

IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI NELLA PREVENZIONE DELLA PRE-ECLAMPSIA SEVERA

G. Romano¹, E. Gremese², a nome del Gruppo di Studio SIN "Rene e Gravidanza"

¹ Unità di Nefrologia, Cattedra di Reumatologia, DPMSC, Università degli Studi, Udine

² Cattedra di Reumatologia UCSC, Roma

Antiphospholipid syndrome and preeclampsia

Preeclampsia is defined as gestational hypertension plus proteinuria (≥ 300 mg/day). It is a common disorder during pregnancy, accounting for about 20% of fetal mortality occurring after the 20th week of gestation. Preeclampsia is considered severe when it involves severe gestational hypertension and/or proteinuria ≥ 5 g/day, or when it is associated with pulmonary edema, oliguria, thrombocytopenia, elevation of liver enzymes, or involvement of the central nervous system. Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is at present considered one of the predisposing conditions for the occurrence of severe preeclampsia. This review provides an update of the best available treatments to prevent the evolution of APS towards severe preeclampsia. The proposed pharmacological approach, based on the use of low-dose salicylate alone or combined with low-molecular-weight heparin, is titrated against different subsets of clinical and laboratory data. Thorough treatment and close surveillance of patients suffering from APS during pregnancy requires the expertise of a joint team consisting of gynecologists, neonatal doctors, nephrologists, anesthesiologists, and rheumatologists. (G Ital Nefrol 2007; 24: 195-201)

KEY WORDS:

Antiphospholipids antibodies, Pre-Eclampsia, Pregnancy, Treatment

PAROLE CHIAVE:

Anticorpi antifosfolipidi, Pre-Eclampsia, Gravidanza, Terapia

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giulio Romano
Cattedra di Reumatologia
Università degli Studi
P.le Santa Maria della Misericordia, 1
33100 Udine
e-mail: giulio.romano@uniud.it

INTRODUZIONE

La pre-Eclampsia (pre-E) rappresenta una complicanza della gravidanza caratterizzata dalla coesistenza dell'ipertensione gestazionale con una proteinuria maggiore di 300 mg/die. È una patologia sistemica che ha la sua chiave d'interpretazione patogenetica nella disfunzione endoteliale. Vi è, infatti, una crescente evidenza che essa sia secondaria ad uno sbilanciamento fra fattori che promuovono l'angiogenesi quali il *Vascular Endothelial Growth Factor* ed il *Placental Growth Factor* da un lato e fattori che la inibiscono come la *soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1* (*soluble FLT-1*) dall'altro (1): quest'ultimo lega nel circolo materno sia VEGF che PGF e ne inibisce l'azione angiogenica (2). La frequenza di pre-E varia (a seconda dei criteri classificativi adoperati e delle aree geografiche analizzate) dal 2 al 7% delle gravidanze di pazienti nullipare sane (3, 4): il tasso aumenta nelle gravidanze gemellari (14%) (5) e nelle pazienti con insorgenza di pre-E nelle gravidanze precedenti (18%) (6). Pre-E viene considerata "severa" quando si abbia una ipertensione gestazionale severa (pressione sistolica di almeno 160 mmHg e/o diastolica di almeno 110

mmHg in due occasioni con misurazioni distanziate di almeno 6 ore) (7) e/o proteinuria ≥ 5 g/die o edema polmonare, o oliguria, o trombocitopenia, o alterati enzimi epatici con dolore persistente epigastrico o localizzato al quadrante superiore destro dell'addome, o sintomi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (8): la sua frequenza viene stimata nell'ordine all'incirca dell'1% dei casi (9). Pre-E è responsabile di circa il 20% delle morti fetali che si verificano dopo la 20ª settimana di gestazione: tale mortalità aumenta con l'età della madre, è circa tre volte più alta nelle pazienti di razza nera, ed è maggiore in quelle donne che non hanno ricevuto alcuna terapia mirata nel corso della gestazione (10).

Fra le possibili cause scatenanti di una pre-E severa, prima della 34ª settimana di gestazione, vi è la *Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi* (11).

Per *Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi* (APS) si intende l'associazione di eventi trombotici e/o di eventi ostetrici avversi con la presenza nel siero del paziente di Anticorpi antifosfolipidi (AFL). I criteri universalmente accettati nella diagnosi di tale sindrome sono quelli stabiliti nella *Consensus Conference* di Sapporo pubblicati nel '99 sulla rivista "*Arthritis and*

Rheumatism" (11) e successivi aggiornamenti. Tali criteri sono stati, infatti, in seguito modificati per quanto attiene la parte laboratoristica (12). Si vanno accumulando evidenze per attribuire un ruolo patogenetico indipendente anche agli anticorpi Anti-Beta-2-glicoproteina 1 (13) che ancora non sono formalmente inseriti fra i criteri diagnostici (Tab. I). Attualmente si ritiene che per porre diagnosi di APS sia necessaria la coesistenza di almeno un criterio laboratoristico con un criterio clinico. Sono state descritte due forme di APS: una "Primitiva" in quanto si verifica in assenza di una sottostante patologia sistemica (14) e l'altra "Secondaria" a malattia autoimmune e particolarmente a Lupus Eritematoso Sistemico (15). L'interesse del Nefrologo per la Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi è sia di ordine pratico (coinvolgimento nell'approccio terapeutico) che speculativo. Da un lato, infatti, fra i criteri diagnostici di ordine clinico è inclusa l'insorgenza di una severa pre-E e/o Eclampsia (E) prima della o alla 34^a settimana di gestazione, dall'altro APS rappresenta una delle poche condizioni in cui sia possibile stabilire un probabile nesso di causa-effetto con la problematica pre-eclamptica.

Questa associazione non stupisce se si considera il ruolo che da sempre è stato attribuito alla trombofilia nella patogenesi della pre-E e che è stato dimostrato che gli AFL (tra i vari meccanismi invocati per il loro effetto procoagulante) sono responsabili di un meccanismo già precedentemente invocato nella genesi della pre-E (16): un alterato bilanciamento fra prostaciclina e trombassano (17). Più recentemente è stato inoltre dimostrato non solo che *soluble* FLT-1 è stimolato dall'ipossia (18) (e ciò verosimilmente fornisce un razionale a quegli studi (19) che correlano il rischio di sviluppo di pre-E con un calo del flusso uterino dimostrabile con tecnica eco-doppler nelle pazienti affette da APS), ma anche che la sua espressione è aumentata *in vivo* nei monociti di pazienti affette da APS (20). Quest'ultimo riscontro contribuisce a fornire una interpretazione circa il ruolo patogenetico svolto dagli AFL nello sviluppo di pre-E.

Al momento non è possibile formulare delle Linee Guida sul trattamento della Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi nella Prevenzione della pre-E Severa sulla base di evidenze incontrovertibili, ma possono essere fornite delle raccomandazioni sulla scorta di quanto convenuto a seguito dell'analisi delle risposte ad un articolato questionario inviato a tutti i membri dell'*International Advisory Board* del 10° Congresso Internazionale sugli Anticorpi antifosfolipidi. Le opinioni di 16 esperti, o gruppi di esperti (ostetrici, reumatologi, immunologi, internisti), sono state confrontate e riassunte dando luogo alle raccomandazioni che seguono (21).

Innanzitutto si suggerisce una valutazione prima

del concepimento e si sottolinea che l'ospedale di riferimento di una paziente gravida con APS dovrebbe essere dotato di una unità di terapia intensiva neonatale (possibile il ricorso a parto pre-termine).

La valutazione preliminare deve classificare l'APS in primitiva o secondaria (a LES o ad altre malattie autoimmuni): in quest'ultimo caso vanno considerati tutti gli altri aspetti della malattia primitiva di base. La storia clinica di queste pazienti può avere variegate sfumature che vanno aldilà della presenza singola o in combinazione di aborti spontanei e trombosi. Vi possono essere pazienti con positività agli Anticorpi antifosfolipidi (AFL) senza segni clinici di APS o con infertilità primaria. Di conseguenza queste pazienti vanno classificate prima del concepimento, per garantire un trattamento differenziano nei vari *subsets* (tutti ovviamente caratterizzati da positività per gli AFL).

TEST DI VERIFICA

1) In corso di Gravidanza la proteinuria delle 24 ore è considerata patologica se maggiore di:

- 120 mg
- 300 mg
- 1500 mg
- 3000 mg
- 5000 mg.

2) La probabilità che si sviluppi una pre-E è:

- Maggiore nelle Nullipare
- Maggiore nelle multipare con storia di pre-E nelle gravidanze precedenti
- Maggiore nelle gravidanze gemellari e pluri-gemellari
- Maggiore nelle pazienti che in epoca pre-gravidica erano soggette ad infezioni recidivanti delle vie urinarie
- Indipendente dalle condizioni di cui ai punti a, b, c e d).

3) La mortalità in gravidanza:

- È dovuto per il 20% di tutte le gravidanze alla pre-E
- È per il 20% dovuto alla pre-E solo nelle gravidanze che abbiano superato la 20^a settimana di gestazione
- Nelle gestanti pre-eclamptiche si riduce con l'aumentare dell'età
- È minore nelle gestanti pre-eclamptiche di razza bianca
- Nelle gestanti pre-eclamptiche è indipendente dal tipo di terapia praticata.

4) I criteri diagnostici da soddisfare per porre diagnosi di Sindrome da Anticorpi antifosfolipidi sono:

- a. Almeno due episodi di trombosi arteriosa o venosa (ivi compresi quelli secondari a vasculite) + Anticorpi Anti Cardiolipina IgG e/o IgM presenti nel sangue a titolo medio o alto in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni non minore di 6 settimane
- b. Almeno un episodio di trombosi arteriosa o venosa (ivi compreso se secondario a trombosi venosa superficiale) + *Lupus Anticoagulant* presente nel sangue in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni di 6 mesi
- c. Una o più morti inspiegate di feti morfologicamente normali prima della 10^a settimana di gestazione + Anticorpi Anti Cardiolipina IgG e/o IgM presenti nel sangue a titolo medio o alto in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni di 8 settimane
- d. Tre o più aborti consecutivi, spontanei e inspiegati prima della 10^a settimana di gestazione avendo escluso anomalie ormonali e anatomiche materne ed anomalie cromosomiche sia materne che paterne + Anticorpi Anti Cardiolipina IgG e/o IgM presenti nel sangue a titolo medio o alto misurati in 2 occasioni con un intervallo fra le determinazioni di 6 giorni
- e. Una o più nascite premature di feti morfologicamente normali alla, o prima, della 34^a settimana di gestazione a causa di una severa pre-E o Eclampsia o di una severa insufficienza placentare + *Lupus Anticoagulant* presente nel sangue in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni non minore di 6 settimane.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

A) Pazienti con pregresse trombosi arteriose o venose o vasculopatie dei piccoli vasi o microangiopatia:

Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) + Eparina a basso peso molecolare (utilizzando l'eparina non frazionata solo nei casi di emergenza o nel giorno del parto):

- 1) enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore
- 2) dalteparina 5000 IU ogni 12 ore
- 3) nadroparina calcica 0.4 mL ogni 12 ore.

È preferibile che la dose sia relata al peso corporeo e che tenga conto dell'utilità di dosaggi più elevati in caso di pregresse severe trombosi arteriose.

Qualora si usi eparina non frazionata è utile ricorrere a 1 iniezione sottocutanea ogni 8 ore in accordo con l'emivita del farmaco e l'esigenza di mantenere un'anticoagulazione efficace.

Questo trattamento va iniziato non appena è stata diagnosticata la gravidanza (positività della β HCG) per evitare di somministrare l'eparina troppo a lungo, ma iniziandola comunque prima della 7^a settimana di gestazione). In caso di mestruazioni irregolari è utile ripetere più volte i *tests* di gravidanza.

In questa fase non può essere usato il Warfarin a causa della sua comprovata teratogenicità. Se le mestruazioni sono irregolari sarà opportuno un dosaggio mensile della β HCG per evitare di non cogliere l'inizio della gestazione.

Circa il momento in cui interrompere la terapia non vi è accordo generale: in Francia si preferisce interrompere la somministrazione di salicilato 6 settimane prima del previsto parto per evitare interferenze con l'anestesia epidurale, altri interrompono il trattamento da 6 a 2 ore prima del parto. Dopo il parto si può tornare ad una terapia anticoagulante orale o continuare con la fraxiparina per un periodo che va da 1 a 14 settimane (14).

Qualora la paziente sviluppi trombosi in corso di terapia eparinica, o se vi sia storia precedente di severe tromboembolismi o infarti ischemici è preferibile convertire l'eparina in Warfarin dalla 14^a alla 34^a settimana di gestazione.

B) Pazienti con pregressi aborti o complicazioni (pre-E, Eclampsia, Sindrome HELLP, distacco di placenta)

Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) + Eparina a basso peso molecolare (utilizzando l'eparina non frazionata solo nei casi di emergenza o nel giorno del parto) ma a dosi dimezzate rispetto alla condizione precedente:

- 1) enoxaparina 1 mg/kg/die
- 2) dalteparina 5000 IU/die
- 3) nadroparina calcica 0.4 mL /die.

Qualora si usi eparina non frazionata è utile ricorrere a 1 iniezione sottocutanea ogni 12 ore in ragione di 15000-20000 U/die.

Il trattamento va iniziato non appena il test di gravidanza è positivo (per quanto molte pazienti saranno già in Aspirina a bassa dose fin dalla valutazione clinica pre-concepimento). In caso di mestruazioni irregolari è utile ripetere più volte i *tests* di gravidanza.

Il trattamento andrebbe interrotto il giorno del parto o, se possibile, da 6 a 24 ore prima.

L'eparina viene di solito ripresa da 6 a 8 ore dopo il parto per un periodo che va da 6 a 8 settimane.

TABELLA I - CRITERI PER LA DIAGNOSI DI SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI (CRITERI MINIMI PER LA DIAGNOSI SONO LA POSITIVITÀ DI ALMENO UN CRITERIO CLINICO ASSOCIATO AD ALMENO UN CRITERIO LABORATORISTICO)

CRITERI CLINICI:

1) Trombosi Vascolari

Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa, o dei piccoli vasi (confermata mediante esame doppler o istologia) con l'eccezione delle trombosi venose superficiali o quelle secondarie ad infiammazione della parete vascolare

2) Eventi Ostetrici Avversi:

a. una o più morti inspiegate di feti morfologicamente normali (verifica ecografia o con ispezione diretta del feto) alla o dopo la 10^a settimana di gestazione

Oppure:

b. una o più nascite premature di feti morfologicamente normali alla o prima della 34^a settimana di gestazione a causa di una severa pre-E o Eclampsia o di una severa insufficienza placentare

Oppure:

c. tre o più aborti consecutivi, spontanei e inspiegati prima della 10^a settimana di gestazione avendo escluso anomalie ormonali e anatomiche materne ed anomalie cromosomiche sia materne che paterne.

CRITERI LABORATORISTICI:

1) Anticorpi anticardiolipina IgG e/o IgM presenti nel sangue a titolo medio o alto in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni non minore di 6 settimane misurato con un dosaggio in ELISA standardizzato per anticorpi anticardiolipina beta-2-glicoproteina 1 dipendenti.

2) *Lupus Anticoagulant* presente nel sangue in 2 o più occasioni con un intervallo fra le determinazioni non minore di 6 settimane dosato in accordo con le Linee Guida della *International Society on Thrombosis and Hemostasis*.

C) Pazienti con precedenti trombosi + precedenti aborti o complicanze (Eclampsia, Sindrome HELLP, distacco di placenta)

Aspirina a basso dosaggio (75-100 mg/die) + Eparina a basso peso molecolare (utilizzando l'eparina non frazionata solo nei casi di emergenza o nel giorno del parto:

- 1) enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore
- 2) dalteparina 5000 IU ogni 12 ore
- 3) nadroparina calcica 0.4 mL ogni 12 ore.

In alcuni centri, in caso di trombosi venosa o di interruzione tardiva di gravidanza, viene suggerito l'uso di eparina frazionata a dosaggi anticoagulanti: nel puerperio le pazienti vengono rimesse in terapia con Warfarin (21).

D) Pazienti con antifosfolipidi persistentemente positivi

In questa tipologia di pazienti non vi è accordo generale per quanto la maggior parte degli esperti propone l'utilizzo di basse dosi di aspirina e, se la paziente è lupica, la prosecuzione della terapia extragradivica in corso. In assenza di una *evidence based medicine* tale comportamento è mutuato dall'alta predittività degli AFL rispetto all'interruzione di gravidanza in modelli animali (22) e umani (23-25).

TEST DI VERIFICA

5) Nel gruppo di pazienti con pregresse trombosi arteriose o venose o vasculopatie dei piccoli vasi o microangiopatia, l'intervallo suggerito di somministrazioni dell'eparina a basso peso molecolare è di:

- a. 8 ore
- b. 12 ore
- c. 24 ore
- d. 36 ore
- e. 48 ore.

6) In che fase iniziare il trattamento con eparina e salicilato:

- a. Appena la paziente comincia ad avere rapporti sessuali mirati ad iniziare una gravidanza
- b. Entro la 24^a settimana di gestazione
- c. Entro la 8^a settimana di gestazione
- d. Entro la 12^a settimana di gestazione
- e. Appena la β 2HCG diviene positiva.

7) Per quale motivo non va usato il Warfarin nel trattamento della SAF in gravidanza?

- a. Eccessivo rischio di sanguinamento materno
- b. Eccessivo rischio di sanguinamento dell'unità feto-placentare
- c. Effetto teratogeno del farmaco
- d. Effetto ossitocico del Farmaco
- e. Maggiore maneggevolezza della terapia con eparina rispetto a quella con anticoagulanti orali.

Altre questioni correlate:

1) Rimane incerta la riproducibilità dei *tests* di laboratorio per LAC ed ACLA e non vi è ancora accordo generale sul significato della positività degli Anti-Beta-2-glicoproteina 1.

Sia la positività per il LAC che quella per gli ACLA (IgG e/o IgM) a medio (20-80 U per le IgG e 20-50 U per le IgM) o alto ≥ 80 U per le IgG e ≥ 50 per le IgM sono fattori di rischio durante la valutazione preconcezionale. Gli esperti concordano che anche se la positività per gli Anti-Beta-2-glicoproteina 1 non rientra fra i criteri di Sapporo, qualora coesista un'anamnesi positiva e ci si trovi in presenza di titoli persistentemente elevati di Anti-Beta-2-glicoproteina 1 (IgG e/o IgM), il trattamento vada effettuato (26, 27).

2) Durante la valutazione preconcezionale gli altri fattori di rischio trombotico su base genetica da considerare sono le alterazioni dei seguenti parametri: Omocisteinemia, Antitrombina III, deficienza di proteine C ed S, APC *resistance*, mutazioni del Fattore V di Leiden e Fattore II. (G20210A), gli anticorpi anti-proteina.

3) Osteopenia: per quanto l'eparina a basso peso molecolare sembra essere gravata da un minor effetto osteopenizzante, la concomitante presenza di altri fattori di rischio (gravidanza in sé ed il possibile uso di steroidi) suggerisce l'uso di supplementazione di calcio e per la metà degli esperti anche di Vitamina D e l'esecuzione di una densitometria ossea in epoca preconcezionale (14).

4) L'uso della terapia con Immunoglobuline è aneddotico e in accordo con le conclusioni di un recente *trial* (28) va riservato a casi in cui i trattamenti di prima scelta hanno fallito o in caso di aborti ripetuti o di grave piastrinopenia. I dosaggi da usare sono di 0.4 g/kg, in ripetute infusioni (da 2 a 5 giorni al mese) da affiancare alla terapia combinata (salicilati a basse dosi ed eparina).

5) Durata degli effetti dell'Aspirina sull'aggregabilità piastrinica: considerando che il salicilato a basse dosi agisce sulla acetilazione della Pgl2 e che le piastrine hanno una emivita di 10 giorni, circa il 50% delle piastrine funzioneranno normalmente dopo 5-6 giorni dalla sospensione del farmaco (29). L'uso combinato di eparina con basse dosi di salicilato ha confermato la superiorità della terapia di combinazione (30). In caso di progressi severi tromboembolismi o ictus, l'eparina viene convertita in Warfarin dalla 14^a alla 34^a settimana di gestazione. Nel puerperio le pazienti che prima della gravidanza erano stabilmente in Warfarin (per pregressa storia di trombosi) vanno riconvertite al

Warfarin e in quelle poste solo in gravidanza in terapia con eparina, la terapia con eparina (dopo l'intervallo legato al parto) va ripresa per 6-8 settimane.

6) Andrebbe fatta una distinzione fra perdita pre-embionica o embionica rispetto alla morte fetale o neonatale: entrambi questi tipi di condizioni sono inclusi nei criteri classificativi delle APS, ma le perdite tardive più frequentemente sono associate a complicanze (pre-E, E o HELLP Syndrome) per cui molti esperti suggeriscono dosi più elevate di eparina nella seconda metà della gravidanza (14). Inoltre il ricorso all'anticoagulazione nel puerperio è indispensabile in questo gruppo di pazienti mentre è ancora dibattuto in pazienti che abbiano solo ricorrenti perdite precoci.

7) Va considerato che in 10 dei 16 centri interpellati si prescrivano salicilati a basse dosi in pazienti con positività persistente per LAC e/o ACLA anche in assenza di segni clinici di Sindrome da APS (14).

In ogni caso la positività degli Anticorpi antifosfolipidi in gravidanza rappresenta una condizione di rischio possibile che necessita di una stretta sorveglianza clinica da parte di tutti i componenti della *equipe* medica che dovrebbe essere basata su un *team* multidisciplinare costituito da ginecologi, neonatologi, nefrologi, anestesisti e reumatologi.

TEST DI VERIFICA

8) Fra gli effetti collaterali descritti con l'uso dell'Eparina in gravidanza vi è:

- Leucopenia
- Ipercolestolemia
- Iperuricemia
- Osteopenia
- Alterazione delle transaminasi.

9) In caso di trattamento della SAF in corso di gravidanza si decida di ricorrere all'uso delle Igmmunoglobuline endovena, i dosaggi previsti sono:

- 0.2 g/kg/die da 2 a 5 giorni al mese interrompendo la somministrazione di eparina e salicilato
- 0.4 g/kg/die da 2 a 5 giorni al mese interrompendo la somministrazione di eparina e salicilato
- 0.2 g/kg/die da 2 a 5 giorni al mese senza interrompere la somministrazione di eparina e salicilato
- 0.4 g/kg/die da 2 a 5 giorni al mese senza interrompere la somministrazione di eparina e salicilato

e. 0.4 g/kg/die tutti i giorni per 1 mese senza interrompere la somministrazione di eparina e salicilato.

10) A 6 giorni dalla sospensione della somministrazione di salicilato, quale sarà la percentuale di piastrine funzionalmente attive?

- a. 10%
- b. 20%
- c. 30%
- d. 50%
- e. 70%.

RIASSUNTO

La pre-Eclampsia (Pre-E), associazione di ipertensione gestazionale con una proteinuria maggiore di 300 mg/die, è una complicanza della gravidanza che a tut-

t'oggi rende conto di circa il 20% della mortalità fetale che si verifica dopo la 20° settimana di gestazione. Pre-E viene considerata "severa" quando vi sia una ipertensione gestazionale severa e/o proteinuria ≥ 5 gr/die, o si verifichi edema polmonare, o oliguria, o trombocitopenia, o alterazione degli enzimi epatici, o vi siano sintomi di coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Fra le condizioni considerate predisponenti allo sviluppo di Pre-E severa vi è la Sindrome da Anticorpi Anti-Fosfolipidi (SAF). Questa rassegna sintetizza le indicazioni sul trattamento migliore da somministrare alle pazienti affette da SAF per interrompere il rapporto di causa-effetto fra SAF e Pre-E. La terapia proposta (basata sull'uso di basse dosi di salicilato da sole o in combinazione con terapia anticoagulante) viene modulata in funzione di una stratificazione delle caratteristiche cliniche e laboratoristiche di ciascuna paziente. Rimane comunque indispensabile che il trattamento e la sorveglianza di queste pazienti sia affidato ad un team multidisciplinare costituito da ginecologi, neonatologi, nefrologi, anestesisti e reumatologi.

BIBLIOGRAFIA

- Stepan H, Faber R, Dornhofer N, et al. New insights into the biology of Preeclampsia. *Biol Reprod* 2006; 74: 772-6.
- Levine RJ, Maynard SE, Quian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350 :672-83.
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas women who subseqely developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24-8.
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 127-33.
- Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-42.
- Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, Mac Pherson C. Perinatal Outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 422-6.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 159-67.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
- Tan KH, Kwek K, Yeo GS. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia at the KK Women's and Children's Hospital, Singapore. *Singapore Med J* 2006; 47 (1): 48-53.
- MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (4): 533-8.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- Wilson WA. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (3): 499-505.
- Tonello M, Ruffatti A, Favaro M, et al. Sensibilità and specificità for pregnancy morbidity of Anti-Beta-2-glicoprotein 1 antibodies in antiphospholipid syndrome. *Reumatismo* 2005; 57 (4): 262-6.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome; major clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366-74.
- Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 552-8.
- Wallemburg HCS, Rotmans N. Enhanced reactivity of the platelet thromboxane pathway in normotensive and hypertensive pregnancies with insufficient fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 5238.
- Robbins DL, Leung S, Miller-Blai DJ, et al. Effect of anti-cardiolipin /beta-2-glycoprotein 1 complexes on production of thromboxane A2 by platelets from patients with the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 51-6.
- Li H, Gu B, Zhang Y, et al. Hypoxia induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta* 2005; 26: 210-7.

19. Carbillon L, Uzan M, Kettaneh A, et al. Preeclampsia and antiphospholipid Syndrome. Uterin artery doppler evaluation. *Rev Med Interne* 2006; 27: 111-6.
20. Cuadrado MJ, Buendia P, Velasco F, et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2461-9.
21. Tincani A, Branch W, Levy RA, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003; 12: 524-9.
22. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in native mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anticardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 3069-73.
23. Locksin MD, Druzin, ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 1985; 313: 152-6.
24. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 369-73.
25. Lynch A, Marlar R, Murphy J. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470-5.
26. Faden D, Tincani A, Tanzi P, et al. Anti-Beta-2-glycoprotein 1 antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-Beta-2-glycoprotein 1 antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 37-42.
27. Porter TF, Nelson K, Esplin MS, et al. The prevalence and clinical consequences of antibodies to Beta-2-glycoprotein 1 in the general obstetric population. *Lupus* 2002; 11: A565.
28. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicentric placebo-controlled pilot study of intravenous immune globuline treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122-7.
29. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 1190: S39-63.
30. Cowchock FS, Reece FA, Baldan D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomised trial comparing prednisone with low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1318-27.
31. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584-9.
32. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *Br Med J* 1997; 314: 253-7.