

Valutazione ecografica degli effetti dell'arginina nel ritardo di crescita intrauterino

F. TREZZA, L. BATTISTA, M.L. FALCO, C. SERINO, A.E. PARETO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

RIASSUNTO: Valutazione ecografica degli effetti dell'arginina nel ritardo di crescita intrauterino.

F. TREZZA, L. BATTISTA, M.L. FALCO, C. SERINO, A.E. PARETO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

Il ritardo di crescita intrauterino è una complicanza che condiziona dal 3% al 7% delle gravidanze. È caratterizzata da una riduzione del potenziale di crescita fetale. Alla base della patologia esiste un danno vascolare placentare che determina la riduzione dei nutrienti al feto. L'aminoacido arginina contribuisce a migliorare la condizione clinica di questi feti determinando la produzione di NO e aumentando il rilascio di GH-RH. La sola metodica in grado di fare diagnosi è l'ecografia, che permette tramite il calcolo dei parametri biometrici di valutare la crescita fetale. Lo scopo del nostro studio è stato di valutare ecograficamente, con un follow-up di tre settimane, le modificazioni cliniche tra il gruppo A, trattato con arginina in supplemento alla terapia di base con aspirina, e il gruppo B, con le medesime caratteristiche cliniche, trattato con la sola aspirina. I risultati ottenuti hanno dimostrato che le pazienti del gruppo A hanno tratto giovamento dall'uso dell'arginina, e che tra le pazienti peggiorate nell'arco delle tre settimane, la maggior parte appartiene al gruppo B.

SUMMARY: Ultrasound evaluation of the effects of arginine in intrauterine growth retardation.

F. TREZZA, L. BATTISTA, M.L. FALCO, C. SERINO, A.E. PARETO, M. ESPOSITO, R. FUSCO, A. TOLINO

Intrauterine growth retardation is a complication that affects between 3% and 7% of pregnancies. It is characterized by a reduction of fetal growth potential. The basis of the disease is a placental vascular damage that leads to the reduction of nutrients to the fetus. The amino acid arginine helps to improve the clinical condition of these fetuses resulting in NO production and increasing the release of GH-RH. The only method to make a diagnosis is by ultrasound, which allows the calculation of using biometrics to assess fetal growth. The aim of our study was to evaluate ultrasound, with a follow-up of up to three weeks, changes in clinical group A, treated with arginine in supplement to background therapy with aspirin; and in clinical group B, with the same clinical features treated with aspirin alone. The results obtained showed that patients in Group A have benefited from the use of arginine, and that the majority of the patients who worsened over three weeks, belonged to group B.

KEY WORDS: Ritardo di crescita intrauterino - Arginina - Ecografia.
Intrauterine growth retardation - Arginine - Ultrasound.

Introduzione

Nel corso della gravidanza possono instaurarsi molteplici complicanze che, ostacolando la fisiologica crescita fetale, comportano un basso peso alla nascita, non corrispondente all'età gestazionale.

Tale fenomeno configura una patologia nota come

“ritardo di crescita intrauterino” o IUGR (*Intra-Uterine Growth Retardation*) o FGR (*Fetal Growth Restriction*).

Errore comune era di identificare i feti piccoli per età gestazionale (SGA con peso alla nascita inferiore al 10° percentile) con i feti affetti da ritardo di crescita intrauterino; di fatto solo il 30% dei neonati SGA risulta affetto da IUGR. Pertanto il termine “ritardo di crescita intrauterino” dovrebbe essere applicato solo a quei feti per i quali esista una evidenza di alterata crescita, avvenuta e rilevata, durante la gravidanza.

Secondo diverse statistiche, dal 3% al 7% delle gravidanze sono complicate da IUGR. È quindi indispensabile che la diagnosi sia fatta tempestivamente per poter così stabilire un corretto management della gravidanza e del parto, soprattutto per l'elevato tasso di mor-

Università degli Studi di Napoli “Federico II”
Dipartimento Clinico di Emergenza Ostetrica e Ginecologica
e Medicina della Riproduzione, Urologia
(Direttore: A. Tolino)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

talità (circa 10 volte più elevato rispetto ai neonati AGA di pari età gestazionale). Le complicanze che più frequentemente si riscontrano alla nascita e condizionano mortalità e morbilità sono soprattutto quelle a carico dell'apparato respiratorio quali: sindrome da distress respiratorio (RDS), asfissia, acidosi, basso indice di Apgar alla nascita, ipotermia, ipoglicemia, ipocalcemia, policitemia e infezioni.

Per una corretta diagnosi precoce e per il monitoraggio della salute e della crescita fetale l'ecografia, al momento, è la sola metodica che abbia dimostrato, in trial clinici controllati, una reale efficacia nel riconoscere il ritardo di crescita intrauterino, con una sensibilità variabile, operatore-dipendente, dal 62 all'83%. Gli ultrasuoni sono da considerare la metodica di scelta per l'elevata efficacia e la riproducibilità (1).

Lo studio ecografico avrà come scopo il monitoraggio di alcuni indici biometrici (circonferenza cranica, diametro biparietale, circonferenza addominale, lunghezza del femore e dell'omero) associati alla flussimetria Doppler dei vasi ombelicali e di alcuni distretti circolatori fetali, come quello cerebrale, per evidenziare precocemente un eventuale impegno emodinamico e/o la presenza di ischemie distrettuali (2).

La fisiologica crescita fetale è dipendente da variabili genetiche, ambientali, ormonali e nutrizionali che possono influenzare l'evoluzione della gravidanza, dal concepimento all'espletamento del parto.

A seconda del periodo in cui si instaura il processo patologico distinguiamo due tipi di IUGR:

1. **IUGR SIMMETRICO** o proporzionato (tipo I), nel quale si ha una armonica riduzione di tutti i parametri auxometrici, con proporzione tra i diametri cranici e addominali. Questo tipo di ritardo di crescita è riconducibile per lo più ad un blocco nella fase iperplastica, quindi, ad una noxa intervenuta nel primo trimestre di gestazione. Rappresenta il 20-30% di tutti i feti IUGR ed è associato a un tasso di mortalità e morbilità neonatale più elevata rispetto ai feti IUGR asimmetrici.

2. **IUGR ASIMMETRICO** o non proporzionato (tipo II), nel quale riscontriamo un peso corporeo ridotto e una sproporzione tra i diametri cranici, che risultano nei limiti della normalità, ed i diametri addominali, che, invece, risultano ridotti. In questo caso il blocco della crescita è riconducibile alla fase ipertrofica, quindi, ad una noxa tardiva che ha alterato lo sviluppo fetale nel terzo trimestre di gestazione. Entrano in questa categoria i restanti 70-80% dei feti affetti da IUGR.

Qualunque sia la causa scatenante, alla base della patologia vi è sempre un deficit vascolare a livello placentare, con riduzione del flusso a livello dell'arteria ombelicale e aumento degli indici di pulsatilità. L'ossido nitrico sintetizzato a livello dei vasi placentari gioca un

ruolo cruciale nel mantenimento di una bassa pressione di perfusione feto placentare e contribuisce a ridurre la trombosi a livello dei villi (3). Proprio per questo, una carenza del precursore essenziale dell'ossido nitrico, la L-Arginina, si riflette a livello placentare con una ridotta produzione di NO da parte delle cellule endoteliali (4). Una volta che si è instaurata un'insufficienza utero-placentare, l'apporto ematico al feto subisce delle significative modificazioni (5). L'arginina è un aminoacido semi-essenziale, contenuto in discrete quantità nelle carni, latte, formaggi e uova, che svolge numerose funzioni metaboliche. È il precursore unico e obbligato per la sintesi dell'ossido nitrico (6), il quale è un radicale libero relativamente stabile, sintetizzato a partire dall'ossigeno molecolare e dall'azoto guanidico dell'arginina in una reazione catalizzata ad opera della NO-SINTASI. L'ossido nitrico, importante mediatore del rilassamento della muscolatura liscia, prodotto dalle cellule endoteliali, è coinvolto nella regolazione del tono vascolare, nell'aggregazione piastrinica, nella neurotrasmissione e nella risposta immunitaria cellulo mediata (7). È stato dimostrato che l'arginina induce gli stessi effetti anche nell'utero, di cui modula la contrattilità e la sintesi di NO, la cui ridotta produzione incrementerebbe il rischio di ipertensione gravidica e di IUGR (8).

Ulteriore funzione svolta dall'arginina è quella di incrementare il rilascio di GH-RH, contribuendo al rilascio di GH e conseguente effetto positivo sullo sviluppo fetale.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra il gennaio 2006 e il marzo 2009 è stato preso in esame un campione di 40 gravide ricoverate presso il nostro Dipartimento Clinico, portatrici di uno IUGR asimmetrico.

I criteri di inclusione sono stati: un'età materna compresa tra i 20 e i 35 anni, la presenza di una gravidanza singola, un'epoca gestazionale compresa tra la 25^a e la 36^a settimana di gestazione.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati la presenza di patologie croniche, quali ipertensione arteriosa, coronaropatie, patologie renali, diabete mellito e la presenza di malformazioni fetali. Le pazienti sono state divise in due bracci di terapia e seguite ecograficamente per tre settimane.

Il gruppo A comprende 20 pazienti in terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi (100 mg/die), assoluto riposo a letto e trattamento supplementivo di Bioarginina 20 g/550 cc x 2 per e.v. a goccia lenta a permanenza.

Il gruppo B comprende le restanti 20 pazienti in terapia con il solo acido acetilsalicilico a basse dosi e il riposo a letto.

Risultati

Sono state escluse dallo studio 4 pazienti, le cui condizioni cliniche hanno reso necessario un trattamento chirurgico in urgenza in un tempo inferiore al follow-up di 3 settimane che ci siamo proposti.

Al tempo 0 in ambedue i gruppi sono presenti riduzioni della circonferenza addominale, e in particolar modo alterazioni del rapporto tra la circonferenza cranica e quella addominale; 7 pazienti presentano anche alterazioni flussimetriche.

Dopo 3 settimane, è risultato che, nel gruppo A, 11 pazienti (61%) hanno avuto un miglioramento del quadro di iposviluppo fetale, 6 gestanti (33%) non ne hanno tratto alcun vantaggio dal momento che non abbiamo riscontrato alcuna variazione dei parametri scelti e solo 1 paziente (6%) ha avuto necessità di un trattamento in urgenza poiché presentava assenza di flusso in diastole dell'A.O. (arteria ombelicale) e un P.I. di 1.7.

Nel gruppo B, invece, in 5 gestanti (27,8%) c'è stato un miglioramento della crescita fetale, in altre 5 (27,8%) non ci sono state variazioni dei parametri studiati, e in ben 8 pazienti (44,4%) abbiamo evidenziato un peggioramento della condizione clinica fetale.

Analizzando i risultati di entrambi i gruppi notiamo che su 36 pazienti selezionate migliorano un totale di 16 gestanti, di cui il 68,75% risulta far parte del gruppo A, e quindi ha ricevuto un trattamento con Bioarginina a fronte di un 31,25% di pazienti migliorate appartenenti al gruppo B, quindi senza terapia arginica.

Dai risultati si vede, inoltre, che in 11 gestanti non si assiste né ad un progredire né ad un miglioramento dell'iposviluppo fetale. In questa classe troviamo 6 pazienti del gruppo A (54,45%) e 5 pazienti del gruppo B (45,55%).

Il dato rilevante riguarda la differenza numerica tra le gestanti in cui lo IUGR è peggiorato nonostante usassero la Bioarginina e il gruppo B. Difatti, 9 pazienti, sulle 36 studiate, non hanno avuto nell'arco delle 3 settimane di follow up nessun segno di miglioramento del quadro di IUGR, e in queste pazienti abbiamo riscontrato, in modo particolare, un aumento netto del P.I. e un'alterazione flussimetrica all'A.O.

Solo 1 (11%) tra queste 36 gestanti rientra nel gruppo A, le restanti 8 (89%) appartengono al gruppo B.

Discussione e conclusioni

Il ritardo di crescita intrauterino è la seconda causa di morbilità e di mortalità neonatale dopo la prematurità. In caso di IUGR, il rischio di mortalità perinatale è da 5 a 7 volte superiore alle gravidanze a decorso normale, il tutto a causa di una maggiore predisposizione di questi feti all'ipossia intrapartum e ad un elevato grado di mortalità.

La morbilità è determinata dalla scarsa maturità polmonare; infatti, tanto più è avanzata l'epoca di amenorrea maggiore sarà la sopravvivenza del nascituro.

Abbiamo spiegato come alla base dello IUGR ci sia un danno vascolare a livello placentare, che comporta ipoperfusione fetale e che si riflette sui parametri biometrici e flussimetrici del feto.

Il nostro studio ha confrontato due bracci di terapia, il gruppo A, che al trattamento di base, con acido acetilsalicilico a basse dosi, aggiunge Bioarginina, e il gruppo B, che usa solo il trattamento di base. Dai dati emersi dal nostro studio, dopo 3 settimane di trattamento, le pazienti appartenenti al gruppo A presentano un miglioramento della condizione clinica fetale nel 61% dei casi, nel gruppo B, solo nel 27% delle pazienti si ottengono i medesimi risultati. Ancora più rilevanti, sono i risultati riguardanti le gestanti che in corso di follow up hanno mostrato un'evoluzione negativa della patologia con indici di sofferenza fetale e diminuzione e/o arresto della crescita fetale. Di queste pazienti, solo l'11% appartiene al gruppo A, mentre il restante 89% fa capo al gruppo B.

In una percentuale pressappoco simile rientrano quelle pazienti che, non rispondendo al trattamento (gruppo A 54,5% contro il 45,5% del gruppo B), non mostrano variabilità dei parametri calcolati al tempo 0.

In base ai dati raccolti, appare evidente che le pazienti che hanno usufruito del supporto della Bioarginina mostrano una percentuale di successi maggiore rispetto alle pazienti del gruppo B, per cui appare consigliabile l'introduzione di arginina alla terapia di base nei protocolli di trattamento del IUGR. Le pazienti prese in esame, inoltre, non hanno presentato né reazioni allergiche né alcun tipo di effetto collaterale. La facile reperibilità sul mercato e il basso costo ne permetterebbero un uso su larga scala.

Importante resta la diagnosi precoce, effettuabile tramite monitoraggio ecografico e, laddove i parametri biometrici indicassero un sospetto IUGR, monitoraggio flussimetrico.

Bibliografia

1. SIEROSZEWSKI P, SUZIN J, KAROWICZ-BILINSKA A. *Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine)*. J. Matern Fetal Neonatal Med 2004; 5:363-366.
2. PERNI CS, CHERVENEK FA, KALISH RB, MARGHERINI-RHOTHE S, PEDRANIC M, STRELZHOFF J, et al. *Intraobserver and Interobserver reproducibility of fetal biometry*. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:654-8.

3. RCOG *Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia*. Br J Obstet. Gynaecol 1996; 103: 4-15.
 4. LAURINI R, LAURIN J. AND MARSAL K. *Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation*, Acta Obstet Gynecol Scand 1994; 73 pp. 529-534.
 5. DI IORIO R, MARINONI E, CAOCCI F, et al. *Amniotic fluid nitric oxide and uteroplacental blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation*. Br J Obstet Gynecol 1997; 104: 1134-1139.
 6. LAMPARIELLO C, DE BIASIO A, MERENDA A, et al *Use of L-arginine in intrauterine growth retardation(IUGR): authors' experiences*. Minerva Ginecol 1997; 49: 577-581.
 7. FÜRCHGOTT RF, ZADAWSKY JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature 1980;288:373.
 8. BUSHIMTSCHI AU, YALLAMPALLI C. *Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1995;175(5):1577-84.
-

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI