

Preeclampsia

A. Curti, G. Simonazzi, N. Rizzo

UO di Ostetricia e Medicina dell'Età Prenatale, Azienda Ospedaliera Universitaria "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna

Riassunto

I disturbi ipertensivi complicano circa il 10-20% delle gravidanze e comprendono uno spettro di quadri clinici diversi, con impatto variabile sulla salute della madre e del feto. Tra questi la preeclampsia (PE) rappresenta la forma più grave, essendo da sola responsabile del 15-20% dei casi di mortalità materna, nonché una delle cause principali di mortalità e morbilità perinatale.

La rilevanza clinica dei disturbi ipertensivi in gravidanza è legata anche alla possibilità di gravi complicanze materne rappresentate da HELLP sindrome (caratterizzata da emolisi, aumento degli indici di funzionalità epatica e piastrinopenia), eclampsia e coagulazione intravasale disseminata (CID).

Il monitoraggio degli indici di laboratorio (emocromo, conta piastrinica, funzionalità epatica, funzionalità renale, uricemia, Lattico Deidrogenasi, proteinuria, ecc.), associato alla valutazione delle condizioni cliniche della paziente, rappresenta l'unico strumento a disposizione del clinico per la diagnosi e il successivo management delle diverse condizioni, con particolare riferimento al timing del parto, l'unica vera terapia della PE.

Summary

Preeclampsia

Hypertensive disorders complicate approximately 10-20% of pregnancies and cover a spectrum of different clinical pictures with varying impact on the health of mother and fetus. Among these pre-eclampsia (PE) represents the most severe form, being alone responsible for 15-20% of cases of maternal mortality and a major cause of perinatal mortality and morbidity.

The clinical significance of hypertensive disorders in pregnancy is also linked to the possibility of serious maternal complications represented by HELLP syndrome (characterized by hemolysis, elevated liver function and low platelet count), eclampsia and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Laboratory monitoring of indices (blood count, platelet count, liver function, renal function, uric acid, LDH, proteinuria, etc.), associated with the evaluation of the patient's clinical condition, is the only tool available to the clinical diagnosis and subsequent management of various conditions, with particular reference to the timing of childbirth, the only real treatment of PE.

Key-words: pregnancy, gestosis, preeclampsia, laboratory findings, HELLP syndrome.

Definizione

I disturbi ipertensivi complicano circa il 10-20% delle gravidanze e comprendono uno spettro di quadri clinici diversi, con impatto variabile sulla salute della madre e del feto^{1,2}. Tra questi la preeclampsia (PE) rappresenta la forma più grave, essendo da sola responsabile del 15-20% dei casi di mortalità materna³, nonché una delle cause principali di mortalità e morbilità

perinatale.

Si parla di preeclampsia in presenza di ipertensione associata a proteinuria, dopo la 20^a settimana, in una donna precedentemente normotesa^{4,7}. La rilevanza clinica dei disturbi ipertensivi in gravidanza è legata anche alla possibilità di gravi complicanze materne rappresentate da HELLP sindrome⁸ (caratterizzata da emolisi, aumento degli indici di funzionalità epatica e piastrin-

nopenia), eclampsia⁹ e coagulazione intravasale disseminata (CID)¹⁰.

Le indagini di laboratorio sono fondamentali per discriminare la severità della malattia, permettendo di classificare la preeclampsia come lieve o severa, e comprendono¹¹:

- esame emocromocitometrico con conta piastrinica
- bilancio emocoagulativo (PT, PTT, fibrinogeno)
- funzionalità epatica (in particolare AST, ALT, LDH, ma anche bilirubinemia totale e frazionata)¹²
- funzionalità renale (creatininemia)
- esame urine con valutazione della proteinuria su campione estemporaneo, da confermare comunque con la proteinuria delle 24 ore. Infatti, l'analisi del campione singolo di urine è gravata da numerosi falsi negativi e positivi. Se disponibile solo lo stick sulle urine si stima che 1+ (30 mg/dL) sia spesso, ma non sempre, associato a valori di proteinuria ≥ 300 mg/die.

L'uricemia è spesso inserita nella valutazione laboratoristica della paziente con sospetto di preeclampsia, anche se non è utilizzata per la diagnosi e la definizione di gravità. Tuttavia un suo incremento è legato alla deposizione renale di fibrina e sembra dipendere da un danno selettivo precoce a carico del sistema di trasporto di acido urico nelle urine che ha sede nel tubulo prossimale del rene. L'aumento dell'uricemia in una gravida con ipertensione isolata predice con elevata accuratezza la successiva comparsa di preeclampsia.

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

Preeclampsia lieve

La diagnosi di preeclampsia lieve si pone in presenza di:

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

Preeclampsia severa

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

- Pressione arteriosa sistolica ≥ 160 e/o diastolica

≥ 110 mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza in condizioni di riposo.

- Proteinuria ≥ 5 g/24 ore, o a 3+ allo stick in due campioni estemporanei di urine prelevati ad almeno 4 ore di distanza.
- Oliguria (diuresi < 500 mL/24 ore o < 80 mL/4 ore).
- Disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria).
- Alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio-temporale).
- Edema polmonare, cianosi.
- Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
- Aumento degli enzimi epatici.
- Conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$.
- Ritardo di Crescita Fetale.

Complicanze

HELLP syndrome

L'acronimo HELLP definisce una sindrome clinica a eziologia sistemica con coinvolgimento multiorgano caratterizzata da emolisi (*Hemolysis*), aumento degli indici di funzionalità epatica (*Elevated Liver enzyme levels*) e piastrinopenia (*Low Platelet count*)^{13,14}.

Si tratta di un quadro clinico-laboratoristico severo e rapidamente evolutivo che nel 90% dei casi complica la preeclampsia ma che può comparire in gravide normotese e non proteinuriche¹⁵.

I criteri diagnostici della sindrome HELLP sono:

- 1) Emolisi:
 - a. Anomalie allo striscio periferico (schistociti ed echinociti).
 - b. Bilirubina totale $> 1,2$ mg/dL.
 - c. Lattico deidrogenasi (LDH) > 600 U/L.
 - d. Bassi livelli di aptoglobina.
- 2) Aumento degli enzimi epatici:
 - a. Aspartato aminotrasferasi (AST) > 70 U/L.
 - b. Latticodeidrogenasi (LDH) > 600 U/L.
- 3) Piastrinopenia:
 - a. Conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$.

Esistono su questa base delle varianti incomplete della suddetta sindrome (*partial HELLP*):

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

In base alla severità del quadro clinico la sindrome HELLP viene classificata come (*Mississippi Classification*):

- CLASSE 1: $\leq PLT \leq 50 \times 10^9/L$, AST o ALT > 70 U/L ed LDH > 600 U/L.
- CLASSE 2: $PLT > 50 \times 10^9/L \leq 100 \times 10^9/L$, AST o ALT > 70 U/L ed LDH > 600 U/L.
- CLASSE 3: $PLT > 100 \times 10^9/L \leq 150 \times 10^9/L$, AST o ALT > 40 U/L e LDH > 600 U/L.

Eclampsia

Si definisce eclampsia la comparsa di convulsioni (o di un successivo stato di coma) in una gravida che presenta i segni ed i sintomi della preeclampsia.

Ha un'incidenza di circa 1 ogni 2.000 parti¹⁶. Si può manifestare prima (40% dei casi)¹⁷, durante (18%)¹⁸ o dopo il parto (44%)¹⁹. Il 90% dei casi in gravidanza avviene dopo la 28^a settimana. In un 16% dei casi l'evento convulsivo, al suo esordio, non presenta ipertensione e in un 14% dei casi non è presente proteinuria. In caso di comparsa di eclampsia, spesso sono presenti altre complicanze, quali distacco di placenta (7-10%), coagulazione intravasale disseminata (7-11%), sindrome HELLP (10-15%), edema polmonare (3-5%), insufficienza renale acuta (5-9%), polmonite da aspirazione (2-3%), arresto cardiorespiratorio (2-5%).

Per quanto concerne la componente laboratoristica è necessario monitorare frequentemente l'emoglobinemia, l'ematocrito, la piastrinemia, gli indici di funzionalità epatica e di funzionalità renale.

CID

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una situazione di trombo-emorragia con coagulazione intravascolare e consumo dei fattori della coagulazione con fibrinolisi secondaria.

Poiché la CID è una sindrome ad andamento progressivo, la diagnosi precoce ed il trattamento pronto ed adeguato sono determinanti per ridurre la mortalità materna, perinatale e le complicanze²⁰.

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

Il quadro laboratoristico, anche in questo caso direttamente ai fini dell'inquadramento diagnostico, comprende:

- fibrinogeno < 300 mg/dL;
- D-dimero 200 mg/mL;
- FDP > 40 µg/mL;
- bassi livelli di antitrombina III;
- trombocitopenia (PTL < 100 x 10⁹/L).

I parametri citati ricorrono nel 38% delle sindromi HELLP, d'altra parte in molte gravidanze complicate da preeclampsia severa/HELLP ci sono i segni di una coagulazione intravasale "subclinica" senza evidenza di sanguinamento, e le alterazioni laboratoristiche della CID sono raramente presenti in assenza di distacco di placenta.

Altre alterazioni possono essere utilizzate per confermare la diagnosi di CID:

- prolungamento del tempo di coagulazione;
- incremento della lattica deidrogenasi;
- schistociti nello striscio di sangue periferico;
- decremento dei livelli di aptoglobina, della beta-tromboglobulina, della trombomodulina, del fibrinopeptide A, dei complessi trombina-antitrombina, del-

l'attività della proteina C.

Molti di questi test sono costosi, richiedono tempo per l'esecuzione e comunque di scarsa utilità nella routine.

Alcuni Autori hanno suggerito come il test più pratico e con il migliore rapporto costo beneficio per lo screening della CID in corso di preeclampsia sia la conta piastrinica in associazione al tempo di tromboplastina attivata. Per contro, una normale conta piastrinica consente di escludere una CID.

Bibliografia

1. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-8.
2. NHBPEP. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S21.
3. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the USA 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101:289-94.
4. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357:209-15.
5. Dekker GA, Sibai BM. Cardiovascular pathophysiology of hypertensive disorders in pregnancy in medical therapy in pregnancy. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1998.
6. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402-10.
7. ACOG Practise Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159-67.
8. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
9. Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, Frangieh AY, Sibai BM. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy: beyond eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1139-48.
10. Roberts JM, May WJ. Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1976; 48:163-6.
11. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:307-12.
12. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80:1167-87.
13. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:914-34.
14. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD002076.
15. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:501-9.
16. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United

- Kingdom. *BMJ* 1994; 309:1395-400.
17. Sibai BM, Abdella TH, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy. *J Reprod Med* 1982; 27:706-8.
 18. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86:193-9.
 19. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994; 83:502-5.
 20. Metz J, Cincotta R, Francis M, DeRosa L, Balloch A. Screening for consumptive coagulopathy in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 46: 3-9.