e delle altre componenti ematiche.

Per una migliore gestione di singoli casi lo specialista deve familiarizzare con le principali metodiche (farmacologiche e/o chirurgiche) utilizzabili per raggiungere l'emostasi. Come per altre problematiche ostetriche sono stati sviluppati protocolli organizzativi, assistenziali, diagnostici e terapeutici che prevedono una conoscenza approfondita dei meccanismi fisiopatologici che si determinano nei diversi quadri clinici.

E' importante un approccio multidisciplinare con rapida ed efficace comunicazione tra specialisti preparati per l'emergenza, utilizzando terapie e tecniche ben conosciute e altre ancora sperimentali. Nonostante sia difficile la standardizzazione delle terapie medico-chirurgiche, sia per la variabilità individuale dei quadri clinici che per l'impronibilità etica ad attuare studi clinici controllati, occorre un tentativo di schematizzazione dell'approccio diagnostico e terapeutico e una linea guida organizzativa che abbia la funzione di rassicurare gli operatori e l'ambiente anche quando ad affrontare l'emergenza non sia l'operatore con la massima esperienza professionale disponibile per quella unità operativa o questa non sia di livello elevato.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

---

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

- Un approccio terapeutico importante in caso di CID e preeclampsia è la rimozione della causa scatenante.
- Il ripristino del volume ematico è uno dei cardini della terapia in caso di emorragia acuta da CID.

### **Le seguenti raccomandazioni sono basate prevalentemente sul consenso e l'opinione degli esperti (Livello C):**

- Quando c'è evidenza di CID nella preeclampsia, questa è nella maggior parte dei casi in compenso/subcompenso.
- L'andamento delle piastrine è il principale approccio diagnostico alla severità della CID compensata nella preeclampsia.
- L'aumento degli FDP circolanti può essere causa di atonia uterina in caso di CID e preeclampsia.

### **Bibliografia**

1. Budde U, Schneppenheim R. Von Willebrand factors and von Willebrand disease. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001; 5: 335.
2. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 657-666.
3. Taylor RN, Roberts JM. Pathogenesis of preeclampsia: endothelial cell dysfunction. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG editors: *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*, Stamford, CT, 1999, Appleton & Lange, 395-430.
4. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost.* 1997; 77 (6): 1052-4.
5. Chesley LC. Hypertension in pregnancy: definitions, familial factor, and remote prognosis. *Kidney Int.* 1980; 18 (2): 234-40.
6. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *New England Journal of Medicine.* 1999; 340: 9-13.
7. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti E, Benedetto C. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005; 46 (6): 1270-4.

8. Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 29.
9. Sanchez SE, Pacora PN, Farfan JH, Fernandez A, Qiu C, Ananth CV, Williams MA. Risk factors of abruption placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (1): 225-230.
10. Basu HK. Fibrinolysis and abruption placentae. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76: 481-496.
11. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155 (3): 501-509.
12. Roberts JM, May WJ. Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1976; 48: 163-166.
13. Kramer WB, Weiner CP. Disorders of hemostasis In Cohen WR ed. *Cherry and Markatz's Complication of pregnancy*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 346.
14. Metz J, Cincotta R, Francis M, DeRosa L, Balloch A. Screening for consumptive coagulopathy in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994; 46: 3-9.
15. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15 (4): 623-44.
16. Thornton JG, Molloy BJ, Vinall PS et al. A prospective study of haemostatic tests at 28 weeks gestation as predictors of pre-eclampsia and growth retardation. *Thrombosis and Hemostasis.* 1989; 61: 243-245
17. Sibai BM, Anderson GD, McCubbin JH. Eclampsia II. Clinical significance of laboratory findings. *Obstet Gynecol.* 1982; 81: 153-157
18. Redman CW, Bonnar J, Beilin L. Early platelet consumption in pre-eclampsia. *Br Med J.* 1978; 1: 467-469
19. Baker PN, Cunningham FG. Platelet and coagulation abnormalities. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG editors: *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*, Stamford, CT, 1999, Appleton & Lange, 349-373.
20. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B et al. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 1992; 79: 14-18.
21. 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 (2): 159-167.



Finito di stampare nel mese di Novembre 2007

