

MASTER DI 2° LIVELLO IN MEDICINA MATERNO FETALE







PREECLAMPSIA E SCREENING DEL I TRIMESTRE:
RISULTATI DELL'ESPERIENZA QUINQUENNALE NELLA REPUBBLICA
DI SAN MARINO E PROSPETTIVE FUTURE.

Tutor: Dott.ssa E. Viora Candidato: Dott.ssa S. Capriglione

DIRETTORE DEL MASTER: Prof. Guido Menato
ANNO ACCADEMICO 2017/18

PREECLAMPSIA

La PRE-ECLAMPSIA è definita come nuova insorgenza di ipertensione (pressione sistolica ≥ 140 mmHg o pressione diastolica ≥ 90 mmHg in due occasioni) e proteinuria (≥300 mg/giorno) dopo 20 settimane di gestazione. La gravità delle complicazioni materne e fetali è inversamente correlata all'età gestazionale in cui insorge.

Primo episodio di sintomi clinici

Pre-eclampsia ad insorgenza precoce (grave)

di pre-eclampsia (ipertensione, proteinuria)

EPIDEMIOLOGIA

- > INCIDENZA (valutata in numero di casi ogni 10000 parti)
 - Europa: tra 2,4 e 6,2/10000 parti (1ogni 2000/3000 nascite)
 - Paesi in via di sviluppo: 1-2 ogni 100 parti

(l'incidenza dell'eclampsia è un indicatore molto sensibile della qualità dell'assistenza alle nascite del S.S. di una nazione)

TEMPISTICA DELLA CRISI ECLAMPTICA RISPETTO AL PARTO

- 45% prima del parto (90% prima della 37 sg; di cui il 90% dopo la 28sg; l'1% dei casi prima della 20 sg)
- 19% in travaglio (più frequenti nel periodo del termine della gravidanza)
- 36% dopo il parto (più frequenti nel periodo del termine della gravidanza)

(forma tardiva «late eclampsia» che compare entro 48 ore dal parto e si può presentare fino a 6 settimane dopo)

Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994; 309: 1395-1400

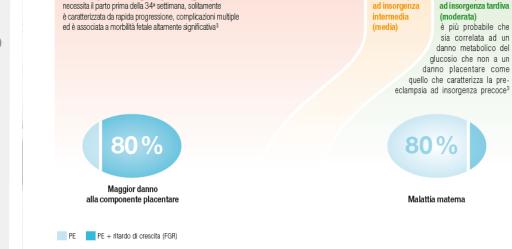
Zwart JJ, Richters A, et al. Eclampsia in the Netherlands. Obstet Gynecol 2008; 112: 820-7

Sibai BM, Disparity in the rate of eclampsia and adverse pregnancy out come from eclampsia Am J Obstet Gynecol 2011; 118:976-7

Knight M, Eclampsia in United Kingdom 2005 BJOG 2007; 114: 1072-78

Sibai BM, Abdella TH, Taylor HA. Eclampsia in the first half of pregnancy. J Reprod Med 1982; 27:706-8

Lubarsky SL et al. Late postpartum eclampsia revisited. Obstet Gynecol 1994; 83: 502-505)



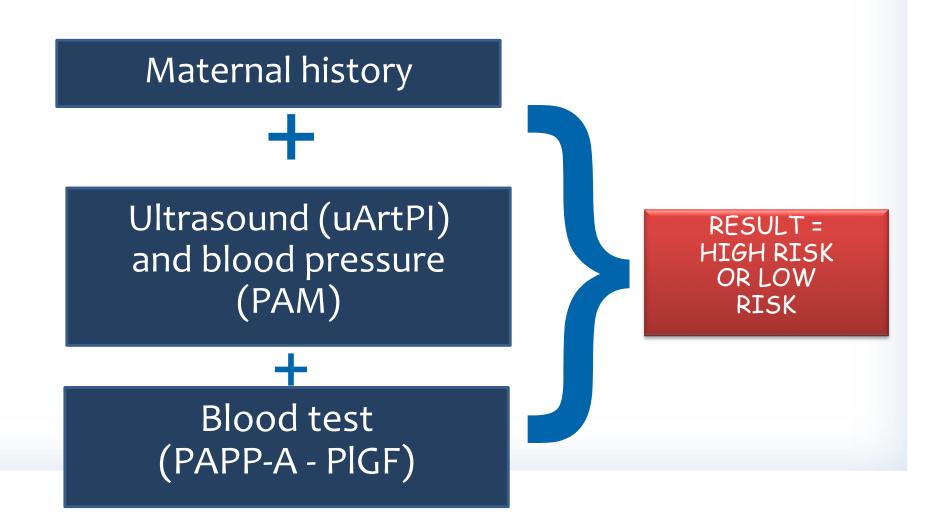
19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40





Pre-eclampsia

PREECLAMPSIA: RAZIONALE DELLO SCREENING DEL I TRIMESTRE



PREECLAMPSIA: PREVENZIONE

Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 492–495 Published online 24 August 2017 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.18816

ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia

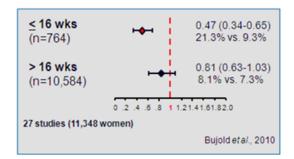
Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy

A Meta-Analysis

Emmanuel Bujold, MD, MSs., Stéphanie Roberge, MSs., Yees Lacasse, MD, MSs., Marc Bureau, MD, François Audibert, MD, MSs., Sylvie Marcoux, MD, FRD, Jean-Claude Forest, MD, FRD, and Yees Giguère, MD, FRD,

Pre-eclampsia by ~50% IUGR by ~55%

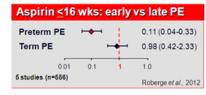
Preterm PE by 89%

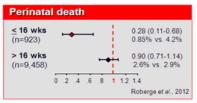




Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Stéphanie Roberge^a Pia Villa^d Kypros Nicolaides^f Yves Giguère^c Merja Vainio^e Abdelouahab Bakthi^g Alaa Ebrashy^h Emmanuel Bujold^{a, h}







LA LETTERATURA PIÙ RECENTE RIPORTA CHE L'ASSUNZIONE DI ASPIRINA A BASSO DOSAGGIO (<150 MG/DIE), INIZIATA PRIMA DI 16 SETTIMANE DI GESTAZIONE PORTA AD UNA RIDUZIONE SIGNIFICATIVA DELLA PREECLAMPSIA E DEL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO (IUGR), RISPETTO AI CONTROLLI.

STUDY DESIGN



OBIETTIVO PRIMARIO

VALUTARE LA CAPACITÀ PREDITTIVA DEL RISCHIO DI SVILUPPARE PREECLAMPSIA DI UN TEST DI SCREENING EFFETTUATO NEL PRIMO TRIMESTRE DI GRAVIDANZA.

OBIETTIVO SECONDARIO

VALUTARE

- LA CAPACITÀ PREDITTIVA DEL RISCHIO DI SVILUPPARE OUTCOMES AVVERSI MATERNI E FETALI
- LA FRAZIONE DI DNA FETALE (fetal fraction ff)



STUDY DESIGN

DA OTTOBRE 2014 A MAGGIO 2019 PRESSO L'OSPEDALE PER LA SICUREZZA SOCIALE DELLA REPUBBLICA DI SAN MARINO

CRITERI DI INCLUSIONE

- □ età materna >18 anni;
- gravidanza singola;
- età gestazionale compresa tra 11⁺⁰ e 13⁺⁶ settimane;
- → CRL (crown-rump lenght) o LVS (lunghezza vertice-sacro) compreso tra 45 e 80 mm;
- consenso informato

Al momento dell'arruolamento le donne sono state suddivise in due gruppi:

1) DONNE "AD ALTO RISCHIO"

In questo gruppo rientrano le gravidanze con rischio anamnestico aumentato di insorgenza di preeclampsia per la presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m2

presenza di Ipertensione Arteriosa Cronica

pregressa storia di preeclampsia

pregressa storia di Morte Endouterina Fetale (MEF) correlata a patologia vascolare placentare (PVD, Placental Vascular Disease)

anamnesi ostetrica positiva per Restrizione di Crescita Intrauterina (IUGR, Intrauterine Growth Restriction)

2) DONNE "A BASSO RISCHIO"

In questo gruppo rientrano tutte le donne prive dei fattori di rischio sopra citati.

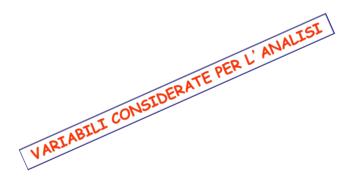
MATERIALI E METODI

- □ Raccolta dell' anamnesi fisiologica, patologica, ostetrica e patologica familiare.
- ☐ É stata effettuata la misurazione della pressione arteriosa sistolica, diastolica e media.
- ☐ Sono stati valutati ecograficamente il CRL ed il PI delle arterie uterine attraverso flussimetria doppler.
- ☐ È stato prelevato un campione di sangue venoso per il dosaggio dei markers **PAPP-A** e **PIGF** e da Gennaio 2019 anche per il DNA fetale.
- Per le donne reclutate prima di Gennaio 2019 sono stati raccolti gli esiti di coloro che si erano sottoposte autonomamente al test del **DNA fetale**.



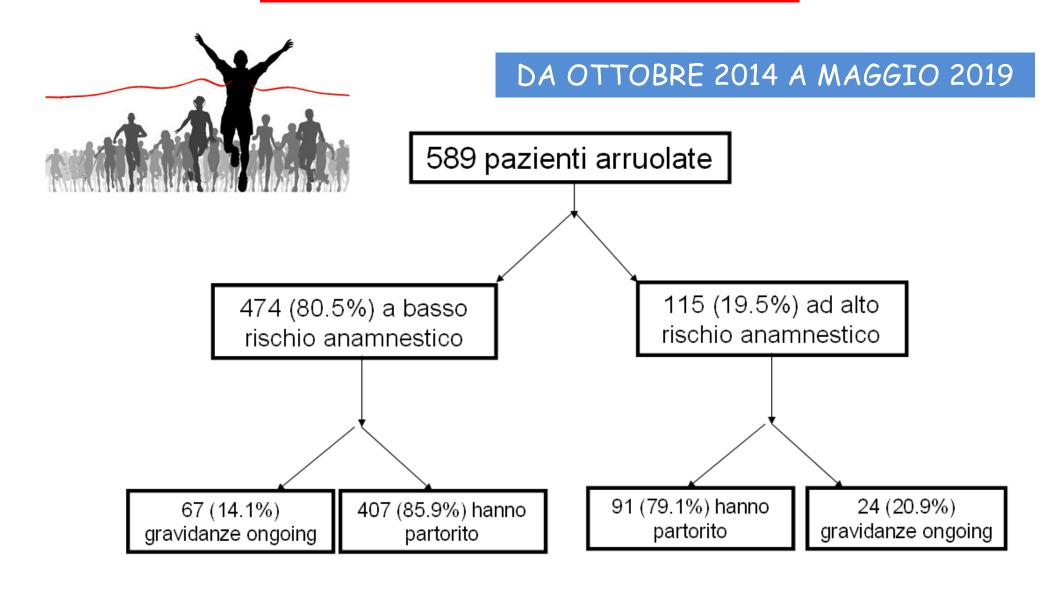






Successivamente si è provveduto alla raccolta degli outcomes ostetrici per ogni donna arruolata, attraverso l'analisi delle cartelle cliniche, valutando:

- · età gestazionale al parto
- · peso neonatale
- Apgar al 10° minuto
- · natimortalità (≥ 23+0 settimane) ed abortività (< 22+6 settimane)
- sviluppo di: ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, preeclampsia, IUGR, sindrome HELLP, DIPNI, eclampsia
- tipo di travaglio ed eventuale indicazione all'induzione, tipo di parto ed eventuale indicazione al taglio cesareo





CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE DELLO STUDIO

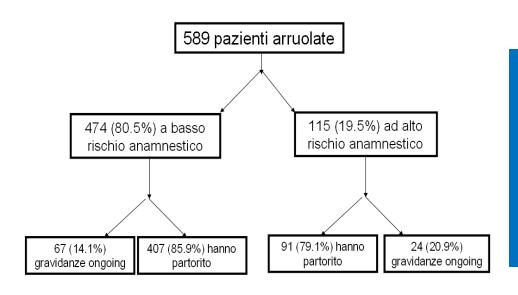
POPOLAZIONE DELLO STUDIO	A basso rischio anamnestico (n=474)	Ad alto rischio anamnestico (n=115)	Totale (n=589)	Significatività (p<0.05)
Età <20 20-34 35-39 > 40	9 (2%) 336 (71%) 94 (20%) 35 (7%)	2 (2%) 78 (68%) 28 (25%) 7 (5%)	11 (2%) 414 (70.3%) 122 (20.7%) 42 (7%)	N5
Caucasica Altro	464 (98%) 10 (2%)	113 (99%) 2 (1%)	577 (98.5 %) 12 (1.5 %)	N5
Parità Nullipare Pluripare	294 (62%) 180 (38%)	29 (25%) 86 (75%)	323 (54.8%) 266 (45.2%)	P= 0.013
Concepimento Spontaneo PMA	465 (98%) 9 (2%)	111 (96%) 4 (4%)	576 (97.8%) 13 (2.2%)	N5
Diabete pregestazionale	4 (0.9%)	3 (2.9%)	7 (1.2%)	N5
Fumo	18 (4%)	7 (6%)	25 (4.2%)	N5



CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE E BIOFISICHE DELLA POPOLAZIONE DELLO STUDIO

POPOLAZIONE DELLO STUDIO	A basso rischio anamnestico (n=474)	Ad alto rischio anamnestico (n=115)	Significatività (p<0.05)
PI au ≥ 95° centile	47 (10%)	16 (13.5%)	N5
PAM (media)	81.8 ±7.1	96.2 ±9.4	P=0.032
PAPP-A	3671.2 ±1995.3	1732.5 ±1478.2	P=0.002
PIGF	31.7 ±9.8	28.9 ±6.7	N5





AL MOMENTO DELL'ANALISI DEI DATI, 498 DONNE HANNO TERMINATO LA GRAVIDANZA (84,5 % DELLE ARRUOLATE) 407 "A BASSO RISCHIO" 91 "AD ALTO RISCHIO"

POPOLAZIONE	A basso rischio	Ad alto rischio	Totale	Significatività
DELLO STUDIO	anamnestico (n=407)	anamnestico (n=91)	(n=498)	p<0,05
Assunzione di ASA	22 (5.3%)	54(59.1%)	76(15.3%)	P=0.003

OUTCOMES AVVERSI	A basso rischio	Ad alto rischio	Totale	Significatività
	anamnestico (n=407)	anamnestico (n=91)	(n=498)	p<0,05
Compositi Materni	126 (31%)	56(62%)	182 (36.5%)	P=0.002
Compositi Fetali	17 (4%)	6 (7%)	23 (4.6%)	NS



POPOLAZIONE	A BASSO	AD ALTO	TOTALE (N=498)	SIGNIFICATIVITÀ
DELLO STUDIO	RISCHIO	RISCHIO		P<0,05
	ANAMNESTICO	ANAMNESTICO		
	(N=407)	(N=91)		
ABORTO SPONTANEO	9 (2.2%)	3 (3%)	12 (2.4%)	N5
DIABETE	48(12%)	35 (38.8%)	83(17%)	P<0.0001
GESTAZIONALE				
IPERTENSIONE	8 (2%)	7(8.1%)	15 (3.01%)	N5
GESTAZIONALE		2 (20)		
PREECLAMPSIA	6(1.4%)	0 (0%)	6 (1,2%)	NS
DISORDINI	20 (5%)	8 (9%)	28 (5,6%)	N5
IPERTENSIVI	1(0.2%)	(0%)	1 (0 20/)	N/C
IUGR	1(0.2%)	(0%)	1 (0,2%)	NS NS
MEF	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	NS
HELLP	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	NS
DIPNI	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	NS
P-PROM	0 (0%)	3 (3%)	3 (0,6%)	N5
COLESTASI	17(4.1%)	0 (0%)	17 (3.4%)	N5
PESO	374 (92%)	85 (93%)	459 (92%)	N5
NEONATALE>2500 GR				
CENTILE DI PESO	28(7%)	6 (6%)	34 (6.8%)	N5
NEONATALE≤10°				
(SGA)	44 (400/)	27 (20%)	(0 (40 70)	5.002
CENTILE DI PESO	41 (10%)	27 (30%)	68 (13.7%)	P=0.02
NEONATALE≥90° (LGA)				
APGAR<7 AL 10'	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
PARTO PRETERMINE	8 (2%)	2 (2%)	10 (2%)	NS
TRAVAGLIO	3 (270)	L (L/0)	10 (270)	P=0.0002
NO TRAVAGLIO	65 (16%)	14 (15%)	79 (15.8%)	-0.0002
SPONTANEO	274 (67.4%)	58 (64%)	332 (66.7%)	
INDOTTO	68 (16.6%)	19 (21%)	87 (17.4%)	
MODALITÀ DI PARTO	00 (10.0 %)	17 (41/6)	07 (17.4%)	NS
EUTOCICO	300 (74%)	67 (7/9)	376 <i>(</i> 75 5%)	1/13
TAGLIO CESAREO	309 (76%)	67 (74%)	376 (75.5%)	
	98 (24%)	24 (26%)	122 (24.5%)	



CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO PER IL TEST MULTIPARAMETRICO

CUT OFF ≥ 1:20 GRAVIDANZA "AD ALTO RISCHIO"

POPOLAZIONE	A basso rischio anamnestico (n=474)			Ad alto rischio anamnestico (n=115)		
DELLO STUDIO	PE precoce	PE tardiva	PE	PE precoce	PE tardiva	PE
Test ad alto rischio (≥1:20)	8 (1.7%)	22 (4.6%)	8 (1.7%)	12 (10.4%)	50 (43.5%)	62 (54%)
Test a basso rischio (<1:20)	466 (98.3%)	452 (95.3%)	466 (98.3%)	103 (89.6%)	65 (56.5%)	53 (46%)

- TEST AD ALTO RISCHIO PER PE PRECOCE 20 DONNE

8 CASI (1.7%) A BASSO RISCHIO ANAMNESTICO

12 CASI (10.4%) AD ALTO RISCHIO ANAMNESTICO, CON UNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

- TEST AD ALTO RISCHIO PER PE TARDIVA 72 DONNE SI OSSERVA UN'INCIDENZA SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ ALTA NELLA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO ANAMNESTICO (OR=23,3; IC 95% 8,1-63,2).



TEST DI RISCHIO DI PE PRECOCE E OUTCOMES

TEST di rischio per PE Precoce	Basso Rischio (n=478)	Alto rischio (n=20)	Totale (n=498)	Falsi positivi (n=498)	Falsi negativi (n=498)
Preeclampsia	0 (0%)	6 (30%)	6 (1.2%)	27 (5.4%)	0 (0%)
Ipertensione	22 (4.7%)	1 (5%)	15	27 (5.4%)	22 (4.3%)
gestazionale					
IUGR	0 (0%)	1 (5%)	1 (0.2%)	27 (5.4%)	0 (0%)
Diabete	73 (15%)	10 (50%)	83 (16.6%)	16 (3.2%)	101 (20.4%)
gestazionale					
Parto	6 (1.2%)	4 (17%)	10 (2%)	27 (5.4%)	5 (1.1%)
pretermine					
Outcomes	165 (34.5%)	17 (83%)	182 (36.5%)	5 (1.1%)	155 (31.2%)
compositi					
materni					
Outcomes	19 (3.9%)	4 (16.7%)	23 (4.6%)	27 (5.4%)	10 (2.2%)
compositi fetali					

IL TEST DI RISCHIO PER **PREECLAMPSIA PRECOCE** HA DIMOSTRATO NELLA NOSTRA POPOLAZIONE PER **PE PRECOCE**

- VALORE PREDITTIVO POSITIVO (VPP) 21.3%
- VALORE PREDITTIVO NEGATIVO (VPN) 100%

TALE TEST HA GLI STESSI VALORI PREDITTIVI ANCHE PER IUGR PER LO SVILUPPO DI OUTCOMES AVVERSI MATERNI HA VPP 83% E VPN 66%





TEST DI RISCHIO DI PE PRECOCE E ASPIRINA

TEST di rischio	Basso Rischio	Alto rischio	Totale (n=498)	Significatività
per PE Precoce	(n=478)	(n=20)		p<0,05
Assunzione di ASA	62 (13%)	14 (72%)	76 (15.3%)	P=0.02

L'ASSUNZIONE DI ACIDO ACETILSALICILICO DURANTE LA GRAVIDANZA È SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ ALTA NEL GRUPPO DELLE DONNE CON ALTO RISCHIO DI PE PRECOCE (OR=14.5; IC 95% 2.3-67.6).



TEST DI RISCHIO DI PE TARDIVA E OUTCOMES

TEST di rischio	Basso Rischio	Alto rischio	Totale	Falsi positivi	Falsi negativi
per PE Tardiva	(n=397)	(n=101)	(n=498)	(n=498)	(n=498)
Preeclampsia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	90 (18%)	0 (0%)
Ipertensione	9 (2.3%)	6 (6%)	15 (3%)	40 (17.2%)	21 (4.3%)
gestazionale					
Disordini	22 (5.5%)	6 (6%)	28 (5.6%)	40 (17.2%)	21 (4.3%)
Ipertensivi					
IUGR	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	90 (18%)	5 (1.1%)
Diabete	22 (5.5%)	61 (60%)	83 (16.6%)	37 (7.5%)	64 (12.9%)
gestazionale					
Parto	4 (1%)	6 (6%)	10 (2%)	84 (17.2%)	5 (1.1%)
pretermine					
Outcomes	116 (29.2%)	66 (65%)	182 (36.5%)	32 (6.5%)	123 (24.7%)
compositi					
materni					
Outcomes	23 (5.8%)	0 (0%)	23 (4.6%)	91 (18.3%)	16 (3.2%)
compositi fetali					

72 PAZIENTI RISULTANO
AD ALTO RISCHIO DI
PREECLAMPSIA TARDIVA
SECONDO IL RISULTATO IL
TEST MULTIPARAMETRICO.
L'INCIDENZA DEGLI
OUTCOMES NELLA
POPOLAZIONE AD ALTO
RISCHIO PER
PREECLAMPSIA TARDIVA È
DESCRITTA IN TABELLA

IL TEST

- NON HA INDICATO FALSI NEGATIVI (VPN 100%) per PE TARDIVA
- VPP 65% E VPN 70% per OUTCOMES AVVERSI MATERNI





TEST DI RISCHIO DI PE TARDIVA E ASPIRINA

TEST di rischio	Basso Rischio	Alto rischio	Totale	Significatività
per PE Tardiva	(n=397)	(n=101)	(n=498)	p<0,05
Assunzione di ASA	11	65	76 (15.3%)	P=0.02

L'ASSUNZIONE DI ASA DURANTE LA GRAVIDANZA È RISULTATA SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ ALTA NEL GRUPPO DELLE DONNE CON ALTO RISCHIO DI PE TARDIVA (OR=15.7; IC 95% 5,1-43,4).

DNA FETALE E OUTCOMES

Mol Diagn Ther (2017) 21:125–135 DOI 10.1007/s40291-016-0245-9

SYSTEMATIC REVIEW

Cell-Free Fetal DNA for the Prediction of Pre-Eclampsia at the First and Second Trimesters: A Systematic Review and Meta-Analysis

Elena Contro¹ · Dalila Bernabini¹ · Antonio Farina¹

E' STATA DIMOSTRATA UNA CORRELAZIONE
TRA LA FRAZIONE DI DNA FETALE E LE
COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA E SI E'
IPOTIZZATO CHE TALE AUMENTO SIA
DOVUTA AD UN'ANOMALA PLACENTAZIONE
CON EPISODI DI ISCHEMIA PLACENTARE CHE
COMPORTANO IL RILASCIO DI ABNORMI
QUANTITÀ DI FRAMMENTI NECROTICI E
APOPTOTICI CONTENENTI DNA FETALE
CIRCOLANTE NEL SANGUE MATERNO

	110			
P		Basso Rischio (n=82)	Alto rischio (n=19)	Significatività p<0,05
	% frazione DNA fetale, media ± SD	8.7± 2.1	14.2± 3.2	P=0.02

BASANDOCI SULLA NOSTRA CASISTICA, ABBIAMO INDIVIDUATO IL **CUT-OFF DEL 13 %**, IL MIGLIORE IN TERMINI DI FALSI POSITIVI E NEGATIVI, PER DISCRIMINARE LE DONNE AD ALTO E BASSO RISCHIO DI PE E DI EVENTI AVVERSI, CON UNA **SENSIBILITÀ DEL 58% E UNA SPECIFICITÀ DEL 78%**.

LE DONNE CON AVVERSI OUTCOMES MATERNI COMPOSITI AVEVANO DNA FETALE > 13% NEL 65% DEI CASI.



CONCLUSIONI



E' STATA EVIDENZIATA UNA DIFFERENZA SIGNIFICATIVA PER QUANTO RIGUARDA LA PAM, PIÙ ALTA IN CASO DI GRAVIDANZE AD ALTO RISCHIO ANAMNESTICO, E PER LA PAPP-A, PIÙ ALTA IN CASO DI GRAVIDANZA A BASSO RISCHIO ANAMNESTICO.

IL TEST MULTIPARAMETRICO DIMOSTRA UNA BUONA PERFORMANCE NELL'INDIVIDUARE LE DONNE AD ALTO RISCHIO DI PE PRECOCE

IN MERITO ALLA % DI DNA FETALE, IN ACCORDO CON I PIÙ RECENTI DATI DI LETTERATURA, NELLA NOSTRA CASISTICA VI E' UNA % PIU' ELEVATA NELLE DONNE AD ALTO RISCHIO, CON UNA DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

STUDI MULTICENTRICI CON CASISTICHE PIÙ AMPIE SONO NECESSARI AL FINE DI VALUTARE LA PREDITTIVITÀ DEL TEST MULTIPARAMETRICO E SE L'AGGIUNTA DEL TEST DEL DNA FETALE POSSA AVERE UN RISVOLTO NELLA PRATICA CLINICA.

