

Valutazione del rischio preeclamptico in donne affette da LES e con patologia ipertensiva

F. TREZZA, L. BATTISTA, G. CHIACCHIO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

RIASSUNTO: Valutazione del rischio preeclamptico in donne affette da les e con patologia ipertensiva.

F. TREZZA, L. BATTISTA, G. CHIACCHIO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

L'ipertensione arteriosa in gravidanza costituisce una patologia di grande rilievo in campo ostetrico, incidendo negativamente sul decorso clinico della gravidanza stessa. Più a rischio sono quei casi in cui l'ipertensione arteriosa insorge su patologie sistemiche preesistenti, quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Il LES in gravidanza già di per sé determina una "gravidanza a rischio", questo perché riduce la possibilità che venga portata a termine a causa di complicanze sia a carico del feto che della madre, il cui rischio maggiore è la riesacerbazione della patologia lupica. Il nostro studio, svolto su 68 gravidanze di 48 donne affette da LES, si propone di valutare la percentuale di insorgenza di ipertensione arteriosa in queste donne, di individuare eventuali fattori predittivi di preeclampsia e di valutare gli esiti fetali e neonatali di tali pazienti.

SUMMARY: Preeclamptic risk assessment in women with sle and hypertensive disease.

F. TREZZA, L. BATTISTA, G. CHIACCHIO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

High blood pressure in pregnancy is a great and important disease in the field of obstetrics because it adversely affects the clinical course of pregnancy. Those at high risk are cases in which hypertension occurs on pre-existing systemic diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE). SLE in pregnancy leads to a "high-risk pregnancy", because this reduces the chance of pregnancy being completed due to complications to both the fetus and the mother. For the mother the greatest risk is the flare of lupus disease. Our study, conducted on 68 pregnancies in 48 women with SLE, is aimed to estimate the rate of onset of hypertension in these women, to identify possible predictors of preeclampsia and to assess fetal and neonatal outcomes of such patients.

KEY WORDS: Ipertensione arteriosa - Lupus Eritematoso Sistemico - Preeclampsia. Hypertension - Systemic Lupus Erythematosus - Preeclampsia.

Introduzione

L'insorgenza o la preesistenza della patologia ipertensiva influiscono negativamente sul decorso della gravidanza. Maggiormente a rischio sono quelle gravidanze in cui la malattia ipertensiva insorge su patologie sistemiche preesistenti, che già da sole sono fattori di rischio per gravidanze fisiologiche. La nostra attenzione è rivolta a quelle gravidanze complicate da ipertensione arteriosa in donne affette da *Lupus Eritematoso Sistemico* (LES).

In gravidanza, l'ipertensione arteriosa viene definita da valori di *pressione sistolica* (PAS) ≥ 140 mmHg e di *pressione diastolica* (PAD) ≥ 90 mmHg; tale riscontro deve verificarsi in almeno 2 misurazioni effettuate a circa 4 ore di distanza l'una dall'altra.

L'*ipertensione gestazionale*, che insorge dopo la 20^a settimana di gestazione in donne precedentemente normotese, in assenza di proteinuria e di danno d'organo, si risolve entro le 12 settimane dal parto; è una condizione che complica il 4% di tutte le gravidanze e il 15% delle gravidanze gemellari. La *preeclampsia* o *gestosi gravidica* è un quadro patologico definito da valori pressori $\geq 140/90$ mmHg, associati a valori di proteinuria ≥ 300 mg/24 ore o di un rapporto proteinuria/creatinina ≥ 30 mg/mmol, diagnosticato dopo la 20^a settimana di gestazione in donne precedentemente normotese e non proteinuriche. L'instaurarsi di una proteinuria grave ≥ 500 mg/24 ore, o di insufficienza renale acuta, o di alterazioni

epatiche, neurologiche ed ematologiche, e la presenza di un ritardo di crescita fetale (IUGR), indicativi di un coinvolgimento sistemico, devono essere precocemente riconosciuti al fine di attuare un trattamento tempestivo ed evitare l'evoluzione della patologia verso una forma grave e fatale quale l'eclampsia.

L'eclampsia è caratterizzata dalla comparsa, in una gravida con precedenti segni di preeclampsia, di accessi convulsivi generalizzati epilettiformi, seguiti da perdita di coscienza, non riconducibili ad alcuna patologia neurologica. Tale condizione è associata a prognosi materna riservata e ad una prognosi fetale spesso infausta.

La preeclampsia è da considerare, quindi, tra le forme di ipertensione in gravidanza, la più frequente complicanza medica in campo ostetrico e ancora oggi la principale causa di morbosità e mortalità materna e perinatale. Di fatto, le fisiologiche modificazioni emodinamiche e ormonali finalizzate a creare una circolazione materno-fetale a bassa resistenza, nelle gravidanze complicate da ipertensione arteriosa vengono a mancare, e si sviluppa un quadro opposto, con riduzione del flusso ematico placentare e un incremento delle resistenze periferiche della circolazione materno-fetale. Tra le complicanze materne annoveriamo il distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, la coagulazione intravascolare disseminata, l'emorragia cerebrale, l'insufficienza epatica e renale; sono, invece, complicanze fetali l'iposviluppo e la morte intrauterina fetale. Infatti, la percentuale di mortalità perinatale è più alta nei feti di madri preeclampatiche.

Il *Lupus Eritematoso Sistemico* (LES) è una malattia infiammatoria cronica multisistemica, classificata nel gruppo delle connettiviti, ad eziologia ignota e patogenesi autoimmunitaria, caratterizzata da un decorso e prognosi variabili. L'incidenza è maggiore nella razza nera e asiatica rispetto alla caucasica e predilige donne in età fertile, con un rapporto F:M di 9:1. Il decorso clinico del LES varia da forme molto leggere a forme gravissime e in genere la malattia alterna periodi di benessere a ricadute. Le manifestazioni cliniche della patologia sono il risultato dell'interessamento di specifici organi. In alcuni casi la malattia può essere così grave da causare la morte, ma fortunatamente questo accade raramente. Inoltre, le nuove terapie a disposizione hanno migliorato la qualità della vita dei pazienti e ridotto grandemente il rischio di morte. L'*American Rheumatism Association* permette di fare diagnosi di LES con la presenza di 4 criteri su 11 (rash malare, rash discoide, fotosensibilità, ulcere orali, artrite, sierosite, disordini renali, disordini neurologici, disordini immunologici, disordini ematologici e presenza di autoanticorpi antinucleo).

La concomitanza di LES e gravidanza espone a gravi complicanze sia la madre che il feto; di fatto, il lupus eritematoso sistemico non interferisce con la fertilità, ma riduce la probabilità che la donna porti a termine la gra-

vidanza, in quanto aumenta l'incidenza di aborto spontaneo, morte fetale tardiva e parto pretermine.

Numerose ricerche sia sull'animale che sull'uomo hanno dimostrato che gli ormoni sessuali femminili, estrogeni e progesterone, stimolano la risposta immunitaria (e quindi anche l'autoimmunitaria), mentre gli ormoni sessuali maschili, testosterone e deidroepiandrosterone (DEHAS), la inibiscono. La gravidanza è una condizione in cui fisiologicamente avvengono delle importanti modificazioni della concentrazione nel sangue degli ormoni sessuali con aumento degli estrogeni e variazione del rapporto tra estrogeni ed androgeni. In gravidanza aumenta anche il cortisone che poi si riduce bruscamente dopo il parto. Queste variazioni che avvengono nei soggetti normali sono molto importanti perché proteggono il feto dalla risposta immunitaria della madre. Il feto, da un punto di vista immunologico, può essere considerato, per il 50% dei suoi tessuti, un trapianto. Le variazioni ormonali che si verificano in gravidanza hanno pertanto l'obiettivo di impedirne il rigetto. Purtroppo nelle pazienti affette da LES queste variazioni ormonali stimolano la produzione di autoanticorpi e possono determinare un peggioramento della malattia. Di fatto queste gravidanze sono da considerare "gravidanze a rischio" a causa delle possibili complicanze inerenti la mamma e, a seconda del momento in cui si presenta, l'embrione, il feto e il neonato. Il rischio maggiore per la madre è dato dalla riesacerbazione della patologia lupica, rischio tanto più alto quanto più la patologia è attiva al momento del concepimento. Da ciò la necessità di programmare la gravidanza in un momento di quiescenza della patologia.

Materiali e metodi

Scopo dello studio è di valutare, nell'ambito dell'esperienza clinica del nostro Dipartimento di Scienza Ostetrica e Ginecologica, Urologica e Medicina della Riproduzione, la percentuale di insorgenza di ipertensione arteriosa nelle gravide affette da *Lupus Eritematoso Sistemico*, e di individuare eventuali fattori predittivi di preeclampsia e gli esiti fetali e neonatali in tali pazienti.

Lo studio è osservazionale, analitico, longitudinale, con analisi retrospettiva estesa a 9 anni nel periodo compreso tra gennaio 2000 e giugno 2009.

Sono state incluse nello studio 68 gravidanze di 48 donne affette da LES.

I. Per valutare la percentuale di insorgenza di ipertensione arteriosa nelle gravidanze complicate da LES, abbiamo suddiviso le pazienti in 3 gruppi: gravidanze in pazienti normotese (n=49), gravidanze con ipertensione cronica non trattate farmacologicamente (n=6) e gravidanze con ipertensione arteriosa in terapia anti-ipertensiva (n=13). A queste pazienti i valori pressori veni-

vano calcolati nelle pazienti normotese alle ore 08:00 del mattino, nelle ipertese alle ore 08:00, alle 12:00 e alle 19:00. Gli esami ematochimici, effettuati in media ogni 3 giorni, erano finalizzati al controllo dell'emostasi, della funzione renale ed epatica, e in tutte veniva effettuato esame emocromocitometrico completo. L'analisi statistica è stata stabilita dal valore di probabilità ≤ 0.05 .

II. Per individuare fattori predittivi di rischio preeclamptico in donne affette da LES, abbiamo studiato l'anamnesi ostetrica, la durata e lo stato del LES al momento del concepimento. Non abbiamo suddiviso le pazienti in sottogruppi, ma abbiamo considerato per intero il campione di 68 gravidanze in 48 donne. Abbiamo valutato i parametri immunologici: positività per anticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti-fosfolipidi (APL), anticorpi anti-DNA a doppia elica, anticorpi anti-SSA e anti-SSB, anticorpi anti-cardiolipina (ACL) e *lupus anticoagulant* (LAC). Le pazienti sono state sottoposte ad esami ultrasonografici, flussimetrici e cardiocografici.

III. Infine, abbiamo preso in considerazione le eventuali complicanze nei feti o nei neonati delle nostre partorienti affette del LES. Abbiamo considerato il peso alla nascita, l'epoca del parto e il punteggio Apgar registrato a 1 e 5 minuti, e l'eventuale accesso in terapia intensiva neonatale.

Risultati

I. Dall'analisi dei dati raccolti riguardanti l'incidenza dell'ipertensione arteriosa nelle pazienti affette da LES, è risultato che l'ipertensione arteriosa ha complicato il 28% delle gravidanze. L'analisi delle variabili demografiche (età materna, epoca del parto, peso neonatale, conta piastrinica e creatininemia) ha dato risultati simili tra il gruppo delle normotese e quello delle ipertese; interessante, sebbene non ci sia stata significatività statistica, è stata la tendenza verso pesi alla nascita maggiori nel gruppo di pazienti normotese rispetto a quelle ipertese. L'incidenza della patologia ipertensiva nelle pazienti che hanno ricevuto aspirina o eparina è stata sovrapponibile; è emerso, però, che la percentuale di pazienti ipertese in terapia che hanno assunto steroidi è significativamente maggiore rispetto alla percentuale di pazienti che ha ricevuto steroidi negli altri due gruppi ($P < 0.05$). Confrontando le pazienti normotese con tutte le pazienti ipertese (trattate e non trattate farmacologicamente), la preeclampsia si instaura nel 23% delle pazienti normotese ($n=11$) e nel 32% delle pazienti ipertese ($n=6$), ($P = 0.54$). Nessuna paziente ipertesa non trattata farmacologicamente ha avuto diagnosi di preeclampsia. Confrontando le gravidanze trattate con prednisone ($n=34$) con quelle trattate con altri farmaci non steroidei ($n=34$), la percentuale di preeclampsia è risultata simile (26% e 24% rispettivamente, $P= 0.78$). Tre gravidanze hanno pre-

sentato esito fetale infausto, di queste, 2 hanno sviluppato preeclampsia nel gruppo delle normotese (alla 23^a e alla 31^a settimana di gestazione), e l'altra nel gruppo delle ipertese non trattate (nel corso della 24^a settimana di gestazione).

II. Dai dati raccolti per individuare eventuali fattori predittivi di preeclampsia in donne con LES, si è visto che delle 48 donne, l'81% aveva precedentemente avuto una gravidanza singola, 6 pazienti 2 gravidanze, 2 pazienti 3 gravidanze e 1 paziente 6 gravidanze. Solo in 4 di loro la diagnosi di LES è stata fatta durante il ricovero, le altre 44 avevano una pregressa diagnosi di LES all'ingresso. 32 gravidanze si presentavano con storia di aborti spontanei, nella maggior parte nel primo trimestre; solo 5 perdite fetali si sono avute in epoca più avanzata (2 nel secondo e 3 nel terzo trimestre). Delle 29 pazienti con positività agli APL, 10 sono rientrate nella Sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Quattro gravidanze sono state complicate da iniziale piastrinopenia materna ($< 100.000/mL$), in donne che hanno poi sviluppato preeclampsia. Questo è stato il solo fattore predittivo di aumentato rischio di sviluppo di preeclampsia. Nessun altro sembra essere associato significativamente ad un maggior rischio preeclamptico.

III. Abbiamo notato che più della metà delle nascite è avvenuta prematuramente (prima della 37^a settimana di gestazione), la maggior parte tra la 32^a e la 37^a settimana, dovuta in numero maggiore alla rottura prematura delle membrane (PROM); in 5 casi di parto pretermine si è riscontrata la presenza di un ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e in 1 caso oligoidramnios. Tredici neonati presentavano un punteggio Apgar a 1 minuto < 7 , e 3 neonati avevano un Apgar a 5 minuti < 7 ; l'accesso in terapia intensiva neonatale è stato reso necessario per 31 neonati. I fattori associati con parto pretermine sono stati: l'uso di prednisone nel periodo del concepimento, l'uso di farmaci anti-ipertensivi, e una severa riesacerbazione durante la gravidanza. Come già detto, la maggior parte dei parti pretermine spontanei è stata causata dalla PROM in pazienti in terapia con prednisone, il che suggerisce una possibile correlazione.

Conclusioni

Il LES è una malattia sistemica con manifestazioni polidistrettuali molto variabili per entità delle lesioni e progressione delle stesse. In particolare, la severità del coinvolgimento renale è un indicatore abbastanza attendibile della gravità della malattia e dell'ipertensione arteriosa, frequentemente associata al LES, riflette e contribuisce allo stesso tempo alla progressiva disfunzione renale. Abbiamo cercato di determinare il ruolo del LES sulla malattia ipertensiva in gravidanza nell'ambito della nostra casistica ostetrica. Abbiamo dimostrato una incidenza di pree-

clampsia nelle gravidanze complicate da LES del 23% nel gruppo delle normotese e del 32% in quello delle ipertese. Bisogna però ammettere che la distinzione tra preeclampsia e nefrite lupica è molte volte ambigua; infatti i sintomi sono molto simili, e nella seconda metà della gravidanza, la comparsa di edemi, proteinuria e ipertensione arteriosa rende difficile la diagnosi differenziale.

Per quanto riguarda la ricerca di fattori predittivi per preeclampsia, nessuno dei parametri da noi considerati (età materna, anamnesi ostetrica, positività agli autoanticorpi anti-SSA e anti-SSB, anti-ACL/APL/LAC, anti-DNA a doppia elica, malattia attiva e piastrinopenia) sembra essere significativamente associato a un maggior rischio di preeclampsia. La piastrinopenia presente all'inizio di 4 gravidanze che hanno avuto una evoluzione verso la preeclampsia può essere una associazione, ma necessità di ulteriori studi per essere confermata.

Nell'ambito del LES, esiste un accordo di fondo nel ritenere che la patologia influenzi l'outcome fetale. Difatti, nel nostro studio si è visto che la frequenza di parti pretermine nelle gravidanze complicate da LES è significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (56% vs 12%); tuttavia, grazie allo sviluppo della Terapia Intensiva Neonatale, si può affermare che parti avvenuti dopo la 34^a settimana di gestazione abbiano una prognosi discreta, mentre restano a rischio i neonati al di sotto di tale epoca.

Possiamo, però, affermare che nonostante il LES comporti una maggiore predisposizione allo sviluppo di preeclampsia, un attento e continuo monitoraggio delle pazienti possa scongiurare ulteriori complicanze, sia materne che fetali; in tale ottica assume un ruolo cruciale un approccio multidisciplinare tra reumatologi o immunologi, ostetrici e neonatologi.

Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin n° 33, January 2002: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologist. Vol. 99, n°1 January 2002.
2. ADAMS EM, MAC GILLIVRAY I., *Long term effect of preeclampsia on blood pressure.* Lancet 1961; 2: 1373-1375.
3. BOTTINO S. et al.: *Atti del Congresso Regionale AOGO Lombardia*; Lodi 1997; 31-38.
4. DAVEY DA, MAC GILLIVRAY I.. *The Classification and Definition of Hypertensive Disorders of Pregnancy.* Am. J. Obstet Gynecol. 1998, 158, 892-898.
5. FERRER RL et. al.: *Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review.* Obstet. Gynecol. 2000; 96 (5 pt su 2): 849-860.
6. GALLI M. et al.: *Antiphospholipid antibodies: predictive value of laboratory test.* Thromb Hemost 78:75, 1997.
7. JOHNSON MJ. *Obstetric complications and Rheumatic disease.* Rheum. Dis. Clin. North Am. 23, 169, 1997.
8. JONES DC AND HAYSLETT JP. *Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency.* N Engl J. Med 335 (1996), pp 226-232.
9. KHAMASHTA MA et al. *Systemic Lupus Erythematosus of flares during pregnancy.* Rheum. Dis. Clin. North Am. 23, 15, 1997.
10. KISS E, BHATTOA HP, BETTEMBUK P, et al. *Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus.* Eur J Obst Gynecol Reprod Biol 2002; 101(2): 129-34.
11. MASCOLA MA, REPKE T., *Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy.* Rheum. Dis. Clin. North Am. 23, 1997, pp.119-132.
12. MONTEMAGNO U., DE PLACIDO G., COLACUCRI N. *Malattie autoimmuni in gravidanza. Trombocitopenia.* In Candiani, Danesino, Gastaldi: *La Clinica Ostetrica e Ginecologica.* Massen, Milano 1996.
13. PETRI M. *Systemic lupus erythematosus and pregnancy.* Rheum Dis Clin North America 1994; 20:87117.
14. RCOG *Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia.* Br J. Obstet. Gynecol. 1996; 103: 4-15.
15. TANDON A, IBANEZ D, GLADMAN DD, et al. *The effect of pregnancy on lupus nephritis.* Arthr and Rheum 2004; 50(12): 3941-6.