



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

**U.O.C di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA**

Direttore: Prof. Roberto Tozzi

TESI DI LAUREA

**"Prevenzione della preeclampsia nelle gravidanze gemellari mediante confronto di dosaggi diversi di cardioaspirina: indagine retrospettiva"**

Relatore: Professoressa Silvia Visentin

Correlatore: Dott. Pierpaolo Zorzato

Laureanda: Lana Mistovic

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



## INDICE

<b>ABSTRACTAT.....</b>	<b>1</b>
<b>RIASSUNTO.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>3</b>
<b>Generalità.....</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiologia.....</b>	<b>4</b>
<b>Fattori di rischio.....</b>	<b>5</b>
<b>Meccanismi fisiopatologici della preeclampsia.....</b>	<b>10</b>
<b>Conseguenze sistemiche della preeclampsia e coinvolgimento di vari     apparatì ed organi.....</b>	<b>14</b>
<b>Presentazione clinica.....</b>	<b>18</b>
<b>Diagnosi,screening e la prevenzione.....</b>	<b>20</b>
<b>Trattamento e follow up.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>27</b>
<b>Raccolta dati.....</b>	<b>27</b>
<b>Analisi statistica.....</b>	<b>29</b>
<b>Risultati.....</b>	<b>29</b>

<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>31</b>
<b>Commento.....</b>	<b>31</b>
<b>Punti di forza e di debolezza dello studio.....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusione.....</b>	<b>32</b>

## ABSTRACT

### **Background:**

Complications related to preeclampsia, in addition to increased risk of mortality, have significant long-term effects on both pregnant women and their fetuses. Recent advances in assisted reproductive technology, coupled with an increase in the average age of first-pregnancy patients, have resulted in an increased incidence of twin pregnancies. This is a type of pregnancy that, compared with single pregnancies, is subject to a 2-3-fold increased risk of developing preeclampsia, with even more rapid disease progression.

To minimize the inherent risk of disease onset in twin pregnancies, they should be considered at high obstetrical risk. Despite attempts at early diagnosis of hypertensive disease and first trimester screening, there is still no high-sensitivity test for its detection. In patients with known risk factors for hypertension in pregnancy, twinhood gives indication for the use of cardioaspirin by most guidelines. However, few validated studies have been able to state which dosage is most effective in reducing the risk of preeclampsia.

**Materials and methods:** This study evaluate and compare the outcomes in patients taking different doses of aspirin 160/150 mg and 100/80 mg and the results in women without the prophylaxis. It was a retrospective multi centered court study that analysed data from 1907 pregnancies in various European centres.

**Purpose of the study:** To evaluate the most effective cardioaspirin dosage in preventing preeclampsia in twin pregnancies.

**Results:** The result obtained confirmed that both doses of aspirin were associated with a reduced risk of pre-eclampsia, but only the 160mg dose significantly reduced the risk of gestational hypertension.

**Conclusion:** This study highlighted the importance of appropriate cardioaspirin dosing in preventing preeclampsia.

## RIASSUNTO

### **Background**

Le complicazioni legate alla preeclampsia, oltre all'aumentato rischio di mortalità, hanno degli effetti significativi a lungo termine sia sulle donne gravide che sui loro feti. Il recente progresso della tecnologia di riproduzione assistita, associato all'aumento dell'età media delle pazienti alla prima gravidanza, ha determinato un aumento dell'incidenza di gravidanze gemellari. Si tratta di una tipologia di gravidanza che, rispetto a quella singola, è soggetta ad un rischio aumentato di 2-3 volte di sviluppo di preeclampsia, con una progressione di malattia ancora più rapida.

Per ridurre al massimo il rischio intrinseco di insorgenza della malattia nelle gravidanze gemellari, vanno considerate ad alto rischio ostetrico. Nonostante il tentativo di diagnosi precoce di malattia ipertensiva e lo screening del primo trimestre, ancora non esiste un test ad elevata sensibilità per la sua detection. In pazienti con fattori di rischio noti per ipertensione in gravidanza, la gemellarità dà indicazione all'uso della cardioaspirina per la maggior parte delle linee guida. Tuttavia, pochi studi validati hanno potuto affermare quale sia il dosaggio più efficace nel ridurre il rischio di preeclampsia

**Scopo dello studio:** Valutare il dosaggio di cardioaspirina più efficace nella prevenzione della preeclampsia in gravidanze gemellari.

**Materiali e metodi:** Lo studio ha valutato e paragonato l'outcome nelle pazienti che assumevano dosi diverse di aspirina, 160/150 mg e 100/80 mg, e i risultati nelle donne senza la profilassi. È uno studio retrospettivo multicentrico di corte che ha analizzato i dati di 1907 gravidanze in vari centri europei.

**I risultati:** Il risultato ottenuto ha confermato che entrambe le dosi di aspirina sono state associate ad una riduzione del rischio di preeclampsia, ma soltanto la dose da 160mg ha ridotto significativamente il rischio di ipertensione gestazionale.

**Conclusioni:** Questo studio ha evidenziato l'importanza del dosaggio adeguato della cardioaspirina nella prevenzione della preeclampsia.

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1. GENERALITA'**

La preeclampsia è una malattia mortale della gravidanza e una delle principali cause di morbilità e mortalità materna e neonatale. Le donne che sopravvivono questa malattia hanno un'aspettativa di vita ridotta, con un rischio aumentato delle malattie cardiovascolari, dell'ictus e diabete, mentre i bambini nati da una gravidanza preeclamptica hanno un rischio maggiore di parto pretermine, di morte perinatale, di disabilità nello sviluppo neurologico e di malattie cardiovascolari e metaboliche negli anni successivi. Si tratta di una malattia multisistemica complessa. Questa sindrome materna è determinata da una placenta disfunzionale, che rilascia fattori nel sangue materno causando l'infiammazione sistemica e disfunzione endoteliale materna diffusa. I trattamenti disponibili sono mirati all'ipertensione materna, ma l'unica "cura" per la preeclampsia è il parto della placenta disfunzionale e del bambino, spesso prematuro. Nonostante anni di ricerche, l'eziologia della preeclampsia rimane poco definita. Sono stati compiuti progressi significativi nella previsione e nella prevenzione della preeclampsia pretermine, che viene prevista all'inizio della gravidanza attraverso uno screening combinato e viene prevenuta con aspirina giornaliera, a partire da 16 settimane di gestazione. La preeclampsia è una sindrome infiammatoria multisistemica non ben compresa, diagnosticata da un'ipertensione improvvisa dopo la ventesima settimana di gestazione e da almeno un'altra complicazione associata, tra cui proteinuria, disfunzione degli organi materni o disfunzione uteroplacentare. Sebbene la condizione possa rimanere lieve fino al parto, può anche evolvere rapidamente in ipertensione grave, proteinuria ed eclampsia o sindrome da emolisi, enzimi epatici elevati e piastrine basse (HELLP), con rischio di complicazioni d'organo e sistemiche e di morte materna o fetale. Anche quando la preeclampsia non evolve nella sindrome HELLP o nell'eclampsia, se grave può provocare disturbi neurologici e visivi, dolore epigastrico, edema polmonare o cianosi. È una condizione legata a segni di danni agli organi, più comunemente il fegato e i reni. Può colpire sia la madre che il neonato variando in termini di gravità, da lieve a grave.[1]

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

La preeclampsia si verifica nel 4,6% delle gravidanze in tutto il mondo. Questo numero aumenta ogni anno e varia secondo delle regioni. [2]

In tutto il mondo circa 76.000 donne e 500.000 neonati muoiono ogni anno a causa di questa patologia.[3]

La condizione complica circa il 3-6% delle gravidanze, con un'incidenza da 1,5 a 2 volte superiore nelle prime gravidanze.[1]

Negli Stati Uniti, il 12% dei decessi materni è direttamente attribuibile alla preeclampsia e all'eclampsia. Le complicazioni della preeclampsia contribuiscono anche a circa un decesso su dieci legato alla gravidanza, attribuito all'anestesia, alla cardiomiopatia e al distacco della placenta. La morbilità è molto più comune della mortalità e i ricercatori hanno stimato che più di un terzo delle gravi morbilità ostetriche sono correlate alla preeclampsia. Oltre ai rischi per la madre, la preeclampsia aumenta drammaticamente anche i rischi per il feto o il neonato, tra cui la restrizione della crescita intrauterina (IUGR), il piccolo per l'età gestazionale (SGA), il basso peso alla nascita, il parto prematuro, l'oligoidramnios, il distacco della placenta, i bassi punteggi di Apgar, il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale e la morte neonatale. Poiché il parto è l'unico trattamento curativo, la preeclampsia è una delle principali cause di parto pretermine iatrogeno e di basso peso alla nascita (il 15% dei parti pretermine negli Stati Uniti è dovuto alla preeclampsia). I neonati nati prima del termine (<37 settimane di gestazione) sono a maggior rischio di morbilità e mortalità. La preeclampsia ad esordio precoce ha la più alta probabilità di diventare grave ed è quindi più probabile che richieda un parto pretermine.[4]



### 1.3. FATTORI DI RISCHIO

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio associati alla pre-eclampsia. Tuttavia, singolarmente, nessuno di questi ha un forte potere di predire il rischio di preeclampsia e anche in combinazione, il loro potere predittivo è debole.[10] I fattori ad alto rischio riconosciuti sono sostanzialmente simili tra L' International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP2), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e comprendono l'anamnesi ostetrica (per esempio, precedenti preeclampsia, gravidanza multipla (solo ACOG)) e i fattori materni, (per esempio, malattia renale cronica, ipertensione cronica, diabete mellito, lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi). Solo l'ISSHP classifica BMI >30 kg/m<sup>2</sup> e le tecnologie di riproduzione assistita come fattori ad alto rischio. Un recente confronto tra le linee guida di pratica clinica e le prove a sostegno di questi fattori di rischio che molte linee guida non presentano un allineamento stretto tra i fattori di rischio e le prove a loro sostegno. [5]

**Una precedente preeclampsia** è stata associata con un rischio di preeclampsia nelle gravidanze successive che era sostanzialmente più alto di quello delle donne che non avevano avuto la stessa condizione in precedenti gravidanze. Questa associazione era molto più forte per la preeclampsia ad insorgenza precoce che per la preeclampsia con esordio vicino al termine.[6]

#### **Predisposizione genetica**

Il fatto che l'eclampsia sia stata più comunemente presente in madri, sorelle e figlie suggerisce un coinvolgimento genetico. Tuttavia, ad oggi, non è stato identificato un singolo gene ad alto rischio. Studi di grandi dimensioni confermano che l'anamnesi familiare materna di preeclampsia aumenta il rischio di pre-eclampsia di tre o quattro volte. Questa associazione è più forte per la preeclampsia pretermine.[7]

Esistono più geni materni e fetali e mutazioni associati alla pre-eclampsia, che riflettono la natura sindromica di questa malattia. Molti geni identificati sono associati a fattori trombofilici[8], angiogenici[9] o alle risposte immunitarie.

La trisomia 13 fetale è anche associata con un aumento del rischio di pre-eclampsia, probabilmente a causa della copia extra di FLT1 (che codifica la tirosin-chinasi 1 del recettore Fms-correlato; FLT1), che si trova sul cromosoma 13. [10]

Il rapporto tra la tirosin-chinasi 1 fms-like solubile (sFlt-1) e il fattore di crescita placentare (PlGF) è elevato nelle donne in gravidanza prima dell'insorgenza clinica della preeclampsia e il suo rapporto sFlt-1:PlGF pari o inferiore a 38 può essere utilizzato per prevedere l'assenza di preeclampsia a breve termine nelle donne in cui la sindrome è sospettata clinicamente.[11]

## **Età materna**

Esiste un rischio aumentato per la preeclampsia nelle adolescenti e nelle donne di età superiore ai 35 anni.[12] L'età materna avanzata ( $\geq 35$  anni) è associata a un aumento del rischio di preesistenti disfunzioni cardio metaboliche e disturbi medici preesistenti, gravidanze multiple e l'uso di tecnologie riproduttive artificiali, tutti elementi che aumentano il rischio di preeclampsia. È stato riportato che il rischio di preeclampsia aumenta per ogni anno aggiuntivo dopo i 32 anni. Le madri di età inferiore ai 20 anni possono essere a maggior rischio a causa di una combinazione di fattori ostetrici, immunologici e socioeconomici, tra cui la primiparità e l'accesso alle cure prenatali. L'età materna inferiore di 20 anni è principalmente associata a pre-eclampsia a insorgenza tardiva ( $\geq 34$  settimane).[13]

## **Origini etniche**

Il risultato di uno studio ha confermato che nelle donne di origine africana e dell'Asia meridionale il rischio di pre-eclampsia, dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, è più elevato rispetto alle donne bianche.[14]

## **Condizioni mediche materne preesistenti**

Condizioni mediche preesistenti possono aumentare il rischio di sviluppare una malattia ipertensiva in gravidanza, compresa la pre-eclampsia. Molti di questi fattori di rischio possono essere identificati prima o durante le prime fasi della gravidanza, consentendo di intervenire per modificare il rischio di sviluppare successivamente la pre-eclampsia.[1]

## **BMI elevato**

Le donne con un BMI elevato hanno effetti negativi sulla gravidanza, sul parto e sul neonato, e anche nel periodo precedente alla gravidanza. Le donne obese possono affrontare problemi come l'ovaio policistico, l'infertilità e il fallimento dei trattamenti per l'infertilità. Le donne in gravidanza con sovrappeso sono soggette al rischio di diabete mellito di tipo 2, diabete gestazionale e preeclampsia, malattie tromboemboliche, dispnea, asma, colecistite, dolore pelvico e incontinenza urinaria. Uno studio di meta-analisi, in cui è stato valutato il BMI, ha dimostrato che il rischio di preeclampsia può aumentare con l'aumentare del BMI. Pertanto, il BMI può essere considerato uno dei modi per diagnosticare la preeclampsia.[15]

Durante la gravidanza non è raccomandata la perdita di peso, ma le modifiche dello stile di vita prenatale sono importanti per minimizzare l'aumento di peso e ridurre il rischio di preeclampsia. Una meta-analisi ha dimostrato che gli interventi di solo esercizio fisico durante la gravidanza hanno ridotto significativamente le probabilità di sviluppare la pre-eclampsia [16].

## **Ipertensione**

Ipertensione è associata a un rischio da tre a cinque volte maggiore di preeclampsia, distacco della placenta, parto pretermine o basso peso alla nascita per l'età gestazionale, o morte perinatale. La condizione è anche associata a un rischio da 5 a 10 volte maggiore di morte materna, insufficienza cardiaca, ictus, edema polmonare o lesioni renali acute.[17]

Nelle donne in gravidanza con ipertensione cronica lieve, la strategia di puntare a una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg è stata associata a esiti migliori della gravidanza rispetto alla strategia di riservare il trattamento solo all'ipertensione grave, senza alcun aumento del rischio di nascite di peso piccolo per l'età gestazionale. [18]

## **Malattie renali e diabete mellito**

Il rischio di sviluppare la pre-eclampsia nelle donne con diabete mellito pre-gestazionale è tre volte superiore a quello delle donne senza diabete mellito.[19] Queste donne potrebbero avere già complicanze microvascolari e macrovascolari del diabete, comprese le renali, che contribuisce a questo rischio. Il diabete può anche aumentare, infiammazione, stress ossidativo e disfunzione endoteliale, una via condivisa con lo sviluppo della preeclampsia.[20]

Una meta-analisi ha quantificato le associazioni tra la malattia renale cronica pregravidica e gli esiti avversi della gravidanza, sia nel complesso che in base alla causa e alla gravità della malattia. Questi risultati potrebbero essere di supporto ai medici che intendono consigliare le donne affette da malattia renale cronica, consentendo loro di personalizzare i consigli in base alla causa e alla gravità della malattia renale. D'altra parte, le donne affette da pre-eclampsia hanno una probabilità tre volte maggiore di soffrire di malattia renale cronica rispetto alla popolazione generale.[21] Esistono evidenze che le donne con malattia renale cronica hanno una maggiore probabilità di sviluppare una preeclampsia a insorgenza tardiva piuttosto che precoce [13]. Glomerulonefrite, malattia renale diabetica e malattia renale policistica sono comunemente associati a un rischio aumentato[21].La gravità della malattia renale e grado di proteinuria sono importanti predittori del rischio di sviluppare la preeclampsia.

## **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi e LES**

Il rischio di preeclampsia è aumentato nella sindrome antifosfolipidica e nel LES, in particolare nello stato attivo della malattia, caratterizzato dalla presenza di nefrite lupica nel LES o di lupus anticoagulans o anticorpi anticardiolipina nella sindrome da antifosfolipidi2. [22]

Trattamento adeguato o assenza della malattia attiva di tali condizioni presenta rischio diminuito per lo sviluppo della preeclampsia.

Risultato di uno studio suggerisce che la prevalenza di anticorpi anti-fosfolipidi nelle pazienti con preeclampsia è doppia rispetto a quella delle donne sane in gravidanza. Il test aPL multipositivo,

gli isotipi IgM-anti cardiolipina e IgM-anti- $\beta$ (2)glicoproteina-I hanno mostrato un'associazione con la preeclampsia grave e precoce. [23]

Il lupus eritematoso sistemico e la sindrome da anticorpi anti fosfolipidi sono disturbi immuno-mediati associati a una disregolazione dell'attività del complemento e conferiscono un rischio molto più elevato di complicazioni ostetriche, tra cui la preeclampsia pretermine e la restrizione della crescita fetale, un'altra manifestazione della malattia della placenta.[48] In un ampio studio di coorte di pazienti in gravidanza con lupus e/o sindrome da anticorpi anti fosfolipidi, l'elevazione nel primo trimestre della MAC (complesso di attacco alla membrana) solubile e dei prodotti della via alternativa è stata fortemente associata a esiti avversi della gravidanza, tra cui la preeclampsia.[24]

### **Ipotiroidismo ed Iperitiroidismo**

Rispetto all'eutiroidismo, l'ipotiroidismo subclinico durante la gravidanza è stato associato ad un rischio maggiore di preeclampsia. Questi risultati quantificano il rischio di ipertensione gestazionale o di pre-eclampsia nelle donne con anomalie dei test di funzionalità tiroidea, aggiungendosi all'insieme delle evidenze sul rischio di esiti avversi materni e fetali della disfunzione tiroidea in gravidanza. [25] Anche l'ipertiroidismo è un noto fattore di rischio per la pre-eclampsia, soprattutto se mal controllato. Inoltre, l'ipertiroidismo potrebbe aggravare una condizione preesistente (per esempio, l'ipertensione) predisponendo alla preeclampsia, oppure può scatenare la preeclampsia. I dati dimostrano che lo sviluppo di preeclampsia era inferiore del 4% nelle gravidanze di donne eutiroidiche.[26]

### **Gravidanze multiple, gemellari e il loro ruolo nella preeclampsia**

Le donne con gravidanze multiple hanno un tasso più elevato di complicazioni della gravidanza, malformazioni fetali, morbilità e mortalità perinatale rispetto alle donne con gravidanze singole, ciò è diventato un problema impegnativo nella medicina materno-fetale.[27]

Esiste una chiara connessione tra gli esiti avversi della gravidanza e la gemellarità. Questo può essere dovuto al fatto che le gravidanze gemellari hanno una placenta di dimensioni maggiori, esponendo la madre a un'area più ampia di danno alla perfusione placentare, anche la resistenza periferica complessiva dell'utero e della placenta aumenta con lo sviluppo dei gemelli. I fattori angiogenici della placenta possono danneggiare la funzionalità dell'endotelio vascolare. [28,29] Questi risultati confermano ulteriormente il potenziale patogenico del tessuto placentare.[30]

Nelle gravidanze gemellari, il tasso di preeclampsia è più alto rispetto a quello delle gravidanze singole, si sviluppa prima, progredisce più rapidamente ed è più grave e la modalità della presentazione può essere atipica.[31] Il tasso complessivo è di circa il 9,5%, con un rischio aumentato di circa due o tre volte nelle gravidanze gemellari [32]. Inoltre, è stato noto che la preeclampsia nei gemelli si verifica a un'età gestazionale più precoce e presenta forme più gravi [33]. Le ragioni per cui i gemelli sviluppano la preeclampsia più delle gravidanze singole non

sono ancora totalmente chiari. Tuttavia, è stato ipotizzato che la patogenesi della preeclampsia nelle gravidanze gemellari possa essere dovuta a una maggiore risposta immunologica e alla massa placentare superiore.[34].

Né la corionicità né la zigosità alterano il rischio, anche se il tasso può essere sottostimato nelle gravidanze moncoriali, perché di solito vengono fatte nascere pretermine per indicazioni fetali, a differenza delle gravidanze dicorioniche, che sono per lo più partorite a termine.[34]

### **La parità**

La primiparità è associata a un aumentata probabilità di tre volte a sviluppare la pre-eclampsia. [35] Molteplici risultati sostengono che la placentazione difettosa nella PE può essere una manifestazione di un evento immunologico che comporta una rottura della tolleranza immunitaria materno-fetale. [36]

Questa risposta immunitaria è maggiore nella prima gravidanza, per questo motivo, le madri primipare hanno maggiori probabilità di sviluppare la preeclampsia, mentre la multiparità è protettiva e riduce il rischio di preeclampsia.[13]

#### 1.4. MECCHANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA PREECLAMPSIA

L'eziologia di fondo della pre-eclampsia, sia pretermine che a termine, rimane incerta. È probabile che siano coinvolti fattori materni e placentari e che vi sia qualche sovrapposizione nella patogenesi della pretermine e della preeclampsia a termine.[37]

Si tratta di una sindrome multisistemica specifica della gravidanza, caratterizzata da una ridotta perfusione degli organi secondaria al vasospasmo e all'attivazione della cascata della coagulazione.[3] Uno dei meccanismi fondamentali della disfunzione vascolare sistemica materna è la disfunzione endoteliale, causata da fattori antiangiogenici placentari. Lo squilibrio angiogenico sta diventando sempre più oggetto dello studio per permettere di trovare le nuove opzioni di trattamento clinico.

È noto che la pre-eclampsia ad esordio precoce e quella ad esordio tardivo hanno fisiopatologie diverse, facendo così progredire la comprensione della sindrome. Nella pre-eclampsia precoce, definita anche pre-eclampsia placentare, vi è una chiara evidenza di una ridotta conversione dell'arteria spirale materna nelle prime fasi della gravidanza. Ciò è associato a malperfusione placentare e a patologia grossolana e molecolare dei tessuti placentari. Lo stress ossidativo della placenta causa un aumento della secrezione di sFLT-1(fattore antiangiogenico) e una riduzione di PlGF (fattore di crescita placentare), che riflette i modelli dei biomarcatori. Nella preeclampsia a esordio tardivo, detta anche preeclampsia materna, vi è poca evidenza di una ridotta conversione arteriosa e la perfusione placentare è mantenuta o addirittura aumentata.[38]

Sempre più evidenze supportano che la placenta svolge un ruolo centrale nella patogenesi della pre-eclampsia e che la ridotta perfusione uteroplacentare, che si sviluppa come risultato di un'anomala invasione da parte dei citotrofoblasti delle arteriole spirali, innesca la cascata di eventi che porta al disturbo materno. L'ischemia placentare porta al rilascio di fattori placentari solubili, molti dei quali sono classificati come anti-angiogenici o pro-infiammatori. Una volta che questi fattori placentari ischemici raggiungono la circolazione materna, causano un'attivazione diffusa e una disfunzione dell'endotelio vascolare materno che si traduce in una maggiore formazione di endotelina-1 e superossido, in un'aumentata sensibilità vascolare all'angiotensina II e in una ridotta formazione di vasodilatatori come l'ossido nitrico. Questo evidenzia legami tra ischemia placentare, attivazione endoteliale materna e disfunzione renale nella patogenesi dell'ipertensione nella preeclampsia.[39]

Il trofoblasto, cioè la parte periferica del prodotto di concezione, esercita un ruolo cruciale nell'impianto e nella placentazione. Entrambi i processi avvengono propriamente come conseguenza di un dialogo intimo tra i tessuti fetali e materni, realizzato da ligandi e recettori di membrana, nonché dal rilascio di ormoni e fattori locali. Durante l'impianto della blastocisti, inizia la generazione di distinti tipi di cellule trofoblastiche, ovvero il trofoblasto villosa e quello extravilloso, il primo dei quali è dedicato agli scambi feto-materni e il secondo lega il corpo

placentare alla parete uterina. La placentazione fisiologica è caratterizzata dall'invasione delle arterie spirali uterine da parte delle cellule del trofoblasto extravilloso provenienti dai villi di ancoraggio. A causa di questa invasione, la struttura arteriosa viene sostituita da materiale fibrinoide amorfo e da cellule trofoblastiche endovascolari. Questa trasformazione stabilisce un sistema di perfusione a bassa resistenza e ad alta capacità dalle arterie radiali allo spazio intervilloso, in cui è inserito l'albero villosa. La fisiologia della gravidanza dipende dalla progressione ordinata dei cambiamenti strutturali e funzionali del trofoblasto villosa ed extravilloso, mentre un'alterazione di tali processi può portare a diversi tipi di complicazioni di varia gravità, tra cui la possibile perdita della gravidanza e malattie che mettono a rischio la vita della madre.[40]

La placenta è centrale nella preeclampsia, perché essa si riscontra solo quando la placenta c'è o è stata presente recentemente. La funzione fisiologica della placenta dipende dall'ampia ramificazione e vascolarizzazione dei villi placentari nelle prime fasi della gravidanza. La placenta matura si forma entro la fine del primo trimestre.[41]

Il termine letto placentare è stato introdotto per descrivere l'interfaccia materno-fetale, cioè l'area in cui la placenta si attacca all'utero. Un'adeguata perfusione sanguigna di quest'area è di vitale importanza per lo sviluppo del feto. Vascolarizzazione ha un'importanza unica perché la mancata trasformazione fisiologica è considerata la base anatomica della ridotta perfusione dello spazio intervilloso nelle donne con la preeclampsia, ritardo di crescita fetale, travaglio pretermine, rottura prematura delle membrane, distacco placentare e morte fetale.[42]

I villi placentari, immersi nel sangue materno, facilitano tutti gli scambi nutritivi e gassosi necessari a sostenere il feto durante la gravidanza. I vasi sanguigni all'interno dei villi trasportano i nutrienti e i gas da e verso il feto attraverso i vasi sanguigni ombelicali. Durante il primo trimestre, le arterie uterine si rimodellano per creare vasi ad ampio raggio, ad alto flusso e a bassa resistenza, in grado di soddisfare le maggiori richieste di perfusione placentare nelle fasi successive della gravidanza. Il rimodellamento è avviato dalle cellule immunitarie innate residenti nell'utero, comprese le cellule NK uterine e le cellule T regolatorie (Treg). Cellule T regolatorie, provocano la perdita di cellule muscolari lisce delle arterie spirali e regolano l'invasione del trofoblasto extravilloso grazie alla secrezione di fattori di crescita angiogenici e le citochine.[41,42]

### **Disregolazione dell'espressione genica placentare**

Due piccoli studi che hanno utilizzato campioni di villi coriali (CVS) prelevati da gravidanze che hanno successivamente sviluppato una pre-eclampsia precoce hanno identificato una disregolazione dell'espressione genica placentare e deciduale alla fine del primo trimestre. Il tessuto placentare ha mostrato una disregolazione nell'espressione di geni associati all'angiogenesi e allo stress ossidativo e nel tessuto deciduale, di geni associati all'infiammazione/immunoregolazione e alla motilità cellulare e la funzione delle cellule NK.

Molti di questi fattori sono stati poi convalidati nella pre-eclampsia pretermine, tra cui il fattore H del complemento e la protrombina.[43,44]

### **Gravidanza e il sistema immunitario**

Esistono prove consistenti dell'attivazione degli inflammasomi nei processi infiammatori fisiologici durante la gravidanza. Gli inflammasomi sono implicati sia nei normali processi fisiologici sia in quelli fisiopatologici che si verificano in risposta al quadro infiammatorio durante la gestazione. Ciò suggerisce che la placenta è immunologicamente funzionale e in grado di generare risposte immunitarie innate specifiche e diverse attraverso l'espressione di componenti specifici degli inflammasomi. Tuttavia, il tipo di risposta dipende in larga misura dal momento della gestazione, dal tipo di stimoli, dall'espressione e dall'attivazione dello stato dei recettori specifici e dalle vie di segnalazione a valle che vengono alterate in risposta agli stimoli. Inoltre, nei processi infiammatori patologici, come quelli osservati nella PE, l'attivazione prematura degli inflammasomi, come conseguenza dell'ischemia placentare, potrebbe contribuire all'aumento della fibrosi con conseguente danno agli organi finali come cuore, fegato e reni.[45]

Durante la gravidanza, il sistema del complemento è regolato per garantire la protezione dell'unità feto-placentare dagli agenti patogeni.[46] L'aumento dell'attivazione del complemento è importante per la protezione dagli agenti patogeni e probabilmente per una placentazione sana, però un'attività eccessiva del complemento può portare al riconoscimento e al rigetto dei tessuti di derivazione fetale. L'aumento sistemico dei prodotti di attivazione del complemento della via classica e delle lectine, come C3a, C5a e MAC, è predittivo o presente in eccesso durante la presentazione clinica della preeclampsia.[47]

La gravidanza normale è associata a un aumento delle Treg che esprimono FoxP3, mentre d'altra parte le Treg sono significativamente ridotte nel sangue materno nella preeclampsia e nella sindrome HELLP, con difetti associati nella funzione di soppressione delle cellule T effettrici.[48]

Una gravidanza sana dipende dal coordinamento del sistema immunitario materno innato e adattativo, che deve bilanciare la protezione del feto dagli agenti patogeni e la tolleranza del feto allogenico e della placenta. Preeclampsia deriva da un priming immunitario insufficiente contro gli antigeni paterni e da un carico infiammatorio elevato, che è supportato da fattori di rischio clinici noti per lo sviluppo della preeclampsia, tra cui la nulliparità, la gestazione multifetale, la fecondazione in vitro, l'intervallo di gravidanza prolungato e la presenza di disturbi autoimmuni o cardio-metabolici materni sottostanti. L'eccessiva attivazione del complemento e il pattern pro-infiammatorio delle cellule T sono fortemente associati allo sviluppo della PE.[49]

Anche l'attivazione dell'inflammasoma e la relativa cascata pro-infiammatoria sono presenti nella pre-eclampsia. [50]



## **Non tutte le preeclampsie sono probabilmente immuno-mediate**

I vari studi mirano a separare meglio le sindromi di PE in gruppi distinti utilizzando una combinazione di dati clinici e profili istologici e trascrittomici della placenta, per creare denominazioni più omogenee.[51] Sebbene ciò abbia molte applicazioni importanti per la ricerca (limita il confondimento di gruppi clinicamente simili con impronte molecolari diverse) e potenziali applicazioni cliniche (capacità di progettare trattamenti dipendenti dall'eziologia), questa strategia è ancora limitata dall'impossibilità di fenotipizzare prima del parto. Ad esempio, è molto probabile che la preeclampsia a termine abbia una fisiopatologia diversa e richieda quindi una strategia di trattamento diversa rispetto alla preeclampsia pretermine.[52] La preeclampsia a esordio tardivo, che rappresentano quasi l'80% delle pre-eclampsie si ritiene dovuta a una predisposizione materna genetica alla malattia cardiovascolare, che si manifesta come pre-eclampsia durante lo stress-test della gravidanza.[53]

## **Salute metabolica e cardiovascolare della madre**

Studi suggeriscono che la preeclampsia è associata ad un'alterata funzione metabolica e cardiovascolare materna, che porta ad un inadeguato adattamento alle esigenze della gravidanza. L'alterazione della funzione metabolica e cardiovascolare contribuisce alla preeclampsia causando un ridotto rimodellamento delle arterie spirali nella preeclampsia pretermine e un'alterata funzione metabolica della placenta sia nella preeclampsia pretermine che in quella a termine. [54]

## **1.5. CONSEGUENZE SISTEMICHE DELLA PREECLAMPSIA E COINVOLGIMENTO DI VARI APPARATI ED ORGANI**

### **Reni e la preeclampsia**

Uno degli organi più vulnerabili ai cambiamenti adattativi mancanti durante la preeclampsia è il rene, dove si sviluppano endoteliosi glomerulare e proteinuria. La lesione patologica renale caratteristica della preeclampsia, "l'endoteliosi glomerulare" (il rigonfiamento delle cellule mesangiali ed endoteliali che provoca una riduzione del lume vascolare), è caratterizzata da un ingrandimento del glomerulo renale con obliterazione del lume capillare. Inizialmente, si pensava che il rigonfiamento delle cellule endoteliali e l'interruzione delle loro fenestre fossero la causa della proteinuria osservata nella preeclampsia.[55] Tuttavia, è sempre più evidente che il danno ai podociti, le cellule epiteliali glomerulari, è in gran parte responsabile della proteinuria. In questo contesto, la podocituria, insieme alla dispersione di proteine del diaframma della fessura, sono state notate nella preeclampsia e precedono di diverse settimane le caratteristiche cliniche tipiche della preeclampsia.

L'escrezione urinaria di podociti si è verificata in tutte le pazienti con preeclampsia. Il valore predittivo positivo per la diagnosi di preeclampsia era maggiore per la podocituria che per qualsiasi altro fattore angiogenico misurato.[56]

### **Coinvolgimento epatico**

Il danno epatico nella pre-eclampsia è caratterizzato da infiammazione periportale e danno epatocellulare (che si manifesta come dolore al quadrante superiore destro o epigastrico e transaminasi elevate), ematoma subcapsulare e, in rari casi, insufficienza o rottura epatica. [57]

La microangiopatia diffusa provoca il vasospasmo dei sinusoidi epatici e favorisce la deposizione di fibrina nel microcircolo, portando all'ischemia. Le cellule endoteliali epatiche sono fortemente dipendenti dal VEGF e il suo antagonismo con sFLT1 altera significativamente la loro funzione a causa della ridotta disponibilità di ossido nitrico. [58] L'ischemia che ne deriva provoca stress ossidativo e l'infiammazione che colpiscono gli acini epatici, elevando la concentrazione di enzimi epatici nel sangue e contribuendo all'insorgenza della sindrome HELLP.

la sindrome HELLP insorga in genere in donne con ipertensione e proteinuria, tuttavia, tale condizione deve essere considerata parte dello spettro fisiopatologico della preeclampsia, pertanto, ove si manifestino i segni e sintomi di tale sindrome, vanno ricercati altresì i segni e sintomi della preeclampsia. Un eccessivo incremento ponderale ed un edema generalizzato precedono circa il 50% delle manifestazioni della sindrome. Come per la preeclampsia l'origine patogenetica è da ricercare in una anomala placentazione, ma rispetto alla preeclampsia, con un eccesso di risposta infiammatoria epatica e di attivazione coagulatoria. I sintomi tipici della sindrome HELLP sono: dolore epigastrico o al quadrante addominale superiore destro, nausea, vomito. Il dolore addominale alto può essere fluttuante e colico, molte pazienti lamentano un

senso di malessere da giorni prima della presentazione clinica, a volte descritto simile ad una sindrome virale.[75] Questa sindrome è una grave complicanza della gravidanza caratterizzata da emolisi, enzimi epatici elevati e bassa conta piastrinica con i valori di lattato deidrogenasi  $\geq 600$  UI e l'aspartato aminotransferasi  $>70$  UI/l e conta piastrinica  $<150.000$  cellule/ $\mu$ l [59], che si verifica nello 0,5-0,9% di tutte le gravidanze e nel 10-20% dei casi di preeclampsia grave.[60]

### **Coinvolgimento vascolare**

A causa della mancanza di ricerche solide che valutino gli indici vascolari prima della gravidanza e che precedano l'insorgenza della preeclampsia, non è chiaro se le donne che sviluppano questa sindrome abbiano una patologia vascolare sottostante o se gli effetti vascolari dannosi siano solo un sottoprodotto dei segnali di stress del trofoblasto. È probabile che entrambi gli aspetti giochino un ruolo e che lo stato fisiologico disregolato nella preeclampsia inizi ben prima della diagnosi clinica.[61]

Lo stress del trofoblasto è una caratteristica comune della preeclampsia e determina un aumento compensatorio dei mediatori infiammatori. Tra questi, la prostaciclina è un prodotto del metabolismo dell'acido arachidonico [62]. Il suo ruolo di fattore vasodilatatore si oppone all'azione del trombossano, che provoca la costrizione della muscolatura liscia vascolare e l'aggregazione piastrinica [63]

Uno squilibrio dei fattori di coagulazione favorisce un ambiente più protrombotico durante la preeclampsia.

In condizioni fisiologiche normali, la gravidanza è accompagnata da una vasodilatazione arteriosa sistemica che viene contrastata da un aumento della gittata cardiaca, dall'attivazione simpatica, dalla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dal rilascio di vasopressina.[64]

Il mantenimento del volume ematico materno è essenziale per lo sviluppo fetale e i volumi ematici e plasmatici complessivi sono ridotti nelle donne affette da preeclampsia, nonostante l'aumento della pressione arteriosa. In queste donne ipovolemiche, il fluido corporeo si distribuisce maggiormente nello spazio interstiziale piuttosto che in quello intravascolare, il che è indicativo di una perdita capillare. Tutto questo porta alla mancata perfusione degli organi e della placenta e di conseguenza provoca sofferenza tissutale.[65,66,67]

## **Coinvolgimento neurologico**

Gli studi che mostrano un aumento dell'attività simpatica del sistema nervoso autonomo hanno reso evidente la disfunzione neurovascolare nella pre-eclampsia. La rigidità arteriosa e la disfunzione endoteliale sono, in parte, sotto il controllo del simpatico, una compromissione dell'autoregolazione cerebrale provoca aumento della permeabilità della barriera emato-encefalica ed edema vasogenico con marcatori cerebrali alterati a livello del fluido cerebrospinale ed ematico.

I sintomi neurologici sono caratteristiche precoci e determinanti della preeclampsia. Essi possono includere cefalea, sintomi visivi, edema cerebrale, convulsioni o disturbi cerebrovascolari acuti come emorragia intracerebrale o sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, le convulsioni-presenti nell'eclampsia. Una storia di emicrania è un fattore di rischio indipendente per le malattie vascolari durante la gravidanza, tra cui la preeclampsia e l'ictus materno. La fisiopatologia della preeclampsia e dell'emicrania è complessa e i meccanismi che le collegano non sono del tutto noti. Le caratteristiche cliniche e fisiopatologiche che si sovrappongono all'emicrania e alla preeclampsia includono l'infiammazione, la disfunzione endoteliale vascolare e le alterazioni della vasoreattività. Le complicanze neurologiche sono riconosciute come una delle principali cause di morbilità e mortalità materna.[68.69]

## **Eclampsia**

L'eclampsia è rappresentata dalle convulsioni o da coma che non può essere spiegata da cause diverse dalla preeclampsia. L'eziologia non è ancora stata determinata. Si tratta di una grave complicanza della preeclampsia che può causare notevoli conseguenze materne e neonatali.[70]

## **Restrizione della crescita fetale**

I disturbi ipertensivi della gravidanza, tra questi soprattutto la preeclampsia ad insorgenza precoce, sono condizioni associate frequentemente ad insufficienza utero-placentare e quindi al ritardo di crescita intrauterino. Per tale motivo, una volta posta la diagnosi di ipertensione, va esclusa o confermata la concomitante esistenza di un ritardo di crescita intrauterino. Nella storia naturale della preeclampsia associata a restrizione di crescita, di regola, un adeguato monitoraggio della gravidanza identifica prima la restrizione di crescita, rispetto allo sviluppo del danno endoteliale e renale conseguente al danno placentare precoce.[71]

In tutte le gravidanze con sospetta FGR (fetal growth restriction), l'ISSHP(international society for the study of hypertension in Pregnancy) raccomanda di valutare la velocità di crescita fetale, il volume del liquido amniotico e il Doppler dell'arteria ombelicale con l'ecografia ogni 2 settimane, anche se l'utilità del Doppler dell'arteria ombelicale in prossimità del termine della gravidanza può essere limitata. In contesti a bassa disponibilità di risorse, l'ISSHP raccomanda che il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale, la cardiocografia eseguita ogni 6 ore e delle caratteristiche materne più la proteinuria possono essere utilizzati per stimare il rischio perinatale a  $\geq 32$  settimane di gestazione, poiché in questo periodo il rischio di sviluppare le alterazioni è più elevato.[72]

Di conseguenza, la preeclampsia può essere considerata una malattia multisistemica associata alla placentazione, con vari fattori di rischio, che dal punto di vista fisiopatologico può comprendere sia le alterazioni immunologiche, sia quelle genetiche e vascolari, tra di loro correlate, che possono influenzare vari organi e sistemi, e che d'altra parte può essere aggravata o scatenata dalle condizioni materne preesistenti (come quelle vascolari o renali) o dal maladattamento degli organi durante la gravidanza.

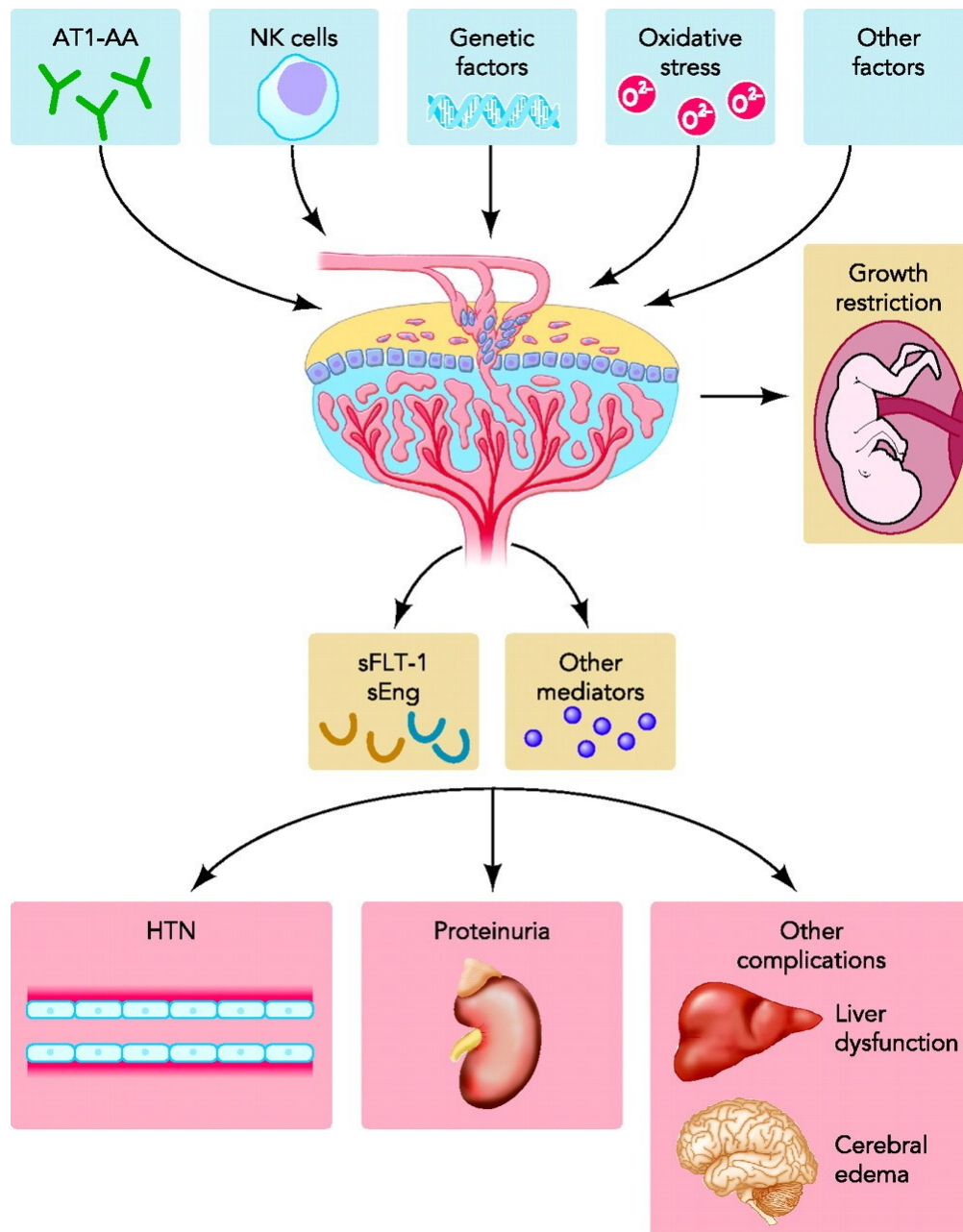
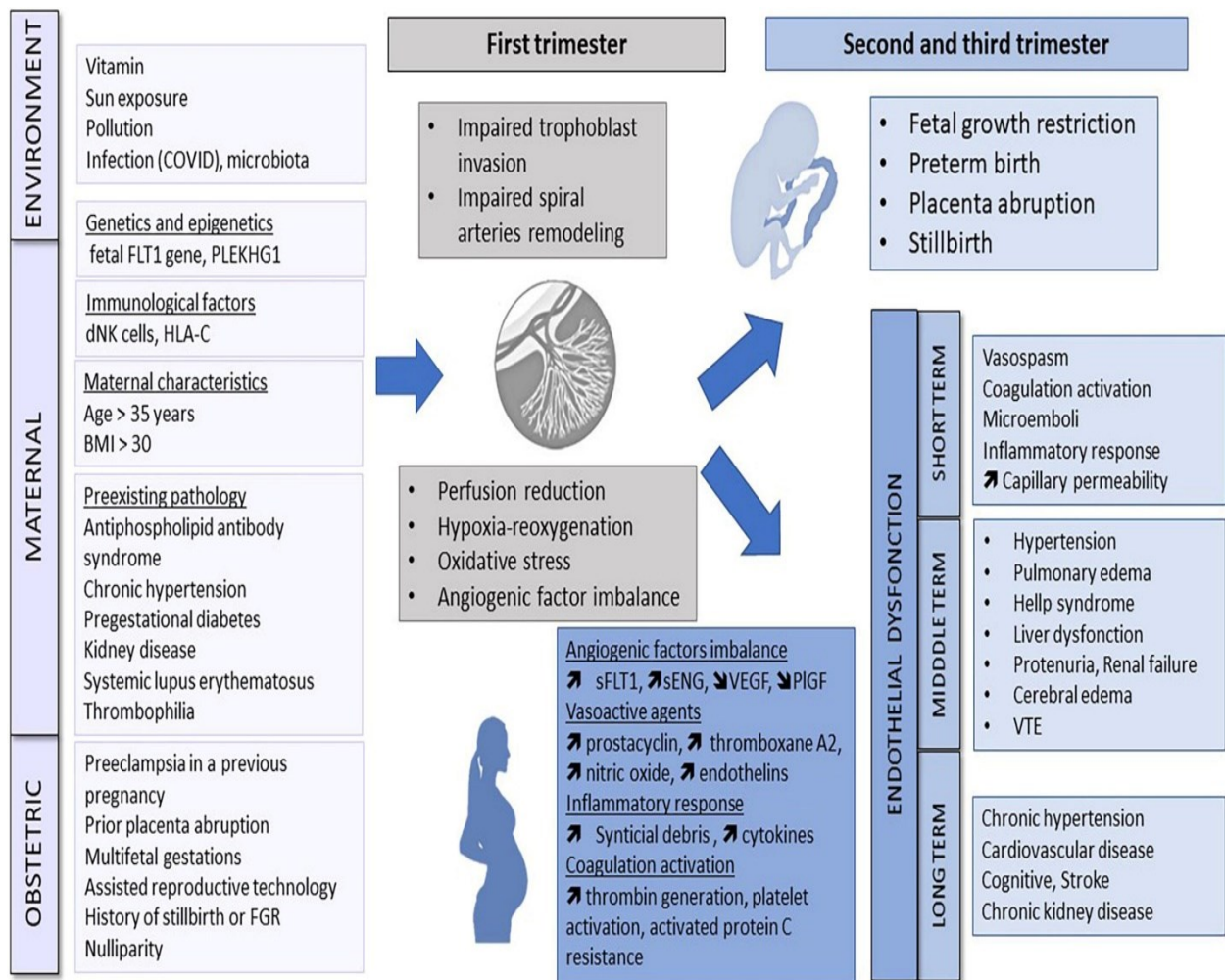


Fig.1 Fattori coinvolti nella eziopatogenesi e manifestazioni sistemiche della preeclampsia

## 1.6. PRESENTAZIONE CLINICA

Sebbene la preeclampsia si presenti tipicamente con un'anamnesi e segni e sintomi fisici caratteristici, esistono diverse presentazioni atipiche.

I risultati anamnestici più comuni nelle pazienti con preeclampsia sono le lamentele della paziente per una cefalea di nuova insorgenza non giustificabile con altre diagnosi alternative (ad esempio, storia di cefalea o emicrania), che non risponde ai farmaci e che può essere o meno accompagnata da ulteriori disturbi visivi. I pazienti possono anche avvertire dolore al quadrante superiore destro o epigastrico con nausea o vomito associati. Possono essere segnalati anche respiro affannoso e un aumento del gonfiore, entrambi in peggioramento rispetto ai sintomi di base, legati alla gravidanza. Le pazienti che presentano una singola caratteristica o una combinazione di questi risultati anamnestici devono essere sottoposte a un esame fisico approfondito. Questo inizia con una valutazione dei segni vitali, in particolare della pressione arteriosa. Nelle pazienti con una pressione arteriosa sistolica di 140 mmHg o superiore o una pressione diastolica di 90 mmHg o superiore, bisogna sospettare la preeclampsia. Nelle pazienti di oltre 20 settimane di gestazione, i valori della pressione arteriosa rilevati in due misurazioni a distanza di almeno 4 ore devono essere valutati con un ulteriore approfondimento diagnostico. La preeclampsia può portare a gravi complicazioni sia per la madre che per il bambino. Nei casi più gravi, può evolvere in eclampsia, che comporta crisi epilettiche e può essere pericolosa per la vita. La diagnosi precoce e un'adeguata assistenza prenatale sono fondamentali per gestire la preeclampsia. Il trattamento può comportare un attento monitoraggio della pressione sanguigna della madre, l'assunzione di farmaci per controllare la pressione sanguigna e, nei casi più gravi, il parto anticipato del bambino.[73]



Fig,2 Fattori di rischio per la preeclampsia e le alterazioni fisiopatologiche nel primo e nel secondo trimestre

## 1.7. DIAGNOSI, SCREENING E LA PREVENZIONE

### Diagnosi

Le linee guida affermano che la preeclampsia può essere diagnosticata dopo 20 settimane di gestazione da un'ipertensione di nuova insorgenza, pressione arteriosa sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o pressione arteriosa diastolica  $\geq 90$  mmHg in un paziente precedentemente normoteso più un altro sintomo o segno correlato alla pre-eclampsia. Questi possono essere proteinuria (proteine/creatinina  $\geq 30$  mg/mmol in un campione di urine o  $\geq 300$  mg/mmol,  $>0,3$  g/die), danno renale acuto (creatinina  $\geq 90$   $\mu\text{mol/l}$ ), coinvolgimento epatico (transaminasi elevate, ALT o AST  $>40$  UI/l), sintomi neurologici come eclampsia, crisi epilettiche, alterazione dello stato mentale, cecità, ictus, forti mal di testa, scotomi visivi, anomalie ematologiche come la trombocitopenia (conta delle piastrine inferiore a  $150.000/\mu\text{l}$ ), coagulazione intravascolare disseminata, emolisi e le complicazioni cardiorespiratorie, edema polmonare, ischemia o infarto del miocardio, saturazione dell'ossigeno  $<90\%$  o disfunzione utero-placentare (FGR, squilibrio angiogenico, distacco della placenta).[72]

### Screening e la prevenzione

Tutte le donne in gravidanza sono a rischio di preeclampsia e dovrebbero essere sottoposte allo screening. [74]

Sono stati compiuti notevoli sforzi per identificare biomarcatori in grado di predire la preeclampsia nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi suggeriscono che le combinazioni di biomarcatori hanno una migliore prestazione predittiva rispetto ai singoli biomarcatori.[75]

L' International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) e la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ora raccomandano lo screening combinato con l'algoritmo FMF dove possibile, anche se l'ecografia dell'arteria uterina e il dosaggio del PGF non sono eseguiti di routine in tutto il mondo.

Algoritmo di screening della Fetal Medicine Foundation (FMF) del primo trimestre, usa le caratteristiche materne come l'età, l'origine etnica, il peso, l'anamnesi medica e ostetrica, pressione arteriosa media, indice di pulsatilità dell'arteria uterina all'ecografia, pressione arteriosa media e i livelli materni di PGF circolante a 11-13 settimane di gestazione.[80] Esso ha provato la sua efficacia per la preeclampsia pretermine, identificando 90% delle donne che svilupperanno preeclampsia a meno di 34 settimane di gestazione e 80% delle donne che svilupperanno preeclampsia a  $<37$  settimane di gestazione, ma solo il 44% delle donne che svilupperanno preeclampsia a  $\geq 37$  settimane di gestazione.[76]



È stato riscontrato che un protocollo di screening graduale con uno screening iniziale dei fattori di rischio materni (caratteristiche materne, anamnesi e pressione arteriosa) seguito da un'ecografia dell'arteria uterina o da un test PGF solo sulle donne con rischio ha un tasso di individuazione simile.[76]

Per il sospetto di pre-eclampsia, l'ISSHP raccomanda di valutare squilibrio angiogenico come marker di disfunzione uteroplacentare, mentre un equilibrio angiogenico normale rafforzerebbe una diagnosi di ipertensione gestazionale.[73] Le linee guida e le meta-analisi del NICE (National Institute for Care and Excellence) supportano la misurazione del PGF da solo o in combinazione con la sFLT1 per escludere il sospetto di pre-eclampsia nei 14 giorni successivi alla misurazione. [77]

### **Ruolo della profilassi con la cardioaspirina**

Il ruolo della cardioaspirina nella prevenzione della preeclampsia è noto da anni. Il primo studio che ha confermato la sua efficacia è stato fatto nel 1979. Poi nei decenni successivi, molti studi hanno esaminato i benefici dell'aspirina alla dose giornaliera tra 60-150 mg, a scopo preventivo. Una meta-analisi di questi studi ha mostrato che tale terapia ha comportato una riduzione di 10% dell'incidenza della preeclampsia. Un altro studio di meta-analisi che ha valutato dati dei singoli pazienti, comprese 32217 donne e dei loro 32819 neonati, ha mostrato che per le donne che assumevano agenti antiaggreganti, piuttosto che il controllo, il rischio relativo di sviluppare preeclampsia è stato di 0,90 (95% CI 0,84-0,97), di partorire prima delle 34a settimane è stato di 0,90 (0,83-0,98) e di avere una gravidanza con un esito avverso grave è stato di 0,90 (0,85-0,96). Gli agenti antiaggreganti non hanno avuto effetti significativi sul rischio di morte del feto o del bambino, di avere un neonato piccolo per l'età gestazionale o di eventi emorragici, né per le donne né per i loro bambini. Nessun sottogruppo particolare di donne aveva una probabilità sostanzialmente maggiore o minore di beneficiare degli agenti antiaggreganti rispetto ad altri.[78] D'altra parte, una meta-analisi ha mostrato che l'aspirina iniziata a 16 settimane di gestazione o prima ha dimezzato i tassi di preeclampsia, restrizione della crescita fetale e morte perinatale. Mentre l'aspirina iniziata dopo 16 settimane di gestazione non ha prodotto benefici significativi.[79] Inoltre, l'effetto benefico dell'aspirina che è stata iniziata alla sedicesima settimana di gestazione o prima di essa era dipendente dalla dose, con una maggiore riduzione dell'incidenza associata a una dose giornaliera di aspirina pari o superiore a 100 mg.[80]

Considerando tutti questi studi fatti, la FMF ha proposto una strategia di screening dell'intera popolazione per la PE e successivamente di suddividere i pazienti in due percorsi di gestione (Fig. 2): Il gruppo ad alto rischio (rischio di PE pretermine  $\geq 1$  su 100) costituisce circa il 10% del totale e contiene il 75% dei pazienti che sviluppano PE pretermine. Il trattamento con aspirina (150 mg/die) assunta al momento di coricarsi dalla 12a alla 36a settimana riduce il rischio di PE pretermine del 62%. Il gruppo a basso rischio (rischio di PE pretermine  $< 1$  su 100) costituisce il 90% del totale e può essere assicurato sul fatto che lo sviluppo di PE è improbabile, ma la rivalutazione del rischio è necessaria a 22 settimane di gestazione.[81]

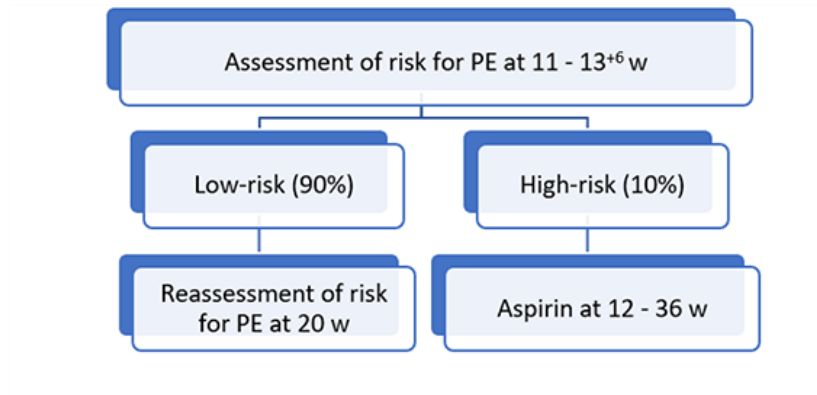


Fig.3 Strategia di screening proposta da FMF

Lo studio di maggior successo fatto sulla prevenzione della preeclampsia con l'aspirina è stato ASPRE pubblicato nel 2017. Si tratta di uno studio prospettico, multicentrico internazionale in doppio cieco che ha analizzato lo screening combinato del primo trimestre e il trattamento preventivo con aspirina. Lo screening è stato effettuato a 11-13 settimane di gestazione mediante l'algoritmo FMF in circa 27.000 gravidanze singole. Le donne identificate ad alto rischio sono state assegnate in modo casuale all'aspirina (150 mg/die) o al placebo. Questo studio ha dimostrato che, tra le donne con gravidanze singole che sono state identificate attraverso uno screening del primo trimestre ad alto rischio di preeclampsia pretermine, la somministrazione di aspirina a una dose di 150 mg al giorno dalle 11 alle 14 settimane di gestazione fino alla 36-esima settimana di gestazione ha determinato una incidenza significativamente inferiore di preeclampsia pretermine rispetto al placebo. L'uso dell'aspirina è stato associato ad una riduzione del 62% dell'incidenza di PE pretermine e dell'82% dell'incidenza di PE precoce [82]

## Perché cardioaspirina mostra un'efficacia superiore rispetto agli altri trattamenti preventivi?

La risposta probabilmente risiede nella sua farmacodinamica che contrasta perfettamente le alterazioni vascolari, ematiche e sistemiche presenti nella preeclampsia, come la vasocostrizione, la ipercoagulabilità e l'infiammazione con i suoi effetti vasodilatatorio, antiaggregante ed antiinfiammatorio.

L'aspirina è efficace nella prevenzione della preeclampsia grazie ai suoi meccanismi d'azione, perchè blocca selettivamente la cicloossigenasi piastrinica e quindi la sintesi di trombossano, da parte dell'acido arachidonico, che ha un effetto aggregante e vasocostrittorio. Questa inibizione risulterà permanente, vista l'impossibilità da parte delle piastrine di sintetizzare i nuovi messaggeri essendo annucleate. Senza interferire con la sintesi endoteliale di prostaglandine, promuove la produzione di prostaciline da parte dell'endotelio vascolare, che hanno azione vasodilatatoria e antiaggregante. Ha anche un'azione immunomodulatrice agendo sui salicilati che tendono ad aumentare nelle donne.[83]

Anche la sua farmacocinetica contribuisce a promuovere i benefici della stessa. Essendo un farmaco impacchettato nell'involucro gastroprotettivo viene lentamente degradato dalle esterasi tenendo in questo modo le dosi ematiche costanti nel tempo.

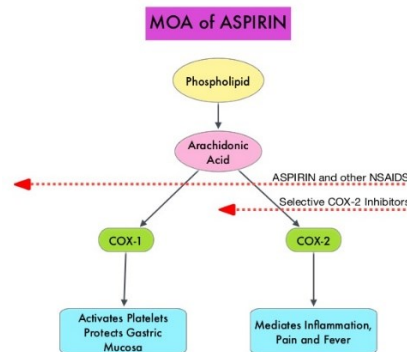


Fig.4 Meccanismi d'azione della cardioaspirina

Altri interventi preventivi della preeclampsia riguardano l'integrazione di calcio e l'esercizio fisico. [83,84]

## 1.8. TRATTAMENTO E FOLLOW UP

La diagnosi e la gestione precoce della preeclampsia, dell'eclampsia e della sindrome HELLP sono fondamentali con il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare che comprende l'ostetricia, la medicina materno-fetale e la terapia intensiva. Le presentazioni aspecifiche di queste malattie (ad esempio, dolore epigastrico, malessere, nausea, vomito, cefalea e sintomi influenzali) possono portare ad un ritardo nella diagnosi. Tuttavia, la diagnosi e la gestione precoce della preeclampsia, dell'eclampsia e della sindrome HELLP sono fondamentali perché aiutano a prevenire le complicanze gravi.

Il parto è l'unica cura per le condizioni già citate. Indicazioni, tempi e modalità del parto dipendono in larga misura dal quadro clinico. Se l'eclampsia o la sindrome HELLP si sviluppano prima delle 24 settimane di gestazione, si deve prendere in considerazione l'interruzione della gravidanza. Il parto cesareo deve essere preso in considerazione nelle pazienti con sindrome HELLP ed eclampsia <32-34 settimane di gestazione, quando si prevede una lunga induzione con agenti di maturazione cervicale. Il più delle volte, la bradicardia fetale si verifica durante e immediatamente dopo una crisi. Tuttavia, l'andamento della frequenza cardiaca fetale migliora con interventi terapeutici sulla madre e sul feto. In questi casi, l'intervento può essere ritardato per un breve periodo di tempo per consentire la rianimazione in utero prima del parto. [85,86]

Tutti i farmaci antipertensivi possono potenzialmente attraversare la placenta. Al momento non esistono studi di controllo randomizzati su cui basare una raccomandazione per l'uso di un agente antipertensivo rispetto a un altro. Tuttavia, alcuni farmaci sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa con un profilo di sicurezza accettabile in gravidanza. La scelta della terapia dipende dall'acutezza e dalla gravità dell'ipertensione. Inoltre, nella scelta di un determinato farmaco si deve considerare se è preferibile una terapia parenterale o orale.[87] I più usati in gravidanza sono metildopa, labetalolo e nifedipina.

Le pazienti con preeclampsia grave/eclampsia e sospetta sindrome HELLP devono ricevere una terapia parenterale con solfato di magnesio come profilassi per le convulsioni. Il regime di solfato di magnesio prevede una dose di carico di 6 g per via endovenosa (IV) nell'arco di 20 minuti, seguita da un'infusione continua di 2 grammi/ora, che inizia durante il periodo di osservazione e continua fino alle 24 ore successive al parto. Se si verificano convulsioni ricorrenti, è possibile somministrare un ulteriore bolo di 2 g di solfato di magnesio in 3-5 minuti. È necessario un attento monitoraggio della tossicità del magnesio. Se le crisi non sono controllate dopo due boli di solfato di magnesio, si possono provare altri farmaci antiepilettici (ad esempio, diazepam, lorazepam e midazolam). [88,89]

La trasfusione di piastrine è consigliata per le pazienti con sindrome HELLP di classe I (trombocitopenia grave o piastrine <50.000/ $\mu$ L) prima del parto cesareo o quando le piastrine sono  $\leq$ 20.000-25.000/ $\mu$ L prima del parto vaginale.[90]

Se non trattata, la pre-eclampsia è pericolosa per la vita e nei Paesi a basso e medio reddito è una delle principali cause di mortalità materna, morbidità materna grave e nati morti.[3]

L'American Heart Association (AHA) considera la pre-eclampsia come un fattore di rischio significativo per le future malattie cardiovascolari e raccomanda l'esecuzione degli esami fisici e di laboratorio annuali per tutte le donne con pregressa pre-eclampsia, tra cui il monitoraggio della pressione arteriosa, il calcolo del BMI e il calcolo dell'indice di massa corporea e il glucosio a digiuno.[91]

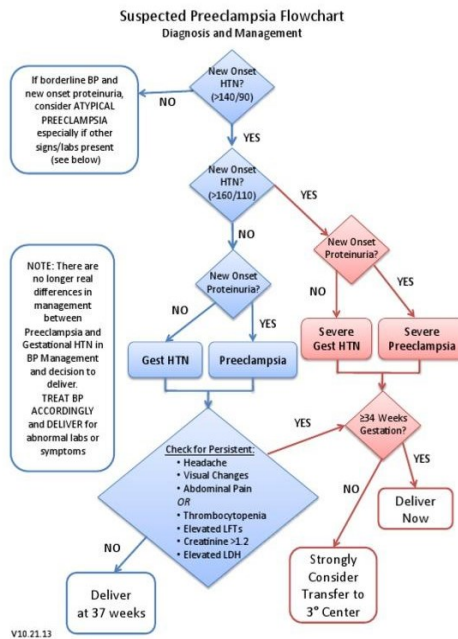


Fig.5 Gestione clinica per sospetto della preeclampsia



## **2. MATERIALI E METODI**

Questo studio multicentrico internazionale di coorte retrospettivo ha coinvolto 3 ospedali universitari in Europa raccogliendo dati sulle gravidanze gemellari nel periodo dal 2010 al 2023. I tre centri sono: Ospedale Universitario Brugman di Bruxelles, Belgio, il Policlinico Universitario di Padova, Padova, Italia e la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma, Italia. Il periodo di raccolta dei dati si è concluso il 30 settembre 2023. Lo studio è stato approvato dal comitato etico competente per ogni centro. I dati sono stati successivamente recuperati retrospettivamente per lo studio e integrati in un database specializzato, sicuro e anonimo, situato presso il centro di coordinamento. Sono state rispettate tutte le norme locali ed europee sulla privacy. La popolazione dello studio era costituita da tutte le pazienti con gravidanze gemellari con 2 feti vivi tra gli 11 e i 13 settimane durante il periodo di riferimento. I criteri di esclusione erano malformazioni fetali, sindrome trasfusionale gemellare (TTTS), anemia gemellare, policitemia gemellare (TAPS), sequenza gemellare da inversione della perfusione arteriosa (TRAP), gravidanze gemellari all'esordio ma proseguite come singole e perdita del follow-up. Le pazienti incluse sono state raggruppate in tre gruppi diversi: il primo gruppo senza terapia, il secondo gruppo comprendeva pazienti che avevano ricevuto aspirina 80-100mg, e il terzo gruppo comprendeva pazienti che ricevevano aspirina di 160 mg.

### **2.1. RACCOLTA DATI**

I dati sono stati raccolti dai registri della sala parto e dalle schede di accesso al parto nei tre centri. I dati relativi al monitoraggio della gravidanza e delle ecografie saranno raccolti dal software dei diversi centri. Per ogni gravidanza sono stati raccolti i seguenti dati:

- età materna al momento del parto
- peso, altezza e indice di massa corporea precedenti alla gravidanza
- etnia delle pazienti
- numero di gravidanze e parità
- abitudini voluttuarie
- terapia medica in corso
- anamnesi (malattie croniche come ipertensione cronica, diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ipotiroidismo, anemia cronica, diabete gestazionale).
- storia familiare di preeclampsia
- il tipo di concepimento (se spontaneo, con fecondazione in vitro o con l'uso di farmaci stimolanti l'ovulazione)
- corionicità
- somministrazione di aspirina durante la gravidanza e dosaggio

- l'età gestazionale di inizio della somministrazione di aspirina e la compliance della paziente
- sviluppo di preeclampsia, eclampsia, disturbi ipertensivi
- aborto al di sotto delle 20 settimane di gestazione o morte fetale in utero al di sopra delle 20 settimane di gestazione
- l'anno del parto
- settimane gestazionali al momento del parto
- modalità di parto (spontaneo, operativo, spontaneo per il primo gemello e cesareo per il secondo gemello, cesareo programmato per entrambi, cesareo durante il travaglio, cesareo non programmato al di fuori del periodo del travaglio).
- quantità di sangue perso
- morte neonatale
- età piccola per la gestazione (SGA) alla nascita (peso alla nascita <10° percentile secondo le tabelle di crescita della Fetal Medicine Foundation)
- comparsa di emorragie ostetriche o non ostetriche durante la gravidanza (emorragia muco-cutanea, orale, ano-rettale o vaginale)
- presenza di trombocitopenia materna (piastrine <150x10<sup>3</sup>/μL) o gastrite
- la settimana gestazionale dell'ultimo esame ecografico e il peso stimato dei gemelli in questo peso stimato dei gemelli in questa occasione.

Per quanto riguarda le patologie materne, sono considerate solo quelle che potevano influenzare lo sviluppo della preeclampsia e dell'eclampsia. Altre condizioni preesistenti non sono state considerate perché irrilevanti. La popolazione ha una varianza limitata e i dati raccolti erano necessari anche per standardizzare completamente il campione. I dati incompleti sono stati motivo di esclusione dallo studio. In questo modo è stato possibile correggere eventuali bias di memoria dovuti a informazioni anamnestiche incomplete.



## 2.2. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>, versione 3.4.3). Le variabili continue sono state riassunte come media  $\pm$  deviazione standard (SD), a meno che non sia stato indicato diversamente, mentre le variabili categoriche sono state espresse come numeri (frequenza). Il pacchetto "ggmice" è stato utilizzato per valutare il numero e l'andamento dei dati mancanti. Il pacchetto "mice" è stato utilizzato per eseguire imputazioni multiple per i valori mancanti mediante alberi di classificazione e regressione. In seguito, è stato utilizzato il pacchetto R "twang" per affrontare la sfida di bilanciare i tre gruppi di trattamento del nostro studio e stimare l'effetto medio del trattamento (ATE). In seguito, è stata utilizzata una combinazione di tecniche di abbinamento e di ponderazione per raggiungere l'equilibrio, assicurando che le potenziali variabili di disturbo, come l'età materna, BMI, la razza, la parità, storia di preeclampsia, ipertensione cronica, diabete mellito, trombofilia, concepimento spontaneo e tipo di gravidanza gemellare fossero ben controllate. Questo processo di bilanciamento meticoloso migliora la credibilità dei risultati del nostro studio, in quanto si isolano i vari effetti degli interventi e si riduce l'influenza delle covariate. Con il metodo ATE e "twang", si è cercato di fornire stime imparziali degli effetti e di facilitare una comprensione completa delle conseguenze degli interventi nell'ambito di questo complesso disegno di studio multigruppo. Una differenza assoluta standardizzata (ASD) di <10%-15% è stata considerata a sostegno dell'ipotesi di equilibrio tra i gruppi perché non è influenzata dalla dimensione del campione, a differenza dei valori di p, e può essere utilizzata per confrontare l'equilibrio relativo di variabili misurate in unità diverse. Poi, un modello Cox a rischi proporzionali è stato stimato sui dati grezzi, utilizzando i pacchetti "survival" e "survey" per calcolare l'hazard ratio (HR) grezzo e aggiustato di ciascun esito. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier sono state costruite per illustrare i risultati. Il livello di significatività statistica ( $\alpha$ ) è stato considerato per valori di  $p < 0.05$ .

## 2.3. RISULTATI

Sono state raccolte 990, 370 e 812 gravidanze gemellari presso l'Ospedale Universitario Brugmann, l'Ospedale Universitario di Padova e il Policlinico Agostino Gemelli rispettivamente. Dopo aver applicato i criteri di esclusione, 1907 pazienti (87,80%) sono risultate idonee per l'analisi finale. Questo gruppo è stato poi suddiviso in tre diversi sottogruppi in base alla dose di aspirina: 1423 pazienti (74,62%), non hanno ricevuto alcun trattamento con aspirina, 212 (11,12%) hanno ricevuto 80-100 mg e 272 (14,26%) hanno ricevuto 160 mg. I principali dati mancanti erano quelli relativi alla modalità di parto, fumo, anamnesi familiare di pre-eclampsia e BMI pre-gravidanza. Le caratteristiche di base non erano statisticamente comparabili tra i 3 gruppi dello studio. Come mostrato dalla differenza assoluta standardizzata prima e dopo l'abbinamento del punteggio di propensione con l'effetto medio del trattamento (ATE), i gruppi appaiati sono statisticamente equivalenti per quanto riguarda le variabili specifiche. Eventuali differenze osservate tra i gruppi sono probabilmente dovute al caso piuttosto che a fattori confondenti. La maggior parte dei pazienti senza aspirina o con aspirina di 160 mg aveva un'età compresa tra 25 e 34,9 anni, mentre i pazienti che hanno assunto aspirina di 80-100 mg avevano un'età superiore ai 35 anni nel 72. In tutti e tre i gruppi, BMI pregravidico più rappresentato era <25 kg/m<sup>2</sup>,

tuttavia, le pazienti che hanno assunto aspirina di 160 mg avevano una percentuale maggiore di BMI>30 kg/m<sup>2</sup>. Le pazienti con aspirina di 80-100 mg erano per lo più nullipare (70,3%). Inoltre, 1092 pazienti (76,7%) hanno avuto un concepimento spontaneo nel gruppo senza aspirina, 75 pazienti (35,4%) nel gruppo con 80-100 mg e 232 pazienti (85,3%) nel gruppo con 160 mg, (p<0,001). Disturbi della tiroide, ipertensione cronica e trombofilia erano più frequenti nel gruppo con aspirina 80-100 mg (p<0,001). Dopo aver abbinato i 3 gruppi con il punteggio di propensione, abbiamo riscontrato che lo squilibrio tra questi possibili confondenti è diminuito significativamente e l'ASD della maggior parte di queste variabili è sceso sotto il 10-15%.

### **ESITI PRIMARI**

Prima dell'abbinamento, la somministrazione di aspirina a basso dosaggio è stata associata ad un aumento del rischio di preeclampsia, e HDP (HR grezzo: 2,24, intervallo di confidenza del 95% [95%CI]: 1,39-3,61, p<0,001, e HR grezzo: 3,14, 95%CI: 2,28-4,34, p<0,001, rispettivamente). Allo stesso modo, la somministrazione di una dose più alta non ha mostrato alcun miglioramento di entrambi gli esiti. Questo potrebbe essere spiegato dallo squilibrio tra i 3 gruppi, in quanto, come mostrato nella tabella 1, le pazienti dei gruppi aspirina erano a rischio più elevato di preeclampsia e di HDP. Tuttavia, dopo il bilanciamento per variabili confondenti, la somministrazione di aspirina 160 mg ha diminuito l'HR per la preeclampsia a 0,63 e per l'HDP a 0,56, mentre la somministrazione di aspirina 80- 100 mg non è riuscita a ridurre entrambi gli HR al di sotto del valore di 0,5.

### **ESITI SECONDARI**

Le complicanze materne e fetali, come emorragia ostetrica, emorragia non ostetrica, trombocitopenia, aborto, IUFD e morte neonatale, non sono aumentati dopo la somministrazione di aspirina ad alte dosi. Inoltre, l'aspirina 80-100 mg è risultato avere un HR di 3,64 (1,03-12,92; p=0,045), mentre l'aspirina 160 mg non era statisticamente significativa (p=0,298) per la gastrite.

### **3. DISCUSSIONE**

#### **3.1 COMMENTO**

In questo studio è stata effettuata un'analisi multivariata dove sono stati analizzati e comparati tre diversi gruppi, le pazienti che assumevano una dose giornaliera di 160mg, quelle che assumevano 100mg e le pazienti senza la profilassi. Comparando i risultati terapeutici ottenuti in questi gruppi, lo studio ha dimostrato la superiorità della profilassi con la dose giornaliera alta di cardioaspirina, di 160mg, per la prevenzione dei disordini ipertensivi nelle gravidanze gemellari, compresa la preeclampsia, rispetto alla dose bassa di 100/80 mg. D'altra parte, il dosaggio alto non è stato associato al rischio aumentato di sanguinamento, trombocitopenia, emorragie post-partum o gastrite. Inoltre, il dosaggio più basso di cardioaspirina (80/100mg), non ha mostrato nessuna efficacia per quanto riguarda la prevenzione dell'ipertensione nelle donne gravide, contrariamente al dosaggio più alto. La maggioranza delle pazienti ha iniziato la profilassi tra la dodicesima e la tredicesima settimana di gestazione, epoca in cui l'invasione del trofoblasto non è ancora completa e le modificazioni indotte dal farmaco possono avvenire. Tutto questo è allineato con le linee guida scritte basandosi sui risultati ottenuti dalle meta-analisi, che hanno analizzato le gravidanze singole e che suggeriscono una profilassi precoce, preferibilmente prima della 16 a settimana gestazionale.[92]

Di conseguenza questo studio incoraggia l'utilizzo clinico di cardioaspirina di 160mg/die anche nelle gravidanze gemellari, in quanto ha confermato l'efficacia terapeutica superiore di dosaggio più alto, senza aumentare il rischio d'insorgenza degli effetti avversi tipici del farmaco.

I risultati dello studio confermano nuovamente quelli ottenuti dagli altri studi di grandi dimensioni, come l'Aspre, che a sua volta ha evidenziato la superiorità della cardioaspirina ad alto dosaggio, ma svolgendo lo studio solo sulle gravidanze singole.

Nel contesto della mancata ricerca dei dosaggi di cardioaspirina a scopo preventivo nelle gravidanze gemellari, questo studio essendo di dimensioni ampie e con risultati chiari, incoraggia ulteriori ricerche nella stessa direzione, che potrebbero aiutare il miglioramento della prevenzione, di grande importanza, in quanto, la sua assenza si associa all'aumentato rischio di insorgenza della preeclampsia, che porta con se incremento della mortalità, morbilità materno-fetali e tutte le altre complicazioni personali e sanitarie che ne possono derivare.

### **3.2. PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DELLO STUDIO**

Questo studio ha molteplici punti di forza. Soprattutto perché, la dimensione del campione è ampia. In secondo luogo, il bilanciamento di tre gruppi offre un vantaggio significativo nel migliorare la precisione. Questo metodo è eccellente nell'affrontare le difficoltà intrinseche dei confronti multigruppo, assicurando che gli effetti del trattamento siano calcolati in modo affidabile e minimizzando i bias. La tecnica statistica utilizzata favorisce lo sviluppo di coorti ben bilanciate con covariate simili in tutti i bracci di trattamento, generando punteggi di propensione per ogni gruppo e impiegando procedure avanzate di abbinamento o ponderazione. Isolando gli effetti reali dei trattamenti e riducendo l'influenza delle variabili di disturbo, questo equilibrio promuove una robusta inferenza causale, di conseguenza conclusioni più affidabili sull'efficacia comparativa delle diverse terapie.

Tuttavia, lo studio presenta gli stessi limiti che hanno gli studi retrospettivi osservazionali. Inoltre, non sono stati studiati gli esiti a lungo termine dei tre gruppi, ma la sicurezza dell'aspirina durante la gravidanza è stata ben studiata in precedenza nei casi di gravidanza singola.

### **3.3. CONCLUSIONE**

I risultati di questo studio evidenziano efficacia dell'alto dosaggio di cardioaspirina di 160 mg/die nella prevenzione dei disturbi ipertensivi della gravidanza (HDP), compresa la preeclampsia, nelle donne con gravidanze gemellari, senza associare nessun aumento del rischio per l'insorgenza degli effetti avversi tipici del farmaco. D'altra parte, questo studio afferma che la prevenzione con il dosaggio inferiore di cardioaspirina non riduce significativamente il rischio d'insorgenza della preeclampsia e HDP. Aggiungendo a tutto ciò le ultime linee guida dell'AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia), che suggeriscono che le gravidanze gemellari indipendentemente dalla corialità devono essere considerate come fattore di rischio maggiore, e quindi la profilassi dovrebbe essere cominciata precocemente, alla 12° settimana di gestazione, si può dedurre che una prevenzione migliore dovrebbe essere ad alto dosaggio e deve iniziare precocemente.

## BIBLIOGRAFIA

### 1. Pre-eclampsia

Evdokia Dimitriadis 1,2, Daniel L. Rolnik 3,4, Wei Zhou1,2, Guadalupe Estrada-Gutierrez5, Kaori Koga 6,7, Rossana P. V. Francisco8, Clare Whitehead1,9, Jon Hyett10, Fabricio da Silva Costa11, Kypros Nicolaides12,13 & Ellen Menkhorst 1,

2. Epidemiology and prognostic factors for successful expectant management of early-onset severe features preeclampsia: A retrospective multicenter cohort study  
Author links open overlay panel  
Sathida Chantanavilai <sup>a b</sup>, Kiattisak Kongwattanakul <sup>a</sup>, Ratana Komwilaisak <sup>a</sup>, Piyamas Saksir iwuttho <sup>a</sup>, Sukanya Chaiyarach <sup>a</sup>, Chatuporn Duangkam <sup>a</sup>, Suppasiri Hayakungchat <sup>b</sup>, Kaewjai The psuthammarat

### 3. First trimester preeclampsia screening and prediction

Piya Chaemsaitong, MD, PhD; Daljit Singh Sahota, PhD; Liona C. Poon, MBBS

### 4. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis

BMJ 2013; 347 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6564> (Published 07 November 2013)

5. Elawad, T. et al. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: comparison with the evidence. BJOG <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17320> (2022).

6. Associations of Personal and Family Preeclampsia History With the Risk of Early-, Intermediate- and Late-Onset Preeclampsia Heather A. Boyd\*, Hassaan Tahir, Jan Wohlfahrt,

7. Chesley, L. C. & Cooper, D. W. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. BJOG 93, 898–908 (1986).

8. Fong, F. M. et al. Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. Am. J. Epidemiol. (2014).

9. Steinthorsdottir, V. et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. Nat. Commun. 11, 5976–5976

10. Dotters-Katz, S. K. et al. Trisomy 13 and the risk of gestational hypertensive disorders: a population-based study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 31, 1951–1955 (2018).

**11. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia**

Harald Zeisler<sup>1</sup>, Elisa Llurba, Frederic Chantraine, Manu Vatish, Anne Cathrine Staff, Maria Sennström, Matts Olovsson, Shaun P Brennecke, Holger Stepan, Deirdre Allegranza, Peter Dilba, Maria Schoedl, Martin Hund, Stefan Verlohren

12. Bianco, A. et al. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet. Gynecol.* 87, 917–922 (1996).

13. Robillard, P.-Y. et al. The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786516> (2020).

**14 Maternal race and pre-eclampsia: Cohort study and systematic review with meta-analysis**

Anastasija Arechvo, Diana Voicu, María M. Gil, Argyro Syngelaki, Ranjit Akolekar, Kypros Nicolaides

15. The relationship between body mass index and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis

Morteza Motedayen, M.D.,<sup>1</sup> Mohammad Rafiej, Ph.D.,<sup>2</sup> Mostafa Rezaei Tavirani, Ph.D.,<sup>3</sup> Kourosh Sayehmiri, Ph.D.,<sup>4</sup> and Majid Dousti, Ph.D.<sup>4</sup>

16. Davenport, M. H. et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 52, 1367 (2018).

17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy.

**18. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy**

Alan T. Tita, M.D., Ph.D., Jeff M. Szychowski, Ph.D., Kim Boggess, M.D., Lorraine Dugoff, M.D., Baha Sibai, M.D., Kirsten Lawrence, M.D., Brenna L. Hughes, M.D., Joseph Bell, M.D., Kjersti Aagaard, M.D., Ph.D., Rodney K. Edwards, M.D., Kelly Gibson, M.D., David M. Haas, M.D.,

19. Garner, P. R., D'Alton, M. E., Dudley, D. K., Huard, P. & Hardie, M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*

20. Yang, Y. & Wu, N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front. Cardiovasc. Med.* 9, 831297 (2022)

- 21.** Al Khalaf, S. et al. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 226, 656–670.e32 (2022).
- 22.** Sletnes, K. E., Wisløff, F., Moe, N. & Dale, P. O. Antiphospholipid antibodies in preeclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet*
- 23.** Prevalence and clinical usefulness of antiphospholipid and anticofactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets  
R Ferrer-Oliveras<sup>1</sup>, E Llurba, L Cabero-Roura, J Alijotas-Reig
- 24.** Kim MY et al. Complement activation predicts adverse pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 77, 549–555 (2018). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 25.** Toloza, F. J. K. et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10, 243–252 (2022).
- 26.** Effect of Hyperthyroidism Control During Pregnancy on Maternal and Fetal Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis  
Jose Mario Alves Junior<sup>1</sup>, Wanderley Marques Bernardo<sup>2,3</sup>, Laura Sterian Ward<sup>4</sup>, Danilo Villagelin<sup>1,5</sup>
- 27.** Wei J, Qi-Jun W, Zhang T-N, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget.* 2016;7(21):30797. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 28.** Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 1998
- 29.** Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884 [[PubMed](#)]
- 30.** Bschie F, Beinder E. Temporary resolution of preeclamptic symptoms after intrauterine death of one twins. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:313–317. doi: 10.1080/10641950500281100 [[PubMed](#)]
- 31.** Grantz KL, Kawakita T, Lu Y-L, Newman R, Berghella V, Caughey A. SMFM SPECIAL STATEMENT: state of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):B2–B12. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.013 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

**32.** Villar J, Say L, Gulmezoglu M, Merialdi M, Lindheimer M, Betran A, et al. Eclampsia and preeclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In: Critchley H, Maclean A, Poston L, Walker J, editors. Preeclampsia. London: RCOG Press; 2003.

**33.** Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938–42. 10.1016/s0002-9378(00)70350-4 [[PubMed](#)]

**34.** Goswami D TD, Magee LA, Fuchisawa A, Redman CW, Sargent IL, von Dadelszen P. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction.

**35.** Narang, K. & Szymanski, L. M. Multiple gestations and hypertensive disorders of pregnancy: what do we know? *Curr. Hypertens. Rep.* 23, 1 (2020).

**36.** Duckitt, K. & Harrington, D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 330, 565 (2005).

**37.** Phipps, E., Prasanna, D., Brima, W. & Jim, B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 1102–1113 (2016).

**38. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches**

Zaher Armaly<sup>1</sup>, Jimmy E Jadaon<sup>2,3</sup>, Adel Jabbour<sup>3</sup>, Zaid A Abassi<sup>4,5</sup>

**39. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology**

A. C. Palei, F. T. Spradley, J. P. Warrington, E. M. George, J. P. Granger

**40.** Lunghi, L., Ferretti, M., Medici, S., Biondi, C. & Vesce, F. Control of human trophoblast function. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 5, 6 (2007).

**41.** Pijnenborg, R., Dixon, G., Robertson, W. B. & Brosens, I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1, 3–19 (1980)

**42.** Lash, G. E. et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum. Reprod.* 26, 2289–2293 (2011).

**43.** Farina, A. et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat. Diagn.* 28, 956–961



(2008).

**44.** Rabaglino, M. B. & Conrad, K. P. Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration. *FASEB J.* 33, 11682–11696 (2019).

**45.** Denny KJ, Woodruff TM, Taylor SM & Callaway LK Complement in Pregnancy: A Delicate Balance. *American Journal of Reproductive Immunology* vol. 69 3–11 (2013).

**46.** Burwick RM & Feinberg BB Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020) doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.038.

**47.** Steinborn A et al. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T cell (T reg) pool with distinct subsets of T regs. *Clin. Exp. Immunol* 167, 84–98 (2012)

**48.** Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy.

Ai-ris Y. COLLIER, MD,<sup>1,2,3</sup> Laura A. SMITH, MD,<sup>1,2</sup> and S. Ananth KARUMANCHI, MD<sup>1,4,5</sup>

**49.** Murthi, P., Pinar, A. A., Dimitriadis, E. & Samuel, C. S. Inflammasomes-a molecular link for altered immunoregulation and inflammation mediated vascular dysfunction in preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms21041406> (2020).

**50.** PrabhuDas M et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges vol. 16 328–334 (Nature Publishing Group, 2015). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

**51.** PrabhuDas M et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges vol. 16 328–334 (Nature Publishing Group, 2015). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

**52.** Denny KJ, Woodruff TM, Taylor SM & Callaway LK Complement in Pregnancy: A Delicate Balance. *American Journal of Reproductive Immunology* vol. 69 3–11 (2013)

**53. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches**

Zaher Armaly<sup>1</sup>, Jimmy E Jadaon<sup>2,3</sup>, Adel Jabbour<sup>3</sup>, Zaid A Abassi<sup>4,5</sup>

**54.** Hu, M., Li, J., Baker, P. N. & Tong, C. Revisiting preeclampsia: a metabolic disorder of the placenta. *FEBS J.* 289, 336–354 (2022).

**55. Renal function in normal and disordered pregnancy**

Hussein, Wael; Lafayette, Richard A.

**56.** Garovic, V. D. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196, 320.e1–320.e7 (2007).

**57.** Magee, L. A., Nicolaides, K. H. & von Dadelszen, P. Preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 386,1817–1832 (2022).

**58.** Mikolasevic, I. et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med. Sci. Monit.* 24, 4080–4090 .

**59.** Adorno, M., Maher-Griffiths, C. & Grush Abadie, H. R. HELLP syndrome. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 34, 277–288 (2022).

**60.** Haram, K., Svendsen, E. & Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 9, 8 (2009).

**61. Vascular Dysfunction in Preeclampsia**

Megan A Opichka<sup>1</sup>, Matthew W Rappelt<sup>2</sup>, David D Gutterman<sup>1,2,3</sup>, Justin L Grobe<sup>1,2,4,5,6</sup>, Jennifer J McIntosh<sup>1,2,7</sup>

**62.** Toniolo, A.; Buccellati, C.; Pinna, C.; Gaion, R.M.; Sala, A.; Bolego, C. Cyclooxygenase-1 and prostacyclin production by endothelial cells in the presence of mild oxidative stress. *PLoS ONE* **2013**, 8, e56683.

**63.** Walsh, S.W. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane Production. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1985**, 152, 335–340.

**64.** Schrier, R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N. Engl. J. Med.* **1988**, 319, 1065–1072.

**65.** Silver, H.M.; Seebeck, M.; Carlson, R. Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am. J. Obs. Gynecol.* **1998**, 179, 87–93.

**66.** Anthony, J.; Schoeman, L.K. Fluid management in pre-eclampsia. *Obs. Med.* **2013**, 6, 100–104.

**67.** Tkachenko, O.; Shchekochikhin, D.; Schrier, R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab.* **2014**

- 68.** Yousif, D. et al. Autonomic dysfunction in preeclampsia: a systematic review. *Front. Neurol.* 10, 816 (2019).
- 69.** Miller, E. C. & Vollbracht, S. Neurology of preeclampsia and related disorders: an update in neuro-obstetrics. *Curr. Pain Headache Rep.* 25, 40 (2021).
- 70.** Cecil RL, Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine (24th Ed)*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
- 71.** I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia)30
- 72.** I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia)30
- 73.** Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. [[PubMed](#)]
- 74. Screening for Preeclampsia** US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force *JAMA.* 2017;317(16):1661-1667. doi:10.1001/jama.2
- 75.** First trimester preeclampsia screening and prediction Piya Chaemsaitong, MD, PhD Daljit Singh Sahota, PhD, Liona C. Poon, MBBS Published: July 16, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
- 76.** Wright, D., Wright, A. & Nicolaides, K. H. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 12–23.e17 (2020).
- 77.** Huhn, E. A. et al. Diagnostic accuracy of different soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor cut-off values in the assessment of preterm and term preeclampsia: a gestational age matched case-control study. *Front. Med.* 5, 325–325 (2018).
- 78.** Askie, L. M., Duley, L., Henderson-Smart, D. J. & Stewart, L. A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 369
- 79.** Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14.
- 80.** Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis.

**81.** <https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/861?locale=en>. December, 2020

**82.** Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk

for Preterm Preeclampsia

Daniel L. Rolnik, M.D., David Wright, Ph.D., Liona C. Poon, M.D., Neil O’Gorman, M.D., Argyro Syngelaki, Ph.D.,

Catalina de Paco Matallana, M.D., Ranjit Akolekar, M.D., Simona Cicero, M.D., Deepa Janga, M.D.,

Mandeep Singh, M.D., Francisca S. Molina, M.D., Nicola Persico, M.D., Jacques C. Jani, M.D.,

Walter Plasencia, M.D., George Papaioannou, M.D., Kinneret Tenenbaum-Gavish, M.D., Hamutal Meiri, Ph.D., ASPRE

**83.** Kinshella, M.-L. W. et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. BJOG <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17222> (2022).

**84.** Davenport, M. H. et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis

**85.** Poole JH. Aggressive management of HELLP syndrome and eclampsia. AACN Clin Issues. 1997;8:524–38.

**86** Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: Labor

**87.** Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia

Obinnaya Odigboegwu, MD, Lu J. Pan, MD, and Piyali Chatterjee, PhD\*

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#)

**88.** Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol. 2004;103:981–91

**89.** Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Current concepts in neurology: Management of status epilepticus. N Engl J Med. 1982;306:1337–40.

**90.** Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: The state of the art. Obstet Gynecol Surv. 2004;59:838–45. [[PubMed](#)]

**91.** Mosca, L. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 123, 1243–1262 (2011).

**92.** Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14.