

Trombofilia e disordini autoimmuni in gravidanza: implicazioni sull'outcome gravidico

A. D'ETTORE, R. FUSCO, M. ESPOSITO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, G. CHIACCHIO, M.E. FABBRINI, D. RICCIARDI, A. TOLINO

RIASSUNTO: Trombofilia e disordini autoimmuni in gravidanza: implicazioni sull'outcome gravidico.

A. D'ETTORE, R. FUSCO, M. ESPOSITO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, G. CHIACCHIO, M.E. FABBRINI, D. RICCIARDI, A. TOLINO

Il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) può essere associato sia a patologia materna (abuso di sostanze, ipertensione arteriosa) sia a patologia fetale (gravidanza multipla, infezioni, malformazioni); tuttavia spesso la causa rimane sconosciuta. Probabilmente essa è in questi casi da ricercarsi in un anomalo sviluppo placentare con conseguente insufficienza vascolare causata da fattori immunologici che inducono una placentazione anomala, da una vasculopatia associata a ipertensione cronica o diabete mellito o, secondo studi recenti, da uno stato trombotico. L'ipotesi è che mutazioni che predispongono a trombosi (mutazione del fattore V di Leiden, mutazione del fattore II, polimorfismo della metiltetraidrofolato-reduttasi, deficit di antitrombina III e delle proteine C e S, anticorpi anticardiolipina) sarebbero associate a severe complicazioni ostetriche, come IUGR, pre-eclampsia, morte endouterina fetale e distacco placentare. La sola metodica diagnostica di IUGR è l'ecografia, che permette il calcolo della biometria valutando la crescita fetale, associata alla flussimetria Doppler dei vasi ombelicali e di altri distretti circolatori, come quello cerebrale, per evidenziare un eventuale impegno emodinamico e/o la presenza di ischemie distrettuali.

Nel caso riportato abbiamo valutato in IUGR precoce l'importanza, anche in presenza di un profilo coagulativo normale ed anamnesi negativa per tromboembolismo, della ricerca non solo delle mutazioni in omo- ed eterozigosi dei fattori della coagulazione più comuni (fattore V di Leiden, protrombina G20210, MTHFR), ma anche dei polimorfismi genetici finora noti associati a trombofilia (mutazioni del fattore XIII V34L e del B-fibrinogeno-4SS G>A, genotipi PI-1 4G/4G e HPA con polimorfismo I°/Ib) e del profilo autoimmune (anticorpi antifosfolipidi ed anticardiolipina).

SUMMARY: Thrombophilia and autoimmune diseases in pregnancy: implications for pregnancy outcomes.

A. D'ETTORE, R. FUSCO, M. ESPOSITO, A.E. PARETO, M.L. FALCO, G. CHIACCHIO, M.E. FABBRINI, D. RICCIARDI, A. TOLINO

Intrauterine growth retardation (IUGR) may be associated with maternal illness (drugs, hypertension) and with fetal disease (multiple pregnancy, infections, malformations); however frequently the cause remains unknown. Probably in these cases it is to be found in an abnormal placental development resulting in vascular insufficiency caused by immunological factors that induce an abnormal placentation, vascular disease associated with chronic hypertension or diabetes mellitus or thrombophilic state in according to recent studies. The hypothesis is that mutations that predispose to thrombosis (mutations of factor V Leiden, mutations of factor II, polymorphisms of the methyltetrahydrofolate-reductase, antithrombin III deficiency, protein C and S deficiency, anticardiolipin antibodies) would be associated with severe obstetric complications such as IUGR, pre-eclampsia, intrauterine fetal death and placental abruption. The only method to diagnose of IUGR is by ultrasound, which allows the calculation of biometrics to assess fetal growth, associated with the Doppler flowmetry of the umbilical artery and the other circulatory districts, such as brain circulation, to show a possible hemodynamic commitment and/or the presence of ischemia district. In the case report we evaluated in early IUGR the importance of research, even in the presence of a normal coagulation profile and no history of thromboembolism, not only homo and heterozygous mutations of coagulation factors most common (factor V Leiden, prothrombin G20210, MTHFR) but also the genetic polymorphisms known associated with thrombophilia (mutations of factor XIII V34L and B-fibrinogen-4SS G>A, IP-1 4G/4G genotypes, HPA genotypes with polymorphism I°/Ib) and the autoimmune profile (antiphospholipid and anticardiolipin antibodies).

KEY WORDS: Ritardo di crescita intrauterino - Trombofilia - Disordini autoimmuni.
Intrauterine growth retardation - Thrombophilia - Autoimmune diseases.

Introduzione

Il feto IUGR si può associare a patologia materna (abuso di sostanze, disordini ipertensivi) o a patologia fetale (gravidanze multiple, infezioni, malformazioni),

tuttavia spesso la causa rimane sconosciuta. In questi casi il problema potrebbe nascere da un anomalo sviluppo placentare con conseguente insufficienza vascolare. Infatti l'insufficienza vascolare può essere causata da fattori immunologici che inducono una placentazione anomala, da una vasculopatia associata a ipertensione cronica o diabete mellito o, secondo lavori più recenti, da uno stato trombofilico. L'ipotesi è che mutazioni che predispongono le pazienti a trombosi possano essere un fattore di rischio per complicazioni ostetriche correlate ad un'adeguata circolazione materno-fetale. Le trombofilie includono la mutazione del fattore V di Leiden, la mutazione del fattore II (protrombina), il polimorfismo della metiltetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), il deficit antitrombina III, il deficit di proteina C e S, gli anticorpi anticardiolipina. Secondo alcuni Autori tali trombofilie sarebbero associate a severe complicazioni ostetriche, come IUGR, pre-eclampsia, morte endouterina fetale e distacco di placenta.

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*). 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. Tradizionalmente, per classificare un IUGR ci si basava sul peso alla nascita, classificando i neonati come: piccoli per l'epoca gestazionale (*Small for Gestational Age*: SGA) se il loro peso era < 10° percentile rispetto ai normogrammi di riferimento, per quella determinata epoca gestazionale; appropriati per l'epoca gestazionale (*Adequate for Gestational Age*: AGA) se il loro peso era compreso tra il 10° e il 90° percentile; e infine grossi per l'epoca gestazionale (*Large for Gestational Age*: LGA) con peso > 90° percentile (1).

L'inadeguatezza di questa classificazione, già presa in considerazione all'inizio degli anni '70, risiedeva nell'uguagliare i feti piccoli per l'epoca gestazionale con i feti affetti da ritardo di crescita intrauterino, in quanto circa il 70% dei neonati SGA risulta, semplicemente, costituzionalmente piccolo. Pertanto il termine "ritardo di crescita intrauterino" dovrebbe essere applicato solo a quei feti per i quali esista una evidenza di crescita alterata, 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 gravi-

danza e del parto, soprattutto per l'elevato tasso di mortalità (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 (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%.

Lo studio ecografico avrà come scopo il monitoraggio di alcuni indici biometrici (circonferenza cranica, diametro biparietale, circonferenza addominale, lunghezza del femore e dell'omero) associato 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.

Case report

M. A. di anni 34, I gravida, giunge alla nostra osservazione alla 26^a settimana di amenorrea, con una biometria inferiore di circa 2 settimane, con lieve oligoamnios, iperrecogenicità intestinale e alterazione flussimetriche delle arterie uterine con la presenza di *notch* bilaterale. L'anamnesi familiare era negativa, quella personale evidenziava una storia di cefalee ricorrenti da alcuni anni. L'amniocentesi e lo screening infettivologico risultarono negativi. Fu iniziata terapia con aspirinetta 1/2 compressa/die e deltaxortene 5 mg/die e terapia antipertensiva, per valori pressori superiori al *range* di normalità. I valori pressori non superarono mai 160/95 mmHg, gli esami ematochimici di routine erano nei limiti, la coagulazione era nei limiti, l'esame delle urine era nei limiti, con assenza di proteinuria. Il profilo anticorpale mostrò positività per gli ANA, gli Ab anti-DS-DNA, gli Ab antifosfolipidi e i LAC.

Gli esami ecografici eseguiti in regime di stretto *follow-up* evidenziarono con il tempo un aumento del ritardo di crescita, con una biometria fetale inferiore di più di 3 settimane, con severo oligoamnios e più severe alterazioni flussimetriche, anche a carico dell'arteria ombelicale.

La paziente, resa edotta dei rischi fetali e delle complicanze della nascita di un neonato pretermine, decise di seguire l'evoluzione della gravidanza, che esitò con la morte endouterina del feto nel corso della 29^a

settimana. La paziente è stata successivamente seguita in regime ambulatoriale ed è stata sottoposta ad una serie di indagini genetiche per la ricerca di mutazioni trombofiliche. Sono risultate assenti le più comuni (fattore V di Leiden, protrombina G 20210°, MTHFR), mentre è risultata essere eterozigote per le mutazioni del fattore XIII V34L e del B-fibrinogeno-4SS G>A, entrambe associate ad aumentati rischi aterosclerotici. Sono inoltre risultati presenti i genotipi PI-1 4G/4G e HPA-1 con polimorfismo 1°/1b, anch'essi correlati ad ipercoagulazione e complicanze trombotiche.

Discussione e conclusioni

Le patologie autoimmuni rappresentano una delle cause più frequenti di ritardo di crescita intrauterino. Infatti, è alta la prevalenza di anticorpi antifosfolipidi e anticorpi anticardiolipina nelle donne con gravidanze complicate, gravidanze nelle quali è sempre indicato lo studio del profilo autoimmune.

Le mutazioni trombofiliche fetali potrebbero indurre microtrombosi placentari con conseguente alterazione del flusso fetto-placentare all'origine dello IUGR.

Un altro fattore associato a un aumentato rischio trombotico è la mutazione del gene PAI-1, che è stata studiata in relazione alla patologia ostetrica da alcuni Autori. Glueck *et al.* hanno evidenziato che le donne con preeclampsia, distacco di placenta, IUGR e MEF hanno una maggiore incidenza della mutazione 4G/4G

(32% vs 19%; O.R. 2.0, 95% CI 1.02-3.9), che si associa frequentemente al fattore V di Leiden mutato.

Many *et al.* hanno valutato le placente di 68 casi con patologia ostetrica (IUGR, pre-eclampsia, morte endouterina fetale e distacco di placenta) e il quadro trombofilico materno (32 donne con trombofilia vs. 36 donne senza trombofilia). Gli Autori hanno dimostrato delle differenze significative istopatologiche delle placente nel gruppo con trombofilia materna rispetto a quello senza. Infatti, le donne trombofiliche presentavano un numero maggiore di infarti dei villi ($P<.01$), più infarti multipli ($P<.05$) e una maggiore incidenza di placente con necrosi fibrinoide dei vasi deciduali ($P<.05$).

È stata recentemente valutata la correlazione tra trombofilia materna e patologia ostetrica tra cui IUGR, evidenziando un'associazione tra IUGR e eterozigosi della mutazione del gene della protrombina G20210A, omozigosi per la mutazione C677T della metiltetraidrolato-reduttasi, deficit della proteina S e anticorpi anticardiolipina.

La presenza di un IUGR severo in epoca precoce, come si è verificato nel caso da noi studiato, deve indurre, anche in presenza di un profilo coagulativo normale e anamnesi negativa per tromboembolismo, non solo alla ricerca delle mutazioni in omo- ed eterozigosi dei fattori della coagulazione più comuni (fattore V di Leiden, protrombina G20210 e MTHFR), ma anche dei polimorfismi genetici, finora noti, associati a trombofilia.

Bibliografia

1. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
2. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
3. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupfermanc J. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98:1041-4.
4. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *BJOG* 2002;109:28-33.
5. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049-57.
6. Infante Rivard C, Rivard GE, Guiguet M, Gauthier R. Thrombophilic polymorphism and intrauterine growth restriction. *Epidemiology* 2005;16:281-287.
7. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al. Mutation in blood factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
8. Dahlback B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Haemostasis* 1994;24:139-51.
9. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:36-40.
10. Kupfermanc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002;109:1373-1376.
11. Levine JS et al. The antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:752-763.