

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Ridefinire la pre-eclampsia: la sindrome angiogenica placentare

La **disfunzione placentare** (DP), originariamente descritta nel 1948, è alla base di una gamma di patologie ostetriche e peri-natali, tra cui pre-eclampsia, ritardato sviluppo fetale (*Fetal Growth Restriction*, FGR) e distacco placentare.

La **fisiopatologia** della DP è convenzionalmente caratterizzata da un difetto dell'invasione trofoblastica profonda e dalla compromissione del rimodellamento dell'arteria spirale materna, con conseguente inadeguata perfusione placentare durante la seconda metà della gravidanza. Questa ipotesi è stata messa in discussione da recenti studi, che indicano come la maggior parte delle alterazioni istologiche osservate nella DP non sono specifiche. In particolare, l'invasione poco profonda del trofoblasto sarebbe una caratteristica più tipica delle gravidanze con pre-eclampsia o FGR ad esordio precoce. Una revisione sistematica di studi sulla pre-eclampsia a esordio precoce ha mostrato che nella maggior parte dei casi di pre-eclampsia la placenta era normale, ma anche che lesioni dei villi erano presenti in una parte delle gravidanze normali.

Fattori materni come il sovraffollamento micro-villare possono contribuire allo sviluppo della pre-eclampsia ad insorgenza tardiva: quando la crescita placentare raggiunge i suoi limiti a termine gravidanza, i villi terminali diventano sovraffollati, con una ridotta dimensione dei pori intermedi, cosa che ostacola la perfusione intermittente, con aumento dell'ipossia e dello *stress* ossidativo del sincizio-trofoblasto.

Numerosi fattori angiogenici svolgono un ruolo importante nella DP:

- il VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) è essenziale per lo sviluppo vascolare placentare, e influenza la permeabilità vascolare e la proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali;
- il PIGF (*Placental Growth Factor*), membro pro-angiogenico della famiglia VEGF, è abbondantemente espresso nella placenta e potenzia l'azione del VEGF-A;
- la sFlt-1 (*Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1*), membro anti-angiogenico della famiglia VEGF, è importante nella regolazione dell'omeostasi angiogenica durante la gravidanza.

sFlt-1 e PIGF sono espressi nella placenta e, fuori dalla placenta, nelle cellule endoteliali vascolari, nei fibroblasti, negli osteoblasti, nelle cellule muscolari lisce e nei monociti. Uno squilibrio tra fattori anti- e pro-angiogenici (cioè un aumentato rapporto sFlt-1/PIGF) si traduce in uno stato anti-angiogenico netto, che favorisce lo sviluppo della DP. sFlt-1, PIGF e sEng (*soluble endoglin*) rappresentano importanti biomarcatori di DP.

La **pre-eclampsia** è una sindrome ipertensiva che colpisce dal 2% al 3% delle gravidanze, caratterizzata da danno endoteliale in molti organi. La definizione di pre-eclampsia in passato includeva ipertensione con proteinuria dopo 20 settimane di gestazione, ma poi si è ampliata fino a includere l'ipertensione in combinazione con disfunzione renale, epatica e trombocitopenia; inoltre la proteinuria non è più necessaria per soddisfare la definizione di pre-eclampsia.

La pre-eclampsia può essere definita a **esordio** precoce o tardivo, a seconda che l'insorgenza sia rispettivamente < 34° settimana di età gestazionale (EG) o ≥ 34° settimana EG.

La **gravità** della malattia varia da lieve a severa, e quest'ultima può determinare complicanze potenzialmente minacciose per la vita, come emolisi, disfunzione epatica, piastrinopenia e convulsioni.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

L'attuale **gold standard per la diagnosi di pre-eclampsia** si basa all'osservazione di ipertensione di nuova insorgenza e proteinuria durante la seconda metà della gravidanza. In realtà queste manifestazioni hanno scarsa capacità predittiva degli esiti avversi correlati, per cui ormai le linee guida includono l'uso di biomarcatori. Purtroppo, nonostante il notevole progresso nel prevedere la pre-eclampsia, neanche i biomarcatori sono sufficienti, tanto che per definire meglio il problema clinico e gli esiti, studi recenti raccomandano l'uso dei biomarcatori in combinazione con altre misurazioni cliniche.

### Prevedere la pre-eclampsia nel primo trimestre

La *Fetal Medicine Foundation* ha proposto un algoritmo a questo scopo, che combina diverse informazioni:

- caratteristiche cliniche (fattori materni e anamnestici);
- perfusione placentare (indice di pulsatilità dell'arteria uterina e pressione arteriosa media);
- livelli di biomarcatori (PIGF).

### Prevedere la pre-eclampsia nel secondo o terzo trimestre

La combinazione di fattori angiogenici (es. rapporto sFlt-1/PIGF o solo PIGF) e caratteristiche cliniche può facilitare la previsione di inizio precoce o tardivo di pre-eclampsia nel secondo o terzo trimestre.

Anche altri fattori angiogenici possono fornire valori predittivi per la pre-eclampsia: ad esempio, in donne gravide con anomala perfusione uterina, l'analisi combinata di sEng e sFlt-1 nel secondo trimestre è predittiva di pre-eclampsia con sensibilità del 100% e specificità del 93.3%.

## Ritardo di crescita fetale (FGR)

### Panoramica e diagnosi

Il termine FGR si riferisce a ridotta velocità di crescita fetale, per cui il feto non riesce a raggiungere il pieno potenziale di crescita.

L'FGR precoce (< 32° settimana EG) rappresenta il 20-30% dei casi ed è associato con una patologia placentare sottostante in aggiunta alla pre-eclampsia, mentre l'FGR tardivo (≥ 32° settimana EG) rappresenta il ≈70% dei casi ed è meno fortemente associato con disturbi ipertensivi. Anche se non c'è una definizione *gold standard*, un'approssimazione ampiamente utilizzata indica la nascita di un neonato piccolo per l'età gestazionale (SGA) (< 10° percentile) o un esito negativo della gravidanza.

La differenziazione fra SGA e FGR, entrambe condizioni con feto piccolo, può essere posta con il doppler uterino/ombelicale, normale nel caso di SGA e alterato nel caso di FGR. Un metodo aggiuntivo per differenziare queste due situazioni è rappresentato dai biomarcatori, di solito normali nella SGA e alterati nel FGR. Tuttavia, vi è una considerevole sovrapposizione tra pre-eclampsia precoce e FGR.

### Biomarcatori ed ecografia come predittori di FGR

La combinazione di basso PIGF o aumentato rapporto sFlt-1/PIGF (che indica DP) e risultato ecografico (con rilevamento di SGA fetale < 5° o 10° percentile) può diagnosticare FGR con sensibilità e specificità maggiori dei soli biomarcatori.

Inoltre, gli FGR precoce e tardivo sembrano avere patogenesi distinte, con i biomarcatori angiogenici che mostrano una maggiore rilevanza nel FGR precoce. È quindi interessante l'uso clinico di biomarcatori angiogenici per facilitare la diagnosi di FGR precoce, poiché l'FGR precoce è difficile da gestire (contrariamente a quello

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

tardivo che è più difficile da diagnosticare ma più facile da gestire).

### **Pre-eclampsia, ipertensione cronica e ipertensione gestazionale**

#### **Panoramica e diagnosi**

L'ipertensione gestazionale è caratterizzata da ipertensione durante la seconda metà della gravidanza in donne precedentemente normotese, mentre la pre-eclampsia sovrapposta (SPE) è lo sviluppo di pre-eclampsia in donne con pre-esistenza di ipertensione (cioè cronica). La pre-eclampsia si verifica con una frequenza da 3 a 5 volte maggiore nelle donne con ipertensione pre-esistente rispetto alle donne normotese al momento del concepimento. Tuttavia, la diagnosi di SPE è spesso difficile, poiché le donne sono già ipertese e potrebbero quindi essere già portatrici di danno d'organo (per esempio proteinuria).

#### **Rapporto sFlt-1/PIGF come predittore di SPE o ipertensione gestazionale**

Il rapporto sFlt-1/PIGF è uno strumento affidabile per discriminare tra i disturbi ipertensivi legati alla gravidanza. Le pazienti con pre-eclampsia o emolisi, aumento degli enzimi epatici e piastrinopenia hanno un rapporto sFlt-1/PIGF significativamente aumentato rispetto a quelle con esiti normali di gravidanza o ipertensione cronica e gestazionale ( $P < 0.001$ ). Un rapporto sFlt-1/PIGF più elevato può facilitare la diagnosi di esordio precoce di SPE, ma è meno predittivo di SPE ad esordio tardivo, in cui lo squilibrio angiogenico è meno evidente.

### **Complicanze della gravidanza**

#### **Panoramica**

Il peso complessivo degli eventi avversi legati alla gravidanza è considerevole.

Nascita pre-termine e basso peso alla nascita sono i determinanti biologici più rilevanti per la sopravvivenza del neonato: le nascite pre-termine rappresentano il 75% della mortalità peri-natale e > 50% della morbilità a lungo termine.

Anche la nati-mortalità rappresenta un sostanziale onere globale, con un tasso mondiale medio stimato di 18.4/1000 nascite nel 2015.

Il distacco placentare colpisce dallo 0.4% all'1.0% delle gravidanze ed è esso stesso associato ad aumentato rischio di nascita pre-termine, nati-mortalità e mortalità che si estende anche oltre il periodo peri-natale.

Diversi studi recenti mostrano una chiara associazione tra esiti avversi della gravidanza e squilibrio nei regolatori angiogenici.

#### **sFlt-1, PIGF ed ecografia come predittori di complicanze gravidiche**

Gli esiti avversi sono qui definiti come eventi indesiderati a seguito di cure mediche, dannosi per la salute della paziente. Nel contesto della DP, l'esito avverso più comune è il parto pre-termine iatrogeno. L'analisi combinata di doppler uterino e fattori angiogenici migliora sostanzialmente sensibilità e specificità per la previsione di esiti avversi e parto pre-termine iatrogeno.

#### **Biomarcatori come predittori di esiti avversi in gravidanza**

In assenza di parametri clinici, la determinazione di biomarcatori, sia singoli che in combinazione, può facilitare la previsione di complicanze gravidiche: pazienti con un rapporto sFlt-1/PIGF intermedio ( $> 38$  e  $< 85$ ) sono

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

a rischio di eventi avversi gravi; quelle con rapporto sFlt-1/PIGF > 38 hanno una durata della gravidanza residua più breve e rischio più elevato di parti pre-termine.

Infine, una recente revisione sistematica ha identificato il PIGF come predittore di esiti avversi intra-partum e peri-natali: bassi livelli di PIGF erano costantemente associati a taglio cesareo per compromissione fetale, ricovero in unità di terapia intensiva neonatale e nati-mortalità.

### **Affinare la definizione di pre-eclampsia: la sindrome angiogenica-placentare**

Come già detto, la pre-eclampsia veniva definita in passato come ipertensione più proteinuria dopo la 20<sup>a</sup> settimana EG. Tuttavia, il termine pre-eclampsia descrive solo un sintomo prima dell'eclampsia ed è poco specifico. Tale definizione è ormai considerata obsoleta, poiché ipertensione e proteinuria sono solo due di molti altri sintomi, con scarso valore predittivo. La crescente consapevolezza che la pre-eclampsia è un disturbo ipertensivo eterogeneo ha stimolato a rivederne la definizione, includendo la presenza di disfunzioni gravi con o senza proteinuria.

Studi patologici e clinici suggeriscono che la placenta svolge un ruolo centrale nella patogenesi della pre-eclampsia. Biomarcatori angiogenici, quali alterato rapporto sFlt-1/PIGF o solo PIGF, sono indicativi di DP: un rapporto sFlt-1/PIGF  $\geq 85$  è associato alla diagnosi di pre-eclampsia ed è predittivo di esiti negativi e parto entro 2 settimane; un basso PIGF in donne gravide indica una DP con il suo correlato clinico di pre-eclampsia o FGR.

In **conclusione**, la DP è alla base di uno spettro di patologie gravidiche, tra cui pre-eclampsia e FGR. Fattori correlati all'angiogenesi, tra cui sFlt-1 (anti-angiogenico) e PIGF (pro-angiogenico), svolgono un ruolo importante nella DP, perché livelli alterati sono rilevabili già diverse settimane prima dell'inizio delle complicazioni della gravidanza. I test diagnostici in *vitro* per questi biomarcatori possono migliorare la diagnosi precoce e facilitare la previsione di esiti materni e fetali. I migliori risultati si ottengono con l'integrazione fra informazioni aggregate sulla perfusione placentare (ecografia, pressione arteriosa media) e caratteristiche cliniche. Tutto questo va implementato nella pratica clinica, per contribuire a ridurre il notevole carico di morbilità e mortalità associato alla sindrome angiogenica placentare. Gli autori propongono di estendere in futuro la definizione di pre-eclampsia dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, in maniera da includere la combinazione di ipertensione di nuova insorgenza e di neo-alterazione di fattori angiogenici (rapporto sFlt-1/PIGF o solo PIGF).

### **Bibliografia**

1. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia. The angiogenic-placental syndrome. *Hypertension* [2020, 75: 918-26.](#)