

LE EMERGENZE IN GRAVIDANZA ED IN PUERPERIO: DIAGNOSI E TERAPIA

Lucia Masini*; Francesca Avenoso*; Luisa D'Oria*; Concetta Leggieri*;
Giancarlo Oliva*

*Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università Cattolica – Policlinico “A. Gemelli” - Roma

Indirizzo per corrispondenza: Dott.ssa Luisa D'Oria

*Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica - Università Cattolica – Policlinico “A. Gemelli” - Roma

Largo A. Gemelli 8, 00168 Roma (RM) Italia

tel: +39 3407894096; Fax: +39 06 3051160; e-mail: luisadoria@hotmail.it

ABSTRACT

The following manuscript achieves an extensive analysis of the most important obstetric emergencies in clinical practice. It presents shortly pathophysiology but mainly focus on the diagnosis and treatment, based on the most recent international guidelines. This approach is essential to optimize the management of critical situations that the gynecologists often have to face. We analyze in particular: ectopic pregnancy, thromboembolism (TE) during pregnancy and postpartum, preeclampsia and eclampsia, placenta previa and placenta accreta, placental abruption, the third stage of labor diseases.

Key words: *pregnancy; postpartum; emergencies*

RIASSUNTO

Il presente manoscritto realizza un'estesa analisi delle più importanti emergenze ostetriche della pratica clinica, presentandone brevemente la fisiopatologia ma soprattutto concentrandosi sulla diagnosi e la terapia, in base alle più recenti linee guida internazionali. Tale approccio è fondamentale per ottimizzare il management di situazioni critiche che spesso il ginecologo si trova ad affrontare. Analizzeremo in particolare: gravidanza ectopica ed extrauterina, tromboembolie (TE) in gravidanza e postpartum, preeclampsia e crisi eclamptica, placenta previa e placenta accreta, distacco intempestivo di placenta, patologie del secondamento.

Parole chiave: *gravidanza; postpartum; emergenze*

Riportiamo di seguito l'elenco delle emergenze ostetriche che tratteremo nella presente review:

- Gravidanza ectopica ed extrauterina
- Tromboembolie (TE) in gravidanza e postpartum
- Preeclampsia e crisi eclamptica
- Placenta previa e placenta accreta
- Distacco intempestivo di placenta
- Patologia del secondamento

GRAVIDANZA ECTOPICA ED EXTRAUTERINA

Per gravidanza extrauterina (GEU) si intende l'impianto di un uovo fecondato al di fuori della cavità uterina, generalmente nella tuba (oltre il 95% dei casi) o

più raramente nell'ovaio o in cavità addominale. Per gravidanza ectopica (GE) si intende, invece, l'impianto dell'uovo fecondato all'interno dell'utero ma in sede anomala (angolare, cervicale o su pregressa cicatrice di taglio cesareo- cesarean scar ectopic pregnancy). (1)

La reale incidenza di gravidanza ectopica è difficile da stimare perché molte pazienti sono trattate ambulatorialmente e non rientrano dunque nelle statistiche degli ospedali. L'incidenza della GEU negli ultimi 30 anni (1975-2005) è inizialmente aumentata passando dal 4,5 per 1.000 degli anni '70 al 16,5 per 1.000 alla fine degli anni novanta, per poi nuovamente diminuire (2). Oggi si calcola che l'1,3-2% delle gravidanze sia rappresentato da gravidanze extrauterine, con un'incidenza di 11,1 per 1000 gravidanze(3). Questo andamento può essere spiegato con le maggiori possibilità

diagnostiche, con un diminuito ricorso ai dispositivi intrauterini come metodo anticoncezionale, con l'aumentata incidenza di infezione da Chlamydia trachomatis e contestualmente con un migliorato trattamento e prevenzione delle stesse infezioni delle vie genitali.

Le migliori possibilità diagnostiche hanno consentito, inoltre, una drastica riduzione della mortalità che è passata nel Regno Unito dal 1973 al 1993 da 16 a 3 morti ogni 10000 gravidanze. Oggi si calcola che le gravidanze extrauterine siano causa del 6% di tutte le morti materne(4).

La diagnosi di GEU tubarica è spesso insidiosa perché non esistono segni o sintomi specifici; essa può essere sospettata in pazienti con amenorrea di 7-8 settimane, o più raramente superiore, che lamentano perdite vaginali e/o algie pelviche. Clinicamente alla visita ginecologica si evoca dolore nel cavo del Douglas, in sede annessiale e/o a livello addominale; dopo le 8 settimane può essere palpabile una massa annessiale per la presenza di ematocele peritubarico con ingrandimento dell'annessio interessato dalla GEU. Tuttavia la diagnosi clinica non è sufficientemente attendibile, perché i sintomi classici sono presenti solo nel 30-45% delle pazienti.

Dal punto di vista laboratoristico, il livello ematico delle hCG risulta inferiore ai valori medi per l'epoca di amenorrea e si verifica un incremento delle hCG nelle 48 ore inferiore al 66% (valore atteso)(4).

Dal punto di vista strumentale l'esame che consente la diagnosi di presunzione o di certezza, anche in fase preclinica, è l'indagine ecotomografica pelvica, che documenta l'assenza di gravidanza in utero e la presenza di segni di certezza (camera gestazionale e/o embrione visualizzati) o di presunzione (complex mass e/o emoperitoneo) di impianto ectopico della camera gestazionale. E' da ricordare che attualmente una camera gestazionale intrauterina è visualizzabile con l'ecografia transvaginale nel 100% dei casi nelle pazienti che abbiano dosaggi plasmatici del beta-hCG \geq di 1.000 mUI/ml.

La **diagnosi differenziale** va posta con una gravidanza intrauterina complicata da aborto o minaccia d'aborto, con un corpo luteo cistico emorragico, con pelvi-peritoniti e/o salpingiti e/o sactosalpingi, con appendicite acuta o subacuta. Occasionalmente (1 caso ogni 6.000-7.000 gravidanze) è segnalata la coesistenza di gravidanza intrauterina con GEU; questa possibilità andrà quindi considerata in sede di diagnosi differenziale.

Negli ultimi anni la **terapia**, grazie alle maggiori possibilità di diagnosi precoce, si è notevolmente modificata ed il classico trattamento chirurgico laparotomico d'urgenza risulta necessario solo nei casi che giungono alla

diagnosi in situazione di emoperitoneo imponente, con anemia grave e/o segni di shock. Nella maggioranza dei casi l'attuale trattamento di scelta nella GEU tubarica è la chirurgia laparoscopica, ove possibile conservativa (salpingotomia lineare con preservazione della tuba affetta) o radicale (salpingectomia). Quest'ultima andrebbe riservata ai casi in cui la tuba risulti gravemente danneggiata, condizione che espone ad alto rischio di ricorrenza di GEU. Il trattamento laparoscopico consente una riduzione dei tempi di ospedalizzazione ed un miglioramento del recupero funzionale della paziente rispetto alla chirurgia laparotomica.

Negli ultimi 20 anni si è elaborata ed affermata anche una terapia non chirurgica della GEU che consiste nel trattamento medico con Methotrexate (MTX), un chemioterapico ad azione citotossica sul trofoblasto (Tabella I). Questo tipo di trattamento, che provoca riduzione significativa dei livelli di hCG sierico dopo 7-8 giorni dalla somministrazione, andrebbe riservato ai casi con sintomatologia sfumata e valori di hCG non superiori alle 3.000 mUI/ml, mentre il dato ecografico non è risultato utile come criterio di selezione.

Dopo trattamento medico con MTX bisogna monitorizzare i valori dell'hCG il 4° ed il 7° giorno dopo la somministrazione. E' verosimile che l'hCG appaia diminuito in 4° giornata, ma è necessaria una riduzione di almeno il 15% tra la 4° e la 7° giornata affinché la terapia possa essere definita efficace(5).

Un'ultima possibilità è quella dell'astensione terapeutica (expectant management) in donne asintomatiche, con diagnosi ecografica di GEU, concentrazioni sieriche di hCG < 1000 UI/L, che decrescono del 15% nelle prime 24h. Queste pazienti dovranno essere comunque monitorizzate: a 7 giorni la concentrazione di hCG dovrà risultare inferiore del 50% e le dimensioni della massa annessiale dovranno risultare diminuite. E' inoltre indicato il controllo ecografico tramite ecografia pelvica transvaginale finché i livelli di hCG non saranno inferiori a 20 UI/L (6). In queste condizioni cliniche l'astensione terapeutica ha un tasso di successo vicino al 90%.

Nel caso di fallimento della terapia medica o dell'expectant management (mancata discesa o incremento dei valori delle hCG) bisognerà ricorrere alla terapia chirurgica.

Tabella I

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA: TERAPIA MEDICA
Metotrexate: 1,5 mg/Kg (50 mg/mq) im in singola dose ripetibile ogni 8-10 giorni per 4 volte al massimo

Per quanto riguarda la terapia della **GEU ovarica**, poiché il quadro clinico è sostanzialmente simile a quello della GEU tubarica, la diagnosi definitiva viene quasi sempre effettuata in sede chirurgica, laparotomica o laparoscopica. La terapia consiste nell'asportazione dell'ovaio interessato dalla GEU e nella toilette della cavità addominale. In alcuni casi la GEU ovarica, così come la tubarica, può evolvere in una gravidanza addominale secondaria ed il prodotto del concepimento può arrivare fino ad un'epoca gestazionale compatibile con la sopravvivenza.

La terapia della **GEU addominale** (primitiva o secondaria) è chirurgica, per via laparotomica, e consiste nella rimozione del prodotto del concepimento e della placenta. Quest'ultima può essere impiantata in vari organi splancnici (milza, fegato, anse intestinali), per cui può essere impossibile e molto rischiosa la sua rimozione parziale o totale: in questi casi l'opzione terapeutica suggerita è quella di lasciare la placenta nella sede d'impianto e di provocarne il riassorbimento mediante terapia locale e/o sistemica con MTX.

La terapia della **GE angolare** è anch'essa chirurgica e consiste nella rimozione della camera gestazionale, mediante revisione strumentale della cavità uterina o isterosuzione. Tecnicamente, a causa dell'impianto anomalo, la procedura può fallire e sussiste il rischio di perforazione uterina, dato che il miometrio dell'angolo uterino sovradisteso può essere estremamente sottile. Per questi motivi è consigliabile effettuare la procedura sotto controllo ecografico e/o laparoscopico. In alcuni casi, qualora non si riesca a rimuovere completamente la placenta o a raggiungere la camera gestazionale, è necessaria l'incisione isterotomica per via laparotomica e la successiva ricostruzione del miometrio.

Nella **GE cervicale**, evento estremamente raro (1 su 8.000 gravidanze spontanee; 1 su 700-1000 gravidanze successive a fecondazione in vitro), sono possibili varie evoluzioni:

1. aborto spontaneo precoce;
2. espansione verso l'alto, cioè verso la cavità uterina, della GE che può quindi proseguire fino ad un'epoca compatibile con la sopravvivenza del feto e che si associa a placenta previa totale;
3. sviluppo della GE nel canale cervicale, con grave rischio emorragico, legato alla ricca vascolarizzazione della regione ed all'infiltrazione del trofoblasto nella scarsa componente muscolare della cervice.

Nella prima situazione, che è accompagnata da scarsa perdita ematica, non è in genere necessaria terapia, medica o chirurgica, ed è anzi probabile che molti casi

non vengano diagnosticati.

Nella seconda situazione, qualora la gravidanza prosegua, sarà necessario taglio cesareo per la previetà placentare. A causa dell'impianto cervicale e della possibilità di placenta accreta, il rischio emorragico per atonia del segmento uterino inferiore è notevole ed in alcuni casi l'isterectomia andrà considerata.

La terza situazione è quella che pone i maggiori problemi terapeutici: quando la GE, generalmente entro le prime 20 settimane, esita in aborto interno senza imponente metrorragia, può essere difficile il riconoscimento dell'impianto cervicale e ci si può trovare impreparati alle metrorragie successive alle manovre di svuotamento della cavità uterina, mediante curettage o isterosuzione. In questo caso la somministrazione endovenosa o intrauterina di ossitocina e/o metilergometrina è generalmente inefficace così come il tentativo di tamponamento utero-vaginale con zaffo iodofornico. Al fine di preservare la capacità riproduttiva della paziente sono stati proposti ed utilizzati differenti trattamenti conservativi:

1. cerchiaggio cervicale;
2. posizionamento intracervicale di catetere di Foley (gonfiato fino a 30-50 ml);
3. legatura o embolizzazione selettiva dei rami arteriosi cervico-vaginali, della/e arteria/e uterina/e o dell'arteria ipogastrica o dell'arteria iliaca interna.
4. somministrazione, intramuscolare e/o locale, di MTX o di actinomicina D o di etoposide per os. Questi ultimi provvedimenti terapeutici avrebbero efficacia solo in caso di gravidanza entro 9 settimane, anche se l'actinomicina D è stata impiegata con successo in epoca più avanzata.

Purtroppo l'isterectomia per via laparotomica rimane l'unica terapia risolutiva nella maggioranza dei casi riportati in letteratura.

Una condizione molto rara, ma che oggi si verifica molto più spesso rispetto al passato, è la cosiddetta **Cesarean Scar Pregnancy (CSP)**, ossia una gravidanza ectopica su pregressa cicatrice isterotomica. Il primo caso riportato in letteratura risale al 1978 e fino al 2001 solo altri 19 casi vennero pubblicati. Più recentemente l'incidenza stimata è 1:2226 (7), con un tasso dello 0,15% nelle donne con pregresso TC e del 6,1% di tutte le GEU nelle gravide precesarizzate. La patogenesi e la storia naturale sono ancora poco conosciute. La maggioranza delle gravidanze va incontro ad aborto spontaneo entro il primo trimestre; sono segnalati pochi casi protrattesi fino al 2° e 3° trimestre, con altissimo rischio di rottura uterina, imponenti emorragie ed elevata mortalità materna.

La gestione di tale condizione è quanto mai controversa e non esistono linee guida condivise per il management. La terapia medica con MTX, nelle modalità precedentemente descritte (Tabella I), sarebbe da preferire nelle pazienti con livelli di hCG <1000 UI/L, asintomatiche, emodinamicamente stabili, ad età gestazionale < alle 8 settimane e spessore miometriale <2mm tra CSP e vescica. In letteratura sono descritti anche casi di iniezione locale di MTX o embriocidi. Il trattamento chirurgico è l'approccio più spesso utilizzato, poiché permette anche di correggere il difetto della cicatrice isterotomica. Esso può essere effettuato tramite isteroscopia (approccio che garantisce minori perdite di sangue e ospedalizzazione più breve), oppure in laparoscopia, tecnica da preferire in caso di impianto profondo. Nei casi di instabilità emodinamica materna, risulta indicata la chirurgia laparotomica. Possibili alternative, poco utilizzate nella pratica clinica, sono il courettage della cavità uterina e l'embolizzazione delle arterie uterine.

Come dimostrato in una review del 2002 (8), la gravidanza su pregressa cicatrice laparotomica rimane comunque una condizione estremamente grave, che richiede spesso l'isterectomia per il fallimento delle terapie conservative.

TROMBOEMBOLIE(TE) IN GRAVIDANZA E POSTPARTUM

La malattia tromboembolica (TE) in gravidanza e/o puerperio è un evento relativamente frequente (1 caso ogni 1.000-2.000 gravidanze). Le trombosi venose correlate alla gestazione hanno una incidenza ancora maggiore, pari allo 0,5%.

In generale l'incidenza della trombosi venose, superficiali (TVS) e profonde (TVP), è maggiore in gravidanza (75% dei casi), soprattutto nel III trimestre, mentre l'embolia polmonare (EP) è più frequente in puerperio (66% dei casi).

Le percentuali riportate per le differenti forme sono le seguenti (9):

- TVP antepartum 0,013-0,11%;
- TVP postpartum 0,061-1,20%;
- TVP dopo taglio cesareo 1,8-3,0%;
- TVS antepartum 0,16%;
- TVS postpartum 0,10 %;
- EP 4,5% delle TVP trattate;
- EP 15-25% delle TVP non trattate.

Le principali cause favorevoli la TE sono correlate alle fisiologiche variazioni gravidiche dell'emostasi, alla stasi venosa ed alle alterazioni dell'endotelio. In particolare durante la gravidanza si verifica:

- un aumento importante (oltre il 100% dei valori pregravidici) dei fattori I (fibrinogeno), VII, VIII, X, XII, del fibrinopeptide A, dei monomeri di fibrina;
- una riduzione importante dei livelli di proteina S ed in misura minore del plasminogeno e del numero delle piastrine circolanti.

La diminuzione del flusso venoso in gravidanza è legata all'incremento della distensibilità e della capacità venosa, indotte dal progesterone, ma anche dalla compressione dell'utero gravido, soprattutto sul sistema venoso degli arti inferiori. Inoltre fattori ostetrici quali il prolungato riposo a letto, i parti strumentali o il taglio cesareo, sono in grado di aumentare la fisiologica stasi venosa.

In condizioni normali l'endotelio rappresenta una barriera fisiologica alla trombosi; la produzione di prostaciclina previene l'aggregazione e l'attivazione piastrinica. Il danno endoteliale non è un fattore eziologico frequente delle TV, ma lo può divenire dopo situazioni favorevoli il trauma vascolare quali la chirurgia pelvica o il taglio cesareo.(10)

Il rischio di TE risulta inoltre elevato in pazienti con protesi valvolari cardiache di tipo meccanico o di tipo biologico (specialmente in presenza di fibrillazione atriale), in soggetti con anomalie congenite della coagulazione quali deficit congenito di proteina C, deficit congenito di proteina S, deficit congenito di antitrombina III (AT III), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (lupus anticoagulant, anticorpi anticardiolipina), trombocitemia (piastrine>500.000/ml), alterazione dell'attività del plasminogeno, ed infine nelle pazienti con anamnesi positiva per TE, anche da causa sconosciuta (vedi Tabella II) (11).

La **diagnosi di TVS** è clinica poiché i sintomi sono estremamente specifici. La vena appare indurita e dolente, con eritema e rigonfiamento delle zone cutanee circostanti.

La **diagnosi di TVP** necessita invece di supporto strumentale, perché i sintomi sono meno specifici ed affidabili; infatti l'edema della caviglia è spesso presente nelle gestanti ed alcuni lavori riportano che l'edema monolaterale della coscia e della caviglia non è risultato associato a TV in circa il 50% dei casi. Nella TVP si può rilevare dolore spontaneo alla caviglia o al polpaccio, oppure dolore in sede posteriore evocato dalla dorsiflessione forzata del piede (manovra di Homan), ipertermia ed eritema cutaneo dell'arto interessato e, talvolta, è possibile palpare il vaso trombizzato indurito. Gli esami strumentali più utilizzati per la diagnosi di TVP sono la pletismografia ad impedenza e l'esame ecotomografico con Doppler (Eco-Doppler (IPG)). La IPG ha un'elevata specificità (80-97%) e sensibilità

Tabella II

FATTORI DI RISCHIO DELLA MALATTIA TROMBOEMBOLICA	
Preesistenti	
-	Precedente tromboembolismo venoso
-	Trombofilia
<i>Ereditari:</i>	
	Deficit di antitrombina
	Deficit di Proteina C e S
	Fattore V Leiden,
	Protrombina G20210
<i>Acquisiti:</i>	
	Lupus anticoagulant persistente,
	Titolo di Ab anticardiolipina β 2glicoproteina moderato/alto
	Comorbidità mediche
	Sindrome nefrotica (proteinuria > 3 g/dL)
	Utilizzo di droghe endovena
	Età maggiore di 35 anni
	Obesità BMI > 30 kg/m ² (prima della gravidanza o nelle fasi precoci)
	Pluriparità > 3
	Fumo
	Grosse vene varicose o sopra il ginocchio o con associata flebite, edema, alterazioni della cute
	Paraplegia
Ostetrici	
	Gravidanza multipla
	Preeclampsia
	Taglio cesareo
	PPH (emorragia post partum) > 1 L richiedente trasfusione
Di recente esordio/transitori/potenzialmente reversibili	
	Procedure chirurgiche in gravidanza o in puerperio
	Iperemesi, disidratazione
	Sindrome da iperstimolazione ovarica
	Ricovero o immobilità (> 3 giorni), disfunzione della sinfisi pubica richiedente immobilità

(93%) per le TVP prossimali, mentre per le TVP distali la sensibilità è scarsa. L'eco-Doppler, unica metodica non invasiva, mostra anch'essa una utilità maggiore nelle TVP prossimali (valore predittivo positivo del 94%).

La **diagnosi di EP**, sospettabile su base clinica in una paziente affetta da TVP per l'insorgenza di dispnea, tachipnea, tachicardia, elevazione della pressione arteriosa (PA) e dolorabilità agli arti inferiori, vista la scarsa specificità di questi sintomi, soprattutto nella gravidanza a termine, si avvale di indagini strumenta-

li. L'esame elettrocardiografico (ECG) mostra segni di sovraccarico ventricolare destro e tachicardia; l'emogiasimetria arteriosa rileva ipossia, ipocapnia ed alcalosi respiratoria; la radiografia (Rx) del torace può evidenziare, nei casi più severi, le aree di ipoperfusione e/o di atelettasia polmonare; la scintigrafia polmonare, perfusionale e ventilatoria, evidenzia i difetti di vascolarizzazione, dovuti all'embolia, in aree con normale ventilazione. (12)

La **profilassi** della TE (Tabelle III e IV) va personalizzata in base alla categoria di rischio e al peso corporeo,

Tabella III

TROMBO PROFILASSI IN GRAVIDANZA**Valutazione del rischio trombo embolico antepartum e management****Alto rischio**

- Ogni precedente episodio di TEV
- Trombofilia o storia familiare
- TEV non provocata o correlata agli estrogeni
- Precedenti e ricorrenti episodi di TEV (> 1)

Richiede trombo profilassi con LMWH e l'assistenza di un esperto di tromboembolismo in gravidanza

Rischio intermedio

- Ogni precedente episodio di TEV senza storia familiare o trombofilia
- Trombofilia senza TEV
- Comorbidità mediche, sindrome nefrotica (proteinuria > 3 g/dL,)
- Utilizzo di droghe endovena

È da valutare un'eventuale trombo profilassi con LMWH e l'assistenza di un esperto di tromboembolismo in gravidanza

Basso rischio

- Età maggiore di 35 anni
- Obesità BMI > 30 kg/m² (prima della gravidanza o nelle fasi precoci della gravidanza)
- Pluriparità > 3

Richiede mobilitazione precoce ed idratazione

in ricorrenza di TE in pazienti con storia positiva varia dal 4 al 15%; in soggetti con deficit congenito di proteina C o S il rischio di TE è rispettivamente del 33% e del 17%, soprattutto nel postpartum.

Il farmaco raccomandato per la profilassi in gravidanza è l'**eparina a basso peso molecolare** (Tabella V).

La profilassi anticoagulante in gravidanza comporta alcuni rischi materni e fetali per cui va instaurata sotto accurato controllo medico. I principali rischi fetali derivano dalla terapia con anticoagulanti orali.

Il warfarin infatti passa la placenta ed il suo uso tra 6 e 12 settimane di gestazione ha determinato nell'5% dei casi l'insorgenza di una sindrome caratterizzata da condrodiplosia punctata nei feti esposti. Il suo utilizzo in gravidanza è ristretto a poche situazioni nelle quali l'eparina è considerata inadatta, come nelle donne con valvole cardiache meccaniche.

L'evidenza dimostra come l'incidenza dell'embriopatia sia dose dipendente (è infatti più elevate nelle donne che ne assumono più di 5 mg/24 h). Altre complicanze associate alla terapia con warfarin durante la gravidan-

za includono un aumento del rischio di aborti spontanei (16%), delle morti endouterine o neonatali (7%) e di malformazioni del sistema nervoso centrale (5%), correlate principalmente, ma non esclusivamente, ad emorragie cerebrali.

Per quanto l'eparina sia considerata sicura per il feto, non essendo in grado di attraversare la barriera placentare, anche il suo uso è risultato associato ad un aumento delle morti endouterine, dei nati prematuri e della morbilità neonatale.

Anche il destrano dovrebbe essere evitato durante la gravidanza e il parto poiché responsabile di reazioni anafilattoidi, associate con ipertono uterino, distress fetale, anomalie neurologiche fetali e morte.

Dabigatran e rivaroxaban sono due nuovi anticoagulanti il cui effetto è la diretta inibizione di trombina e fattore Xa. Sono utilizzati per la prevenzione di TEV nel postintervento di chirurgia maggiore, ma non ne è autorizzato l'uso in gravidanza.

I principali rischi materni invece sono correlati all'uso di eparina. In particolare è segnalato:

Tabella IV

TROMBO PROFILASSI IN PUERPERIO

Valutazione del rischio trombo embolico postpartum e management

Alto rischio:

- ogni precedente di TEV
- qualunque donna richieda LMWH prima del parto

Richiede trombo profilassi con LMWH per almeno 6 settimane dopo il parto

Rischio intermedio:

- taglio cesareo
- trombofilia asintomatica (ereditaria o acquisita)
- BMI > 40 kg/m²
- ricovero ospedaliero prolungato
- comorbidità mediche, sindrome nefrotica (proteinuria > 3 g/dL,)
- utilizzo di droghe endovena

Richiede trombo profilassi con LMWH per almeno 7 giorni dopo il parto (se i fattori di rischio sono persistenti o più di 3 considerare l'eventuale prolungamento della terapia)

Basso rischio:

- età maggiore di 35 anni
- obesità BMI > 30 kg/m² (prima della gravidanza o nelle fasi precoci della gravidanza)
- parità > 3
- fumo
- grosse vene varicose o sopra il ginocchio o con associata flebite, edema, alterazioni della cute
- preeclampsia
- parto operativo vaginale con rotazione mediale
- travaglio > 24 ore

N.B. l'associazione di 2 o più fattori di rischio determinano la classificazione della paziente nella categoria di rischio intermedio

Richiede mobilizzazione precoce ed evitare la disidratazione

NB: la prima dose di LMWH va somministrata non prima di 4 ore dalla rimozione del catetere dell'analgia epidurale. Se il catetere non viene rimosso subito dopo il parto ma rimane in sede per somministrare la terapia analgica dovrebbe essere rimosso 12 ore dopo una dose di LMWH 4 ore prima della dose successiva

- rischio più elevato di TE (2-18%) in pazienti con protesi valvolari cardiache
- piastrinopenia grave < 100.000/ml (3-5%)
- osteoporosi (meno del 10%)
- alopecia
- necrosi cutanee

- ipotensione
- rischio emorragico (5-10%).

L'eparina non frazionata ha un'emivita più breve che LMWH ed una reversibilità completa della sua attività è possibile grazie alla protamina solfato. Occasionalmente l'eparina non frazionata può essere utilizzata a termi-

Tabella V

PROFILASSI DELLE TROMBOEMBOLIE• **Eparine a basso peso molecolare**

- enoxaparina sodica 4.000 UI (0,2-0,4 ml) sc / die

20 mg/die= 2000 UI se il peso corporeo è minore di 50 kg.

40 mg/die = 4000 UI se il peso corporeo è compreso tra 50 e 90 kg

60 mg/die = 6000 UI se il peso corporeo è compreso tra 91 e 130 kg (in due dosi)

80 mg/die = 8000 UI se il peso corporeo è compreso tra 131 e 170 kg (in due dosi)

ne nelle donne ad alto rischio di trombosi (quando c'è riluttanza ad usare LMWH nel caso che tecniche di anestesia regionale siano richieste) o in donne ad aumentato rischio di emorragia. L'intervallo richiesto tra dose profilattica di eparina non frazionata e anestesia regionale è minore (4 ore) che con LMWH (12 ore) così come minori sono i rischi di ematoma neuro assiale. Ogni esposizione all'eparina non frazionata è però associata ad aumentato rischio di trombocitopenia autoimmune.

Il Danaparoid è un eparinoide che viene maggiormente usato in pazienti intolleranti all'eparina, affetti da trombocitopenia eparina-indotta o allergia cutanea all'eparina.

Viene somministrato mediante iniezione intravenosa o sottocutanea, e come l'eparina ha effetto anti-IIa e anti-Xa (soprattutto quest'ultimo, con emivita di circa 24 ore).

Non sono stati registrati eventi avversi fetali attribuibili al danaparoid. L'uso di quest'agente dovrebbe avvenire sotto sorveglianza di un ematologo esperto.

Il Fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che funziona come anticoagulante attraverso la specifica inibizione del fattore Xa. È utilizzato nell'UK per la prevenzione e il trattamento della TE e ha efficacia pressoché simile all'LMWH. L'esperienza dell'utilizzo di questo agente in gravidanza è limitata, tuttavia è stata utilizzata nel setting dell'intolleranza all'eparina.

Non si è osservato passaggio del Fondaparinux attraverso la placenta nei modelli di cotiledone umano ma è stata registrata nel plasma materno a livello del cordone ombelicale un'attività anti-fattore Xa di circa il 10%. Sebbene non si fossero osservati eventi avversi nei neonati, è prematuro concludere che esso sia sicuro in gravidanza e dovrebbe essere riservato alle donne intolleranti all'eparina. La dose profilattica è 2.5 mg sottocute al giorno anche in gravidanza. L'utilizzo di questo agente in gravidanza dovrebbe avvenire sotto sorveglianza di un ematologo esperto.

La Lepirudina è un inibitore diretto che, come il danaparoid, è utilizzato nel management di pazienti con

trombocitopenia eparina-indotta. Questo farmaco è in grado di attraversare la placenta e produrre embriopatia quando somministrato in elevate dosi nei conigli. L'utilizzo è da evitare in gravidanza, a meno che non ci siano alternative.

Aspirina a basse dosi: non esistono trial controllati circa l'utilizzo dell'aspirina per la trombo profilassi in gravidanza. Una metanalisi sulla terapia in pazienti medici e chirurgici ha mostrato una significativa riduzione in TVP e embolia polmonare con profilassi antiaggregante

Tuttavia la Women's Health Study ha concluso che l'aspirina non è migliore del placebo nella prevenzione a lungo termine della TEV nelle donne anziane.

Non sono stati riportati eventi fetali avversi nell'utilizzo di una bassa dose di aspirina in gravidanza per la prevenzione della preeclampsia. L'aspirina migliora l'outcome fetale nelle donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

La **terapia delle TVS** consiste nella somministrazione di blandi analgesici, ove necessario, e/o, a volte, di anti-infiammatori; generalmente non sono necessarie altre terapie perché il processo si risolve spontaneamente in 1-2 settimane.

La **terapia delle TVP** ha come scopi principali la prevenzione dell'estensione del processo trombotico, la prevenzione dell'EP, la prevenzione della sindrome post-flebitica. Il farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale della trombosi venosa acuta in gravidanza è l'eparina. Questo farmaco non passa la placenta per il suo elevato peso molecolare; quando somministrato endovena ha un immediato effetto anticoagulante mentre con la somministrazione sottocutanea raggiunge il picco ematico in 4 ore. (11)

Nelle pazienti in trattamento anticoagulante sono sconsigliati l'uso di aspirina e/o di FANS ed anche le tecniche diagnostiche invasive quali l'amniocentesi e la cordocentesi.

Al momento del parto, se la paziente è ancora in terapia con anticoagulanti orali, è raccomandato il ricorso al taglio cesareo per evitare emorragie cerebrali neonatali. In travaglio la somministrazione di eparina andrà sospesa dalla fase attiva, mentre può essere ripresa 4-6 ore dopo il parto. Per il rischio di sanguinamenti nello spazio epidurale o subaracnoideo, sono controindicate le tecniche di anestesia/analgesia peridurale e spinale.

In alcune situazioni in cui sussistono controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante o in presenza di gravi complicazioni indotte da questa terapia (es.: gra-

ve trombocitopenia) o per il verificarsi di EP ricorrente nonostante la terapia, è indicato il posizionamento chirurgico di un filtro cavale soprarenale. (12)

PREECLAMPSIA E CRISI ECLAMPTICA

Dal punto di vista nosografico si definisce preeclampsia, quella condizione, che si verifica dopo le 20 settimane di gestazione, caratterizzata da:

1. Ipertensione: definita dal riscontro di PAS \geq 140 mmHg e PAD \geq 90 mmHg in due successive misurazioni a distanza di 6 h l'una dall'altra;
2. proteinuria (\geq 300 mg nelle 24 ore);
3. edemi, sintomo non specifico e non necessario per la diagnosi.

La preeclampsia complica fino al 3-5% di tutte le gravidanze, può instaurarsi in una paziente con ipertensione cronica preesistente, e le sue complicanze (eclampsia, distacco intempestivo di placenta, coagulazione intravasale disseminata, HELLP Syndrome, iposviluppo fetale grave, morte endouterina del feto) rappresentano la causa principale di mortalità e morbilità materno-fetale (13).

Si definisce crisi eclamptica o attacco eclamptico o eclampsia la comparsa di convulsioni tonico-cloniche generalizzate, non attribuibili ad altre cause, in una gestante o puerpera con preeclampsia.

L'eclampsia si verifica più frequentemente nel III trimestre o nelle prime 24 ore postpartum, anche se sono descritti casi ad insorgenza più precoce in gravidanza e fino al 10° giorno di puerperio. L'attacco convulsivo inizia generalmente a livello del volto, con contrazioni toniche dei muscoli facciali che successivamente si estendono a tutto il corpo. Il diaframma rimane immobile per tutto il periodo convulsivo. La fase convulsiva si associa a perdita di coscienza che può perdurare anche dopo il termine delle scosse tonico-cloniche e che, nei casi più gravi, può evolvere in coma persistente. Un'altra grave complicanza dell'eclampsia è l'edema polmonare che può verificarsi sia per aspirazione di materiale gastrico durante le convulsioni che per scompenso cardiaco causato dall'ipertensione grave ed eventualmente dall'infusione rapida di liquidi endovena.

Durante la crisi il feto risente immediatamente delle modificazioni metaboliche materne, soprattutto dell'ipossia e dell'acidosi lattica, per cui si osserva solitamente la comparsa di bradicardia prolungata, che dura fino a che non cessano le convulsioni. Nel caso in cui la bradicardia fetale dovesse persistere, è necessario escludere un distacco di placenta. (14)

La prevenzione della eclampsia consiste nella prevenzione della preeclampsia, che si attua prevalentemente cercando di minimizzare la sua gravità più che il suo verificarsi e/o nell'individuazione dei soggetti a rischio,

che andranno controllati in modo da identificare in fase precoce l'eventuale insorgenza della patologia preeclamptica.

Una possibile strategia preventiva è quella basata sull'impiego di aspirina (acido acetilsalicylico) a basse dosi (50-150 mg/die). Le pazienti candidate all'uso profilattico dell'aspirina a basse dosi sono quelle con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, con pregressa preeclampsia, con trombocitemia (\geq 500.000 / ml), con pregresso iposviluppo fetale da causa placentare. Al di fuori di queste condizioni tale profilassi non trova invece indicazione. (15,16)

I principali provvedimenti farmacologici di **prevenzione** della eclampsia sono rappresentati dalla **terapia antiipertensiva** e da quella **anticonvulsivante**.

In Tabella VI sono riportati alcuni schemi terapeutici per il trattamento dell'ipertensione.

La terapia per via endovenosa va limitata ai casi di ipertensione severa, con valori di PAD \geq di 110 mmHg, con l'intento di ridurre la mortalità materna da emorragia cerebrale. (17)

Recentemente sono stati proposti trattamenti con **prostaciclina** e **plasma exchange** nel tentativo di rimuovere le cause patogenetiche della sindrome e non semplicemente di mitigare la sintomatologia. Questa terapia (es. prostaciclina 2,5-5 ng/Kg/min. ev per un massimo di 4 giorni) va effettuata solo in centri dotati di terapia intensiva e riservata ai casi di preeclampsia severa ad insorgenza precoce o complicata da sindrome HELLP.

Nella prevenzione della eclampsia, accanto alla terapia antiipertensiva è indispensabile la terapia anticonvulsivante. I farmaci più impiegati a tale scopo sono il solfato di magnesio (farmaco di prima scelta), le benzodiazepine e la fenitoina (Tabella VII). (18)

Il solfato di magnesio raggiunge livelli terapeutici 4-6 h dopo l'inizio del trattamento, il tasso di infusione va modificato in modo da mantenere la magnesemia tra 4,8 e 9,6 mg/dl; in corso di terapia andranno controllati ogni ora i riflessi patellari, la diuresi e la frequenza respiratoria. Quando la magnesemia supera i 2 mEq/l possono comparire sintomi di intossicazione; a valori di 8-10 mEq/l scompare il riflesso patellare, a 12 mEq/l compare depressione respiratoria che può evolvere in paralisi respiratoria. L'antidoto per i sintomi da sovradosaggio è il **calcio gluconato**, da somministrare alla dose di 1gr, diluito in soluzione al 10%, per via ev in almeno 3 min.

Nella **terapia** della crisi eclamptica, il primo rimedio è il controllo delle convulsioni. Il trattamento di scelta, anche in questo caso è il solfato di magnesio per via ev, a dosi non superiori ad 8 gr. Il passo successivo è quello di eseguire boli ripetuti di idralazina (Raccomanda-

Tabella VI

TERAPIA ANTIIPERTENSIVA IN CORSO DI PREECLAMPSIA MEDIO/GRAVE	
- alfa metildopa	250-500 mg 2-4 volte/die per os
- labetalolo	100 mg 2-4 volte/die per os
- atenololo	50 mg 1-2 volte/die per os
- Combinazioni:	
	alfa metildopa+idralazina (25-30 mg 3v/die)
	alfa metildopa + atenololo
	alfa metildopa + nifedipina (20-40 mg 2-3 v/die)
TERAPIA ANTIIPERTENSIVA IN CORSO DI PREECLAMPSIA SEVERA	
• idralazina:	boli di 5-10 mg ogni 15-20 min. ev fino ad una dose massima di 25 mg. Possibili effetti collaterali: tachicardia, vampate.
• labetalolo:	bolo da 20mg ev, seguito da 40 mg se non vi è effetto dopo 10 min; poi 80 mg ogni 10 minuti per una dose totale di 220 mg
• nifedipina:	10-20 mg per os da ripetere, all'occorrenza, dopo 30 minuti, fino ad un massimo di 120 mg in 24 h
<u>CONTROINDICATI:</u> ACE-inibitori (riducono il flusso utero-placentare)	

Tabella VII

TERAPIA ANTICONVULSIVANTE	
• Solfato di magnesio	bolo: 4-6 gr in 100 ml in 15 -20 min. ev mantenimento: 2-3 gr/h ev
• Benzodiazepine	
- <u>diazepam</u>	bolo: 10-20 mg ev (non superare 2 mg/min.) mantenimento: 10-20 mg ogni 6 -24 h os o ev lenta o im
- <u>clordiazepossido</u>	bolo: 200 mg ev mantenimento: 200 mg ev lenta
• Fenitoina	bolo: 50 mg/min. ev (non superare 18 mg/Kg) mantenimento: 100-200 mg/die per os

zione LEVEL A)(18). Infine l'espletamento del parto, dopo la stabilizzazione delle condizioni materne, rappresenta sicuramente un provvedimento necessario ed idoneo per interrompere il circolo patogenetico della preeclampsia/eclampsia e per tutelare la salute della madre.

Per quanto riguarda il feto, fattori cruciali per ridurre i rischi di mortalità e morbilità perinatale sono rap-

presentati dall'epoca gestazionale e dalle condizioni di accrescimento e di circolazione utero-placentare. Qualora fossero presenti segni di deterioramento materno/fetale va effettuato il parto entro 24 h a qualunque epoca gestazionale (17).

In caso di epoca gestazionale inferiore a 34 settimane, è opportuno tentare di procrastinare il parto, tenendo sempre conto dei due fattori che influenzano

il timing e cioè le condizioni materne e le condizioni fetali. In caso di parto pretermine è indicato stimolare la maturazione polmonare fetale somministrando alla madre farmaci idonei (Tabella VIII). Qualora si usino cortisonici (es.: betametasona) andranno attentamente controllate le ripercussioni pressorie materne.

Dopo il parto, il trattamento terapeutico materno dovrà mirare principalmente a prevenire le complicanze e ridurre gli esiti per il sistema nervoso centrale, il fegato, il rene e la crisi ematica (in particolare la piastrinopenia). Infatti la morbilità e la mortalità materna nella Eclampsia sono legate a complicanze dei seguenti organi ed apparati:

1. Apparato urinario: oliguria/proteinuria, insufficienza renale acuta (necrosi corticale e/o midollare);
2. Apparato cardiovascolare: shock emorragico da distacco di placenta, edema polmonare da insufficienza cardiaca congestizia;
3. Fegato: HELLP syndrome, insufficienza epatica, atrofia giallo acuta, rottura epatica;
4. Coagulazione: emorragie, coagulazione intravasale disseminata (CID);
5. Occhio: emorragie, distacco di retina;
6. Sistema nervoso centrale: emorragie cerebrali.

PLACENTA PREVIA E PLACENTA ACCRETA

Si definisce placenta previa (PP) un'anomala inserzione della placenta, che risulta localizzata parzialmente o totalmente sul segmento uterino inferiore. Tale anomalia si verifica in circa lo 0,4-0,5% dei parti.(19,20).

La PP viene classificata come:

- centrale totale (ricopre completamente l'OUI),
- centrale parziale (ricopre eccentricamente parte dell'OUI),
- marginale (dista meno di 2 (3) cm dall'OUI, ma non lo ricopre),
- low-lying cioè ad impianto basso, in cui il bordo della placenta dista più di 2 cm ma meno di 3,5 cm dall'OUI (21)

L'etiologia non è nota, è però probabile che alterazioni locali dell'utero o deficit vascolari di alcune zone dell'endometrio possano condizionare la sede di impianto della blastocisti nella cavità uterina, come accade più spesso in caso di multiparità, in presenza di miomi o di precedenti isterotomie o di endometriti pregresse (21). Inoltre tutte le situazioni associate a iperplacentosi (gemellarità, isoimmunizzazioni materno-fetali, idrope fetale non immune,

mola vescicolare, ecc.) possono portare porzioni placentari a lambire l'OUI.

La sintomatologia della PP è estremamente variabile, il sanguinamento è il sintomo più frequente e compare generalmente tra 28 e 34 settimane. Le perdite ematiche, di entità variabile, sono rosso vivo, recidivanti, non accompagnate da dolore né da contrazioni uterine. Il sospetto clinico di PP si avvale, per la diagnosi di certezza, dell'esame ultrasonografico, con sonda transaddominale e/o transvaginale. La valutazione tramite ecografica transvaginale, in particolare, ha dimostrato elevati livelli di precisione per la diagnosi di placenta previa nel secondo e terzo trimestre, con una sensibilità pari all'87,5% ed una specificità del 98,8%(22). La visita vaginale è sconsigliata nel sospetto di PP per il rischio di causare ulteriori distacchi placentari, mentre un cauto esame speculare consentirà di escludere altre patologie (rottura di varici vaginali, polipi o erosioni o carcinomi della portio, ecc.) in grado di provocare sanguinamento in assenza di contrazioni uterine.

La terapia della PP è dettata dalle condizioni materno-fetali e dall'epoca gestazionale in cui si presenta il sanguinamento. In caso di assenza di sanguinamento e di gravidanza a termine, il TC elettivo è raccomandato in tutti i casi di PP centrale, mentre nei casi di PP marginale o laterale è possibile il parto per via vaginale. Durante il travaglio, in questi ultimi casi, dovrà essere tenuta pronta la sala operatoria ed è consigliato di ricorrere all'amniorexi precoce per far adagiare sul lembo placentare previo la parte presentata, ottenendo una compressione che riduce il rischio di sanguinamento.

Se il sanguinamento non è imponente e l'epoca gestazionale è pretermine, si potrà adottare un approccio di attesa, con riposo a letto e terapia tocolitica; va messo in atto, inoltre, un attento monitoraggio delle condizioni fetali, che può essere effettuato tramite cardiotocografia. La somministrazione di corticosteroidi alla madre è risultata utile nel ridurre morbilità e mortalità neonatale (Tabella VIII). In caso di emorragia grave dopo 35 settimane di gestazione è indicato l'espletamento immediato del parto mediante taglio cesareo (TC).

Il TC è gravato da importanti emorragie in tutti i casi di PP, perché:

1. nell'inserzione anteriore è necessario incidere a tutto spessore la placenta per estrarre il feto;
2. il secondamento è spesso difficile in quanto il trofoblasto tende a penetrare profondamente nel segmento uterino inferiore, dotato di scarsa reazione deciduale, e quindi la placenta è quasi sempre parzialmente accreta;
3. dopo il secondamento il segmento uterino inferiore, dotato di scarsa capacità contrattile delle miocellule, mostra una emostasi meccanica meno valida.

Tabella VIII

SCHEMI DI TERAPIA PER L'INDUZIONE DELLA MATURITA' POLMONARE FETALE

- **Cortisonici**

- Betametasone 12 mg im ogni 24 h per 2 volte oppure 6 mg im ogni 12 h per 4 volte (ciclo ripetibile dopo 7 gg)

- Desametasone 6 mg im ogni 12 h per 4 volte

- **Altri farmaci utilizzabili**

- Teofillina 7-10 mg / Kg /die ev lenta

- Ambroxol 1 g ogni 12 h per 4 volte ev lenta oppure 1 g ogni 24 h per 6 volte ev lenta

In quest'ultimo caso, ma anche nelle situazioni di PP accreta, può essere necessario eseguire isterectomia per arrestare la perdita ematica ed evitare uno shock emorragico. Il termine **placenta accreta** indica un'anomalia di adesione placentare alla parete uterina(23).

Come conseguenza della totale o parziale assenza della decidua basale, in questa condizione, i villi placentari si attaccano al miometrio. Quando l'invasione da parte del trofoblasto si approfonda nel miometrio si parla di placenta **incretata**; l'invasione placentare oltre la sierosa dell'utero (che può coinvolgere la vescica o altri organi o vasi pelvici) è invece definita placenta **percreta** (24). L'anomalia placentare può riguardare tutti i lobuli (placenta accreta totale), o solo alcuni lobuli (placenta accreta parziale). Inoltre tutto o parte di un singolo lobulo può essere coinvolto (placenta accreta focale).

Nel 2002 l'American College of Obstetricians and Gynecologist ha stimato che la placenta accreta complica circa 1:2500 gravidanze (25), ma review più recenti stimerebbero il dato in rapida crescita come effetto riflesso dell'aumento del tasso d'incidenza del taglio cesareo (26).

Diversi studi (27) hanno dimostrato una forte associazione tra placenta previa e placenta accreta, stimando quest'ultima con una prevalenza del 5-10% nelle donne con diagnosi di placenta previa (28). La presenza di placenta accreta determina un elevatissimo rischio di emorragia in postpartum che, in gran parte dei casi, necessita di un isterectomia.

Il management di queste condizioni è tuttora discusso, e deve tener conto del sito di impianto, della profondità di penetrazione nel miometrio e del numero di lobuli coinvolti. Alcuni autori propongono di posizionare prima del taglio cesareo un catetere con palloncino all'interno delle arterie iliache, che verrebbe poi gonfiato dopo l'espulsione del feto, in modo da ridurre il flusso sanguigno e quindi l'emorragia. Alternativamente si

potrebbe procedere, tramite catetere, all'embolizzazione delle arterie uterine. Tale approccio tuttavia non risulta sempre efficace, e sono descritti casi di occlusione trombotica delle iliache comuni (29).

Negli ultimi anni, la letteratura ostetrica presenta come alternativa la terapia conservativa, qualora la paziente presenti un minimo sanguinamento, sia emodinamicamente stabile e abbia il desiderio di preservare la fertilità. Tale management prevede di lasciare in situ la placenta, proseguire con profilassi antibiotica e successivamente procedere ad embolizzazione dell'arteria uterina o a terapia con Methotrexate (30). Anche questo approccio deve essere tuttavia attentamente valutato, dato che espone comunque la paziente a rischio di emorragia ed infezione.

I dati più recenti della letteratura ostetrica sottolineano la necessità di una particolare preparazione operatoria prima di interventi ad alto rischio di sanguinamento, come quelli di placenta accreta. In particolare le evidenze indicano l'importanza del recupero di sangue intraoperatorio e soprattutto dell'utilizzo di fattore VIIa ricombinante. Tale presidio, già utilizzato in altri interventi di chirurgia maggiore alle dosi di 90 mg/kg, non è ancora indicato come trattamento di prima linea, ma numerosi trial clinici ne dimostrano l'efficacia nel mantenere la stabilità emodinamica anche durante interventi ostetrici ad alto rischio emorragico. Anche l'utilizzo precoce di frozen plasma e piastrine con packed red blood cells in quantità di 1:1:1 sembra ridurre la mortalità intraoperatoria (31).

DISTACCO INTEMPESTIVO DI PLACENTA (DIP)

Il distacco intempestivo di placenta (DIP) normalmente inserita si verifica in circa l'1% delle gravidanze(32); tale evento è generalmente associato a travaglio e parto prematuro ed è responsabile del 15-25% delle morti perinatali.

Dal punto di vista eziologico il DIP è favorito da: multiparità, età materna avanzata, polidramnios, gemellarità, pregresso DIP (rischio di recidiva 10-20%), manovre di rivolgimento esterno, ipertensione, abuso di cocaina, carenza di acido folico o vitamina C (33,34). I fattori scatenanti la DIP sono rappresentati da: crisi ipertensive, infarto placentare acuto, trauma addominale, manovre ostetriche (Kristeller, rivolgimento, ecc.), brevità assoluta di funicolo, PROM in paziente con polidramnios.

Il distacco placentare può essere centrale (totale o parziale) o marginale. Clinicamente la sintomatologia è caratterizzata da un'improvvisa perdita di sangue rosso scuro dai genitali, accompagnata da contrattura uterina dolorosa, a cui si associano segni cardiotocografici di deterioramento delle condizioni fetali (fino alla morte endouterina). Sul versante materno, nei distacchi totali si può verificare shock emorragico e successivamente CID. Le complicanze di queste condizioni possono essere l'insufficienza renale acuta da necrosi tubulare o corticale e la necrosi ipofisaria da shock ipovolemico (sindrome di Sheehan).

La gravità del DIP può essere valutata con dei punteggi (es.: indice di Page) che tengono conto del grado di emorragia (anche occulta), della contrattilità uterina, della ipotensione materna, della presenza di coagulopatia e dei segni di compromissione fetale.

La diagnosi clinica è agevole nei casi conclamati ma può essere più insidiosa nei distacchi parziali, nei quali è necessario valutare attentamente i parametri materni (PA, emocromo, coagulazione), quelli fetali, ed eseguire un'indagine ecografica ed eventualmente flussimetrica della placenta. L'ultrasonografia è spesso di difficile interpretazione, soprattutto nei distacchi parziali, e non rappresenta un esame specifico per la diagnosi di distacco di placenta, anche se risulta di fondamentale importanza per poter escludere un sanguinamento da concomitante placenta previa, evento presente in circa il 10% dei casi. (19)

La terapia del DIP dipende dalla presentazione clinica, dall'età gestazionale e dallo stato di compromissione materno e fetale. In caso di distacco a termine di gravidanza ed in presenza di feto vivo, deve essere espletato il parto, eventualmente anche per via vaginale, sotto stretta sorveglianza delle condizioni materne e fetali. Se dovessero presentarsi segni di sofferenza fetale o un rapido decadimento delle condizioni materne deve essere effettuato un taglio cesareo d'urgenza. In caso di lieve emorragia si può anche attuare un trattamento conservativo, in regime di ricovero, con riposo a letto, terapia tocolitica, controllo dell'anemia materna e delle condizioni di benessere fetale, mediante cardiotocografia prolungata e ripetuta. Se l'età gestazionale è compresa

tra le 24 e le 34 settimane occorre indurre la maturazione polmonare tramite somministrazione di corticosteroidi (Tabella VIII). Nelle forme di media gravità è sempre indicato l'espletamento rapido del parto, generalmente mediante TC. Nei casi severi bisogna correggere rapidamente l'anemia e l'ipovolemia materna, anche per prevenire l'insorgenza di CID, procedendo a TC d'urgenza. Attualmente la mortalità materna per DIP severa è inferiore allo 0,5%, mentre la prognosi fetale è più grave, con mortalità perinatale del 14-30% ed aumento degli handicap iposici a distanza.

PATOLOGIA DEL SECONDAMENTO

Con il termine **secondamento** si indica l'espulsione o estrazione degli annessi ovarici dall'organismo materno dopo l'espulsione del feto. Tale fenomeno avviene in 3 tempi:

1. Distacco della placenta e sua caduta nel Segmento Uterino Inferiore
2. Passaggio in vagina
3. Espulsione all'esterno.

In condizioni normali la placenta e le membrane vengono espulsi tra 10 e 50 minuti dopo il parto (secondamento naturale o spontaneo). La patologia del secondamento comprende tutte quelle condizioni morbose in cui il distacco o l'espulsione della placenta o delle membrane fetali sono impediti, ritardati o avvengono comunque in modo anomalo. Le cause che possono portare ad un mancato distacco della placenta dopo il parto possono essere funzionali (ipotonia, atonia uterina, spasmi circoscritti) oppure anatomiche (anomalie di conformazione ed inserzione della placenta, placenta accreta, increta, percreta). Qualora dopo al massimo 1 ora dal parto (ma non meno di mezz'ora), il secondamento non avvenga, si deve procedere all'estrazione manuale o strumentale degli annessi ovarici.

Il secondamento manuale viene effettuato in anestesia generale o peridurale: si accede, sulla guida del funicolo, nella cavità uterina, cercando di identificare il piano di clivaggio per lo scollamento del margine placentare; si imprimono con la mano posta all'esterno sul fondo dell'utero delle leggere pressioni simultaneamente all'azione di scollamento della mano interna che, con il bordo ulnare, si fa strada tra placenta e parete uterina con movimenti di lateralità per distaccare completamente la placenta; si porta dunque delicatamente all'esterno la placenta, la cui interezza sarà oggetto di accurato esame. Durante la manovra vanno evitati movimenti bruschi o trazioni sulla porzione placentare già distaccata, per non frammen-

tare la placenta. E' buona norma predisporre almeno due flaconi di sangue compatibile per eventuale trasfusione rapida. Dopo il secondamento manuale è indicata somministrazione di farmaci uterotonici possibilmente per via endovenosa senza trascurare, ove necessario, un massaggio esterno che stimoli la contrazione dell'utero. Qualora vi siano accertate ritenzioni parcellari di cotiledoni o di loro frammenti, è bene procedere ad una revisione della cavità uterina con strumenti da post-partum. Raramente si rende necessario un successivo tamponamento endouterino. Nei casi di grave metrorragia può essere invece indicata una laparoisterectomia (35).

E' tuttora aperto il dibattito circa la gestione attiva o attendista del terzo stadio del travaglio, come strategia preventiva delle patologie del secondamento. La gestione attiva del terzo stadio del travaglio prevede l'utilizzo di farmaci uterotonici da somministrare con l'espulsione della spalla anteriore o del neonato, la chiusura precoce del cordone e la delicata trazione del cordone con utero contratto. Sono stati condotti numerosi studi per valutare quale sia la condotta migliore e le più recenti dati della letteratura (36) indicano la gestione attiva come più vantaggiosa, dato che riduce il rischio di emorragie postpartum, trasfusioni e anemizzazione.

La patologia del secondamento può essere una condizione assai pericolosa, dato che può associarsi ad inversione uterina, atonia uterina ed essere causa di emorragie profuse.

L'inversione acuta uterina è un'evenienza rara, caratterizzata dall'invaginamento dell'utero a dito di guanto con fuoriuscita del fondo del viscere dai genitali esterni. Condizione essenziale perché si verifichi l'inversione è l'ipotonia delle pareti e quindi la beanza della cervice. Per correggere tale evenienza si può ricorrere a riduzione manuale, con paziente in anestesia generale, tramite apposizione di due pinze ad anelli rette di Forbes sul bordo della bocca uterina, mentre l'altra mano, atteggiata a cono o a pugno chiuso, respinge verso l'alto il fondo iniziando dalla parte più prominente fino a far risalire le pareti laterali. Se la manovra darà esito positivo il viscere ritornerà nella sua posizione naturale. E' indicata comunque in questi casi, la somministrazione per qualche ora di una soluzione endovenosa di ossitocina o prostaglandine per favorire la contrazione uterina e prevenire l'ipotonia delle pareti. Se il tentativo di riduzione manuale dovesse fallire per la formazione di un cercine di contrazione o per fenomeni di stasi, è necessario procedere alla riduzione dell'utero per via laparotomica.

L'atonia uterina è una condizione caratterizzata

dall'assenza di efficienti contrazioni uterine, spesso associata a gravidanza multipla, poliamnios e ritenzione materiale placentare ed è la causa più frequente di anomalo sanguinamento postpartum.

Normalmente il parto vaginale è accompagnato da una perdita ematica di circa 500 ml, quantità che si può anche raddoppiare in corso di TC, senza che si determinino significative variazioni dei parametri ematologici materni. Nell'atonia uterina la terapia consiste innanzitutto nella spremitura meccanica dell'utero tramite compressione bimanuale per stimolare le contrazioni e far fuoriuscire i coaguli. Contemporaneamente è necessario garantire lo svuotamento vescicale (con catetere di Foley a permanenza) e somministrare ossitocina per via endovenosa lenta (*syntocinon* 5UI)(37). Recenti studi dimostrano l'efficacia di un nuovo farmaco, la Carbetocina, un'agonista del recettore ossitocinergico a lunga durata d'azione, già utilizzato per la prevenzione dell'atonia uterina dopo taglio cesareo. La Carbetocina ev in monosomministrazione ha dimostrato di essere più efficace dell'ossitocina in infusione continua nel mantenimento di un adeguato tono uterino in donne sottoposte a taglio cesareo e recenti dati sembrerebbero validare il suo utilizzo anche nella gestione del terzo stadio del travaglio come valida alternativa all'ossitocina(38).

Nel caso in cui questi provvedimenti non siano sufficienti o qualora l'atonia divenga ricorrente, dopo una remissione apparente, dopo aver escluso la presenza di rottura d'utero, è indicata la somministrazione di farmaci utero tonici alternativi. In particolare si può utilizzare Carboprost (Hemabate, USA) 0,25 mg im ripetuta a intervalli di non meno di 15 minuti per un massimo di 8 dosi (controindicata nelle donne con asma). In casi eccezionali si può anche effettuare iniezione intramiometrica diretta di carboprost 0,5 mg, tale procedura non risulta comunque raccomandata dalle ultime linee guida (37). Qualora la terapia medica non dovesse risultare risolutiva, è indicato il tamponamento con Baloon che, riempito con 500 cc di Soluzione Fisiologica ed inserito all'interno dell'utero, determina una diretta compressione delle pareti uterine, riducendo la perdita di sangue. Il Balloon può essere mantenuto in utero dalle 8 alle 48 h, poi gradualmente sgonfiato e rimosso e permette di evitare l'isterectomia in più del 70 % dei casi. Alternativamente al tamponamento con Baloon si può effettuare sutura emostatica della breccia (es. sutura compressiva di B-Lynch, o altre tecniche di sutura), legatura bilaterale delle arterie uterine o delle arterie iliache interne o embolizzazione arteriosa selettiva (37).

BIBLIOGRAFIA

1. Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:89-99
2. Ectopic pregnancy—United States, 1990-1992. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8.
3. Lewis G, Drife JO. *Why mothers die. Report of confidential inquiries into maternal death in the United Kingdom 2000-2002*. London: RCOG Press 2004.
4. Silvia D'Ippolito, Alessandro Caruso. *L'aborto e la gravidanza ectopica. Manuale di Ginecologia e Ostetrica a cura di Alessandro Caruso*. CIC edizioni Internazionali. Luglio 2011.
5. "RCOG "The Management of Tubal pregnancy" May 2004-Reviewed 2010.
6. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-91.
7. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114:253-263.
8. Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:537-43.
9. Grandone E, Abbate R, De Stefano V, Faioni EM, et al. Prevenzione del tromboembolismo venoso associato alla gravidanza. In *statement condiviso tra le Società Italiana Per Lo Studio Dell' Emostasi e della Trombosi (SISST) E La Società Italiana Di Ginecologia E Ostetricia (SIGO)*.
10. Rugarli, *Medicina Interna Sistematica, Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, Ed. Masson, 2010.
11. RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No. 37 – November 2009*.
12. RCOG: *Tromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery, Guideline No. 37 January 2004 - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*.
13. Baha M, Sibai WB. *Hypertensive Disorders in Women*. Saunders Company 2001, 1° edition.
14. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN, McCubbin JH, Dilts PV Jr. Eclampsia. III. Neonatal outcome, growth, and development. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Jun 1;146(3):307-16.
15. CLAPS: a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. CLAPS (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994 Mar 12; 343 (8898):619-629.
16. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, et al. Low-molecular weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta* 2007 Apr;28 (4):298-304.
17. Francesca Ianniello, Alessandro Caruso. *Ipertensione e preeclampsia. Manuale di Ginecologia e Ostetricia a cura di Alessandro Caruso*. pag 569-583 II edizione Luglio 2011. Edizioni CIC.
18. ACOG Practice Bulletin, number 33. *Diagnosis and management of pre-eclampsia an eclampsia*. *Obstet Gynecol* 2002 Jan;99 (1):159-167.
19. Oyelese Y, Smulian JC. *Placenta previa, placenta accrete and vasa previa*. *Obstet Gynecol* 2006;107:927-41.
20. Tuzovic L. *Complete versus incomplete placenta previa and obstetric outcome*. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 93:110-7.
21. Ngeh N, Bhide A. *Antepartum haemorrhage*. *Curr Obstet Gynecol* 2006; 16:79-83.
22. *Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management*. RCOG Green-top Guideline No. 27 January 2011.
23. Breen JL, Neubecker RT, Gregori CA, Franklin JE. *Placenta accreta, increta and percreta. A survey of 40 cases*. *Obstet Gynecol* 1977;49:43-7
24. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. *Obstetrical Hemorrhage Williams Obstetrics: 23rd Edition* 2010. Pag 776-780.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists: *Placenta accreta*. Committee Opinion No.266, January 2002.
26. Stafford I, Belfort M. *Placenta accreta, increta, and percreta: Lifesaving strategies to stop the bleeding Contemporary OB/GYN; May 2008, Vol. 53 Issue 5, p48*.
27. Miller DA, Chollett JA, Goodwin TM. *Clinical risk factors for previa placenta accreta*. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:210-4.
28. Lee W, Lee VL, Kirk JS, et al. *Vasa previa, prenatal diagnosis, natural evaluation and clinical outcome*. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):272-576.
29. Greenberg JI, Suliman A, Iranpour P, et al. *Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: a cautionary case*. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):470.e1-4.
30. Courbiere B, Bretelle F, Porcu G, et al. *Conservative treatment of placenta accreta*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32:549-54.
31. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, et al. *Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, December 2011.
32. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al. *Placental abruption and adverse perinatal outcomes*. *JAMA*. 1999 Nov 3;282(17):1646-51.
33. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. *Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol*. 1996 Aug;88(2):309-18.

34. Procházka M, Happach C, Marsál K, et al. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG*. 2003 May;110(5):462-6.
35. Angelucci PA, Forleo R. *Atlante di operazioni ostetriche. Parto Podalico- Rivolgimenti-Secondamento Manuale. Incontri Angelini. Informazioni scientifiche professionali. Maggio 1985.*
36. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD000007.
37. RCOG "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage" May 2009 Green-top Guideline No.52
38. *Gestione Clinica Dell'emorragia Del Post-Partum: Nuove Opzioni Terapeutiche-Strategies for Optimising Uterine Contractility: from Physiology to Clinical Management. On Medicine Golden Report. 8th World Congress of Perinatal Medicine- Apr 2008.*