### CUORE E DONNA IX Congresso regionale ANCE FVG 2019



### Dai disordini ipertensivi in gravidanza alla cardiomiopatia peripartum

Manifestazioni differenti della stessa patologia?

Alessandra Benettoni alessandrabenettoni@gmail.com

### ABBREVIAZIONI

- Preeclampsia
- Disordini Ipertensivi In Gravidanza
- CardiomiopatiaPeripartum
- Molecola

   antiangiogenesi
   solubile prodotta
   dalla placenta

- **▶** PE
- **▶** HDP
- **▶** PPCM
- sVEGFR1 o sFLT1

### **HDP**



- PREECLAMPSIA sintomi
- PA> 140/90 + Proteinuria o altri
- IPERTENSIONE ARTERIOSA CRONICA di qualunque causa
- IPERTENSIONE CRONICA con superimposta PREECLAMPSIA
- IPERTENSIONE GESTAZIONALE PA >140/90 mm Hg

### PREECLAMPSIA è condizione sindromica

► PA> 140/90 dopo le 20 settimane di gravidanza

Incluse le prime settimane dopo il parto

- Associata a una o più alterazioni seguenti :
- Proteinuria (>300 mg/24 ore
- ▶ Piastrine (<100.000/mmc)</p>
- Enzimi epatici
- Insufficienza renale (creatininemia >1,1 mg/dL o raddoppio rispetto al valore precedente)
- **▶ IUGR**
- Edema polmonare
- Disturbi visivi e/o cerebrali, es cefalea, diplopia

http://www.nice.org.uk 2010 http://www.escardio.org 2011

- -Maggiore attenzione a qualunque tipo di ipertensione arteriosa in gravidanza
- -Maggiore attenzione alla EVOLUTIVITA' di qualunque tipo di ipertensione arteriosa verso la PREECLAMPSIA
- -Cade la distinzione tra ipertensione arteriosa LIEVE, MODERATA, SEVERA

Am Coll Obst and Gynecol Task Force Report 2013
Int Society for the Study of Hypertension in Pregnancy ISSHP 2018

#### DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA

Incidenza dal 3-5% fino al 22%

Grande variabilità negli studi pubblicati

**▶** 3.7%

**HDP** 

Sovrapposizione di

diagnosi di PE e

Danimarca, 1
 milione di donne,
 2 milioni di
 gravidanze, in 34
 anni

Behrens et al 2019 PLoS ONE

### PREECLAMPSIA FATTORI DI RISCHIO

► FATTORI DI RISCHIO

- **▶** OBESITA'
- ► ETA' AVANZATA
- ▶ Gravidanze multiple
- MALATTIE
  INFIAMMATORIE
  CRONICHE
- MALATTIE VASCOLARI
- ► IPERTENSIONE ARTERIOSA PREES

Linee Guida ESC 2011

# Fisiopatologia della PE ruolo chiave della placenta

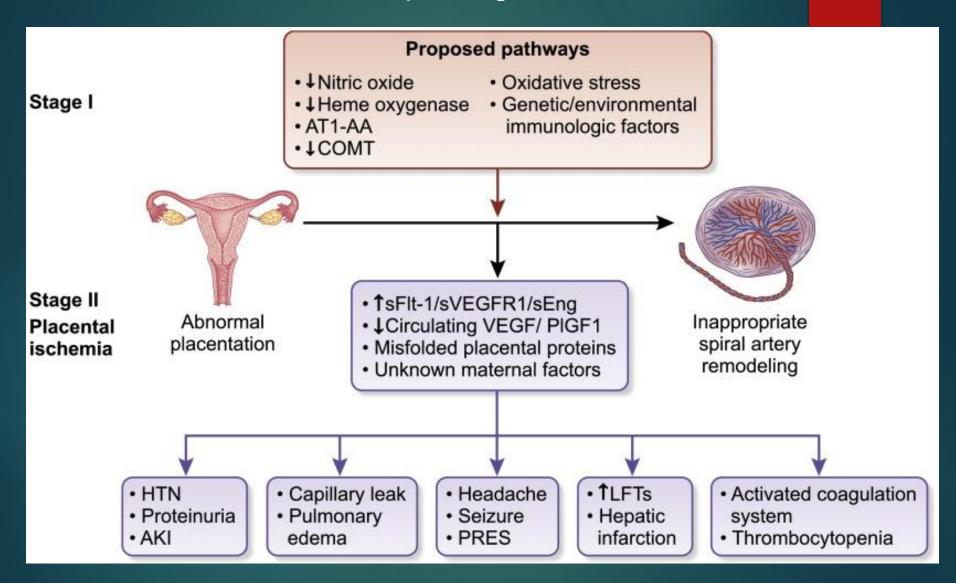
- Riduzione funzione del trofoblasto
- Rimodellamento vascolare della placenta
- Aumento stress ossidativo e infiammazione

- Meno arterie spirali
- Ipoperfusione e aumento velocità di flusso nei villi
- Produzione di mediatori sfavorevoli per la funzione endoteliale e l'angiogenesi

### Fisiopatologia della PE

- La placenta produce molecole antiangiogenesi in grande quantità
- Sbilanciamento dell'endotelio in molti distretti vascolari (glomerulo renale, ecc)
- sVEGFR1
   neutralizza il
   fattore di crescita
   endoteliale
- Conseguente ipertensione arteriosa e proteinuria

### Fisiopatologia PE



## E' tutta colpa della placenta?

Sembrerebbe di si

La PE di spegne e guarisce solo dopo il parto e l'espulsione della placenta

Anche nei casi di PE molto tardiva o postuma, che si manifesta nella prima settimana dopo il parto

### PREVENZIONE PE



-ASPIRINA a basso dosaggio (60-80 mg/di)

-Prima possibile (<12 settimane EG)

-Fino a 36 settimane EG

Duley et al . Cochrane Database Syst Rev 2007.

### INDICAZIONI A TERAPIA DEI DHP



- -Ipertensione arteriosa severa (>160/100 mm Hg)
- -Preeclampsia con sintomi
- -Nelle situazioni borderline? Scarsa evidenza scientifica Difformità tra vari centri

#### TERAPIA DELLA PE

- · Alfa- metil dopa 750-1500 mg/die per os
- · LABETALOLO 100-200 mg/die per os ⇒ 1° 5CELTA
- Metoprololo 100-200 mg/die per os
- · Calcio antagonisti es, NIFEDIPINA 10-60 mg/die per os
- Solfato di Magnesio 4 g ev in 5min -> 1 g/h per 24h incrementabile a 2-4 g.
- Nitroglicerina ev 5 -100 µg/min in infusione
- Nitroprussiato ev 0.25-5 µg/kg/min in infusione continua
  - NO ACE inibitori, ARBs, DIURETICI, NIFEDIPINA SUBLINGUALE

#### ESC Guidelines 2011

### TERAPIANON CARDIOLOGICA DELLA PE

Corticosteroidi

>26 settimane per accelerare la maturità polmonare fetale

Anticipazione parto

Secondo quadro clinico

#### PROGNOSI DELLA PE

- Breve/medio termine: normalizzazione della PA entro 4 settimane dal parto (anche con supporto farmacologico)
- Gravidanze successive: rischio di recidiva PE da 2 a 8 volte

- PE e HDP sono fattori di rischio CV come Diabete Mellito, Dislipidemie ecc
- PE e HDP sono inclusi nelle LLGG AHA/Am Coll del rischio

#### CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

- Scompenso cardiaco secondario a disfunzione ventricolare sinistra
- A termine di una gravidanza o nei 5 mesi successivi al parto
- Senza altre cause identificabili

Resta una diagnosi di esclusione

### Cardiomiopatia peripartum

- Scarse conoscenze, mancanza di criteri rigorosi di inclusione, durata variabile del follow-up
- Aumento di ricerche pubblicate negli ultimi 10 anni
- Significativa prevalenza di donne africane o afroamericane

- USA Elkayam JACC 2011
- ► GIAPPONE Kamiya Circ J 2011
- AFRICA Sliwa et al , Heart 2013
- ► EURO Registry Eur J Heart Fail 2014
- Behrens et al Plos One2019
- ► Irizarry e coll JAMA 2017
- Zain UI et al Clin Cardiol 2018

#### CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

- PPCM ha incidenza stimata di 1:3000 1:4000 gravidanze
- Studi regionali molto circoscritti (HAITI, NIGERIA)
   hanno documentato una incidenza di 1:100 gravidanze
- E' più frequente in donne AFRICANE
- In Danimarca (2 milioni di gravidanze) sono state diagnosticate 126 PPCM in 34 anni, pari a 1:2000 gravidanze

### CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM conosciamo i fattori di rischio?

Solo parzialmente



- Preeclampsia è il fattore di rischio più frequente
- Obesità, fumo, età avanzata, gravidanze multiple e altre condizioni che si associano a HDG
- Fattori aenetici predisponenti, origini africane
- Infezioni virali, ipercoagulabilità della gravidanza

- Prevalenza di PE> 4 volte che nella popolazione generale
- PE e HDG presenti 20-44% dei casi di PPCM
- 10-20% mutazioni TTN, come nelle CMPD

• 7

### I punti di contatto tra PE e PPCM

Fattori di rischio comuni

- Disfunzione placentare
- Sbilanciamento tra fattori pro e anti angiogenesi
- Presenza di frammenti solubili endoteliali

- Disordini ipertesivi, obesità, gravidanze plurigemellari.età materna avanzata
- Sindrome Cardio Placentare
- Recettori della
   PROLATTINA e alterata
   proliferazione endoteliale
- Iperproduzione di sFLT1 marker di antiangiogenesi

Lindley et al, Circ Heart Fail 2017

### Se cerchiamo troviamo



### In molte pazienti con PE

Disfunzione diastolica del VS

Rimodellamento ipertrofico del VS

### Nelle pazienti con PPCM

Disfunzione sistolica del VS

Rimodellamento dilatativo del VS

### FUNZIONE E DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA A TERMINE DI GRAVIDANZA

18-28% delle gravidanze fisiologiche hanno segni di disfunzione diastolica

50-80% gravidanze con PE hanno disfunzione diastolica VS globale

20% gravidanze con PE severa hanno ipertrofia VS e remodeling sfavorevole, disfunzione radiale

Melchiorre et al Circulation 2014 Arany et al Circulation 2016

### Fisiopatologia PPCM semplificata

- sVEGFR1 è il trigger della PPCM (probabilmente insieme ad altre molecole prodotte dalla placenta nelle ultime settimane di gravidanza)
- Fase 1: effetti proapoptosici e antiangiogenetici sul cuore della donna, in genere bilanciati o compensati fisiologicamente

Ma in alcune donne, per motivi non noti (fattori genetici?)

 Fase 2 : per sbilanciamento e/o incapacità di sostenere lo stress ossidativo causato da queste molecole si determina un crollo della funzione ventricolare sinistra e lo scompenso cardiaco

**PPCM** conclamata

### PROGNOSI PPCM

### Serie pz afroamericane

- 445 pazienti
- ▶ F-up 41 mesi
- Mortalità (media)16%
- Miglioramento FEVS da 20 a 82% delle pz

### Serie europee

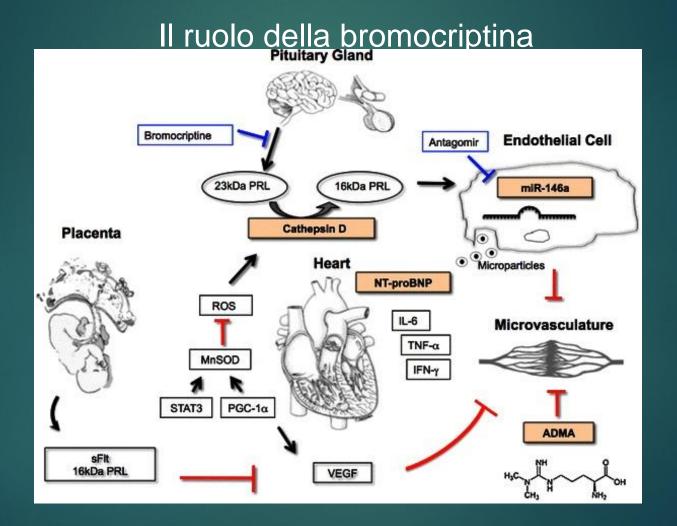
- 241 pazienti
- ► F-up 6 mesi
- **▶ 6%** 15/241
- ▶ 85%

La PPCM guarisce entro 6 mesi dalla diagnosi nel 50-60% dei casi

Se non vi è guarigione o significativo miglioramento dopo 6 mesi la prognosi è peggiore

- Opzioni terapeutiche specifiche ?
- Per quanto tempo continuare la terapia dopo normalizzazione della funzione ventricolare?

### **TERAPIA**



Haghikia e coll Basic Res Cardiol 2013

### IL RUOLO DELLA BROMOCRIPTINA

- La bromocriptina è il farmaco che si prescrive quando ve ne sono le indicazioni, per bloccare /inibire la produzione di latte dopo il parto.
- La bromocriptina blocca la produzione di PROLATTINA da parte della ghiandola ipofisaria
- La bromocriptina riduce /contrasta l'effetto antiangiogenesi e pro apoptosico dell'ormone prolattina
- La terapia con Bromocriptina si è dimostrata efficace in diverse ricerche cliniche, con un miglioramento della funzione Vs nel 96% delle pazienti trattate

### FARMACI NELLO SCOMPENSO CARDIACO DA PPCM

Prima del parto

**Betabloccanti** 

Diuretici controindicati (con molta prudenza e a basso dosaggio) No ACE/ARBs inibitori

Dopo il parto

Betabloccanti Ivabradina

ACE/ARBs inibitori Antialdosteronici Diuretici

**BROMOCRIPTINA** 

Inotropi/catecolamine solo nei casi di ipotensione severa Anticoagulanti?

#### CONCLUSIONI

- PPCM è associata a PE o HDP nel 20-40% dei casi
- PPCM condivide con PE gran parte della fisiopatologia e fa ritenere che PPCM sia non una malattia del muscolo cardiaco, ma una sindrome vascolare, associata a disfunzione endoteliale con produzione di molecole cardiotossiche

### Paradossi di prognosi?

- La mortalità è significativamente peggiore nella PPCM con PE
- Il miglioramento della funzione VS invece è significativamente maggiore e più rapido nella PPCM associata a PE (remodeling più favorevole con + ipertrofia e-dilatazione?)

### **TUTTO CHIARO DUNQUE?**



>60% delle donne che presentano PPCM

- PA normale
- No altri fattori di rischio noti per PPCM

Dobbiamo continuare a studiare

### GRAZIE DELL'ATTENZIONE