

Trattamento della preeclampsia precoce mediante aferesi lipoproteica

A cura di Anna Colpo, anna.colpo@aopd.veneto.it

La preeclampsia (PE) è una complicanza della gravidanza caratterizzata dalla comparsa di ipertensione, proteinuria e/o altri segni di danno d'organo che possono insorgere dalla ventesima settimana di gestazione. Tale condizione è potenzialmente severa e talora rapidamente progressiva. Alla patogenesi vi concorrono, verosimilmente, fattori materni e fattori feto/placentari. In particolare sono state osservate anomalie precoci della vascolarizzazione con conseguente ipoperfusione/ischemia placentare e rilascio di fattori anti-angiogenici nel circolo materno, con alterazione della funzione endoteliale sistematica. Vari fattori proangiogenici, come VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e PIGF (*placenta growth factor*), e antiangiogenici, come sFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), sono sintetizzati dalla placenta e l'equilibrio tra di essi è fondamentale per il normale sviluppo e funzione della placenta stessa. In particolare, sFLT-1 è un antagonista del VEGF e del PIGF e, secondo alcuni autori, rappresenterebbe un elemento cruciale nella patogenesi della PE. Inoltre, in corso di PE, sono state osservate alterazioni del metabolismo lipidico, confermate anche da un recente studio (1). Alla patogenesi della PE concorre anche una componente microangiopatica, che si estrinseca qualora essa evolva in sindrome HELLP (*hemolysis, elevated liver function tests, low platelets*), tanto che alcuni autori classificano la sindrome PE/HELLP tra le microangiopatie associate alla gravidanza (2).

Il trattamento definitivo della PE è l'induzione del parto, con tutte le possibili complicanze di un parto prematuro per il feto, soprattutto nelle forme ad insorgenza precoce. Al momento attuale non esiste un approccio terapeutico alternativo e consolidato, in grado di determinare un significativo prolungamento della gestazione. Tuttavia, alcune metodiche di aferesi terapeutica e, in particolare, di aferesi lipoproteica (AL), sono state applicate in alcuni casi di PE ad insorgenza precoce. In uno studio pilota, *Thadhani* e collaboratori hanno riportato l'utilizzo di AL con colonne di destran solfato (DSC), allo scopo di ridurre la concentrazione di sFLT-1, in 8 gravide affette da PE precoce (3). Gli autori hanno evidenziato una riduzione della concentrazione di sFLT-1 e, in 3 gravide trattate con 2 o più sedute aferetiche, una riduzione della proteinuria, una stabilizzazione della pressione arteriosa ed un potenziale prolungamento della gestazione. In uno studio successivo, gli stessi autori hanno osservato un prolungamento della gestazione pari a 8 giorni (*range 2-11*) in 6 gravide trattate con una singola seduta di DSC aferesi e di 15 giorni (*range 11-21*) in 5 pazienti sottoposte a più di una seduta aferetica (4). In entrambi gli studi non si sono verificati eventi avversi gravi e la percentuale media di riduzione della concentrazione plasmatica di sFLT-1 era pari al 18%. Nel 2006, *Wang* e collaboratori riportarono l'utilizzo di AL con tecnologia HELP (*Heparin induced Extracorporeal LDL precipitation*) in 9 gravide affette da PE precoce, ottenendo un prolungamento della gestazione dai 3 ai 49 giorni (5). Recentemente, l'efficacia della HELP aferesi è stata confermata dai risultati del *Freiburg Study*, dove è stato osservato un prolungamento della gestazione di 15 giorni in media in 6 gravide affette da PE precoce, rispetto ai 6 giorni di un gruppo di controllo (6). Il prolungamento della gestazione non era associato ad una riduzione della concentrazione di sFLT-1, ma verosimilmente ai ben noti effetti pleiotropici della HELP aferesi, come la riduzione di alcuni mediatori dell'infiammazione e il miglioramento dell'emoreologia. Dall'analisi del profilo lipidico delle gravide affette da PE trattate nel *Freiburg Study* è emerso come l'efficienza di rimozione delle lipoproteine con HELP aferesi sia inferiore rispetto a quanto atteso, con un rapido *rebound* della concentrazione di ApoB e delle LDL ai valori pre-aferesi (1).

In conclusione, dall'analisi della letteratura emerge come la PE sia una condizione a genesi multifattoriale, in cui l'AL e, in particolare, la HELP aferesi, con i suoi effetti pleiotropici, può probabilmente contribuire al prolungamento della gestazione e al miglioramento dell'*outcome* materno-fetale. Tuttavia, al momento attuale, data la scarsa numerosità dei casi trattati, non è ancora possibile raccomandare l'applicazione di tale metodica a tutte le gravide affette da PE, ma l'eventuale trattamento aferetico andrà valutato caso per caso.

Bibliografia essenziale

- 1) Contini et al, Lipids in Health and Disease 2018; 17:49
- 2) George et al, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;2015:644-8
- 3) Thadhani et al, Circulation 2011; 124:940-50
- 4) Thadhani et al, J Am Soc Nephrol 2015; ;27:903-13
- 5) Wang et al, Transfus Apher Sci 2006; 103-10
- 6) Winkler et al, Pregnancy Hypertension 2016; 136-143