

06

COMPLICAZIONI DELLA GRAVIDANZA

La placenta e le grandi sindromi ostetriche



IRENE CETIN

Fondazione Irccs Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi di Milano

IL PARTO PRETERMINE, la preeclampsia, la restrizione della crescita fetale e il diabete gestazionale rappresentano le principali complicazioni della gravidanza e sono state storicamente considerate come entità clinicamente distinte, accomunate dall'associazione con la prematurità, le alterazioni del peso alla nascita, e ad emergenze ostetriche come l'eclampsia, il distacco di placenta e la natimortalità.

Negli ultimi anni si è iniziato a considerare che la loro origine patofisiologica sia simile, cioè abbia basi comuni, portando alla coniazione del termine "le grandi sindromi ostetriche" per riflettere questa origine comune. È stato riconosciuto che queste patologie hanno un percorso comune, mediato dalla placenta come concetto unificante. In particolare, si è evidenziato un ruolo fondamentale dell'infiammazione e dello stress ossidativo che influenzerebbe, nelle prime fasi della gravidanza la formazione dell'interfaccia materno-fetale, cioè il punto di contatto tra decidua uterina e trofoblasto, determinando ed eventualmente alterando lo sviluppo della placenta. Le alterazioni placentari sarebbero quindi associate ad un eccesso di stress ossidativo, e ad un mismatch fra

circolazione uterina e circolazione ombelicale, che possono poi portare a produzione di molecole di origine placentare che verrebbero rilasciate nella circolazione materna con effetti pro ed antiangiogenetici sull'endotelio materno.

SEBBENE QUESTE CONDIZIONI si manifestino principalmente nella seconda metà della gravidanza, si ritiene che il mancato completamento della placentazione profonda (la transizione dalla placentazione istiotrofica alla placenta emcoriale a 10-18 settimane di gestazione attraverso una seconda ondata di invasione extravillosa del trofoblasto) sia fondamentale per la patogenesi delle grandi sindromi ostetriche. Mentre le ragioni per cui la placenta non riesce a raggiungere una placentazione profonda rimangono aree di indagine attive, l'infiammazione e le alterazioni dell'endotelio materno sono state chiaramente implicate. Queste ricerche hanno avuto un grande sviluppo negli ultimi anni, portando a dei risultati molto importanti su alcuni fronti. Già negli anni novanta, l'evidenza che le alterazioni delle fasi dell'invasione delle arteriole spirali uterine da parte di cellule del trofoblasto extravillare si asso-

ciavano ad un inadeguato sviluppo della circolazione uterina (cioè la riduzione delle resistenze uterine associata all'aumento del flusso caratteristiche della gravidanza fisiologica) ha portato ad individuare che la valutazione, con la Doppler velocimetria, del flusso ematico delle arterie uterine, individua, anche se soltanto nel secondo trimestre, le gravidanze con un rischio aumentato di sviluppare preeclampsia e FGR. Più recentemente, la scoperta che le alterazioni della placentazione portano ad alterazioni della produzione di molecole pro- ed anti-angiogenetiche che vengono rilasciate nella circolazione uterina ed entrano nella circolazione materna, ha consentito di identificare dei marcatori di funzionalità placentare alterata, utilizzabili sia nel I trimestre per uno screening delle gravidanze a rischio (PIGF), che nella seconda metà della gravidanza (ratio sFLT1/PIGF), per predire se vi è un'evoluzione verso la patologia conclamata.

In questo contesto l'infiammazione materna gioca un ruolo importantissimo come potenziale cofattore delle alterazioni placentari. Per questo motivo, per il ruolo dell'infiammazione, nelle grandi sindromi ostetriche rientrano anche il parto prematuro (una patologia infiammatoria, che può o meno associarsi ad un'infezione, cioè corionamniosite) e il diabete gestazionale, con le alterazioni legate allo stress ossidativo e al metabolismo lipidico.

DA UN PUNTO DI VISTA CLINICO questi meccanismi forniscono una spiegazione biologica di come per la prevenzione di queste patologie sia molto importante ridurre tutti i fattori ambientali (il cosiddetto esposoma) pro-infiammatori, in primis migliorando l'alimentazione (per ridurre i fattori ossidanti, per esempio gli acidi grassi saturi, e per

aumentare il livello del calcio, regolatore degli scambi ionici intracellulari), inoltre riducendo lo stress, e aumentando il livello degli antiossidanti (omega 3, vitamine del gruppo B). Nelle pazienti in cui viene individuato un rischio aumentato nel I trimestre, l'aspirina a basso dosaggio, che agisce sul recettore COX-1 (trombosi) e sul recettore COX-2 (infiammazione), riduce il rischio di preeclampsia e probabilmente anche di altre componenti della grande

“
Nei prossimi anni potremo probabilmente avere altre nuove evoluzioni, che consentiranno di migliorare ulteriormente le nostre conoscenze e possibilità cliniche per la prevenzione delle grandi sindromi ostetriche.

sindromi ostetriche se iniziata all'inizio della gravidanza. La dose ottimale di aspirina a basso dosaggio che sia massimamente efficace in gravidanza rimane una questione aperta per ulteriori ricerche.

Recentissimamente, sono stati identificati anche altri farmaci candidati che potrebbero anche prevenire la preeclampsia e ulteriori studi su di essi potrebbero offrire opzioni terapeutiche oltre all'aspirina a basso dosaggio. È interessante notare che tre degli otto composti identificati (idrossiclorochina, metformina e pravastatina) sono noti per ridurre l'infiammazione.

NEI PROSSIMI ANNI potremo probabilmente avere altre nuove evoluzioni, che consentiranno di migliorare ulteriormente le nostre conoscenze e possibilità cliniche per la prevenzione delle grandi sindromi ostetriche.



PAUL-MICHEL DUPUY

Madre con i figli sulla spiaggia