

La circolazione utero-placentare: aspetti flussimetrici

R. SCUDERI, C. GIORLANDINO

Artemisia Medical Center - Roma

IL DISTRETTO UTERO-PLACENTARE

Indicatori utilizzati e loro significati

In questo studio tratteremo dell'analisi color-Doppler del distretto utero-placentare, analizzando le metodiche ecografiche semeiologiche a nostra disposizione allo scopo di verificare la qualità e la quantità dell'irrorazione del letto placentare.

1. Per distretto utero-placentare intendiamo l'insieme dei vasi arteriosi che confluiscono dal ramo ipogastrico al corpo uterino, fino alla sede dell'impianto placentare.

I vasi esplorabili sono, quindi, i seguenti: le arterie uterine comuni con i loro rami ascendenti, le arterie arcuate e le arterie pre-trofoblastiche. Quest'ultime due non tengono però conto dell'irrorazione complessiva del letto placentare.

Il distretto arterioso uterino può essere esplorato con l'ausilio dei seguenti indicatori: l'indice di resistenza RI (sistole meno diastole diviso fase sistolica); l'indice di pulsatilità PI (sistole meno diastole diviso la velocità media) ed il rapporto sistole/diastole.

L'indice di resistenza (RI) tiene meglio conto di quelle che sono le modificazioni emodinamiche e le reazioni delle pareti vasali distrettuali locali alla pressione di perfusione, mentre l'indice PI tiene anche conto della emodinamica cardiocircolatoria.

Man mano che la gravidanza procede, l'impianto placentare si completa - con i due cicli di invasione trofoblastica della 8^a-10^a e della 12^a-16^a settimana - intorno alla 18^a settimana, con la fibrinizzazione dell'endotelio delle arterie spirali fino allo strato miometriale più superficiale: il processo di invasione trofoblastica prende inizio nella parete centrale

del letto placentare, estendendosi successivamente verso la periferia. Si sono notate, infatti, delle differenze significative tra il PI e l'RI delle arterie spirali delle aree centrali e periferiche della placenta: l'impedenza al flusso delle arterie spirali è più bassa nella zona centrale dell'impianto placentare.

Le resistenze arteriose uterine tendono progressivamente a diminuire a causa, anche, dell'effetto ormonale crescente. Sembra che ci sia, infatti, una correlazione inversa tra i livelli circolanti di estradiolo e progesterone ed il PI e l'RI: all'incrementare dei suddetti ormoni segue un decremento di PI ed RI. Un contributo determinante sembra provenire, inoltre, dal peptide sintetizzato principalmente dal corpo luteo: la relaxina. Sembra che questa possa promuovere la crescita endometriale e lo sviluppo dell'endotelio dei vasi endometriali.

Le arterie spirali perdono, quindi, nel letto placentare le loro componenti muscolare ed elastica: in uno studio su delle gravidanze complicate da preeclampsia si è visto che, su due campioni derivati da isterectomia post cesareo, questi cambiamenti fisiologici non si estendevano dalla decidua ai segmenti miometriali.

Si avrà, quindi, nelle gravidanze fisiologiche una resistenza costante a livello delle arteriole spiraliformi ed una diminuzione della stessa in senso centrifugo per l'effetto ormonale che incrementa.

Esaminando le caratteristiche dell'onda flussimetrica noteremo un progressivo aumento della fase diastolica, come espressione della caduta delle resistenze vascolari e della dilatazione del calibro vasale (Fig. 1). Questo ci indicherà che la placentazione è avvenuta, con buona probabilità, in modo adeguato. Tenendo conto della legge di Poiseuille - per la quale un flusso attraverso un condotto incrementa con l'aumentare della pressione di perfusione, con l'aumentare del raggio del condotto, col diminuire della sua lunghezza e della viscosità del liquido che vi scorre - avremo, infatti, un flusso ad alta portata e bassa resistenza.

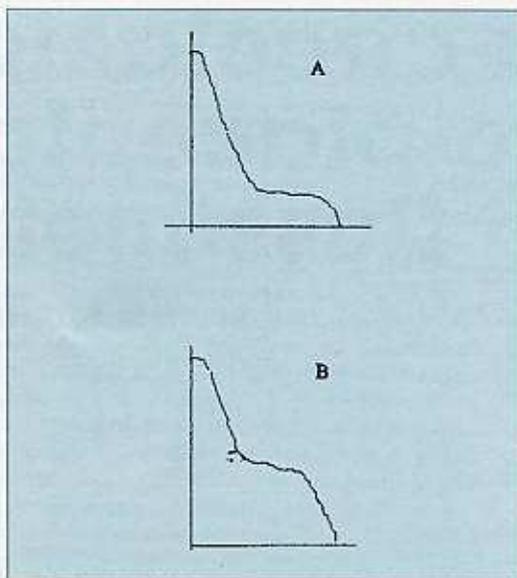


Fig. 1 - La fase diastolica incrementa con il prosieguo della gravidanza (B) rispetto alla fase iniziale in cui questa è poco rappresentata (A).

Nella registrazione dell'onda spesso si potrà notare la presenza di un *notch* protodiastolico. Questo segno è di per se stesso fisiologico: tende cioè a ridursi con la lontananza del flusso dalla sede di spinta, cioè dal cuore, indicando probabilmente un rigurgito di sangue, attraverso la valvola aortica, al suo chiudersi ed all'afflusso del sangue all'interno delle arterie coronariche.

Una parete arteriosa con una pressione trans-murale ridotta e ad alta rigidità (per pressione trans-murale si intende la differenza tra la pressione interna del vaso e quella esterna), per un minore effetto ormonale o per una maggiore sensibilità catecolaminergica - a seguito della mancata fibrinizzazione, nelle donne gravide, delle arteriole spiralfornite -, mostrerà più marcatamente questo effetto, con un incremento degli indici di resistenza.

Questa caratteristica dell'onda è evidente, infatti, più frequentemente nelle gravide la cui placentazione si dimostra insufficiente (intendendo con questa una riduzione del processo di fibrinizzazione), rispetto alle donne in cui questa sia avvenuta normalmente.

In quest'ultimo gruppo il *notch* scompare generalmente entro la 20^a e la 24^a settimana, anche se in alcuni casi appare persistente fino alla 28^a settimana: questo è il motivo per cui, considerando tale segno predittivo di complicanze placentari - ipertensione gravidica, preeclampsia, *abruptio placentae* -, l'esame ripetuto in una fase più avanzata può ridurre i falsi positivi.

Alcuni autori si resero, quindi, conto che il *notch* si associava più frequentemente ai casi che presentavano delle complicanze gravidiche da insufficienza, a causa di una ridotta invasione trofoblastica o di un'adeguata produzione - vedi la preeclampsia - di quelle sostanze che hanno un effetto vasodilatatore, quali la prostaciclina (PGI₂), la prostaglandina E₂ (PGE₂), l'ossido nitrico, o per un incremento di quelle vasocostrittrici, quali l'angiotensina II, il trombossano A₂, la serotonina e la endotelina 1.

2. Le arterie uterine comuni sono evidenziabili con la metodica color-Doppler, il decorso può apparire tortuoso e perpendicolare al ramo ipogastrico, dividendosi nei suoi rami ascendenti e discendenti paralleli alle pareti uterine laterali. Il vaso arterioso da esplorare è il ramo ascendente uterino. Nei casi in cui non si disponesse della metodica color, ci si può servire della metodica bidimensionale con la quale il ramo ascendente appare come un binario iperecogeno.

Nell'approccio iniziale è sempre bene, comunque, iniziare con l'ausilio del color-Doppler: la paziente appare già spesso preoccupata dai rumori emessi dal doppler e si spazientisce facilmente di fronte ad una nostra perdita di tempo od incertezza; inoltre, l'arteria uterina destra appare più facilmente evidenziabile all'inizio della gravidanza, mentre nel prosieguo la sinistra, disponendosi anteriormente rispetto alla destra, sembra osservarsi meglio.

L'onda appare con una fase sistolica ed una diastolica che incrementa, come precedentemente rilevato, progressivamente a causa della caduta delle resistenze a valle durante la gestazione (Figg. 2, 3, 4).

Il riconoscimento dell'onda caratteristica dell'arteria uterina ci aiuta nell'identificazione della stessa; ogni arteria può riconoscersi, infatti, dall'onda che il flusso disegna. Questo ci aiuterà inizialmente nel riconoscere i distretti vascolari, soprattutto nei casi in cui non disponiamo del color-Doppler (Figg. 5, 6, 7).

Nelle immagini proposte si evidenziano le caratteristiche flussimetriche di ciascun distretto.

Vedremo che nella pratica clinica routinaria, lo studio della vascolarizzazione succinta si restringe essenzialmente, per una maggiore utilità interpretativa, alla verifica quantitativa e qualitativa dei soli rami uterini comuni destro e sinistro. Quest'ultima valutazione non può comunque prescindere dal tipo di popolazione sottoposta all'esame doppler.

Per tipo di popolazione intendiamo una popolazione a basso, medio od alto rischio; secondo i diversi studi effettuati, il valore della predittività - e quindi dell'utilità stessa dell'esame - varia, infatti, in funzione della prevalenza della malattia stessa, che varia, a sua volta, secondo il rischio di appartenenza della popolazione esplorata.

Per essere più espliciti: la prevalenza della malattia sarà superiore in una popolazione ad alto rischio ri-

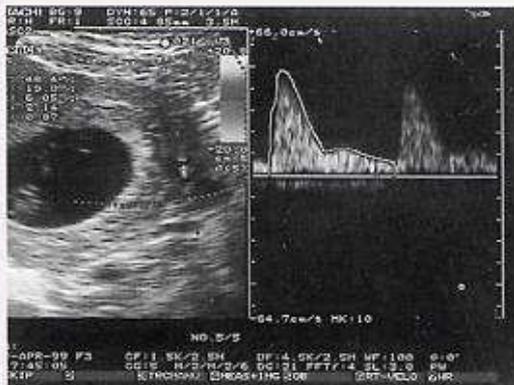


Fig. 2 - L'immagine ecografica mostra un indice di resistenza che, per l'epoca ancora precoce di gravidanza (9^a settimana), risulta ancora elevato.

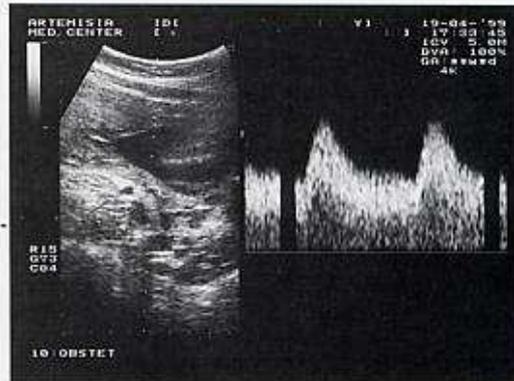


Fig. 3 - L'esame ecografico mostra come la metodica bidimensionale possa essere di ausilio nel riconoscimento del vaso uterino.

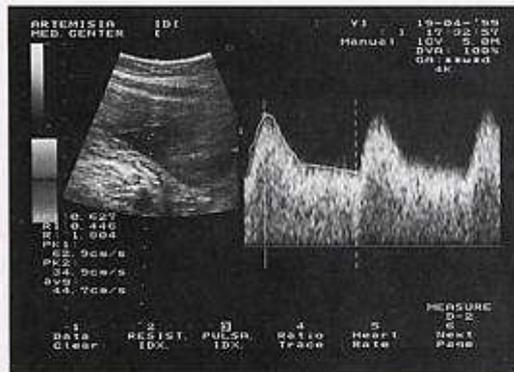


Fig. 4 - La stessa figura 3 con l'aggiunta della metodica color-Doppler.

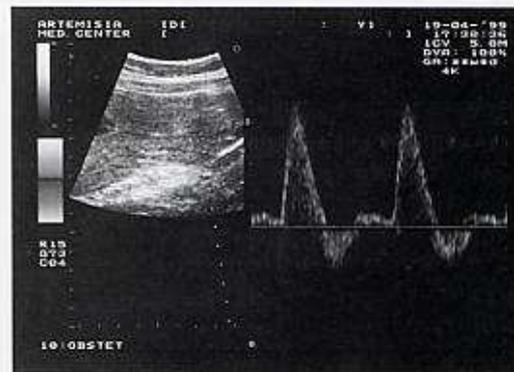


Fig. 5 - Onda flussimetrica dell'iliaca esterna.

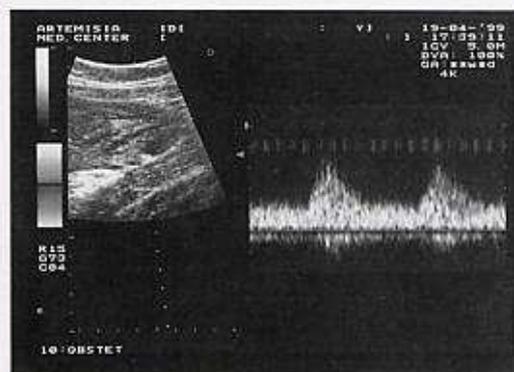


Fig. 6 - Onda flussimetrica dell'ipogastrica.

spetto con una di rischio minore; pertanto la predittività sarà maggiore nel gruppo a più alto rischio. La selezione delle pazienti nei vari gruppi di rischio dipende dai fattori di rischio presenti nell'ambito delle popolazioni, fattori comunque correlabili ad un incremento del rischio per una patologia placentare - preeclampsia, SGA, ritardo di crescita, *abruptio placentae*.

L'attendibilità di un esame dipende non solo dalla prevalenza della malattia nell'ambito delle popolazioni studiate, ma anche dal metodo e dalla sede arteriosa presi in considerazione nella registrazione del flusso. Questo significa che, come dimostrato in vari studi, il metodo di registrazione - il valore di RI considerato (*cut-off*), valutazione della sede d'impianto placentare, la presenza di un *notch* protodiastolico - influisce sulla predittività e sull'attendibilità dell'esame.

3. Rileggendo gli studi pubblicati a tal riguardo, si nota una certa confusione nell'utilizzo del *cut-off* di riferimento. La scelta di questo e degli altri parametri determina la sensibilità e la predittività - parametri a volte arbitrari e riferiti ad una popolazione non selezionata. La selezione delle pazienti avveniva tenendo a volte conto dell'indagine clinica ecografica randomizzata, mentre in altre si prendevano in considerazione donne primigravide (a basso rischio) o ad alto rischio. Alcune volte gli studi venivano eseguiti su popolazioni indeterminate, con risultati va-

riabili poiché relativi ad età gestazionali differenti, con metodologie differenti e diverse definizioni di *out-come*.

Altre volte si considerava il lato dell'inserzione placentare ed altre volte no. L'impedenza del flusso veniva quantificata in alcuni studi con l'RI, non tenendo conto della presenza o meno di un *notch* protodiastolico precoce, ed in altri con il rapporto S/D. Si è cercato quindi di utilizzare delle metodiche di rilevamento in punti ben precisi, usando dei *cut-off* di anomalità che variassero con l'età gestazionale e che dessero il miglior risultato in termini di predittività.

Una osservazione, comunque, costantemente rilevata, fu quella che vedeva l'incremento del rischio per la preeclampsia associato alla presenza di un *notch* protodiastolico nelle popolazioni a basso, medio ed alto rischio. Campbell notò, infatti, nel 1992 che la presenza di un *notch* protodiastolico tra la 18^a e la 22^a (*notch* precoce), in una popolazione non selezionata, incrementava il rischio di preeclampsia moderata e severa di 24 volte.

Lo stesso Campbell nel 1993 evidenziò, sulla stessa popolazione del precedente studio, come la presenza di *notch* protodiastolico precoce persistente fino alla 24^a settimana, incrementasse il rischio di preeclampsia di 68 volte.

La persistenza del *notch* incrementa il rischio. Questo è un dato importante: la persistenza nel tempo incrementa la sensibilità e la predittività riducendo i falsi positivi.

C'è comunque da tenere presente che il *notch* protodiastolico può persistere nella gravidanza normale fino alla 24^a - 26^a settimana.

4. Occorre tenere sempre distinta l'utilità di tale esame Doppler nell'ambito delle popolazioni con alto, medio e basso rischio.

In uno studio su di un gruppo di nullipare in buona salute - quindi a basso rischio - si è cercato di predire il rischio di sviluppo di preeclampsia e ritardo di crescita studiando il comportamento del flusso nell'arteria uterina, considerando, o meno, il lato di inserzione placentare.

Si sono distinti così metodi placentari e non placentari con i valori dei vari indicatori presi in considerazione che erano variabili.

I metodi placentari che consideravano un RI ed AC (rapporto che quantifica la presenza del *notch* come il rapporto della sistola con la parte più profonda del *notch*) al di sopra del 90° percentile per l'età gestazionale (RI ed AC dell'arteria uterina sx, se la placenta è inserita a sinistra; RI ed AC dell'arteria uterina destra, se la placenta è inserita a destra; RI ed AC > del 90° percentile più alto tra le due arterie uterine, se la placenta ha un impianto mediano anteriore o posteriore), presentavano una maggiore predittività positiva per la preeclampsia (8% versus il 4% dei metodi non placentari), con una sensibilità dell'86% per le donne con preeclampsia o feti SGA

o prematuri (sia per l'RI ed AC > del 90° percentile), ed una specificità dell'88% per un AC ratio > del 90° percentile e dell'89% per un RI superiore al 90° percentile per donne che sviluppavano preeclampsia.

La predittività positiva più alta si otteneva con questi indicatori per le donne preeclampatiche con feti SGA (33% di predittività).

Detti risultati sulla predittività non giustificano, tuttavia, l'utilizzo di questa metodica doppler come metodica di screening in una popolazione a basso rischio, sebbene possano darsi delle indicazioni cliniche, non precludendo l'uso dell'indagine doppler sul distretto utero-placentare nelle pazienti ad alto rischio.

In uno studio è stata osservata una popolazione considerata a medio rischio per un'età materna maggiore od uguale ai 35 anni, per una storia ostetrica infesta, per complicanze mediche in gravidanza e per fattori demografici. Sono stati presi in considerazione 12 metodi di registrazione. Il migliore indice di predittività per un'ipertensione gravidanza-indotta con proteinuria si aveva per il metodo che considerava l'RI più alto del 90° percentile e un *notch* in entrambe le arterie uterine alla 20^a settimana: valore predittivo positivo di 35,71; valore predittivo negativo di 93,90.

Per le altre complicanze e per le complicanze severe la sensibilità, la specificità e la predittività positiva e negativa erano rispettivamente di: 20,97, 99,60, 92,86, 83,39 e 26,67, 97,85, 57,14, 92,54 (in uno studio del 1997 si è visto che, anticipando l'esame Doppler a delle settimane più precoci - tra la 12^a e la 16^a settimana - ed utilizzando dei modelli statistici multi variabili, si potevano ottenere dei risultati comparabili con quelli raccolti tra la 20^a e la 24^a settimana. Considerando, infatti, la presenza di *notchs* bilaterali e valutando i cambiamenti delle velocità in entrambe le arterie uterine, si può prevedere quanti dei quadri flussimetrici - tra la 12^a e la 16^a settimana - non modificheranno le proprie caratteristiche, intese come scomparsa del *notch*, tra la 20^a e la 24^a settimana).

Il metodo che prende in considerazione la presenza di un *notch* sulle arterie uterine, rispetto alle sole metodiche che consideravano il solo RI, raggiungeva, quindi, una capacità predittiva migliore per le successive complicanze. La predittività è maggiore rispetto ad una popolazione a basso rischio.

I risultati preliminari di uno studio hanno, comunque, evidenziato come, in considerazione della presenza di un *notch* bilaterale nell'ambito di una popolazione sia ad alto che a basso rischio, si riuscisse ad ottenere la stessa predittività (in entrambe le popolazioni) qualora l'esame fosse stato eseguito a 24 settimane.

I risultati sulle complicanze generiche e severe rimarcano l'utilità dell'esame Doppler in quei casi (ad alto rischio) in cui sia prevista la riuscita di una qualche terapia medica di una preeclampsia severa.

Si è visto, infatti, come l'uso della aspirina sia giustificato profilatticamente all'inizio del secondo trimestre nelle forme di preeclampsia severa ad insorgenza precoce.

5. Si sa, quindi, che l'esame doppler del distretto utero-placentare non sempre ha una ben chiara utilità, se non nei casi considerati ad alto rischio per patologia placentare. Nella popolazione ad alto rischio la predittività positiva e negativa è più alta.

Il primo studio effettuato in tal senso fu quello di Campbell che evidenziò, a metà degli anni '80, come un esame flussimetrico alterato delle arterie uterine arcuate, tra la 16^a e la 18^a settimana su di una popolazione a basso rischio, potesse essere d'ausilio nella predittività dell'insorgenza di complicanze gravidiche - intese come mancata trofoblastizzazione, IUGR ed ipertensione gravidanza indotta -, ottenendo una sensibilità del 68%, una specificità del 69%, un valore predittivo positivo del 42%, un valore predittivo negativo dell'87%.

In uno studio successivo condotto da Arduini su di una popolazione ad alto rischio (pregressa ipertensione gravidanza-indotta, pregressa preeclampsia, presenza di patologie renali, malattie del collagene), analizzando i medesimi distretti arteriosi uterini con un *cut-off* di riferimento di RI > dello 0,57, si ottenne un valore di specificità dell'84,2%, una sensibilità del 63,6%, un valore predittivo positivo del 70% ed un valore predittivo negativo dell'80% con un'accuratezza del 76,6%.

Ne consegue che l'utilità dell'esame del distretto utero-placentare acquista significati differenti a seconda della metodica impiegata, della popolazione analizzata e del tipo di complicanze a cui l'esame alterato può essere associato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jauniaux E., Johnson M.R., Jurkovic D., Ramsay B., Campbell S., Meuris S.: *The role of relaxin in the development of the uteroplacental circulation in early pregnancy*. *Obstet. Gynecol. (United States)*, 84(3): 338-342, 1994.
- 2) Weiner Z., Faramkides G., Schulman H., Loprest S., Schneider E.: *Surveillance of growth-retarded fetuses with computerized fetal heart rate monitoring combined with Doppler velocimetry of the umbilical and uterine arteries*. *J. Reprod Med. (United States)*, 41(2): 112-8, 1996.
- 3) Bower S., Schuchter K., Campbell S.: *Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation*. *Br. J. Obstet. Gynaecol. (England)*, 100(11): 989-94, 1993.
- 4) North R.A., Ferrier C., Long D., Townend K., Kincaid-Smith P.: *Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation*. *Obstet. Gynecol. (United States)*, 83(3): 378-86, 1994.
- 5) Chan F.Y., Pun T.C., Lam C., Khoo J., Lee C.P., Lam Y.H.: *Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry-which criterion performs best?* *Obstet. Gynecol. (United States)*, 85(4): 596-602, 1995.
- 6) *Prenatal detection of ischemic changes in the placenta of the growth-retarded fetus by Doppler flow velocimetry of the maternal uterine artery*. *Obstet. Gynecol. (United States)*, 82(4 Pt 1): 494-9, 1993.
- 7) Matijevic R., Meekins J.W., Walkinshaw S.A., Neilson J.P., McFadyen I.R.: *Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester*. *Obstet. Gynecol. (United States)*, 86(2): 289-292, 1995.
- 8) Jouppila P., Suomalainen-Konig S.: *Effect of the prostaglandin E1 analogue gemeprost on the blood flow velocity waveforms of uterine arteries during the first trimester of pregnancy*. *Br. J. Obstet. Gynaecol. (England)*, 101(1): 18-21, 1994.
- 9) Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S.: *Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictor of pregnancy-induced hypertension*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 26: 335-341, 1987.
- 10) Campbell S., Pearce J.M.F., Hackett G., Cohen-Overbeek T., Hernandez C.: *Qualitative Assessment of Uteroplacental Blood Flow: Early screening Test for High-Risk Pregnancies*. *Obstet. Gynecol. (United States)* 68(5): 649-653, 1986.