



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA  
"TOR VERGATA"**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA PRENATALE**

**XIX CICLO**

**VALUTAZIONE DI  
STRATEGIE TERAPEUTICHE  
NELLA PREVENZIONE DELLA  
PREECLAMPSIA**

Dottorando: Emilia Straziuso

Docente : Prof. DOMENICO ARDUINI

Coordinatore: Prof. DOMENICO ARDUINI

## INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>Pag 3</b>
<b>2. DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA</b>	<b>Pag 4</b>
<b>3. EPIDEMIOLOGIA E PAZIENTI A RISCHIO</b>	<b>Pag 11</b>
<b>4. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA PREECLAMPSIA</b>	<b>Pag 15</b>
<i>4.1 Etiologia: fattori immunologici e genetici</i>	<b>Pag 17</b>
<i>4.2 Patogenesi</i>	<b>Pag 19</b>
<b>5. IMPEGNO D' ORGANO E CLINICA DELLA PREECLAMPSIA</b>	<b>Pag 25</b>
<b>6. COMPLICANZE FETALI IN CORSO DI PREECLAMPSIA</b>	<b>Pag 30</b>
<b>7. GESTIONE E TRATTAMENTO DEI DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA</b>	<b>Pag 35</b>
<i>7.1 Gestione e trattamento di ipertensione gestazionale e preeclampsia</i>	<b>Pag 35</b>
<i>7.2 Gestione e trattamento dell' eclampsia</i>	<b>Pag 40</b>
<i>7.3 Gestione e trattamento dell' ipertensione cronica</i>	<b>Pag 41</b>

<b>8 ALTERAZIONI TROMBOFILICHE E COMPLICANZE OSTETRICHE</b>	<b>Pag 43</b>
<b>8.1 <i>Alterazioni trombofiliche e preeclampsia</i></b>	<b>Pag 49</b>
<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	<b>Pag 53</b>
<i>Background e scopo dello studio</i>	<b>Pag 55</b>
<i>Materiali e metodi</i>	<b>Pag 58</b>
<i>Risultati</i>	<b>Pag 61</b>
<i>Discussione</i>	<b>Pag 67</b>
<i>Conclusioni</i>	<b>Pag 73</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Pag 74</b>

## 1.INTRODUZIONE

Risale all'epoca degli antichi Greci la consapevolezza che la gravidanza potesse essere complicata dallo sviluppo di edemi importanti oltre che dall' insorgenza di gravi crisi convulsive.

Intorno al XIX secolo il termine di tossiemia gravidica, stava ad indicare, in generale, tutti i disordini ipertensivi della gravidanza ed altre complicanze dalla genesi difficilmente comprensibile.

I disordini ipertensivi interessano una percentuale di gravidanze compresa tra il 12 ed il 22% e, sono responsabili del 17.6% circa dei casi di morte materna, rappresentandone la seconda causa dopo le complicanze emboliche.<sup>1,2</sup>

Le maggiori complicanze letali, cui sono esposte le gestanti affette da patologia ipertensiva sono il distacco intempestivo di placenta, la coagulazione intravascolare disseminata, le emorragie cerebrali, l'insufficienza epatica e renale.

Il rischio feto-neonatale<sup>3</sup> è ascrivibile anzitutto agli effetti negativi dell'insufficienza placentare, strettamente legata alle alterazioni ipertensive, oltre che al rischio elevato di nascita prematura, quando la compromissione dello stato di salute materno o fetale imponga l' espletamento immediato del parto.

## 2. DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA

Si è considerato come sistema classificativo quello proposto dal National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, nella sua ultima edizione dell' anno 2000<sup>4</sup>, parzialmente rivisitata rispetto alla versione del 1990.

### Classificazione

- ipertensione cronica
- preeclampsia-eclampsia
- preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica
- ipertensione gestazionale

*Ipertensione cronica*- Si definisce di ipertensione cronica quella diagnosticata per valori pressori sistolici (PAS)  $\geq 140$  mmHg o diastolici (PAD)  $\geq 90$ mmHg osservati prima della gravidanza o entro la 20° settimana di gestazione (la pressione arteriosa fisiologicamente si riduce nel primo e secondo trimestre di gravidanza per una riduzione delle resistenze vascolari periferiche, dunque si assume abbiano disturbi ipertensivi preesistenti quelle donne in cui si osservano valori pressori superiori alla norma prima di 20 settimane), o ancora per valori pressori persistentemente elevati a distanza di 12 settimane dal parto.

*Preeclampsia-eclampsia*- La preeclampsia compare generalmente dopo 20° settimana,(eccetto rari casi correlati alla presenza di specifici substrati patologici, quali la mola idatiforme e l' idrope fetale) e si caratterizza per l' associazione di ipertensione e proteinuria, frequentemente accompagnate da segni e sintomi di danno multiorgano.

*L' ipertensione gestazionale* è definita dal riscontro di PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg in una donna normotesa prima delle 20 settimane di gestazione. Una proteinuria significativa si identifica con il dosaggio di un' escrezione proteica urinaria pari o superiore a 0.3 g/24h o con una concentrazione proteica urinaria maggiore o uguale a 30 mg/dl (corrispondente con

buona approssimazione ad un esito di 1+ con la valutazione al dipstick\*) dosata su campione urinario random.

La proteinuria è un segno specifico ma tardivo della sindrome preeclamptica. In caso di negatività, la diagnosi risulta comunque estremamente probabile quando la manifestazione pressoria sia accompagnata da cefalea intensa, visione offuscata, dolore addominale o alterazioni laboratoristiche quali trombocitopenia ed incremento degli indici epatici di citolisi (transaminasi epatiche).

Un' insidiosa variante della preeclampsia "classica" è stata descritta da Wenstein<sup>5</sup> nel 1982 e battezzata come *sindrome HELLP*. L' acronimo sta per *Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets*. Trattasi dunque di una condizione in cui le manifestazioni più importanti sono rappresentate dal danno ematologico ed epatico, rispetto ai quali l' aumento dei valori pressori, molto meno drammatico rispetto a quanto non avvenga normalmente nella preeclampsia, riveste un ruolo almeno apparentemente marginale.

L' eclampsia è caratterizzata dall' insorgenza, in una gestante preeclamptica, di crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate non attribuibili ad altra causa. Infatti la patologia preeclamptica potrebbe anche esacerbare una condizione epilettica sottostante o scatenare crisi epilettiche per il sanguinamento di malformazioni arterovenose o rottura di formazioni aneurismatiche ovviamente preesistenti.

Nel 50% dei casi le crisi precedono il travaglio ma possono verificarsi anche in concomitanza con esso (25%) o immediatamente dopo il parto (25%), generalmente entro 48h. Manifestazioni convulsive oltre tale termine sono fortemente sospette per un' etiologia distinta dalla sindrome ipertensiva<sup>6</sup>

*Ipertensione gestazionale*- E' definita dal riscontro di PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg dopo l' epoca gestazionale di 20 settimane pertanto in alcuni casi l'incremento pressorio isolato resterà tale per tutta la durata della gravidanza ed in altri, invece, si svilupperanno le

alterazioni tipiche della sindrome preeclamptica. Trattasi, di conseguenza, di una diagnosi solo provvisoria se adottata in corso di gestazione e che trova conferma, a posteriori, solo una volta che il parto sia stato espletato. Ancora, nel caso in cui i valori pressori persistano elevati in puerperio, è necessario attendere almeno dodici settimane dal parto perché l'ipertensione possa essere definita come *cronica*, al contrario il ritorno alla condizione di normotensione entro tale termine configura quella condizione definita come *ipertensione gestazionale transitoria*.

*Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica*- Esiste la possibilità che la preeclampsia si manifesti in donne gravide affette da ipertensione cronica e come, in tali casi, la prognosi materna e fetale sia nettamente peggiore rispetto a quanto accade in assenza di tale substrato patologico.

La diagnosi richiede notevole attenzione ed un elevato grado di sospetto clinico. E' altamente sospetta quando in una donna gravida ipertesa si osservi una proteinuria ( $\geq 0.3$  g nelle 24h) di nuova insorgenza o, nel caso in cui la proteinuria fosse già presente, un notevole incremento della stessa o un incremento dei valori pressori precedentemente ben controllati dalla terapia, trombocitopenia o incremento delle transaminasi epatiche.

\*valutazione quantitativa della proteinuria mediante dipstick:

1+ = 30-99 mg/dl      2+ = 100-299 mg/dl      3+ = 300-399 mg/dl

La classificazione sopra esposta merita alcune considerazioni di natura clinica e metodologica.

Nel corso degli anni diversi gruppi di studio (American College of Obstetricians and Gynecologists, Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Canadian

Hypertension Society) hanno elaborato sistemi classificativi che differiscono parzialmente tra loro e rispetto a quello cui si fa riferimento in questa sede.

Le principali modifiche introdotte nel 2000 dal National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy<sup>4</sup> riguardano:

#### *diagnosi di ipertensione*

- la definizione di ipertensione transitoria per donne ipertese dopo la 20<sup>o</sup> settimana e in assenza di proteinuria, viene sostituita da quella di ipertensione *gestazionale*, riservando la precedente alla diagnosi a posteriori post-partum.
- La pressione arteriosa va misurata mediante sfigmomanometro a mercurio con la paziente in posizione semiseduta, il braccio all' altezza del cuore, dopo almeno dieci minuti di riposo e comunque in condizioni che minimizzino lo stato di agitazione della donna. Il valore di PAD da considerare è quello corrispondente alla scomparsa dei toni arteriosi (fase V di Korotkoff) e non alla loro attenuazione (fase IV di Korotkoff).
- Risultano esclusi dai criteri diagnostici il rilievo di un incremento, rispetto ai valori pressori di base, di PAS e PAD pari o superiore a 30 e 15 mmHg rispettivamente, quando non venga superato il limite di 140/90 mmHg. Non esistono infatti sufficienti evidenze di rischio di outcome avversi in tale condizione<sup>7,8</sup>. Cionostante, come evidenziato in un lavoro condotto nel 1988 da Villar e coll<sup>9</sup>, trattasi di donne a rischio di sviluppare ipertensione franca e per le quali si rende dunque necessario un regime di stretta sorveglianza clinica.

#### *proteinuria*

La diagnosi di proteinuria prevede l' escrezione di una quota di proteine superiore o pari a 0.3 g valutata sul quantitativo di urine raccolto nelle 24h.

E' un segno specifico ma tardivo del danno glomerulare indotto dal processo patologico preeclamptico.

Il valore di cut-off precedentemente citato correla generalmente con una concentrazione proteica di 30 mg/dl (1+ alla valutazione con dipstick) in un campione di urine isolato, in assenza di evidenza di infezioni del tratto urinario. Cionostante, il Working Group <sup>4</sup> sottolinea l'importanza e la necessità della determinazione del parametro sulle urine delle 24h, parte per l'intrinseca variabilità dell'escrezione proteica nell'arco della giornata, parte per oscillazioni legate alla postura, all'attività fisica, al peso specifico e al pH urinari, parte per la possibilità che un singolo campione possa essere contaminato da sangue o secrezioni genitali, tali da falsare così l'esito della valutazione.

#### *edema*

Tradizionalmente, la preeclampsia viene descritta come una sindrome ipertensiva gravidanza-specifica associata a proteinuria ed edema.

Quest'ultimo, quando presente, è generalmente diffuso e localizzato al volto oltre che agli arti.

La classificazione cui si fa riferimento in questa sede, in accordo peraltro con tutti i più recenti sistemi classificativi, esclude l'edema dai criteri diagnostici.

La valutazione della presenza di edema e della sua entità è infatti assolutamente soggettiva e basata sul grado di imbibizione idrica dei tessuti, con particolare riferimento agli arti, e sull'incremento ponderale della paziente. La validità diagnostica di tale segno è inficiata dalla possibile assenza anche in casi di preeclampsia severa e conclamata, nonché dal riscontro di manifestazioni edematose importanti in una quota elevata di gravidanze fisiologiche a termine.

Al di là dell' indiscutibile utilità clinica di una classificazione sistematica dei disturbi ipertensivi in gravidanza, l'aspetto cruciale è la distinzione tra patologie antecedenti l' inizio della gestazione ed alterazioni indotte invece dalla gravidanza stessa. Lungi dal rappresentare una suddivisione puramente cronologica, consente invece considerazioni fondamentali di natura fisiopatologica.

Nelle donne gravide affette da ipertensione cronica, pur esposte ad un rischio di complicanze maggiore rispetto alle gravide normotese, i meccanismi patogenetici non differiscono da quanto accade nella popolazione generale, con ovvi risvolti clinici e terapeutici.

L' ipertensione gestazionale è invece solo un aspetto di un fenomeno fisiopatologico complesso che trova nella preeclampsia, e più ancora nel processo eclamptico vero e proprio, le sue manifestazioni più gravi ed eclatanti.

Il fatto che, nell' ambito del danno d' organo associato alla preeclampsia, solo una minima parte sembri legato al fenomeno ipertensivo di per se', dimostra come questo sia solo l' epifenomeno di un sottostante complesso processo multisistemico.

Le caratteristiche fondamentali del suddetto processo fisiopatologico sono rappresentate dal danno endoteliale e dalla maggiore sensibilità ad agenti vasopressori esogeni ed endogeni, con conseguente vasospasmo da cui derivano l' incremento dei valori pressori e l' ipoperfusione d'organo.

Da quanto esposto emerge chiaramente come ipertensione gestazionale, preeclampsia ed eclampsia non siano affatto patologie distinte, ma come al contrario rappresentino lo spettro di manifestazioni cliniche di un processo patologico continuo e complesso, in cui la progressione delle diverse fasi, peraltro non obbligata, può assumere un decorso estremamente variabile. Si passa infatti da forme ipertensive lievi e sostanzialmente stabili nel tempo, ad altre in cui la progressione verso le forme

cliniche più temibili e severe è drammaticamente rapida e tale da minacciare, in assenza di un intervento tempestivo, la sopravvivenza materna e fetale.

Data l' imprevedibilità del fenomeno, la stretta sorveglianza clinica delle gestanti con disturbi ipertensivi, anche lievi, rappresenta un compito imprescindibile del medico ostetrico.

### **3. EPIDEMIOLOGIA E PAZIENTI A RISCHIO**

Non è del tutto semplice inquadrare da un punto di vista epidemiologico i disordini ipertensivi prima istanza per problemi metodologici quali le incertezze classificative e le difficoltà nel selezionare popolazioni omogenee e controlli ma anche per l'influenza di fattori ambientali, etnici e nutrizionali.

La patologia ipertensiva interessa globalmente il 12-20.% delle gravidanze <sup>10</sup>.

Nel 3-5% dei casi trattasi di forme di ipertensione cronica, nelle quali il rischio di sviluppare preeclampsia sovrapposta è pari al 25%, peraltro con esordio generalmente più precoce e decorso più severo rispetto a quanto accade in donne precedentemente normotese <sup>1</sup>

L'incidenza dell'ipertensione gestazionale è pari al 7% circa mentre lo sviluppo di preeclampsia interessa meno del 5% delle gravidanze anche se il dato esatto non è noto ed in letteratura sono riportate anche casistiche in cui raggiunge l'8%. <sup>1,10</sup>

Benché esistano delle condizioni predisponenti allo sviluppo di disordini ipertensivi, nessuna è così sensibile e specifica da implicare una situazione di alto rischio per le pazienti, ma è innegabile la possibilità di un effetto cumulativo dei diversi fattori sulla probabilità che la patologia si sviluppi.

In uno studio retrospettivo condotto da Villar e coll <sup>11</sup> si evincono, su una popolazione di 39615 gestanti, le condizioni associate ad un rischio aumentato di sviluppo di ipertensione gestazionale o preeclampsia.

I principali fattori sono qui di seguito elencati:

- Gravidanza agli estremi dell' età riproduttiva
- Obesità (BMI>30 Kg/m<sup>2</sup>)
- Anamnesi familiare positiva per disturbi ipertensivi in gravidanza
- Anamnesi positiva per disturbi ipertensivi in precedenti gravidanze
- Patologie croniche cardiovascolari o renali, diabete
- Gravidanze gemellari

I disordini ipertensivi sembrano essere più frequenti nelle donne di età avanzata, incrementando dopo i 40 anni di oltre tre volte.

E' possibile che il rischio di sviluppare complicanze ipertensive gravidanza-specifiche sia legato alla più elevata prevalenza, in questa categoria di donne, di disturbi ipertensivi cronici.

Questi, come già sottolineato, sono associati ad un rischio di sindromi ipertensive sovrapposte pari al 25%, ad insorgenza più precoce e con decorso clinico generalmente più severo rispetto a quanto si osserva in donne precedentemente normotese.

Un rischio simile è associato alla presenza di obesità patologica.

Sembra che una storia familiare di disordini ipertensivi in gravidanza possa incrementare il rischio di sviluppo di preeclampsia. L' incidenza della patologia è infatti quattro volte superiore alla popolazione generale nelle sorelle di donne che abbiano manifestato questa complicanza.

Per donne che in precedenti gravidanze abbiano sviluppato disturbi ipertensivi il rischio di ricorrenza è estremamente elevato, assestandosi globalmente intorno al 50%.

In particolare, donne affette da ipertensione gestazionale nel corso della prima gravidanza sviluppano nel 46.8% dei casi lo stesso disturbo e nel 4.9% preeclampsia; laddove invece si

sia già osservata la patologia preeclamptica, il rischio che questa si manifesti nuovamente è dell'1.3% mentre la possibilità che insorga un'ipertensione gestazionale è pari al 34.4%<sup>12</sup>

La presenza di patologie croniche cardiovascolari o renali rappresenta un fattore di rischio importante per lo sviluppo di una condizione ipertensiva

Per ciò che concerne il diabete mellito il rischio varia con la durata e la severità della malattia di base, ed è molto probabilmente correlato all'entità del danno vascolare che questa comporta.

La probabilità di sviluppare disordini ipertensivi è sensibilmente maggiore nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole, indipendentemente da altre condizioni di rischio

Un interessante studio prospettico multicentrico condotto da Sibai e coll<sup>13</sup> evidenzia infatti come ipertensione gestazionale e preeclampsia si manifestino nelle gravidanze multiple con frequenza circa doppia rispetto a quanto accade in gestazioni con feto unico (13% e 5-6% rispettivamente).

Dallo stesso lavoro si evince inoltre come la gemellarità predisponga anche allo sviluppo di forme preeclamptiche più precoci e severe nonché ad una maggiore incidenza di sindrome HELLP.

Una revisione della letteratura di Krotz e coll<sup>14</sup> sottolinea però come il rischio di disordini ipertensivi e la gravità delle manifestazioni cliniche non sembri correlare con l'ordine di gravidanza nelle gestazioni multiple.

Nel 2001 Ventura e coll<sup>15</sup> mostrano un dato allarmante: l'incidenza di preeclampsia ha registrato un aumento del 40% nel decennio 1990-99, molto probabilmente derivante dall'innalzamento dell'età media materna al parto e dalla vertiginosa crescita del numero delle gravidanze multiple, per effetto del sempre più diffuso, e talvolta indiscriminato, ricorso a procedure di fecondazione assistita.

La primiparità , la primipaternità , la presenza di idrope fetale o di mola idatiforme, sottostanti disordini trombofilici o autoimmuni sembrano essere condizioni di rischio più specifiche per lo sviluppo di preeclampsia e verranno per questo valutate nella sezione relativa all' etiologia del processo preeclamptico.

#### **4. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELLA PREECLAMPSIA**

Circa 2000 anni fa Celsio descrisse una forma convulsiva associata alla gravidanza che caratteristicamente cessava con l'espletamento del parto <sup>16</sup>.

Per circa due millenni poi l'eclampsia continuò ad essere considerata una vera e propria forma epilettica specifica della gravidanza.

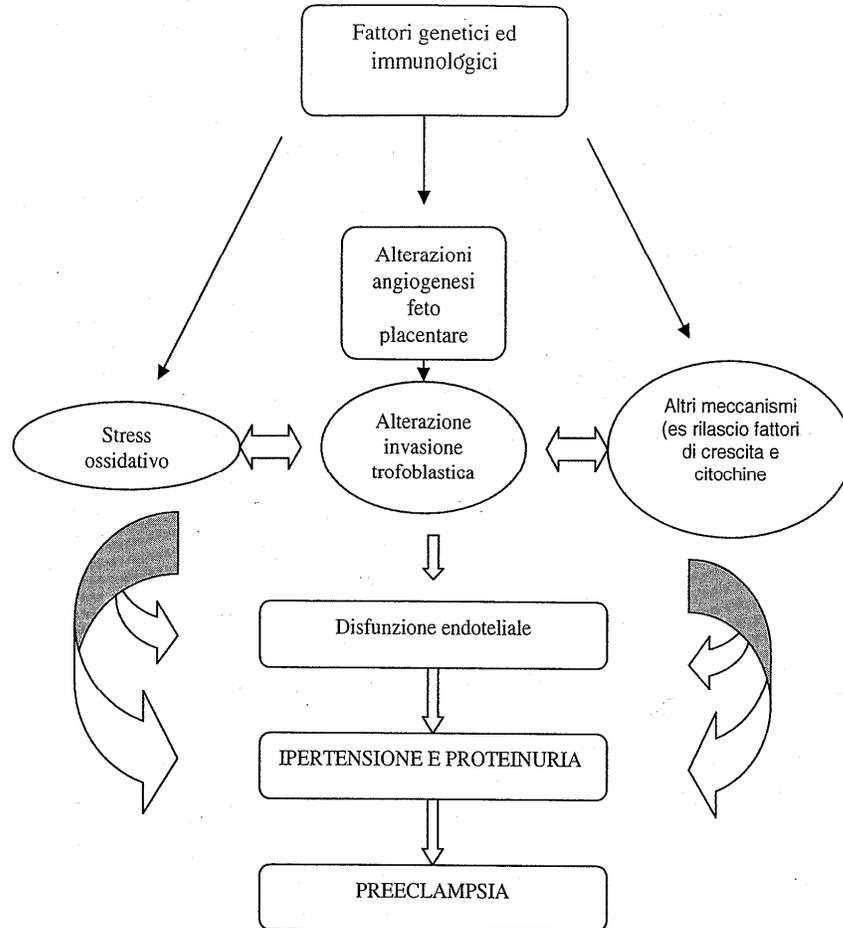
Nella seconda metà del 1800 invece si notò un'analogia tra tale quadro clinico e quello di pazienti affette dalla malattia di Bright (glomerulonefrite acuta), che spinse quindi i medici del tempo alla ricerca di un escreato proteico urinario positivo anche in questa categoria di pazienti. Successivamente fu osservato che la proteinuria precedeva le crisi convulsive.

Quando cinquant'anni dopo divenne possibile misurare in modo non invasivo la pressione arteriosa, il quadro iniziò ad assumere contorni più definiti: fu chiaro infatti come proteinuria ed ipertensione tipicamente precedessero le manifestazioni neurologiche e come, anche in assenza di queste ultime, identificassero gravidanze ad alto rischio di complicanze materne e fetali <sup>16</sup>

Nonostante i considerevoli sforzi ed i numerosi progressi dell'ultimo trentennio volti a chiarire l'etiologia e la fisiopatologia della patologia preeclampatica, si è ancora lontani purtroppo da un quadro chiaro e definito. La preeclampsia era e continua meritatamente ad essere "la malattia delle ipotesi". <sup>17</sup>

Il diagramma di flusso in figura 1 riporta una rappresentazione schematica delle ipotesi etiologiche e fisiopatologiche alla base della patologia preeclampatica.

**Figura 1**



#### 4.1 Etiologia: fattori immunologici e genetici

La primiparità è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della patologia.

E' probabile che questo dipenda dal fatto che alla base di questo fenomeno esista una sorta di reazione immunologica materna scatenata dalla prima esposizione a nuovi antigeni di derivazione paterna. Nelle gravidanze successive, laddove la paternità sia la stessa, dovrebbe dunque agire l'effetto protettivo della pregressa esposizione alle suddette componenti antigeniche.

Diverse osservazioni, che trovano ampia conferma in letteratura, supportano tale ipotesi:

- L'incidenza di preeclampsia è maggiore in caso di secondo concepimento con nuovo partner. Tale affermazione trova ampio riscontro in letteratura <sup>18,19</sup> e la conferma più recente è fornita da uno studio di Deen e coll, del 2006 <sup>20</sup>. Gli stessi autori sottolineano inoltre un aspetto estremamente interessante: non sembra esistere un effetto protettivo di eventuali, precedenti aborti concepiti con il medesimo partner. Questo dato è in evidente disaccordo con quanto precedentemente osservato da Saftlas e coll <sup>21</sup> e con la tesi finora esposta. In realtà il contrasto è solo apparente in quanto la protezione immunologica potrebbe essere sì associata ad interruzioni volontarie di gravidanza, ma di certo non ad aborti spontanei, nella cui patogenesi un ruolo importante potrebbe essere rappresentato proprio da quei meccanismi di alterata placentazione che vedremo essere centrali anche nella patogenesi della preeclampsia.
- Il rischio di preeclampsia è maggiore in caso di gravidanze in donne che precedentemente ricorrevano a misure contraccettive in grado di prevenire il contatto con il liquido seminale maschile <sup>22</sup>, sembra invece ridursi in caso di prolungata coabitazione dei partners prima del concepimento <sup>23</sup>

La presenza di mola idatiforme può favorire l' insorgenza di sindromi ipertensive, suggerendo quindi che sia la placenta e non la presenza del feto a svolgere un ruolo centrale nello sviluppo delle stesse.

I tessuti uterini materni sono in contatto diretto con due componenti trofoblastiche, sinciziotrofoblasto e citotrofoblasto extravilloso, entrambe immunologicamente inerti in quanto non esprimono molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

Il citotrofoblasto extravilloso esprime però in modo assolutamente selettivo una forma distinta, troncata, di una molecola MHC classe I denominata HLA G. Un interessante lavoro di Munz e coll<sup>24</sup> ha dimostrato come il ruolo di tale molecola consista nel legare i recettori di superficie delle cellule Natural Killer (NK) inibendone l' attività. Tale azione avrebbe un effetto protettivo verso il trofoblasto, considerando come bersaglio delle cellule NK siano proprio i tessuti MHC- negativi. E' stato dimostrato che i tessuti placentari delle donne preeclampatiche possono presentare un' espressione alterata di HLA G sia da un punto di vista quantitativo che qualitativo <sup>25</sup> Inoltre la preeclampsia si associa ad aumentati livelli di citochine infiammatorie circolanti nel sangue materno e a localizzazione placentare , nonché ad evidenze di un' aumentata attività di cellule NK e neutrofili <sup>26</sup>

Nello studio condotto da Dekker e coll <sup>27</sup> su 110 pazienti preeclampatiche si è osservato un deficit di proteina S nel 25% dei casi, una resistenza alla proteina C attivata (aPCR) nel 16%, iperomocisteinemia nel 18% e la presenza di anticorpi anticardiolipina nel 29%.

Circa il 15% delle pazienti con forme di preeclampsia severa prima della 34° settimana di gestazione risultano affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi <sup>28</sup>

Da ciò è possibile dedurre che anche i disordini immunologici e coagulativi possono influenzare il rischio di sviluppo di patologie ipertensive in corso di gravidanza.

Un' anamnesi familiare positiva per disturbi ipertensivi in gravidanza rappresenta un fattore di rischio importante. L' epidemiologia della malattia, che risulta più frequente in figlie di

donne preeclamptiche, o in gravidanze in cui il padre è a sua volta nato da una gestazione complicata<sup>29,30</sup>, suggerisce l' esistenza di un substrato genetico predisponente nell' ambito di una genesi certamente multifattoriale. Sebbene l'identificazione del "gene della preeclampsia" sia un traguardo ancora molto lontano, le evidenze ad oggi disponibili indicano, nella popolazione di donne preeclamptiche, una maggiore frequenza dell' allele HLA DR4 (gene a trasmissione autosomico recessiva coinvolto nei meccanismi di risposta immunitaria<sup>31</sup>), identificazione di una variante molecolare del gene dell' angiotensinogeno (tale da iperstimolare la produzione di angiotensina II e dunque incrementare le resistenze periferiche)<sup>32</sup> ed infine una positività, fino al 70% dei casi, per alterazioni trombofiliche ereditarie rafforzando ancora l' ipotesi del ruolo delle alterazioni coagulative nella patogenesi della malattia .

Il chiarimento del ruolo delle alterazioni genetiche nello sviluppo della preeclampsia è attualmente affidato ad alcuni estesi studi multicentrici che si avvalgono della tecnica di analisi estesa del genoma attraverso l'uso dei cosiddetti gene-chip, con particolare attenzione alla presenza di markers microsatelliti.<sup>34</sup>

## 4.2 Patogenesi

E' ormai largamente condivisibile che il primum movens della patologia preeclamptica sia rappresentato da un evento " trigger " a livello placentare, seguito da una reazione sistemica materna responsabile delle manifestazioni cliniche del disturbo.<sup>35</sup>

*4.2.1 Fase placentare-* La centralità del ruolo della placenta nella patogenesi della preeclampsia è supportata da un' ampia messe di dati, tra cui il documentato rischio di sviluppare la patologia in relazione alla presenza di una mola idatiforme, condizione questa in cui il prodotto del concepimento è del tutto anomalo e per la quasi totalità costituito da tessuto trofoblastico.

Si ritiene che l'alterazione placentare "incriminata" sia la ridotta perfusione secondaria ad anomalie nel meccanismo di impianto e remodeling vascolare.

Nelle gravidanze normali infatti, il citotrofoblasto extravilloso, nel processo di ancoraggio dei villi coriali, invade la parete uterina e la parte terminale delle arterie spirali, sostituendone l'endotelio di rivestimento parietale fino al terzo distale del segmento intramiometrico del vaso. Contemporaneamente gran parte della componente muscolare della parete vascolare è sostituita da materiale fibrinoide, che comporta una riduzione marcata dell'elasticità e della tensione parietale con aumento dell'ampiezza del lume.<sup>36</sup> Ne deriva una resistenza al flusso marcatamente ridotta nella parte terminale dei vasi che perfondono lo spazio intervilloso placentare.

Nella preeclampsia questo delicato processo, finemente regolato da adattamenti cellulari e produzione di molecole di adesione, è profondamente alterato. Manca, anche se non del tutto, il caratteristico riarrangiamento delle arteriole spirali, presumibilmente per una compromissione delle capacità invasive del citotrofoblasto o per anomalie nel meccanismo di interazione tra questo ed i tessuti materni.<sup>36,37</sup>

Il fatto che diverse condizioni patologiche materne preesistenti, in grado di determinare alterazioni a carico dell'albero vascolare (ipertensione cronica, diabete, connettiviti), siano associate ad un maggior rischio di preeclampsia, rinforza l'ipotesi dell'alterata perfusione come comune denominatore.

Analogamente, condizioni ostetriche associate ad un'iperplacentazione (mola idatiforme, gravidanze multiple, placente idropiche), dove si ritiene si verifichi una riduzione relativa della perfusione, rientrano tra i principali fattori di rischio per la patologia in questione.

L'evidenza di una disfunzione endoteliale è stata ampiamente dimostrata nella preeclampsia e si ritiene sia una conseguenza dell'ischemia placentare. Una eccessiva risposta infiammatoria e il conseguente stress ossidativo sono stati proposti come via finale comune

nello sviluppo dell'iperattivazione e del danno endoteliali.<sup>38</sup> In un contesto di ridotta perfusione placentare infatti, le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono facilmente ossidabili e "protette" dal contatto con antiossidanti circolanti grazie ad un accesso preferenziale agli spazi subendoteliali. In forma ossidata (ox-LDL), le LDL alterano i fosfolipidi di membrana della parete cellulare, compromettendo di conseguenza l'integrità e la funzione della superficie della cellula endoteliale in particolare le sue proprietà antitrombotiche. Inoltre le ox-LDL possono inibire la vasodilatazione monossido d'azoto-dipendente.

Il meccanismo appena descritto può dunque spiegare le alterazioni in senso procoagulativo e, almeno parzialmente, le aumentate resistenze vascolari caratteristiche della patologia.

*4.2.2 Fase materna-* Nelle donne preeclamtiche l'ipoperfusione non è affatto limitata al letto placentare, ma colpisce virtualmente tutti i distretti dell'organismo, anche se con estensione variabile da caso a caso e tale da spiegare quindi l'ampio range di gravità delle manifestazioni cliniche della patologia.

A livello epatico, ad esempio, l'ipoperfusione può creare danni ischemici tali da provocare necrosi periportal e veri e propri ematomi nei casi più gravi; il cuore può mostrare fenomeni di necrosi subendocardica del tutto simili a quanto accade in corso di shock ipovolemico.

La ragione dell'ipoperfusione sistemica è da ascrivere a fenomeni vasocostrittivi generalizzati, formazione di microtrombi e perdita di fluidi dal compartimento vascolare.

La vasocostrizione è attribuibile, più che ad un aumento dei vasocostrittori circolanti, ad un'aumentata sensibilità vascolare alla loro azione.<sup>39</sup> Ne deriva un aumento generalizzato delle resistenze periferiche con conseguente ipertensione arteriosa.

La refrattarietà agli agenti vasopressori, tipica della gravidanza fisiologica, viene persa molto prima che la patologia si manifesti clinicamente, come brillantemente dimostrato da Gant e coll nel 1973 con il test all' angiotensina <sup>40</sup>

Successive ricerche hanno focalizzato maggiormente l' attenzione sul ruolo degli eicosanoidi vasoattivi. In particolare è stato osservato come la preeclampsia sia caratterizzata da una riduzione nella biosintesi di PGI potente vasodilatatore di derivazione renale ed endoteliale, e da un eccesso di Trombossano A (TxA), vasocostrittore di derivazione piastrinica con effetto favorente l' aggregazione piastrinica stessa.

Inoltre sembra che i prostanoidi possano influenzare la risposta vascolare all' angiotensina II: gli inibitori della sintesi di prostaglandine ne favoriscono gli effetti, che vengono invece attenuati dall' azione diretta delle prostaglandine stesse (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) <sup>41-43</sup>

Più recentemente è stato ipotizzato che il fenomeno vasocostrittivo possa essere amplificato da una ridotta attività dell' enzima ossido nitrico sintetasi, con ripercussioni sulla produzione dell' EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor), un potente vasodilatatore di origine endoteliale la cui sintesi è indotta dal monossido d' azoto. <sup>44-48</sup>

Tutto questo sarebbe a sua volta legato al danno endoteliale indotto da un' iperespressione di citochine infiammatorie ( TNFa, IL1) e dallo stress ossidativo, come precedentemente esposto <sup>38,49-55</sup>.

Lo stesso danno endoteliale sarebbe alla base della compromissione delle fisiologiche proprietà antitrombotiche dell' endotelio.

La preeclampsia è inoltre caratterizzata da un' inappropriata attivazione della cascata coagulativa, tale da determinare la riduzione da consumo dei principali anticoagulanti fisiologici ed un' importante fibrinolisi reattiva. <sup>56</sup>

La trombocitopenia è l'alterazione ematologica di gran lunga più comune. Valori inferiori a  $100000 /\text{mm}^3$  sono indice di forme particolarmente severe. La causa non è ancora del tutto chiara, ma sembra sostanzialmente attribuibile a due distinti fenomeni, non mutuamente esclusivi: il consumo, per la deposizione in microtrombi in corrispondenza dei siti di danno endoteliale<sup>57</sup>, e la distruzione immunomediata<sup>58</sup>.

La formazione disseminata dei microtrombi di fibrina e piastrine nella circolazione materna e nel distretto utero-placentare ha un ruolo fondamentale nel meccanismo fisiopatologico della preeclampsia e nella determinazione del quadro clinico: la maggior parte dei sintomi cimici e delle lesioni anatomopatologiche, infatti, possono essere spiegati proprio dal danno ischemico provocato dall'occlusione trombotica dei vasi.<sup>59</sup>

Non sorprende dunque come sottostanti alterazioni trombofiliche, congenite o acquisite, possano rappresentare una condizione predisponente allo sviluppo della sindrome preclamptica e di altre importanti complicanze ostetriche che riconoscono nell'occlusione dei vasi placentari un comune denominatore.

La perfusione d'organo nella preeclampsia è ulteriormente compromessa dall'ipovolemia. Le pazienti preeclamptiche presentano infatti una netta perdita di liquidi dal compartimento endovascolare, probabilmente a causa della riduzione della pressione oncotica plasmatica. Si verifica infatti un'accelerata perdita di proteine, come dimostrato in alcuni specifici test dalla rapida scomparsa di un colorante, il Blue di Evan, che lega selettivamente le componenti proteiche plasmatiche.<sup>60</sup>

I meccanismi attraverso cui si estrinseca la fase materna della preeclampsia, nella fattispecie i fenomeni alla base dell'ipoperfusione d'organo, sono stati, almeno parzialmente, compresi. Ma quale sia l'anello di collegamento tra il trigger placentare e le manifestazioni sistemiche della patologia resta un interrogativo tuttora irrisolto.

Secondo l'ipotesi più accreditata <sup>38</sup> l'estensione di questo processo ossidativo dai vasi deciduali alla circolazione sistemica materna può essere spiegato dall'attivazione, negli spazi intervillari, di neutrofili e monociti circolanti che successivamente, generano radicali liberi a contatto con l'endotelio di altri distretti vascolari dell'organismo.

Altre ipotesi circa i meccanismi di danno endoteliale includono il rilascio nella circolazione materna di frammenti di sinciziotrofoblasto o la sintesi placentare di citochine, che può generare lo stress ossidativo.

Al di là dell'esatto meccanismo con cui si verifica l'estensione sistemica del processo patologico, ciò che risulta ancora oscuro è il motivo per cui ciò avviene. La preeclampsia infatti non è l'unica condizione in cui si riscontra la ridotta perfusione dei vasi placentari.

L'ipoperfusione placentare ha infatti, come conseguenza diretta ed inevitabile, il ritardo di crescita intrauterino.

Tuttavia non tutte le gestazioni complicate da IUGR (Intra Uterine Growth Retard) sviluppano preeclampsia e, contemporaneamente, sono descritti casi in cui donne preeclamptiche hanno dato alla luce nati di peso appropriato per l'età gestazionale. Inoltre, le alterazioni placentari anatomopatologiche precedentemente descritte come caratteristica tipica della patologia preeclamptica, sono state osservate anche in molti casi di ritardo di crescita <sup>61</sup> ed in un terzo dei parti pretermine spontanei.

Da queste considerazioni deriva l'ipotesi che l'alterazione placentare sia la condizione probabilmente necessaria ma non sufficiente affinché la sindrome si manifesti, e perché questo accada sia necessaria un'interazione con specifici fattori materni (di natura genetica, immunologica, ambientale) tali da innescare l'estensione sistemica del processo patologico.

## 5. IMPEGNO D'ORGANO E CLINICA DELLA PREECLAMPSIA

*Alterazioni ematologiche*- Le alterazioni del compartimento ematologico sono sempre presenti nella patologia preeclamptica.

Questo è dovuto ad un'inappropriata attivazione del sistema coagulativo, probabilmente per effetto del danno endoteliale tale da indurre il deposito di piastrine e fibrina.

L' aumento in circolo di fibronectina e la riduzione dell' antitrombina III (indici specifici di danno endoteliale) , in associazione ad elevati livelli plasmatici di  $\beta$ -tromboglobulina (marker di attivazione piastrinica) sono altamente suggestivi del fenomeno appena descritto <sup>62,63</sup>

L' ipofibrinogenemia è rara se non in casi particolarmente severi ed associati a distacco intempestivo di placenta <sup>57</sup>.

Tali alterazioni sono spesso evidenti solo ad un' attenta valutazione laboratoristica e non tali da generare, normalmente, manifestazioni cliniche gravi, quali fenomeni emorragici da coagulopatia da consumo.

Lo stesso dicasi per la piastrinopenia (parte legata al consumo, parte alla distruzione intravascolare immunomediata <sup>57,58</sup> in assoluto la più comune tra le alterazioni ematologiche, con valori inferiori a  $100000/\text{mm}^3$  nelle forme più severe, ma comunque non tale da esporre ad un reale rischio emorragico.

E' possibile il riscontro di una moderata anemia emolitica, secondaria alla frammentazione intravascolare delle emazie per il calibro vascolare ridotto dalla formazione di microtrombi di fibrina e piastrine<sup>6</sup>.

Le attuali evidenze scientifiche, confermano che il danno endoteliale secondario a fenomeni ipossici placentari<sup>38</sup> avrebbe un ruolo centrale nella patogenesi della patologia preeclamptica.

La lesione dell'endotelio produce una perdita della capacità di modulazione del tono vascolare nonché delle sue fisiologiche proprietà antitrombotiche <sup>38</sup>.

La cascata coagulativa, potrebbe essere costantemente attivata nella preeclampsia ed in qualche caso degenerare in una coagulazione intravascolare disseminata<sup>56</sup>.

*Apparato cardiorespiratorio*- E' largamente noto che l'emoconcentrazione è un fenomeno comune nelle pazienti preeclamptiche, verosimilmente legato alla dispersione proteica negli spazi interstiziali extravascolari.

La compromissione della funzione cardiaca invece non è una caratteristica tipica della preeclampsia. Più che una riduzione della performance cardiaca si osserva infatti una riduzione della riserva cardiopolmonare, come è normale che avvenga per un organo, peraltro sano, la cui attività di pompa contrasta un aumentato postcarico<sup>64,65</sup>. La progressione verso una condizione di scompenso cardiaco franco è un fatto raro e generalmente associato ad un'alterazione preesistente<sup>66</sup>.

Altrettanto rara è l'insorgenza di edema polmonare acuto, ascrivibile, se presente, ad una situazione di congestione del letto vascolare polmonare, associata ad alterazioni della permeabilità capillare e riduzione della pressione oncotica del plasma.

*Apparato renale*- Nelle pazienti preeclamptiche si verifica un'alterazione patognomonica nota come endoteliosi glomerulare<sup>67,70</sup> caratterizzata, all'osservazione in microscopia elettronica, da un rigonfiamento del glomerulo principalmente legato all'ipertrofia delle cellule endoteliali e mesangiali, che dunque invadono il lume capillare, restringendolo notevolmente. Si osserva inoltre deposito subendoteliale di materiale fibrinoide.

Sia il tasso di filtrazione glomerulare che il flusso ematico renale sono ridotti in corso di preeclampsia, in particolar modo il primo<sup>64</sup>. Il decremento è di solito modesto, intorno al 25%, e non tale dunque da determinare un incremento dei livelli sierici di creatina ed azotemia: in gravidanza infatti si osserva fisiologicamente un incremento della frazione di filtrazione pari al 35-50%, dunque la donna preeclamptica si assesta in genere su valori di creatininemia che rasentano il limite inferiore di normalità per la donna gravida (0.8 mg/dL)<sup>4</sup>.

La clearance dell'acido urico è invece notevolmente compromessa e la concentrazione sierica di questo marker correla con l'estensione e la severità del processo patologico<sup>64</sup>.

La proteinuria, generalmente non selettiva (escrezione urinaria di proteine ad alto peso molecolare come albumina, globulina, transferrina), è un segno tardivo del processo patologico instauratosi a carico del glomerulo<sup>64</sup>.

Il danno renale si può dunque definire come prevalentemente funzionale, solo raramente si osserva la progressione verso forme di necrosi tubulare, con insufficienza d'organo conclamata<sup>71</sup>.

*Fegato*- Una brillante descrizione del danno epatico da preeclampsia eclampsia deriva dagli studi autoptici condotti nel 1973 da Sheean e Lynch<sup>72</sup>. Le alterazioni comprendono fenomeni di necrosi ed emorragia periportale e deposizione di fibrina. Il quadro può variare da un minimo danno parenchimale con lieve incremento degli indici di citolisi (aminotrasferasi e latticodeidrogenasi) a fenomeni necrotici massivi con formazione di ematomi sottocapsulari ad elevato rischio di rottura e responsabili, per la sovradistensione della glissoniana, di un'importante sintomatologia dolorosa a carico dell'ipocondrio destro (o eventualmente epigastralgia a barra), accompagnata da nausea e vomito.

Un danno epatico così importante è la caratteristica tipica della sindrome HELLP, variante clinica della preeclampsia associata a significativa morbilità e mortalità.

L'incidenza di HELLP syndrome in pazienti con preeclampsia si aggira tra il 4 ed il 10% in relazione ai criteri usati per la diagnosi. I criteri per la classificazione della HELLP furono suggeriti da Sibai e consistono in:

- emolisi ed aumento della bilirubina  $\geq 12$  mg/dl
- aumento della lattico deidrogenasi  $>600$  UI/l (LDH)
- aumento dell'aspartato aminotrasferasi  $>70$  UI/l (AST)
- bassa conta piastrinica  $<100 \times 10^9/l$

Usando questi criteri l'incidenza in pazienti con severa preeclampsia ed eclampsia viene valutata intorno al 20%. Esiste un'ulteriore classificazione basata esclusivamente sulla conta piastrinica:

- classe 1: piastrine  $< 50 \times 10^9/l$
- classe 2: piastrine  $> 50 \times 10^9/l$  e  $< 100 \times 10^9/l$
- classe 3: piastrine  $> 100 \times 10^9/l$  e  $< 150 \times 10^9/l$

La paziente affetta da tale condizione si presenta clinicamente con forti algie epigastriche o all'ipocondrio destro (90 % dei casi), nausea e vomito (50 %), presenza di turbe della cinestesi

(90 %).

*Sistema nervoso centrale*- Nella paziente affetta da preeclampsia non complicata, il flusso ematico, il consumo di ossigeno e le resistenze vascolari cerebrali non sono di solito alterati, come evidenziato dalla normalità degli esami tomodensitometrici e dalla risonanza magnetica nucleare. Ciò non permette di escludere comunque la presenza di alterazioni focali e transitorie.

In passato si riteneva infatti che il danno cerebrale da eclampsia fosse legato principalmente al danno vascolare ipertensivo, ipotesi questa che non spiegherebbe i casi, peraltro non rarissimi, di crisi convulsive in assenza di alterazioni importanti dei valori pressori. Sembra più plausibile dunque l'ipotesi di una vasocostrizione cerebrale selettiva, con conseguente edema vasogenico, anche in presenza di resistenze periferiche non eccessivamente elevate<sup>73,74</sup>.

Lo stesso meccanismo potrebbe essere alla base di quel corredo di segni e sintomi, quali cefalea intensa, disturbi visivi (visione offuscata, scotomi, amaurosi fugace) ed iperreflessia che nelle donne con preeclampsia severa sono altamente suggestivi di imminente progressione verso l'eclampsia franca.

Dal punto di vista anatomico-patologico, la descrizione più dettagliata resta ancora quella di Sheehan e Lynch <sup>72</sup>, i quali evidenziarono, con studi autoptici entro 2h dalla morte delle pazienti (per minimizzare eventuali alterazioni parenchimali da degenerazione post-mortem), necrosi fibrinoide arteriolare, microinfarti ed emorragie petecchiali multiple all' interfaccia sostanza bianca- grigia.

Studi tomografici e di risonanza magnetica condotti in donne preclamptiche hanno mostrato esiti estremamente eterogenei: dalla completa normalità in alcuni casi a lesioni compatibili con microemorragie diffuse, fino a vaste aree ipodense, suggestive di edema cerebrale imponente, particolarmente localizzate in regione occipitale e tali da giustificare dunque la •frequenza delle alterazioni visive in questo tipo di patologia <sup>75</sup>. Quest' ultimo tipo di lesione è abitualmente definito sindrome da leucoencefalopatia posteriore Tale definizione non corrisponde ad una diagnosi, bensì ad una semplice definizione radiologica.

*Placenta-* La vasculopatia a carico delle arterie spirali, nota come aterosi acuta caratterizzata da necrosi fibrinoide della tonaca media, proliferazione fibroblastica e accumulo di cellule schiumose (macrofagi sovraccarichi di lipidi) a livello intinale è la principale alterazione anatomopatologica placentare che comporta una compromissione della perfusione degli spazi intervillosi e determina un' ipossigenazione marcata dell' unità feto-placentare, causa principale dell' elevata morbilità mortalità fetale associata alla preeclampsia. Lo spettro di conseguenze cliniche varia dal ritardo di crescita intrauterino alla sofferenza fetale acuta, fino alla morte intrauterina del feto.

Il rischio di distacco intempestivo di placenta correla con la severità della patologia. <sup>6</sup>

## **6. COMPLICANZE FETALI IN CORSO DI PREECLAMPSIA**

La mortalità materna da preeclampsia-eclampsia si è ridotta notevolmente, grazie ai progressi terapeutici e soprattutto lo stretto monitoraggio clinico delle gestanti affette da disturbi ipertensivi nei paesi maggiormente sviluppati, così che attualmente è soprattutto il benessere fetale a risentire di questa condizione patologica.

IUGR, parto pretermine, ridotto peso alla nascita ed un elevato rischio di morte perinatale sono purtroppo caratteristiche comuni tra i nati da madri preeclamptiche.

La mortalità perinatale (tutti i casi di exitus dal 1800 giorno di gestazione alla prima settimana di vita) per disturbi ipertensivi materni è pari al 2-5%, mentre si osserva un' incidenza di morte intrauterina fetale pari a 0.5-1%<sup>59</sup>.

Purtroppo però gran parte della morbilità e mortalità neonatale deriva da nascite ad epoche gestazionali estremamente precoci, in cui l' espletamento del parto è imposto dal progressivo deterioramento della condizione clinica materna.

Un interessante studio condotto da Gardner e coll<sup>77</sup>. sottolinea infatti un dato allarmante: sia nelle gravidanze singole che in quelle gemellari il 23% dei parti pretermine è legato ad un' interruzione della gravidanza su indicazioni mediche. Di tale quota, il 44% è legato a disturbi ipertensivi materni ed il 33% a distress fetale.

I problemi connessi alla grave prematurità rappresentano un motivo di forte ansia per i genitori nonché un pesante fardello per la sanità pubblica, considerando quanto i nati pretermine necessitino di prolungati e costosi periodi di assistenza oltre al concreto rischio di manifestare disabilità a lungo termine.

Distress respiratorio neonatale, emorragia intracranica, enterocolite necrotizzante, broncodisplasia

(un danno cronico al tessuto polmonare che frequentemente si verifica in prematuri a lungo sottoposti a ventilazione meccanica e supplementazione d'ossigeno), paralisi cerebrale sono tra le più comuni e gravi conseguenze connesse alla nascita estremamente precoce rispetto al termine fisiologico della gestazione.<sup>78</sup>

Gli effetti diretti della sindrome preeclamptica sull'esito perinatale dipendono sostanzialmente dai seguenti meccanismi:

- *Riduzione protratta della perfusione utero-placentare*- può provocare ritardo di crescita e nei casi più gravi morte intrauterina del feto; l'ipossia fetale cronica può essere responsabile di esiti neurologici a distanza nel neonato.
- *Asfissia fetale acuta*- si manifesta soprattutto in relazione all'insorgenza di complicanze acute come distacco intempestivo di placenta, CID o eclampsia ed è causa di morte intrauterina nella quasi totalità dei casi.. In caso di sopravvivenza del feto, la prognosi *quod vitam* e *quod valetudinem* del neonato dipende soprattutto dalla durata del periodo asfittico.

La crescita fetale normale è sostenuta da processi di iperplasia ed ipertrofia cellulare. Nel corso delle prime 16 settimane di vita intrauterina prevalgono i fenomeni iperplastici, che tendono progressivamente a ridursi fino alla 32° settimana, termine oltre il quale si verificano quasi esclusivamente fenomeni ipertrofici.

Pertanto gli effetti di una noxa patogena sulla crescita fetale saranno diversi a seconda dell'epoca gestazionale in cui questa agisce.

Il ritardo di crescita intrauterino può essere distinto in due tipi principali: tipo 1 e tipo 2.

Si ha IUGR di tipo I quando il danno agisce prima della 28° settimana, epoca in cui l'iperplasia cellulare è ancora estremamente attiva. Viene definito simmetrico in quanto tutti i

parametri biometrici fetali, valutati ultrasonograficamente, risultano omogeneamente ridotti rispetto ai valori normali per l'età gestazionale.

L'alterazione di base può essere di origine emodinamica, ma sono possibili anche etiologie diverse, dalla malnutrizione materna a gravi infezioni o anomalie genetiche.

Si osserva invece IUGR di tipo 2 quando la noxa agisce in epoche di gravidanza successive, in cui prevale la crescita cellulare ipertrofica.

Viene definito asimmetrico per la prevalenza della circonferenza cranica rispetto a quella addominale. Il danno, invariabilmente di natura emodinamica, si verifica quando già sono attivi nel feto i meccanismi di autoregolazione distrettuale del flusso plasmatico: in caso di apporto ematico placentare insufficiente, il feto reagisce con una deviazione preferenziale del flusso verso parenchimi nobili, cuore e SNC, fenomeno noto come *centralizzazione del flusso o brain sparing*. Questo spiega la sproporzione tra le dimensioni craniche e quelle di altri distretti corporei.

Inoltre, la ridotta perfusione renale comporta una riduzione della diuresi fetale con conseguente ridotta formazione di liquido amniotico, valutabile ecograficamente (oligoamnios).

In tutti i disturbi ipertensivi della gravidanza le alterazioni della perfusione uteroplacentare rappresentano la base dello IUGR.

In caso di ipertensione gestazionale e in particolar modo di preeclampsia, il flusso placentare generalmente raggiunge valori critici in epoche gestazionali relativamente avanzate (anche se il substrato anatomopatologico della ridotta perfusione affonda le sue radici nelle fasi iniziali della placentazione) e dunque tali da indurre un ritardo di crescita asimmetrico.

Al contrario in caso di ipertensione cronica la compromissione dell' albero vascolare è presente già all' inizio della gravidanza, determinando quindi un rallentamento della crescita di tipo simmetrico.

Trattasi comunque di considerazioni puramente indicative e non assolute, in quanto esistono casi di ipertensione gestazionale/preeclampsia tanto precoci da innescare IUGR di tipo 1 e, contemporaneamente, forme ipertensive croniche lievi in grado di determinare IUGR di tipo 2 per aggravamento in corso di gestazione o sviluppo di sindromi ipertensive sovrapposte.

I disturbi ipertensivi in gravidanza in particolare la preeclampsia risultano essere le maggiori cause di iposviluppo fetale e di parto pretermine . In uno studio condotto da Roonaug <sup>79</sup> si evidenzia che la preeclampsia è associata ad una percentuale del 5% di riduzione di peso assoluto alla nascita, la percentuale raggiunge il 12% nella preeclampsia severa. Inoltre il rischio di un feto piccolo per età gestazionale (SUA) è circa 4 volte più alto nelle preeclamptiche. In un altro lavoro condotto da Xiong<sup>80</sup> su di una popolazione di 14461 donne in gravidanza di cui il 9% (1308 donne) affetto da disturbi ipertensivi (5,4% con ipertensione gestazionale, 2,7% con preeclampsia, 0,7% con preeclampsia severa e 0,2% con eclampsia) si ribadisce che le varie forme di ipertensione in gravidanza e soprattutto la preeclampsia e la preeclampsia severa sono associate ad un peso alla nascita inferiore rispetto alle donne normotese.

In tabella 1 è riportata l' incidenza di ritardo di crescita intrauterino nei diversi disturbi ipertensivi della gravidanza.

**Tabella 1** Incidenza di IUGR in gravidanze complicate da disturbi ipertensivi

<b>Tipo di disturbo</b>	<b>Incidenza di IUGR</b>
<i>Ipertensione gestazionale e preeclampsia</i>	<i>10-15%</i>
<i>Ipertensione cronica</i>	<i>5-15%</i>
<i>Ipetensione cronica lieve con preeclampsia sovrapposta</i>	<i>Fino al 30%</i>
<i>Ipetensione cronica grave con preeclampsia sovrapposta</i>	<i>Fino al 70%</i>

Modificato da "Candiani, Danesino, Gastaldi La clinica ostetrica e ginecologica- Masson II edizione"

## **7. GESTIONE E TRATTAMENTO DEI DISTURBI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA<sup>81</sup>**

Uno dei compiti più ardui per il medico ostetrico è forse proprio la gestione appropriata della paziente preeclamptica poiché richiede un' approfondita conoscenza del problema, in tutto il suo spettro di manifestazioni e decorso clinico ed essendo, l' espletamento del parto, l' unico atto terapeutico realmente efficace .

Senza alcun dubbio dunque il ricorso al taglio cesareo, o eventualmente all' induzione del parto vaginale se la situazione cervicale è favorevole, rappresenta la scelta più corretta in caso di disturbi ipertensivi insorti in epoche gestazionali tardive ed in prossimità del termine.

Il problema principale è rappresentato da condizioni di ipertensione gestazionale moderato - severa o di franca preeclampsia in epoche gestazionali estremamente precoci.

In questi casi la decisione di adottare un atteggiamento conservativo o piuttosto di intervenire, pur a fronte della severa prematurità, va modulata sulla severità delle condizioni cliniche materne e fetali.

### *7.1 Gestione e trattamento di ipertensione gestazionale e preeclampsia*

Nel caso di pazienti con forme di ipertensione gestazionale o preeclampsia lievi o moderate e buona risposta alla terapia farmacologica, in assenza di ulteriori complicanze, non c'è ragione di procedere ad un' interruzione della gravidanza prima del termine. Trattasi comunque di gravidanze che non dovrebbero in alcun caso essere protratte oltre la 38<sup>o</sup> settimana di gestazione, quando i rischi di complicanze su base ipertensiva aumentano eccessivamente sia per la madre che per il feto, a fronte di alcun beneficio aggiuntivo in termini di maturità ed outcome neonatale.

E' invece mandatorio uno stretto monitoraggio materno e fetale. L' insorgenza di complicanze come lo sviluppo di preeclampsia severa, severo ritardo di crescita fetale, distacco placentare, fetal distress ed ovviamente complicanze neurologiche eclamptiche impone infatti la nascita, qualsiasi sia l' età gestazionale raggiunta. In tabella 2 sono riportati i criteri di definizione di severità della preeclampsia. In tabella 3 sono invece illustrati gli esami di laboratorio necessari per supportare la diagnosi di preeclampsia e definire la severità del quadro patologico.

## **Tabella 2**

### **Criteria di definizione di preeclampsia severa**

- Segni di interessamento nervoso centrale : visione offuscata, scotomi, alterazione dello stato mentale, cefalea intensa.
  - Segni di alterazione epatica: dolore localizzato in epigastrio o in ipocondrio sinistro, danno epatocellulare con concentrazione sierica delle transaminasi almeno doppia rispetto al normale.
  - Ipertensione severa: PAS o PAD rispettivamente maggiori di 160 e 110 mmHg in due determinazioni ad almeno 6h di distanza.
  - Trombocitopenia : piastrine minori di  $100000/\text{mm}^3$
  - Proteinuria maggiore di 5g nelle 24h o maggiore di 3+ in due campioni urinari random ad almeno 4h di distanza.
- Oliguria : produzione urinaria minore di 500 ml nelle 24h
- IUGR
  - Edema polmonare o cianosi
  - Accidenti cerebrovascolari
  - Coagulopatie

**Tabella 3**

<b><u>Test</u></b>	<b><u>Razionale</u></b>
Emoglobina ed ematocrito	L'emoconcentrazione è indice di severità.
Conta piastrinica	Indice di severità
Quantificazione dell'escrezione proteica	Diagnosi e severità del quadro
Livello sierico di creatinina	Progressione del danno renale, indice di severità
Livello sierico di acido urico	Fortemente suggestivo per la diagnosi, correla con la severità del quadro
Livelli sierici di transaminasi	Indice di severità
Albumina sierica, LDH, profilo coagulativo, striscio ematico	Grado di permeabilità endoteliale (ipoalbuminemia), emolisi (aumento LDH, presenza di emazia frammentate), coagulopatie

*Espletamento del parto*- In tabella 4 sono elencate le indicazioni materne e fetali all'espletamento del parto in caso di patologia preeclamptica.

Se la situazione cervicale è favorevole, è possibile l'induzione del parto per via vaginale, riservando il taglio cesareo ai casi in cui sussistano precise indicazioni ostetriche.

In tutte le pazienti preeclamptiche va istituito, in corso di travaglio e nelle prime 24h postpartum, un trattamento profilattico con magnesio solfato per la possibile insorgenza di crisi convulsive. Il protocollo di somministrazione prevede l'infusione endovenosa continua con una prima dose di carico pari a 6g in 100 ml di soluzione fisiologica, seguita da una dose

di mantenimento di 2-3gIh. Il raggiungimento dell' effetto terapeutico si ha con livelli sierici di magnesio pari a 4-8mg/dL.

**Tabella 4** *Indicazioni materne e fetali all' espletamento del parto in caso d ipreeclarnpsia*

<p><b>Indicazioni materne</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epoca gestazionale <math>\geq 38</math> settimane</li> <li>• Conta piastrinica <math>&lt; 100.000/mm^3</math></li> <li>• Progressivo deterioramento della funzionalità epatica o renale</li> <li>• Distacco intempestivo di placenta</li> <li>• Alterazioni neurologiche persistenti (cefalea, disturbi del visus)</li> <li>• Persistenza di dolore epigastrico, nausea, vomito</li> </ul>
<p><b>Indicazioni fetali</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IUGR severo</li> <li>• Esiti non rassicuranti dei test di valutazione del benessere fetale</li> <li>• Oligoamnios</li> </ul>

Il parto è sempre indicato nelle forme di preeclampsia moderata in prossimità del termine ed in tutte le forme severe a prescindere dall' epoca gestazionale, fatta eccezione per quei casi a meno di 33 settimane di gestazione definiti come severi per la sola presenza di:

- Proteinuria severa (>5g / 24h).
- IUGR moderato (biometria fetale compresa tra il 50 ed il 10<sup>0</sup> centile).
- Ipertensione arteriosa severa se si osserva una riduzione dei valori pressori dopo ricovero ospedaliero.

L' atteggiamento conservativo impone un adeguato trattamento ipotensivo ed una stretta sorveglianza clinica materna e fetale in regime di ricovero.

*Terapia ipotensiva-* La metildopa è il farmaco di scelta per il trattamento di base a lungo termine.

E' consigliata la formulazione orale da 250 mg fino ad un massimo di 4g nelle 24h.

Per gli episodi ipertensivi acuti si consigliano invece:

Idralazina — 5 mg EV in bolo, in seguito da boli di 5-10 mg ogni 20 minuti fino alla normalizzazione dei valori pressori o ad un massimo di 20 mg in totale

Labetalolo- 20 mg EV in bolo, in seguito boli da 40-80 mg ogni 10 minuti fino alla normalizzazione dei valori pressori o ad un massimo di 220 mg in totale

*Monitoraggio materno-* Prevede il controllo quotidiano dei valori pressori (almeno quattro volte al di'), della proteinuria e del peso corporeo, con particolare attenzione all'insorgenza di sintomi suggestivi per complicanze epatiche o neurologiche. L' esame emocromocitometrico va effettuato ogni due giorni. Almeno due volte la settimana è necessario determinare i livelli sierici di acido urico e creatinina, nonché la proteinuria su raccolta delle urine delle 24h, quest' ultima necessaria per la valutazione della produzione urinaria. La valutazione della funzionalità epatica va effettuata settimanalmente.

La frequenza delle valutazioni può essere incrementata in base alla severità del quadro clinico.

*Monitoraggio fetale-* E' necessario che la madre effettui il conteggio quotidiano dei movimenti fetali. Al momento della diagnosi vanno valutati ultrasonograficamente crescita e flussimetria fetale ed indice del liquido amniotico (AFI). L' esame va ripetuto entro tre settimane se l' esito è normale, due volte a settimana se c'è evidenza di IUGR, alterazioni flussimetriche o oligoamnios. Nonstress test e profilo biofisico fetale andrebbero valutati due volte a settimana, quotidianamente nelle forme di preeclampsia più severe.

Una tempestiva rivalutazione fetale si impone comunque in caso di peggioramento delle condizioni cliniche materne.

La somministrazione profilattica di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale è indicata per tutte le pazienti preeclampatiche prima della 34<sup>0</sup> settimana di gestazione. Anche nelle forme lievi non si può infatti escludere una precipitazione delle condizioni cliniche, tale da imporre l' espletamento immediato del parto.

### 7.2 Gestione e trattamento dell' eclampsia

L' insorgenza di eclampsia rappresenta un' indicazione assoluta all' espletamento del parto. Tuttavia procedere ad un taglio cesareo durante o immediatamente dopo una crisi eclamptica potrebbe essere estremamente rischioso, da cui la necessità di ottenere prima un' adeguata stabilizzazione delle condizioni materne.

In primo luogo la gestante con crisi convulsiva va sostenuta dal punto di vista respiratorio ed emodinamico: la paziente va posta sul fianco sinistro, con particolare attenzione al mantenimento della pervietà delle vie aeree ed inunediamente ossigenata. E' necessario somministrare magnesio solfato in boli EV di 2-4 g ogni 10-15 minuti fino ad una dose totale massima di 6g, proseguendo con una dose di mantenimento di 2g/h in infusione EV continua per le successive 24h almeno.

In alternativa può essere somministrato diazepam in boli da 5mg fino ad un massimo di 20, ma le benzodiazepine -esercitano un notevole effetto depressivo sul feto.

Per tutta la durata del trattamento e dell' osservazione clinica è necessario il contemporaneo monitoraggio dell' attività cardiaca fetale.

Si può procedere al taglio cesareo non prima di 3-6 h dalla stabilizzazione delle condizioni cliniche.

Da sottolineare che la crisi eclamptica tipica è di tipo tonico-clonico generalizzato.

L'evidenza di segni neurologici focali dovrebbe sempre incoraggiare una valutazione neuroradiologica, nel sospetto di una lesione cerebrale concomitante.

### 7. 3Gestione e trattamento dell' ipertensione cronica

La prevalenza dell' ipertensione cronica in gravidanza è pari al 3-5%. Nel 90% dei casi si tratta di forme di ipertensione essenziale mentre più raramente l' alterazione è secondaria a patologie endocrine o renali.

Oltre ai ben noti rischi cardiovascolari, le gravide ipertese sono esposte ad una maggiore probabilità di sviluppare insufficienza placentare con conseguente ritardo di crescita e fenomeni di distacco intempestivo di placenta.

Ancora, nelle gestanti affette da ipertensione cronica, il rischio di sviluppare preeclampsia sovrapposta è pari al 25%, peraltro con esordio generalmente più precoce e decorso più severo rispetto a quanto accade in donne precedentemente normotese<sup>1</sup>.

Per tali motivi si impone una stretta sorveglianza clinica di questa categoria di pazienti.

Vanno incoraggiati il monitoraggio a domicilio dei valori pressori, la restrizione alimentare del sodio e la ridotta attività fisica.

Le visite vanno programmate ogni due settimane fino alla 28° e con cadenza settimanale una volta raggiunta tale epoca. In occasione di ogni visita vanno controllati i valori pressori e la presenza di proteinuria. E' inoltre necessaria l' esecuzione periodica di esami laboratoristici per il controllo dell' emocromo, della funzione coagulativa, della funzionalità epatica e renale e dei livelli sierici di acido urico.

Con la stessa frequenza si rende necessario effettuare valutazioni ultrasonografiche e cardiotocografiche per il controllo del benessere fetale.

Il trattamento farmacologico del disturbo ipertensivo si impone per valori di PAS o PAD rispettivamente superiori a 150 e 100 mmHg. La metildopa in somministrazione orale è il presidio farmacologico più frequentemente impiegato.

Nel caso di pazienti con forme di ipertensione lievi o moderate e buona risposta alla terapia farmacologica, in assenza di ulteriori complicanze, non c'è ragione di procedere ad un' interruzione della gravidanza prima del termine. Trattasi comunque di gravidanze che non dovrebbero in alcun caso essere protratte oltre la 38° settimana di gestazione quando i rischi di complicanze. su base ipertensiva aumentano eccessivamente sia per la madre che per il feto, a fronte di alcun beneficio aggiuntivo in termini di maturità ed outcome neonatale.

## **8. ALTERAZIONI TROMBOFILICHE E COMPLICANZE OSTETRICHE.**

Il normale processo di emostasi è basato su un delicato equilibrio tra le azioni degli agenti procoagulanti ed anticoagulanti endogeni.

La gravidanza è fisiologicamente caratterizzata da una condizione di ipercoagulabilità che si riflette nell' incremento dei livelli plasmatici di diversi fattori della cascata coagulativa, oltre che nella riduzione dell' attività delle sostanze anticoagulanti endogene (progressivo decremento della proteina S, resistenza acquisita alla proteina C, alterazioni nel meccanismo di fibrinolisi)<sup>82</sup>.

Tali, profonde alterazioni del meccanismo coagulativo sembrano correlate a quel complesso meccanismo di adattamento tale da assicurare un rapido ed efficace controllo del sanguinamento al momento del secondamento, quando cioè il flusso ematico materno verso la placenta, pari a circa 700 ml/min, viene prontamente arginato per effetto della contrazione miometriale e dell' occlusione trombotica vascolare<sup>56</sup>.

La tendenza procoagulativa, in associazione alla stasi venosa indotta dall' utero gravido e dall' effetto vasodilatativo ormono-mediato (estrogeni e progesterone), determina nelle gestanti un rischio di patologie tromboemboliche fino a sei volte maggiore rispetto a donne non gravide di pari età. Il rischio è incrementato fino a dieci volte in puerperio<sup>56,83</sup>.

La bassa pressione e la ridotta velocità del flusso ematico caratteristiche della circolazione placentare, associate alla sopra citata ipercoagulabilità fisiologica della gravidanza, possono predisporre all' insorgenza di fenomeni microtrombotici anche a questo livello.

Le alterazioni trombofiliche, congenite o acquisite, possono favorire tale processo, aumentando conseguentemente il rischio di tutte quelle complicanze ostetriche che riconoscono nell' occlusione dei vasi placentari un comune denominatore (aborti spontanei ricorrenti, IUGR, distacco intempestivo di placenta, disturbi ipertensivi della gestazione)<sup>83</sup>.

Per trombofilia si intende una deficienza o un'anomalia funzionale dei meccanismi emostatici, ereditaria o acquisita, tale da alterare il normale equilibrio dell'emostasi a favore di uno stato protrombotico.

I pazienti trombofilici possono dunque essere divisi in:

a) pazienti con trombofilia ereditaria

b) pazienti con trombofilia acquisita: neoplasie solide, malattie mieloproliferative croniche, malattie autoimmuni, presenza di anticorpi antifosfolipidi, condizioni cliniche causa di riduzione dei livelli degli inibitori naturali della coagulazione (p.es. sindrome nefrosica, chemioterapia).

La trombofilia familiare è stata riconosciuta come entità nosografica distinta nel 1956 da Jordan e Nardoff che descrissero 43 famiglie con diatesi trombotica<sup>84</sup>. Da allora sono state identificate numerose alterazioni ereditarie dei meccanismi della coagulazione<sup>85,86</sup>.

Un' interessante revisione della letteratura elaborata da Kujovich<sup>83</sup> ha analizzato la prevalenza nella popolazione generale di tutti i disordini trombofilici noti (figura 2) e, per ciascuno di essi, il rischio associato di sviluppo delle complicanze ostetriche precedentemente citate.

**Figura 2** *Prevalenza dei disordini trombofilici noti nella popolazione generale e in donne colpite da patologia tromboembolica*

Disorder	Defect	% of General population	% of Patients with first VTE	Risk of VTE (OR)
Antithrombin deficiency	Impaired inactivation of thrombin and other enzymes	0.07%	1%	10-20
Protein C deficiency	Impaired inactivation of FVa and FVIIIa	0.3%	3%	6-8
Protein S deficiency	Impaired inactivation of FVa and FVIIIa	0.2%	3%	2-6
Factor V Leiden (heterozygous)	Impaired inactivation of FVa by APC	5%-8%	20%	4-8
Factor V Leiden (homozygous)	Impaired inactivation of FVa by APC	0.06%	1.5%	80
Prothrombin gene mutation	Increased prothrombin levels and thrombin generation	3%	6%	2-4
Hyperhomocysteinemia	Endothelial injury and procoagulant effects	5%	10%	2-3
Homozygous MTHFR C677T	Impaired remethylation of homocysteine	10%-20%	11%-12%	0.7-2*
Antiphospholipid antibodies	Impaired protein C pathway, procoagulant endothelial effects, loss of annexin V	2%	10%-15%	9
Acquired APC resistance (without FV Leiden)	Impaired APC anticoagulant activity	8%-11%	24%	2-4

VTE, Venous thromboembolism; FVa, activated factor V; FVIIIa, activated factor VIII.  
\* Not a significant risk factor in most studies.

I sistemi anticoagulanti naturali principalmente coinvolti nella patogenesi della trombofilia ereditaria sono l'antitrombina III (AT III) e il sistema della proteina C (pC).

L' ATIII inattiva fisiologicamente le forme attivate di diversi fattori della coagulazione come la trombina e il fattore Xa e in misura minore altre serin-proteasi (i fattori VIIa, IXa, XIa, XIIa); la sua azione viene notevolmente accelerata e potenziata dall'eparina <sup>87</sup>.

La proteina C circola nel sangue come proteina inattiva ed è convertita nella sua forma attivata dalla trombina complessata con la trombomodulina (un recettore endoteliale). La proteina C attivata (aPC) inattiva il fattore VIIIa e il fattore Va con una proteolisi parziale; l'effetto anticoagulante dell'aPC richiede la presenza del cofattore proteina S (pS) nella sua forma non complessata<sup>88</sup>.

Il fattore V Leiden è un disordine genetico caratterizzato da un' anomala risposta all' aPC. E' dovuto ad una mutazione puntiforme nel gene che codifica per il fattore V, tale da determinare un' alterazione aminoacidica che sopprime un sito di clivaggio per aPC.

Il fattore V mutato viene così inattivato ad una velocità dieci volte inferiore alla norma, persistendo così più a lungo nella sua forma attiva, che favorisce una maggiore produzione di trombina e, dunque uno stato protrombotico <sup>83</sup>.

L' acquisizione di una resistenza parziale ad aPC si verifica normalmente in gravidanza. Il fenomeno è dunque notevolmente amplificato in caso di positività per il fattore V mutato o per una preesistente ed indipendente resistenza acquisita ad aPC <sup>83</sup>

Una singola sostituzione nucleotidica nel gene codificante per la protrombina determina l' aumento dei livelli plasmatici di tale fattore<sup>86</sup>

L' omocisteina, un aminoacido derivato dalla demetilazione della metionina, viene normalmente convogliato in due vie metaboliche principali: la transulfurazione per la conversione in cistationina e la remetilazione per la rigenerazione di metionina. Gli enzimi

catalizzanti queste due reazioni richiedono l'azione di cofattori essenziali come la metilcobalamina (vitamina B12) e i folati. Un eccesso di omocisteina può dunque dipendere dal deficit enzimatico primitivo o dalla carenza dei cofattori.

L'effetto trombofilico dell'omocisteina consiste in un'alterazione del normale assetto anticoagulante delle cellule endoteliali, nel potenziamento dell'attività dei fattori VII e V, nell'inattivazione della proteina C e, infine, nell'attivazione endoteliale leucocito-dipendente<sup>89-90</sup>.

L'enzima metiltetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) catalizza la demetilazione del metiltetraidrofolato necessaria per la rigenerazione del cofattore metilcobalamina.

Una mutazione puntiforme (C677T) nel gene codificante l'enzima provoca la sintesi di una forma molecolare termolabile ad attività ridotta, con conseguente iperomocisteinemia.

In realtà è stato descritto anche un secondo polimorfismo in posizione 1298, che non sembra però associato ad incremento dei livelli di omocisteina, nonostante la depressione dell'attività enzimatica<sup>91</sup>.

Considerata l'elevata prevalenza di alcune alterazioni trombofiliche nella popolazione generale, non di rado accade che un singolo individuo possa presentare più di un difetto, con un ulteriore ovvio incremento del rischio trombotico.

La prevalenza delle alterazioni trombofiliche in gravidanze fisiologiche oscilla tra il 18 ed il 22%, contro il 50-70% delle gestazioni complicate da aborti spontanei ricorrenti, ritardo di crescita, distacco intempestivo di placenta o disordini ipertensivi<sup>83</sup>.

In tabella 5 sono riportati la prevalenza dei disordini trombofilici per ciascuna delle complicanze appena citate nonché l'Odds Ratio (OR) relativo al rischio di sviluppo di tali condizioni per donne con documentate alterazioni coagulative.

**Tabella 5** Prevalenza (%) e OR ( ) delle alterazioni trombofiliche in associazione ad alcune complicanze ostetriche<sup>86</sup>

<b>Aborto spontaneo ricorrente</b>	<b>Preeclampsia</b>	<b>IUGR</b>	<b>Distacco intempestivo di placenta</b>
49-65% (3-8)	40-72% (8-9)	60-70% (4-5)	70% (5-8)

La trombosi dei vasi placentari, che potremmo definire come il trait d' union delle complicanze ostetriche appena menzionate, può in realtà interessare tanto il versante materno quanto quello fetale dell' organo. Ciò implica il potenziale coinvolgimento nel meccanismo patogenetico delle alterazioni trombofiliche paterne eventualmente ereditate dal feto, oltre alle alterazioni materne finora esposte e sui cui la massima parte degli studi sono stati focalizzati.

Un' interessante lavoro condotto da Gibson e coll<sup>92</sup> su 717 neonati con trombofilia documentata ha analizzato la possibilità di una correlazione tra tale alterazione e la presenza di ridotta crescita ( peso alla nascita < al 10° percentile), disordini ipertensivi, fenomeni emorragici prepartum (distacco placentare) e parto pretermine.

Un' associazione statisticamente significativa è stata individuata solo per il ritardo di crescita, lasciando presumere come per le altre condizioni i fattori materni abbiano un peso maggiore.

Ciononostante è necessario considerare un importante potenziale bias dello studio: non viene infatti considerato il fenotipo materno che, se positivo, potrebbe insieme all' alterazione fetale svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi del processo patologico.

Al di là dunque degli esiti, lo studio in questione ha l' indubbio merito di aver dimostrato come effettivamente le anomalie coagulative fetali possano rappresentare una componente

importante nella dinamica di sviluppo di diverse complicanze ostetriche, aprendo quindi la strada a nuove e più approfondite ricerche.

La relativamente bassa prevalenza delle alterazioni trombofiliche nella popolazione generale, e soprattutto il fatto che questa rasenti il 20% anche nelle gravidanze fisiologiche ( suggerendo dunque la necessità della compresenza di più fattori di rischio nello sviluppo di eventuali complicanze) non giustifica uno screening a tappeto di tutte le gestanti.

La ricerca di eventuali alterazioni coagulative va invece riservata a quelle pazienti che abbiano già manifestato importanti disturbi nelle precedenti gravidanze e per le quali si preveda un consistente rischio di ricorrenza.

Il razionale è la possibilità di instaurare una adeguata profilassi anticoagulante per minimizzare il rischio di recidiva e migliorare l' outcome clinico materno e neonatale.

L' efficacia della profilassi con eparina frazionata per donne in gravidanza con trombofilia documentata ed anamnesi positiva per pregresse complicanze ostetriche trova ampio riscontro in letteratura.

Uno studio condotto da Brenner e coll nel 2002<sup>93</sup> dimostra la sensibile riduzione dell' incidenza di abortività, disturbi ipertensivi e distacco intempestivo di placenta grazie alla somministrazione di dosi quotidiane di enoxaparina pari a 40 o 80 mg per tutta la durata della gravidanza (le due diverse dosi mostrano un uguale profilo di efficacia).

I benefici riscontrati dal lavoro di Brenner sostanzialmente confermano l' esito di due precedenti analisi condotte da Riyazi<sup>94</sup> e Kupferminc<sup>95</sup>.

Già nel 1998 Riyazi e coll<sup>94</sup> avevano infatti dimostrato, su un campione di 26 donne trombofiliche con anamnesi positiva per disturbi ipertensivi e/o ritardo di crescita, un sostanziale beneficio della profilassi antitrombotica ed antiaggregante sul peso neonatale alla

nascita, pur a fronte di un tasso di ricorrenza di preeclampsia e IUGR pari al 38% e 15% rispettivamente.

Con la stessa tipologia di trattamento (eparina a basso peso molecolare ed acido acetilsalicilico a basse dosi) nel 2001 Kupferminc<sup>95</sup> ottiene, su un campione di 33 donne con documentata trombofilia e storia di pregressi disturbi ipertensivi, IUGR o morte intrauterina del feto, un tasso di ricorrenza di complicanze pari al 9.1% con un netto incremento dell'epoca gestazionale al parto ( 37.6 ±2.3 settimane vs 32.1±5.0 nella precedente gravidanza) e del peso neonatale alla nascita (2719±526 g vs 1175±590).

Il valore statistico degli studi appena citati è in gran parte inficiato dall' esiguità numerica dei campioni e dall'assenza di un riscontro di gruppi di controllo.

Tali lavori costituiscono comunque una conferma importante per il ruolo delle alterazioni emocoagulative nella patogenesi delle maggiori complicanze ostetriche nonché un' ottima base per la pianificazione di trials clinici randomizzati in grado di produrre risultati conclusivi in materia.

### 8.1 Alterazioni trombofiliche e preeclampsia

La possibilità di un'associazione eziologica tra trombofilia ereditaria e preeclampsia può, da un lato, facilitare l'identificazione delle donne a rischio di sviluppare questa complicanza ostetrica, prima che il suo irreversibile processo abbia inizio, dall'altro rendere razionale l'uso di un trattamento farmacologico anticoagulante per prevenirla.

E' biologicamente plausibile che i disordini trombofilici ereditari abbiano un ruolo eziologico nello sviluppo della preeclampsia: è noto che vari fattori della coagulazione sono alterati nelle gravidanze complicate da questa patologia; inoltre, trombosi intravascolari e depositi di

fibrina sono stati rilevati nella placenta, nei reni e nel fegato di pazienti preeclamptiche “(vedi cap.5 “Impegno d’ organo e clinica della preeclampsia”).

E’ noto che la preeclampsia-eclampsia è più frequente in sorelle e figlie di donne con anamnesi positiva per questo disturbo, il che suggerisce la possibile familiarità della patologia. Ciò detto, è probabile che i disordini ereditari predisponenti lo sviluppo degli accidenti tromboembolici, possano entrare in gioco anche nella predisposizione alla preeclampsia, considerando come nelle donne preeclamptiche siano dimostrabili in percentuale più elevata che nella popolazione generale.<sup>96</sup>

Nel 1995, Dekker <sup>96</sup> ha pubblicato i risultati di uno studio teso a determinare se anomalie metaboliche ed emocoagulatorie, connesse con una maggiore tendenza alla trombosi vascolare, fossero presenti in pazienti con preeclampsia.

Il gruppo di studio comprendeva 101 donne con storia di preeclampsia severa ad insorgenza precoce, nelle quali, 10 settimane dopo il parto, veniva testata la positività di iperomocisteinemia (methionin loading test), deficit di proteina C, proteina S e antitrombina III, resistenza alla proteina C attivata, lupus anticoagulant (LAC) ed anticorpi anticardiolipina (ACA). I risultati evidenziavano che il difetto di proteina S era presente nel 24,7% (21/85) dei casi; la resistenza alla proteina C attivata nel 16% (8/50); l’iperomocisteinemia nel 17,7% (14/79) e gli ACA nel 29,4% (27/95). L’incidenza di queste anomalie era superiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale, mentre quella del difetto di proteina C e di antitrombina III sostanzialmente non se ne discostava.

La distribuzione dei disordini trombofilici osservata da Dekker ha trovato conferma in numerosi studi successivi <sup>83,97</sup>, ed in particolare in una puntuale revisione della letteratura elaborata dallo stesso autore otto anni più tardi, che rappresenta tuttora il principale riferimento per tale argomento.

Dalle revisioni di Kujovich<sup>83</sup> e Dekker<sup>38</sup> precedentemente citate emerge come, in diversi studi caso-controllo, disordini trombofilici siano stati riscontrati in una percentuale di pazienti preeclampliche variabile dal 40 al 72% , contro l' 8-20% delle pazienti con anamnesi ostetrica non patologica.

E' stato inoltre osservato come nelle donne trombofiliche la preeclampsia presenti un'insorgenza più precoce ed un decorso decisamente più severo.

A parità di altre condizioni il rischio di sviluppare la patologia in caso di trombofilia accertata è di circa otto volte superiore.

Tra le diverse alterazioni trombofiliche, la mutazione in omozigosi (C667T) del MTHFR merita alcune considerazioni. Nonostante un ' elevata prevalenza nella popolazione generale (10-20%) e in donne con gravidanze complicate (41% nelle preeclampliche) e pur a fronte degli importanti effetti trombofilici dell' iperomocisteinemia che esso comporta<sup>89,90</sup> dalla massima parte degli studi effettuati non emerge una forte correlazione con il rischio di sviluppo di complicanze ostetriche, preeclampsia compresa.

E' presumibile che ciò sia legato alla routinaria assunzione di folati da parte di donne in gravidanza (per la prevenzione dei difetti di chiusura del tubo neurale), che potrebbe influenzare i livelli fenotipici di omocisteina più di quanto non accada per il difetto genetico.

Alla luce di quanto esposto, è lecito affermare che l'attivazione dei meccanismi coagulativi abbia un ruolo chiave nella genesi dei disturbi ipertensivi in gravidanza, con particolare riferimento alla sindrome preeclamptica, e che inevitabilmente l' esistenza di sottostanti alterazioni trombofiliche, congenite o acquisite, favorisca e potenzi il fenomeno procoagulativo.

Ciononostante le evidenze scientifiche attualmente disponibili non mostrano, come ci si aspetterebbe, una sostanziale riduzione della ricorrenza del disturbo in donne trombofiliche dopo trattamento antitrombotico.

Tale tasso di ricorrenza oscilla tra il 26 ed il 38%<sup>94,98,99</sup>, contro l' 11.3 % della popolazione generale di donne con anamnesi positiva per preeclampsia nelle precedenti gravidanze<sup>12</sup>.

Un valore nettamente inferiore, pari al 9.1% si riscontra solo nello studio di Kupferminc<sup>95</sup> ma l' esiguità del campione inficia notevolmente la significatività del dato.

In realtà la mancata riduzione dell' incidenza di preeclampsia nelle successive gravidanze non risulta sorprendente se consideriamo la multifattorialità di tale condizione, nonché il fatto che essa sia in realtà la manifestazione clinica di un processo patologico che affonda le sue radici nelle fasi iniziali della placentazione, e dunque ben prima che il trattamento antitrombotico abbia inizio (nella massima parte degli studi la profilassi viene instaurata al momento della diagnosi di gravidanza, quindi non prima di un' epoca gestazionale di 4-6 settimane).

Il valore della profilassi anticoagulante consisterebbe dunque non tanto nel ridurre il rischio che la patologia si manifesti quanto piuttosto nel limitare l' estensione e la gravità del processo, riducendo lo sviluppo delle formazioni microtrombotiche da cui in gran parte dipendono la ridotta perfusione d' organo ed il conseguente danno.

Tale ipotesi trova ampia conferma nel miglioramento degli outcome clinici materni e fetali che tutti i trial precedentemente citati riportano.

La mancata riduzione della ricorrenza della preeclampsia si iscrive infatti in un contesto clinico sostanzialmente più favorevole, caratterizzato dall' insorgenza più tardiva della patologia, da un incremento dell' epoca gestazionale ai parto e da un sostanziale aumento del peso fetale alla nascita.<sup>94,95,98</sup>

In particolare i benefici sulla crescita fetale sarebbero legati ad un miglioramento notevole della perfusione utero-placentare, come brillantemente dimostrato dallo studio di Bar e coll<sup>97</sup> condotto su un totale di 61 pazienti in gravidanza con anamnesi positiva per importanti complicanze ostetriche, quali pregressa preeclampsia, IUGR, aborti ricorrenti o morte

intrauterina del feto. Di queste, 37 con evidenza di alterazioni trombofiliche furono sottoposte a trattamento combinato eparina -aspirina, le restanti 24 al solo trattamento antiaggregante.

La valutazione flussimetrica ultrasonografica effettuata in tutte le pazienti in studio prima dell' inizio della terapia, dopo 2 settimane e infine a 32-34 settimane di gestazione evidenziava un netto miglioramento dell' indice di pulsatilità delle arterie uterine per le gestanti del primo gruppo, a fronte di nessuna variazione nel secondo.

L' identificazione del fattore o meglio dei fattori causali nello sviluppo della patologia preeclamptica è una delle più importanti ed affascinanti sfide dell' ostetricia moderna.

Lo scorso decennio è stato caratterizzato da notevoli progressi nella conoscenza dei meccanismi patogenetici della preeclampsia e della potenziale influenza di fattori di rischio ereditari, acquisiti o ambientali.

Quantificare il peso di tale influenza sarebbe un obiettivo fondamentale per la sperimentazione e l' introduzione di approcci terapeutici in grado di modificare il decorso della patologia.

Si inserisce in tale contesto anche il completo chiarimento del ruolo dell'iperattivazione della cascata coagulativa e delle alterazioni trombofiliche in grado di favorirla.

Le evidenze attualmente disponibili nella letteratura scientifica, pur a fronte delle disomogeneità riscontrate negli esiti dei diversi studi, devono quindi rappresentare un elemento di spinta per il potenziamento delle ricerche in questo campo ancora eccessivamente oscuro.

**VALUTAZIONE DI STRATEGIE  
TERAPEUTICHE  
NELLA PREVENZIONE DELLA  
PREECLAMPSIA**

**-parte sperimentale**

## **BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO**

E' largamente noto che la gravidanza si caratterizzi fisiologicamente per una condizione di ipercoagulabilità sanguigna che si riflette sia nell' incremento dei livelli plasmatici di diversi fattori della cascata coagulativa, che nella riduzione dell' attività delle sostanze anticoagulanti endogene (progressivo decremento della proteina S, resistenza acquisita alla proteina C, alterazioni nel meccanismo di fibrinolisi) <sup>56,83</sup>.

La circolazione placentare è caratterizzata da bassa pressione e ridotta velocità del flusso ematico, che, associate alla sopra citata ipercoagulabilità fisiologica della gravidanza, possono predisporre all' insorgenza di fenomeni microtrombotici anche a questo livello.

Le alterazioni trombofiliche, congenite o acquisite, possono favorire tale processo, aumentando conseguentemente il rischio di tutte quelle complicanze ostetriche che riconoscono nell' occlusione dei vasi placentari un comune denominatore (aborti spontanei ricorrenti, IUGR, distacco intempestivo di placenta, disturbi ipertensivi della gestazione). <sup>83</sup>

La possibilità di un'associazione eziologica tra trombofilia ereditaria e preeclampsia può, da un lato, facilitare l'identificazione delle donne a rischio di sviluppare questa complicanza ostetrica, prima che il suo irreversibile processo abbia inizio, dall'altro rendere razionale l'uso di un trattamento farmacologico anticoagulante per prevenirla.

I disordini trombofilici ereditari possono svolgere un ruolo favorente nello sviluppo della preeclampsia, già di per se caratterizzata da un' inappropriata attivazione della cascata coagulativa, con fenomeni di occlusione microtrombotica vascolare tali da determinare la riduzione da consumo dei principali anticoagulanti fisiologici ed un 'importante fibrinolisi reattiva. <sup>56</sup>

I più recenti dati di letteratura <sup>38,83</sup> confermano che la prevalenza dei disordini trombofilici noti in pazienti con anamnesi positiva per preeclampsia oscilla dal 40 al 72% , mentre in pazienti con anamnesi ostetrica non patologica tra l' 8 ed il 20%.

E' stato inoltre osservato come nelle donne trombofiliche la preeclampsia presenti un'insorgenza più precoce ed un decorso decisamente più severo.

A parità di altre condizioni, il rischio di sviluppare la patologia in caso di trombofilia accertata è di circa otto volte superiore.

Il tasso di prevalenza sopra citato fa ovviamente riferimento solo alle trombofilie note (deficit di ATIII, pC, o pS, fattore V Leiden in omo o eterozigosi, mutazioni del gene protrombina, iperomocisteinemia, omozigosi per la mutazione C677T di MTHFR, anticorpi antifosfolipidi, resistenza acquisita alla proteina C), lasciando a buon diritto presumere che il dato sia destinato ad un sensibile incremento, in considerazione dell' esistenza di un' elevata quota di alterazioni di più recente scoperta, non ancora routinariamente dosate perché in fase di studio (mutazioni del recettore endoteliale per la pC, polimorfismi a carico del gene per il PAI, deficit di proteina Z - cofattore per la regolazione del fattore X attivato polimorfismi della trombomodulina e della glicoproteina IIIa)<sup>38</sup>

Il razionale per l' istituzione di una profilassi antitrombotica in caso di successiva gravidanza è ascrivibile proprio all' alta frequenza dei disordini trombofilici in donne con storia di preeclampsia, al loro comprovato coinvolgimento nella patogenesi del disturbo e soprattutto all'elevato tasso di ricorrenza della patologia in questa categoria di donne (26-38%<sup>94,98,99</sup> vs 11.3 %<sup>12</sup> nella popolazione generale di pazienti con pregressa preeclampsia).

Ciononostante, le evidenze scientifiche attualmente disponibili non mostrano, come ci si aspetterebbe, una sostanziale riduzione della ricorrenza del disturbo in donne trombofiliche dopo trattamento antitrombotico.<sup>94,98,99</sup>

La mancata riduzione della ricorrenza della preeclampsia si iscrive però nel contesto di un outcome clinico sostanzialmente più favorevole, caratterizzato dall' insorgenza più tardiva della patologia, da un incremento dell' epoca gestazionale al parto e da un sostanziale aumento del peso fetale alla nascita.<sup>94,95,98</sup>

Sulla base di tali osservazioni, ci è sembrato dunque opportuno effettuare uno studio su un campione di donne che nella precedente gravidanza avevano sviluppato preeclampsia con iposviluppo fetale in assenza di trombofilie note. Tali donne, nella successiva gravidanza, sono state trattate con somministrazione di eparina a basse dosi.

Il razionale della profilassi antitrombotica è trattare così un'eventuale trombofilia misconosciuta, coinvolta nella patogenesi della preeclampsia, migliorando così la perfusione placentare.

Lo scopo dello studio è quello di dimostrare se con tale terapia è possibile ottenere un incremento dell'epoca gestazionale al parto, un peso maggiore alla nascita e, di conseguenza, un outcome neonatale migliore.

## **MATERIALI E METODI**

Venivano incluse nello studio le pazienti con anamnesi positiva di pregressa gravidanza complicata da disturbi ipertensivi gestazionali in associazione ad iposviluppo fetale. I criteri di esclusione erano invece rappresentati da: presenza di diabete mellito, patologie renali, malattie autoimmuni, gravidanza gemellare, malattie trombofiliche (deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, fatture V Leiden — omo o eterozigosi-, mutazioni del gene della protrombina, iperomocisteinemia, mutazioni MTHFR, anticorpi antifosfolipidi, resistenza acquisita alla pC).

Le pazienti afferenti al nostro ambulatorio con diagnosi di gravidanza ecograficamente confermata e che rispettavano i criteri di esclusione ed inclusione precedentemente illustrati, venivano randomizzate in due gruppi di studio, e destinate così a ricevere terapia con eparina a basso peso molecolare (enoxaparina sodica 2000 ui/0.2 ml i fl/die sc) o nessuna terapia, previa adesione al consenso informato.

La randomizzazione veniva eseguita mediante schede computerizzate precedentemente stilate.

I dati anamnestici della prima gravidanza delle pazienti incluse sono stati elaborati facendo particolare riferimento a pregressi disturbi ipertensivi, iposviluppo fetale, epoca gestazionale al parto ed outcome neonatale.

Tutte le pazienti dello studio sono state monitorizzate ambulatorialmente mediante gli esami ematochimici di routine della gravidanza ed un minimo di tre ecografie ( 8°, 22°, 28°-32°), controllo settimanale della pressione arteriosa ed esame urine.

La diagnosi di patologia ipertensiva, formulata in accordo ai criteri del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, nella sua ultima edizione dell' anno 2000<sup>4</sup> imponeva una più accurata sorveglianza materno fetale e in alcuni casi il ricovero.

Allo scopo di mantenere la PAD inferiore a 90 mmHg le pazienti ipertese venivano trattate con farmaci antipertensivi quali a-metildopa o nifedipina,

Le pazienti che presentavano ipertensione non controllata o complicanze fetali (IUGR severo, alterazioni flussimetriche) venivano ospedalizzate e sottoposte ad un monitoraggio che comprendeva: controllo dei valori pressori quattro volte al giorno, esami ematochimici ogni 48h (emocromo, funzionalità epatica e renale, coagulazione e uricemia), raccolta delle urine delle 24h con determinazione della proteinuria, controllo quotidiano del peso, monitoraggio cardiocografico intensivo e controlli ecografici ripetuti.

In linea con le raccomandazioni del Working Group<sup>4</sup> rappresentavano indicazioni all'espletamento del parto:

- Complicanze materne: conta piastrinica inferiore a 100.000 unità/mm<sup>3</sup>, progressivo deterioramento della funzionalità epatica o renale, distacco intempestivo di placenta, cefalea severa o disturbi visivi persistenti, persistenza di severo dolore epigastrico associato a nausea o vomito, sviluppo di eclampsia.
- Complicanze fetali: IUGR severo, oligoamnios, sofferenza fetale acuta.

Il percentile del peso fetale alla nascita è stato attribuito secondo la curva standard nazionale di crescita fetale (figura 1).

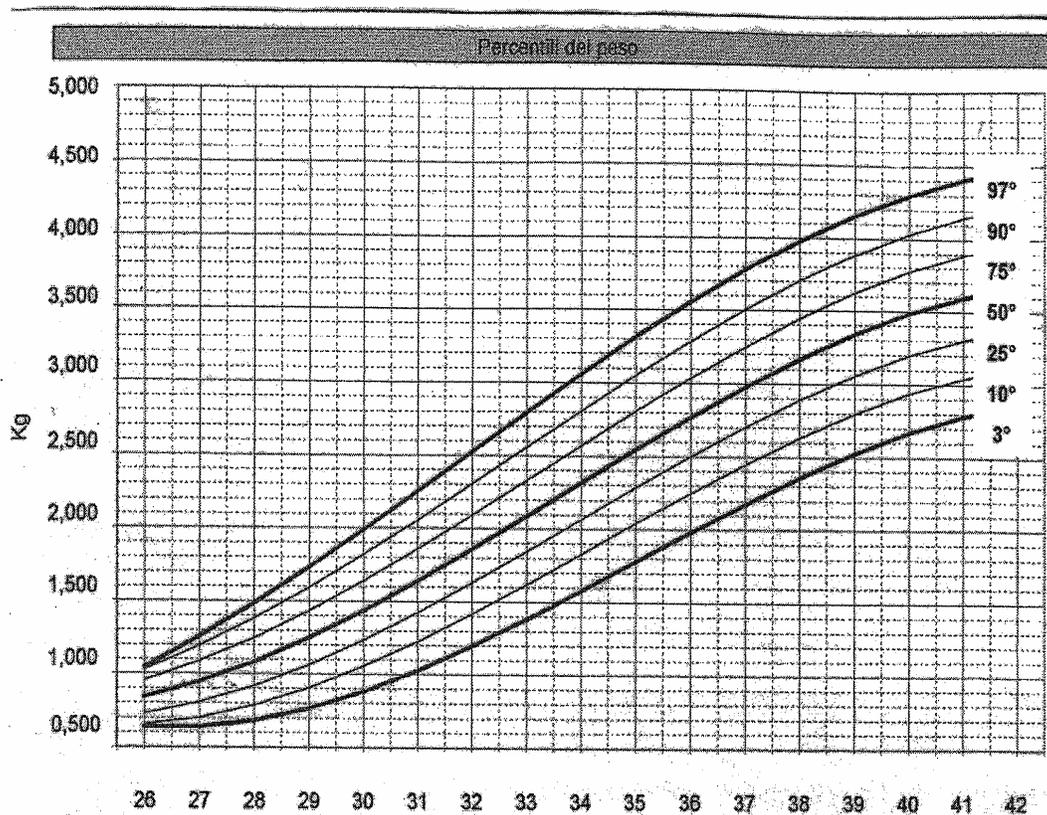
Abbiamo infine calcolato il peso relativo fetale (peso al parto/peso al 50° percentile della curva x 100), in quanto il peso assoluto fetale è influenzato dalla settimana del parto mentre il percentile non presenta una distribuzione normale, e quindi trattasi di parametri difficilmente utilizzabili per una corretta correlazione.

La mortalità perinatale comprende i casi di morte endouterina dopo il 180° giorno e quelli di mortalità neonatale precoce dal 1° al 7° giorno dopo la nascita.

Considerando i dati di letteratura si evince che nelle gestanti con storia di pregressa preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino trattato con LMWH si osserva una riduzione di incidenza di IUGR di circa il 70%. Il calcolo del campione indica che 16 pazienti per braccio sono necessarie per dimostrare (con una potenza del 90%) una tale riduzione di incidenza nelle pazienti sottoposte a terapia con LMWH.

Per l'elaborazione statistica sono stati utilizzati il test ANOVA con la correzione di Fisher PLSD, il rank-sum test di Wilcoxon per il confronto delle medie e delle mediane, il  $X^2$  square e la correzione di Yates ed il Mc Nemar. E' stato considerato il  $p < 0,05$ .

**Figura 1:** Percentili del peso alla nascita in relazione all'epoca gestazionale

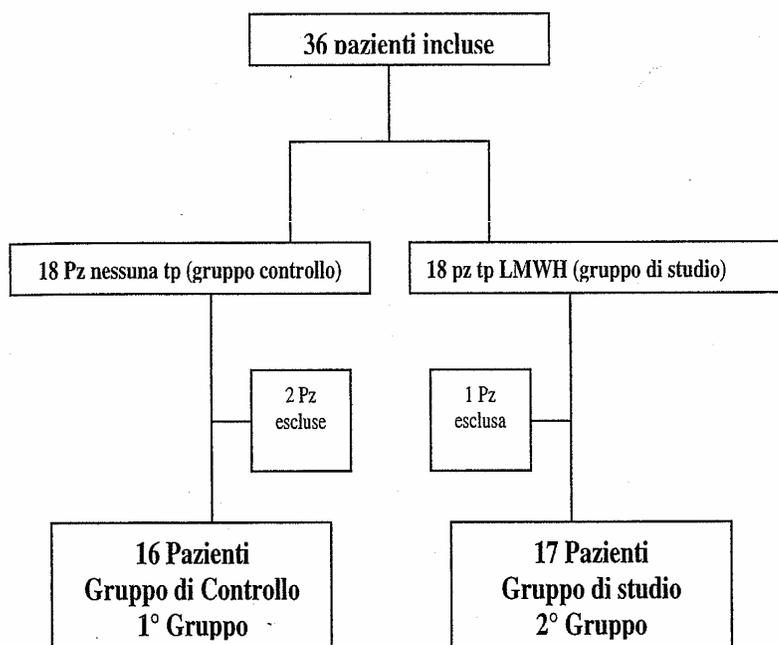


Da percentili auxologici Neonatali- Standards Italia Nord-Est Montecatini 1996- Dott Uxa modificato

## RISULTATI

Delle 36 donne reclutate diciotto sono state sottoposte a terapia con eparina a basso peso molecolare e 18 non hanno ricevuto nessuna terapia. Tre pazienti (8%) , di cui una del gruppo di studio e due di quello di controllo, sono state escluse per mancata adesione ai controlli routinari. Trentatré pazienti (92%), 16 nel gruppo di controllo (1° gruppo) e 17 in quello di studio (2° gruppo) , sono state seguite per tutta la durata della gravidanza.

### Flow chart delle pazienti incluse nello studio.



Abbiamo confrontato i dati della progressiva gravidanza in entrambi i gruppi, dimostrando che le caratteristiche dei due gruppi sono pressoché omogenee, valutando l'età delle pazienti, la parità, l'epoca gestazionale al parto, il peso e l'esito neonatale (Tabella 1).

**Tabella 1** *Analisi delle caratteristiche dei due gruppi in relazione alla prima gravidanza*

	<b>1° Gruppo</b> ****	<b>2° Gruppo</b> ****	<b>P</b>
<b>Età</b>	33±6.5	32±9,2	Ns
<b>Epoca gestazionale al parto</b>	31.7±4.2	30.2±3,2	Ns
<b>Peso alla nascita</b>	1303± 728	1182±838	Ns
<b>Percentile del peso alla nascita</b>	9 (6-20)*	15 (8-24)*	Ns
<b>Peso relativo** alla nascita</b>	76.8±15.2	78.2 ±20.4	Ns
<b>Mortalità perinatale***</b>	5/16	6/17	Ns

\*Mediana (range)

\*\* peso relativo= (peso al parto/peso al 50° centile della curva) \* 100

\*\*\* Nel I gruppo si erano verificati 3 exitus neonatali, 2 morti endouterine (MEF). Nel II gruppo erano stati osservati 4 exitus neonatali, i caso di morte endouterina (MEF), 1 aborto tardivo.

\* \* \* \* Nel I gruppo 9 pazienti risultavano aver avuto una sola precedente gravidanza complicata da preeclampsia, mentre in 3 casi le pregresse gravidanze associate allo sviluppo

della patologia erano due. Nel II gruppo abbiamo 8 pazienti con una sola pregressa gravidanza in cui è insorta la preeclampsia e 4 con due pregresse gravidanze complicate.

Durante la seconda gravidanza 16 pazienti (44%) delle 36 in esame, 8 per gruppo, hanno sviluppato disturbi ipertensivi gestazionali, di queste per 11 casi si è reso necessario il ricovero ospedaliero (**Tabella 2**).

**Tabella 2** *Incidenza dei disturbi ipertensivi nella seconda gravidanza.*

	<b>1° Gruppo</b>	<b>2° Gruppo</b>	<b>P</b>
<b>Disturbi ipertensivi</b>	<b>8/16 (50%)</b>	<b>8/16 (50%)</b>	<b>Ns</b>
Ipertensione gestazionale	5/16 (31.2%)	7/17 (41.1%)	Ns
preeclampsia	3/16 (18%)	3/17 (17.6%)	Ns
ospedalizzazione	6 (37.5%)	5 (29,4%)	Ns

L'osservazione di una frequenza del tutto sovrapponibile di complicanze ipertensive rende possibile il confronto delle caratteristiche della seconda gravidanza nei due gruppi . I dati relativi all 'epoca gestazionale al parto, al peso alla nascita e all' outcome feto-neonatale sono esposti nella tabella 3.

**Tabella 3** *Analisi delle caratteristiche della seconda gravidanza delle pazienti del gruppo di controllo e quella del gruppo di studio*

	<b>1° Gruppo</b>	<b>2° Gruppo</b>	<b>P</b>
<b>Epoca gestazionale al parto</b>	30.8±4.4	36.4±2.3	<0.01
<b>Peso alla nascita.</b>	1230±715.6	2140±605.3	<0.01
<b>Percentile del peso alla nascita</b>	10 (6-24)*	22,9 (12-73)*	<0.05
<b>Peso relativo** alla nascita</b>	75.2±21.6	90.5 ±15.4	<0.05
<b>Mortalità perinatale</b>	6/16	0/17	<0.01
<b>Peso alla nascita ≤ 10° percentile</b>	11/16(69%)	0/17 (0%)	<0.01

\*Mediana (range)

\*\* peso relativo = (peso al parto/peso al 50° centile della curva) \* 100

Abbiamo successivamente confrontato i dati relativi alla prima e alla seconda gravidanza del gruppo studio e del gruppo di controllo al fine di evidenziare eventuali variazioni all'interno degli stessi gruppi durante le due gestazioni.

I dati relativi al confronto della prima e della seconda gravidanza all'interno dei gruppi sono illustrati nella tabella 4 e nella tabella 5.

**Tabella 4** Analisi delle caratteristiche della 1° e della 2° gravidanza nel gruppo di pazienti di controllo

	<b>1° Gravidanza</b>	<b>2 Gravidanza</b>	<b>p</b>
<b>Epoca gestazionale al parto</b>	31.7 ±4.2	30.8±4.4	<i>ns</i>
<b>Peso alla nascita</b>	1303± 728	1230±715.6	<i>ns</i>
<b>Percentile del peso alla nascita</b>	9 (6-20)*	10 (6-24)*	<i>ns</i>
<b>Peso relativo **alla nascita</b>	76.8±15.2	75.2±21.6	<i>ns</i>
<b>Mortalità perinatale</b>	5/16	6/16	<i>Ns</i>

\*Mediana (range)

\*\* peso relativo = (peso al parto/peso al 50° centile della curva) \* 100

**Tabella 5:** *Analisi delle caratteristiche della 1° e della 2° gravidanza delle pazienti del gruppo di studio*

	<b>1° Gravidanza</b>	<b>2° Gravidanza</b>	<b>P</b>
<b>Epoca gestazionale al parto</b>	30.2±7.5	36.4±2.3	<0,01
<b>Peso alla nascita</b>	1182±8.38	2 140±605.3	<0.01
<b>Percentile del peso alla nascita</b>	15 (8-24)*	22.9 (12-73)*	<005
<b>Peso relativo** alla nascita</b>	78.2±20,4	90,5±15.4	<0.05
<b>Mortalità perinatale</b>	6/17	0/17	<0.0 1

\*M (range)

\*\* peso relativo = (peso al parto/peso al 50° centile della curva) \*100

## DISCUSSIONE

Analizzando i risultati del nostro studio si evince un sensibile miglioramento nell' outcome clinico delle pazienti trattate con enoxeparina a basse dosi rispetto a quanto osservato nella precedente gravidanza delle medesime pazienti (tabella 5) e nella seconda gravidanza del gruppo di controllo (tabella 3).

Nella fattispecie si osserva un aumento statisticamente significativo dell' epoca gestazionale al parto , del peso neonatale (nessun nato di peso inferiore al 10° centile) e delle relative valutazioni in termini di percentile.

La percentuale di ricorrenza di disordini ipertensivi osservata è esattamente sovrapponibile nei due gruppi , iscrivendosi su valori intermedi tra quanto riportato in letteratura per donne con trombofilie note (26-38% )<sup>94,98,99</sup> e per la popolazione generale di pazienti con anamnesi positiva per pregressa preeclampsia (il 3%)<sup>12</sup>

Tali risultati sono in accordo con quanto precedentemente osservato da altri studi condotti ,però, su popolazioni selezionate di donne con trombofilie note<sup>93-95,98</sup> conrermando gli effetti positivi della profilassi antitrombotica in gestanti con anamnesi ostetrica patologica.

Quanto osservato supporta l' ipotesi iniziale dell' esistenza di un substrato patologico caratterizzato da un' iperattivazione del sistema coagulativo in tutte le forme di preeclampsia<sup>56</sup> favorito e potenziato dalla possibile azione di alterazioni trombofiliche misconosciute.<sup>56,83</sup>

Da un' attenta analisi della letteratura scientifica disponibile, allo stato attuale esiste solo un altro studio, di recente pubblicazione, sulla valutazione della profilassi con eparina frazionata in pazienti con storia di pregressa preeclampsia senza alterazioni trombofiliche note.<sup>100</sup>

Più esattamente, il trial appena citato analizza un campione di 80 donne, negative per la presenza dei tradizionali difetti trombofilici, ma selezionate in base alla positività per un

particolare polimorfismo del gene codificante per l' Angotensin Converting Enzyme (ACE), tale da predisporre a fenomeni occlusivi vascolari.

Oltre i ben noti effetti vasomotori infatti,, sembra che il sistema renina-angiotensina (RAS) sia coinvolto negli eventi chiave dei processi infiammatorio e procoagulativo centrali nella patogenesi della sindrome preeclampica. Inoltre la degradazione ACE-mediata della bradichinina ridurrebbe la produzione di ossido nitrico, contribuendo così all' instaurarsi del danno endoteliale.

I risultati di tale studio mostrano , per 41 pazienti sottoposte a profilassi eparinica (dalteparina 5000 IU/ die sc dall' accertamento dello stato di gravidanza) rispetto a 39 pazienti non trattate, una significativa riduzione dell' incidenza di preeclampsia e IUGR ( con particolare riferimento a forme precoci e severe) ed un significativo aumento dell' epoca gestazionale al parto e del peso neonatale alla nascita.

Come già sottolineato, dal nostro studio non emerge una correlazione significativa tra trattamento eparinico e tasso di ricorrenza della preeclampsia, in linea con quanto evidenziato da studi precedenti su donne con trombofilie note.<sup>94,98,99</sup>

In realtà la mancata riduzione dell' incidenza di preeclampsia nelle successive gravidanze non risulta sorprendente se consideriamo la multifattorialità di tale condizione, nonché il fatto che essa sia in realtà la manifestazione clinica di un processo patologico che affonda le sue radici nelle fasi iniziali della placentazione, e dunque ben prima che il trattamento antitrombotico abbia inizio (nella massima parte degli studi la profilassi viene instaurata al momento della diagnosi di gravidanza, quindi non prima di un' epoca gestazionale di 4-6 settimane). Il valore della profilassi anticoagulante consisterebbe dunque non tanto nel ridurre il rischio che la patologia si manifesti quanto piuttosto nel limitare l' estensione e la gravità del processo, riducendo lo sviluppo delle• formazioni microtrombotiche da cui in gran parte dipendono la ridotta perfusione d' organo ed il conseguente danno.

Tale ipotesi trova ampia conferma nel miglioramento degli outcome clinici materni e fetali che tutti i trial precedentemente citati riportano. La mancata riduzione della ricorrenza della preeclampsia si iscrive infatti in un contesto clinico sostanzialmente più favorevole, caratterizzato dall' insorgenza più tardiva della patologia, da un incremento dell' epoca gestazionale al parto e da un sostanziale aumento del peso fetale alla nascita.<sup>94,95,98</sup>

In particolare i benefici sulla crescita fetale sarebbero legati ad un miglioramento notevole della perfusione utero-placentare, come brillantemente dimostrato dallo studio di Bar e coll. condotto su un totale di 61 pazienti in gravidanza con anamnesi positiva per importanti complicanze ostetriche, quali pregressa preeclampsia, IUGR, aborti ricorrenti o morte intrauterina del feto. Di queste, 37 pazienti con evidenza di alterazioni trombofihiche furono sottoposte a trattamento combinato mediante aspirina-eparina, le restanti 24 al solo trattamento con aspirina.

La valutazione flussimetrica ultrasonografica effettuata in tutte le pazienti in studio prima dell' inizio della terapia, dopo 2 settimane e infine a 32-34 settimane di gestazione evidenziava un netto miglioramento dell' indice di pulsatilità delle arterie uterine per le gestanti del primo gruppo, a fronte di nessuna variazione nel secondo.

Il miglioramento dell' outcome clinico neonatale è un risultato di cruciale importanza nel management della sindrome preeclamptica. I progressi terapeutici e, soprattutto, lo stretto monitoraggio clinico delle gestanti affette da disturbi ipertensivi nei Paesi maggiormente sviluppati ha ridotto notevolmente la mortalità materna da preeclampsia-eclampsia, così che attualmente è soprattutto il benessere fetale a risentire di questa condizione patologica.

IUGR, parto pretermine, ridotto peso alla nascita ed un elevato rischio di morte perinatale sono purtroppo caratteristiche comuni tra i nati da madri preeclamptiche.

I disordini ipertensivi della gravidanza sono infatti associati ad un rischio di morte intrauterina del feto pari a 0.5-1%, mentre il rischio di morte perinatale raggiunge il 2-5%.

In uno studio condotto da Roonaug<sup>79</sup> si evidenzia che la preeclampsia è associata ad una percentuale del 5% di riduzione di peso assoluto alla nascita, la percentuale raggiunge il 12% nella preeclampsia severa. Inoltre il rischio di un feto piccolo per età gestazionale (SGA) è circa 4 volte più alto nelle preeclamptiche. In un altro lavoro condotto da Xiong<sup>80</sup> su di una popolazione di 14461 donne in gravidanza di cui il 9% (1308 donne) affetto da disturbi ipertensivi (5,4% con ipertensione gestazionale, 2,7% con preeclampsia, 0,7% con preeclampsia severa e 0,2% con eclampsia) si ribadisce che le varie forme di ipertensione in gravidanza e soprattutto la preeclampsia e la preeclampsia severa sono associate ad un peso alla nascita inferiore rispetto alle donne normotese.

Un interessante studio condotto da Gardner e coll<sup>77</sup> sottolinea inoltre un dato allarmante: sia nelle gravidanze singole che in quelle gemellari il 23% dei parti pretermine è legato ad un' interruzione della gravidanza su indicazioni mediche. Di tale quota, il 44% è legato a disturbi ipertensivi materni ed il 33% a distress fetale.

I problemi connessi alla grave prematurità rappresentano un motivo di forte ansia per i genitori nonché un pesante fardello per la sanità pubblica, considerando quanto i nati pretermine necessitano di prolungati e costosi periodi di assistenza oltre al concreto rischio di manifestare disabilità a lungo termine.

Distress respiratorio neonatale, emorragia intracranica, enterocolite necrotizzante, broncodisplasia

( un danno cronico al tessuto polmonare che frequentemente si verifica in prematuri a lungo sottoposti a ventilazione meccanica e supplementazione d' ossigeno), paralisi cerebrale sono tra le più comuni e gravi conseguenze connesse alla nascita estremamente precoce rispetto al termine fisiologico della gestazione<sup>78</sup>.

Come già precedentemente sottolineato, il razionale della profilassi eparinica è rappresentato dal trattamento dell' iperattivazione della cascata coagulativa e di eventuali trombofilie

misconosciute coinvolte nella patogenesi della preeclampsia, migliorando così la perfusione placentare.

L'effetto antitrombotico dell'eparina è principalmente basato sul potenziamento dell'attività dell'antitrombina III. Sembra inoltre che il farmaco eserciti una più generale azione di regolazione su processi infiammatori attivi a livello endoteliale: l'eparina sarebbe infatti in grado di modulare negativamente l'interazione tra cellule infiammatorie circolanti ed endotelio, inibendo da parte di quest'ultimo l'espressione TNF $\alpha$ -mediata di molecole di adesione cruciali per il contatto.<sup>101,102</sup>

Ancora, è stato dimostrato come l'eparina sia in grado di stimolare la produzione, in vitro, di fattori di crescita di derivazione endoteliale coinvolti nel differenziamento trofoblastico e particolarmente carenti in caso di preeclampsia.<sup>103,104</sup>

L'impiego dell'eparina a basso peso molecolare (LMW- Low Molecular Weight) nella prevenzione di importanti complicanze ostetriche in gravidanze a rischio è ufficialmente approvato dalla comunità scientifica

La scelta dell'impiego di eparina LMW rispetto a forme di eparina non frazionate è dipesa dalla constatazione di un'analoga efficacia nella prevenzione e nel trattamento di eventi trombotici<sup>95</sup> oltre che da una maggiore maneggevolezza del farmaco ed un ottimo profilo di sicurezza.

L'eparina LMH rappresenta il farmaco di scelta per la caratteristica di non attraversare la barriera placentare e per il fatto che non comporta emorragie fatali o teratogenicità<sup>109</sup>.

Il Warfarin può essere usato dalla dodicesima settimana di gestazione, e in realtà è preferibile riservarlo al periodo del post-partum<sup>109</sup>.

Le eparine LMW hanno infatti una biodisponibilità maggiore ed un profilo farmacodinamico più prevedibile, tali da consentire una singola somministrazione quotidiana (contro le due -tre

delle eparine non frazionate ) e non rendere necessario il continuo monitoraggio dell' aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata)<sup>95</sup>. Inoltre l' uso terapeutico di eparine LMW è associato ad un rischio sensibilmente inferiore di complicanze a breve e lungo termine, quali diatesi emorragiche, trombocitopenia ed osteoporosi<sup>95,99,106,110</sup> Dati di letteratura escludono effetti teratogeni del farmaco <sup>107</sup>. Nessuna delle suddette complicanze è stata riscontrata nel gruppo di studio. E' da sottolineare inoltre come i risultati esposti siano stati ottenuti con dosi di enoxaparina dimezzate (2000 UI/die sc) rispetto ai protocolli applicati in tutti gli altri studi precedenti <sup>94,95,107</sup> in considerazione dell' assenza di positività, nel nostro gruppo di studio, per alterazioni trombofiliche note.

## **CONCLUSIONI**

Nell'ultimo decennio abbiamo assistito a notevoli progressi nella conoscenza dei meccanismi patogenetici della preeclampsia e della potenziale influenza di fattori di rischio ereditari, acquisiti o ambientali.

Quantificare il peso di tale influenza sarebbe un obiettivo fondamentale per la sperimentazione e l'introduzione di approcci terapeutici in grado di modificare il decorso della patologia.

Fondamentale in tale contesto anche il completo chiarimento del ruolo dell'iperattivazione della cascata coagulativa e delle trombofilie in grado di favorirla.

Sulla base delle evidenze disponibili, la profilassi eparinica sembra sortire effetti positivi sull'outcome clinico di gestanti a rischio per anamnesi positiva per pregressa preeclampsia, anche laddove non sia evidente la presenza di difetti trombofilici noti.

Va sottolineato comunque che l'introduzione di tale approccio terapeutico nella pratica clinica non può prescindere dalla realizzazione di trials clinici randomizzati più ampi che ne confermino la validità.

## BIBLIOGRAFIA

1. Walker JJ. *Pre-eclampsia*. Lancet 2000;356:1260—1265
2. Koonin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash 11K, Smith JC. *Pregnancy related mortality surveillance—United States,1987—1990*. Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveili Summ1997;46(4): 17—36 (Level III)
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Hypertension in pregnancy*. ACOG *Technical Bulletin* No. 219. Washington, DC: The College; 1996. p. 1-8.
4. *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.
5. Weinstein L. *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count : a severe consequence of hypertension in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1982; 142:159-167
6. Scott J.R, Di Saia P.J, Hammond C.B., Spellacy W.N. “ Danforth’s *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*- 8th edition “- Lippincott Williams & Wilkins 1999 pp.
7. North RA, Taylor RS,Schellenberg JC. *Evaluation of a definition of preeclampsia*. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:767-73.
8. Levine RJ. *Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure=15 mm Hg?* [ Am J Obstet Gynecol 2000;182:225.
9. Villar MA, Sibai BM, Moretti ML, Mundy DC, Tabb Tn, Anderson GD *The clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in the second trimester and a treshold increase in systolic and diastolic blood pressure during the third trimester*. Am J Obstet Gynecol 1989;160:419
10. ACOG Practice builletin no.33, Jan 2002 *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia*. Obstet Gynecol 2002;99 (1): 159-67

11. Villar J, Carroli G, Wojdyla D et al. *Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions ?* Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 921-31
12. Sigrun Hjartardottir, Björn G. Leifsson, Reynir T. Geirsson, Valgerdur Steinthorsdottir, *Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy* Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 9 16-20
13. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al: *Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations.* Am J Obstet Gynecol 182:938-942, 2000
14. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al: *Hypertensive disease in twin pregnancies. a review.* Res 5:8-14, 2002
15. Ventura SJMJ, Curtin SC, Menacker F, Hamilton BE. *Births:final data for 1999.* Nat Vital Stat Rep 2001; 49(1).
16. Chesley LC. *Hypertensive disorders of pregnancy.* Appleton-Century Crofts:New York, 1978.
17. Zweifel P. Eklampsie. In Doderlein, A (ed.) *Handbuch der Geburtshilfe*, vol 11, pp 672—673. Wiesbaden: Bergmann; 1916. Quoted by Higgins JR and Brennecke SP. *Preeclampsia still a disease of theories?* Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology 1998, 10:129—133.
18. Li DK, Wi S. *Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy.* Am J Epidemiol 2000; 151(1 ):57—62
19. Basso O, Christensen K, Olsen J. *Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals?* Epidemiology 2001; 12(6):624—629.

20. Deen ME, Lieke GC, Ruurda JW, Dekker GA *Risk factors for preeclampsia in multiparous women: Primipaternity versus the birth interval hypothesis* The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, February 2006;19(2): 79—84
21. Saftlas AF, Levine RJ, Kiebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, Sibai BM. *Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women.* Am J Epidemiol. 2003;157:1 108—1114.
22. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCannMF. *An epidemiologic study of contraception and preeclampsia* JAMA 1989;262:3143-7
23. Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. *Association of pregnancy induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception.* Lancet 1994; 344:973-5
24. Munz C, Holmes N, King A, Loke YW, Colonna M, Schuld H, Rammensee HG *Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G molecules inhibit NKAT3 expressing natural killer cells* J Exp Med 1997; 185: 385-91
25. Main E, Chiang M, Colbem G. *Nulliparous preeclampsia (PE) is associated with placental expression of a variant allele of the new histocompatibility gene: HLA-G* [ Am J Obstet Gynecol 1994; 170:289.
26. Taylor RN. *Review: immunobiology of preeclampsia.* Am J Reprod Immunol 1997;37:79-86.
27. Dekker GA, De Vries Je, Doelitzsch PM, Avigens PC, Von Bomblern BM, Jacobs C, Von Geiju HP. *Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia?* Am J Obstet Gynecol 1995;173:1042-1048
28. Branch DW, Andres R, Digre KB *The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia* Obstet Gynecol 1990; 73:54 1-5

29. Cooper DW, Hill JA, Chesley LC, Bryans CI. *Genetic control of susceptibility to eclampsia and miscarriage*. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:644—653.
30. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A. *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia*. N Engl J Med Mar 22, 2001; 344(12):867—872.
31. Simon P, Fauchet R, Pilorge M *Association of HLA DR4 with the risk of recurrence of pregnancy hypertension* Kidney Int 1988;34:S 125
32. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X et al *A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia* Nat Genet 1993; 4:59-61
33. Dizon-Towson D, Nelson L, Moline L, Easton K, Ward K *Severe preeclampsia is associated with the factor V Leiden mutation*. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:343-6
34. Broughton Pipkin F. *What is the place of genetics in the pathogenesis of preeclampsia?* Bio Neonat 1999; 76: 325—30.
35. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 499—506.
36. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Review Article: *trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals*. Placenta 1981; 2:71—92.
37. Zhou Y, Genbacev O, Damsky CH, Fisher SJ. *Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion—implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in pre-eclampsia*. J Reprod Immunol 1998; 39(1- 2): 197—213.
38. Said J, Dekker G *Pre-eclampsia and thrombophilia* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Voi. 17, No. 3, pp. 441—458,2003

39. Chesley LC. *Vascular reactivity in normal and toxemic pregnancy*. Clin Obstet Gynecol 1996; 9(4):87 1—881.
40. Gant NF, Daley GL, Chand S, Walley PJ, McDonald PC *A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy* J Clin Invest 1973;52: 2682-9
41. Walsh SW. *Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production*. Am J Obstet Gynecol 1985;152:335-40.
42. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray R, Mayo G, FitzGerald GA. *Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension*. Lancet 1990;335:75 1-4.
43. Milis JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, et al. *Pro stacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter pro spective study*. JAMA 1999;282:356-62.
44. Baylis C, Beinder E, Siitò T, August P. *Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy*. Semin Nephrol 1998; 18:208-30.
45. Baylis C, Engels K. *Adverse interactions between pregnancy and a new inodel of systemic hypertension produced by chronic biockade of endothelial derived relaxing factor (EDRF) in the rat*. Clin Exp Hypertens (B Pregnancy) 1992;1 1:117-29.
46. Mo1n M, Sùtò T, T6th T, Hertelendy F. *Prolonged biockage of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation*. Am J Obstet Gynecol 1994;170: 1458-66.
47. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. *The role of nitric oxide (NO) in the pathogenesis of preeclampsia*. Am J Obstet Gynecoi 1994; 171:944-8.

48. Begum S, Yamasaki M, Michizuki M. *Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia* J Obstet Gynaecol Res 1996;22:551-9
49. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. *Preeclampsia: an endothelial cell disorder*. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-4.
50. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, Taylor RN. *Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence*. Am J Reprod Immunol 1992;27: 101-8.
51. Davidge ST, Signorella AP, Hubel CA, Lykins DL, Roberts JM. *Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacyclin*. Hypertension 1996 ;28: 758-64.
52. Taylor RN, Casal DC, Jones LA, Varma M, Martin JN Jr, Roberts JM. *Selective effects of preeclamptic sera on human endothelial cell procoagulant protein expression*. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1705-10.
53. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. *Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1025-34.
54. Hubel CA, Kagan VE, Kisin ER, McLaughlin MK, Roberts JM. *Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: complications for oxidative stress*. Free Radic Biol Med 1997;23:597-609.
55. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. *Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies*. Placenta 1996;17:401-5. and Lange; 1999. p. 231-62.

56. O'Riordan MN, Higgins JR *Haemostasis in normal and abnormal pregnancy* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Voi. 17, No. 3, pp. 385—396, 2003
57. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher *Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy*. Obstet Gynecol 1999;94:364-70.
58. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. *A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia*. Obstet Gynecol 1987;70:334-8.
59. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A *La clinica ostetrica e ginecologica* Masson 11 edizione
60. Brown MA, Mitar DA, Whitworth JA. *Measurement of plasma-volume in pregnancy*. Clin Sci Jul 1992; 83(1):29—34.
61. Khong TY. *Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small for gestational-age infants, and diabetes mellitus*. Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 722—725.
62. Lockwood CJ, Peters JH. *Increased plasma levels of EDJ+ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1990;162:358-62.
63. Baker PN, Cunningham FG. *Platelet and coagulation abnormalities*. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. Hypertensive disorders in pregnancy. Stamford (CT): Appieton and Lange; 1999. p. 349- 74.
64. Conrad KP, Lindheimer MD. *Renal and cardiovascular alterations*. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. I-Iypertensive disorders in pregnancy. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 263-326.
65. Lang RM, Pridjian G, Feidman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM. *Left ventricular mechanics in preeclampsia*. Am Heart J 199 1;121:1768-75.

66. Lucas MK, Armstrong KF. *Peripartum heart failure: Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events?* *Obstet Gynecol* 1986;67: 157-63.
67. Lindheimer MD, Katz AI. *Renal physiology, disease in pregnancy in the kidney*. In: Seidin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd ed, vol 3. New York: Raven Press; 1992, 3371-3429.
68. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. *Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis*. *Medicine (Balltimore)* 1981; 60:267-76.
69. Packham DK, Mathews DC, Fairiey KF, Whitworth JA, Kincaid- Smith PS. *Morphometric analysis of pre-eclampsia in women biopsied in pregnancy and post-partum*. *Kidney mt* 1988;34:704-1 1.
70. Gaber LW, Lindheimer MD. *Pathology of the kidney, liver, and brain*. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 231- 62.67
71. Pertuiset N, GrUnfeld JP. *Acute renal fàilure in pregnancy*. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:333-51.
72. .Sheehan HL, Lynch JB. *Pathology of toxæmia of pregnancy*. London: Churchill Livingstone; 1973.
73. Olino Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. *Transcranial assessment of inaternal cerebral bloodflow velocity in patients with pre eclampsia*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:928-32.
74. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, et al. *Association of cerebral peifusion pressure with headache in women withpre-eclampsia*. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814-21.

75. Drislane FW, Wang AM. *Multifocal cerebral hemorrhage in eclampsia and severe pre-eclampsia*. J Neurol 1997;244:194-8. 107. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG.
76. Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R. *Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: three names for an old syndrome*. J Child Neurol 1999; 14: 277—81.
77. Gardner O, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL *The origin and outcome of preterm twin pregnancies* — Obstet Gynecol 1995 Apr; 85(4) 553-57.
78. Elliott JP, Istwan NB, Collins A, Rhea D, Stanziano G. *Indicated and non-indicated preterm delivery in twin gestations: impact on neonatal outcome and cost*. J Perinatol. 2005 Jan;25(1):4-7.
79. Ronnaug A. *Preeclampsia and fetal growth*. Obstet Gynecol 2000; 96: 950-955
80. Xiong Xu. *Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth*. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 207-2 15
81. Paul D. Chan, Susan M. Johnson New ACOG *Treatment Guidelines Gynecology and Obstetrics* 2004 Edition
82. McColl MD, Ramsay JE & Tait RC. *Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism*. Thrombosis and Haemostasis 1997; 74: 1183—1188.
83. Jody L. Kujovich *Thrombophilia and pregnancy complications* American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191, 412-24
84. Griffin J, Evatt B, Zimmerman T et al. *Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease*. J Clin Invest 1981; 68: 1370
85. Comp P, Esmon C. *Recurrent venous thromboembolism in patient with a partial deficiency of protein S*. N Engl J Med 1984; 311: 1525

86. Lane DA, Oids RR, Thein SL. *Antithrombin and its deficiency state*. Blood Coag Fibrinol 1992; 3: 315-41
87. Doian G, Bali J, Preston FE. *Protein C and protein S*. In: Tuddenham EGD eds. The molecular biology of coagulation. Baillieres Clin Hematol 1989; 2: 999-1042
88. Heijboer H, Brandjes DM, Builer HR et al. *Deficiency of coagulation inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep vein thrombosis*. N Engl J Med 1991; 323: 1512-6
89. Rodgers GM, Kane WH. *Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator*. J Clin Invest 1986;77: 1909-16.
90. Welch G, Loscalzo J. *Homocysteine and atherothrombosis*. N Engl J Med 1998;338:1042-51.
91. Van der Put N, Gabreels E, Smeitink J. *A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?* Am J Hum Genet 1998;62:1044-51.
92. Gibson CS et al. *Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes* American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, 947.e1—947 e 10
93. Brenner B. *Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in pregnant women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss*. Blood 2002;100:2765.
94. Ryazi N, Dekker G et al. *Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 80 (1998) 49—54

95. Kupfermanc MJ *Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias* HYPERTENSION IN PREGNANCY, 20(1), 35—44 (2001)
96. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM et al. *Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1042-3
97. Bar J et al *Effect of Thrombophilia on Uterine and Fetal Circulation in Pregnant Women with a History of Pregnancy Complications* Thrombosis Research 101 (2001) 235±241
98. Spaanderman ME *Pre-pregnant Prediction of Recurrent Preeclampsia in Nonthrombotic Thrombophilic Formerly Preeclamptic Women Receiving Prophylactic Antithrombotic Medication* J Soc Gynecol Investig Vol. 12, No. 2, February 2005 113
99. Kaik JJ *Recurrence rate of preeclampsia in women with thrombophilia influenced by low-molecular-weight heparin treatment? The Netherlands journal of Medicine* March 2004, vol.62, no.3
100. Mauro Marchionni, Gian Franco Scarselli, Gian Franco Gensini and Rosanna Abbate Giorgio Mello, Elena Parretti, Cinzia Fatini, Chiara Riviello, Francesca Genuini *Enzyme DD Women and Restores the Physiological Vascular Changes in Angiotensin-Converting Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia Hypertension* 2005;45;86-91
101. Lever R, Hoult RS, Page CP. *The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro*. Br J Pharmacol. 2000;129:533—540

102. Manduteanu I, Voinea M, Capraru M, Dragomir E, Simionescu M. *A novel attribute of enoxaparin: inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules*. *Pharmacology*. 2002;65:32—37.
103. Maynard SE, Mm JY, Merchan i, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Selike FW, Stiliman TE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. *J Clin Invest*. 2003; 111:649—658.
104. Leach RE, Romero R, Kim YM, Chaiworapongsa T, Kiburn B, Das SK, Dey SK, Johnson A, Qureshi F, Jacques S, Armant DR. *Pre-eclampsia and expression of heparin-binding EGF-like growth factor*. *Lancet*. 2002; 360:1215—1219.
105. Anticoagulation in Prosthetic Valves and Pregnancy Consensus Report (APPCR) Panel and Scientific Roundtable. *Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy*. Topol EJ, Chairman. *Clin Cardiol Consensus Rep* October 1, 2002:1-20.
106. Huxtable LM *A Protocol for the Use of Enoxaparin During Pregnancy: Results from 85 Pregnancies Including 13 Multiple Gestation Pregnancies* *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1 1(2):171—181, 2005
107. Bar J et al. *Low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women* *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000; 69: 209-213
108. Cleary-Goldman J., Bettles B, Robinson JN, Norwits E, Schulkin J. *Thrombophilia and the obstetric patient*. *Obstet Gynecol*. 2007 Sep;110(3):669-74
109. Patnaik MM, Haddad T, Morton CT. *Pregnancy and thrombophilia*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007 Jul;5(4):753-65

110. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Coppstone A, Kerslake S, Buchanan N, Hughes G, Khamashta M. *Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies.* *Thromb Haemost.* 1997 Jan;77(1):39-43

Grazie al Professore Domenico Arduini mio maestro di vita e di professione, porto sicuro nei numerosi momenti di tempesta incontrati nel mio percorso “romano”.

Grazie ai miei genitori e a mia nonna , per il loro costante sostegno , e per il loro esempio di vita .

Grazie a Sergio, per essere entrato nella mia vita al momento opportuno, quando tutto sembrava irreparabile.