

# IPEROMOCISTEINEMIA ED ESITI AVVERSI DELLA GRAVIDANZA

Herbert Valensise, Giovanni Larciprete\*

Università degli Studi Tor Vergata, Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia

\*Università degli Studi Tor Vergata. AFaR, Associazione Fatebenefratelli per la Ricerca, Isola Tiberina, Roma

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Herbert Valensise

Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, 39 - 00186 Roma

tel e fax: +39 06 68809988; e-mail: valensise@med.uniroma2.it

## ABSTRACT

Preeclampsia, fetal growth restriction, abruptio placentae and other similar pathologies represent the most frequent complications of pregnancy. However, little is known about their aetiology. Damage of the endothelial layer lining the blood vessel wall is thought to play an important role in the pathophysiology of these conditions. Accordingly, mild hyperhomocysteinaemia has been reported to be more prevalent among pregnant women suffering from the above mentioned pathologies. Therefore, many authors investigated the role of hyperhomocysteinaemia in hypertensive disorders of pregnancy by measuring plasma levels of homocysteine and studying the prevalence of the 677(C-T) polymorphism in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, which may lead to reduced MTHFR enzyme activity and subsequently to higher plasma homocysteine levels.

Women with preeclampsia or related conditions generally show higher concentrations than normal women during normotensive pregnancy. However, it should be underlined that, sometimes, levels of homocysteine in preeclampsia were comparable to those found in healthy non-pregnant women.

Contrast is rising with previous reports and we cannot confirm that hyperhomocysteinaemia is a risk factor for preeclampsia. Pregnancy induced hyperhomocysteinaemia found in preeclampsia might better be explained by fluctuations in plasma volume than by the presence of the 677(C-T) polymorphism in the MTHFR gene.

Further studies are needed to explain the exact relationship between thrombophilia and pregnancy induced pathologies.

**Key words:** *Homocysteine; Pregnancy; MTHFR*

## RIASSUNTO

La preeclampsia, il ritardo di crescita intrauterino, il distacco di placenta normalmente inserita costituiscono complicazioni della gravidanza sulla cui eziologia ancora molto deve essere chiarito. Il ruolo svolto dallo stress endoteliale sembra accomunare la gran parte delle patologie gravidiche correlate all'ipertensione arteriosa e, in aggiunta, sembra costante il reperto di una iperomocisteinemia in pazienti gravide affette da

queste patologie. Molti studi sono stati condotti per valutare il rapporto causale che coinvolge i polimorfismi del gene per la metilentetraidrofollato reduttasi (MTHFR), enzima che, qualora mutato e non funzionante, provocherebbe un innalzamento dei valori di omocisteinemia.

Peraltro, numerose critiche hanno recentemente spostato l'attenzione su un aspetto di tutto rilievo: è la pre-eclampsia secondaria all'iperomocisteinemia, o piuttosto quest'ultima è la conseguenza delle fluttuazioni plasmatiche che pure sono ben descritte nella patologia gravidica ipertensiva?

**Parole chiave:** *Omocisteina; Gravidanza; MTHFR*

## INTRODUZIONE

Un crescente numero di rilievi sperimentali e clinici suggerisce che l'omocisteina potrebbe essere coinvolta nei meccanismi fisiopatologici alla base di importanti patologie dell'apparato cardiovascolare e di importanti complicazioni della gravidanza. In ambito riproduttivo, l'iperomocisteinemia è associata ad un gruppo eterogeneo di patologie della gravidanza.

I meccanismi alla base del danno d'organo non sono ancora del tutto chiariti e tuttora sono oggetto di intensi studi. Tuttavia, i dati sinora disponibili indicano che probabilmente questi meccanismi sono molteplici e comprendono alterazioni dell'attività del sistema emocoagulativo, formazione di radicali liberi dell'ossigeno o di sostanze comunque ossidanti, induzione dell'apoptosi cellulare. L'effetto comune conclusivo risiede verisimilmente nell'instaurarsi del danno endoteliale.

## CENNI STORICI

L'omocisteina è un aminoacido solforato che si forma nel nostro organismo a partire da un altro aminoacido essenziale (metionina), che viene introdotto con l'alimentazione. Una volta prodotta, l'omocisteina può essere trasformata in cisteina o riconvertita nuovamente in metionina attraverso reazioni enzimatiche che necessitano dell'intervento dell'acido folico e delle vitamine B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub>. L'introduzione alimentare di queste vitamine deve essere adeguata, in quanto una loro carenza non consente queste trasformazioni metaboliche, determinando un accumulo di omocisteina nel sangue.

La scoperta dell'omocisteina risale al 1952 ad opera di du Vigneaud (1). Nel 1962 Carson descrisse due casi di omocistinuria in una popolazione di bambini con ritardo mentale. Nel 1964 Mudd ha descritto per primo il deficit enzimatico (presente in omozigosi) di cistationina beta-sintetasi come causa più frequente di omocistinuria. Kilmer McCully (2) nel 1968 fu colpito dal decesso di due bambini di 2 mesi e 8 anni di età, per accidente cerebro-vascolare. Entrambi presentavano alterazioni vascolari gravi e tipiche della maggiore età ed erano affetti da omocistinuria.

Questa condizione è caratterizzata da elevate concentrazioni di omocisteina nel sangue, ed è associata ad un'alta incidenza di patologie vascolari multiorgano (3).

Negli anni sono stati individuati altri deficit enzimatici responsabili di accumulo di omocisteina, derivante da una riduzione della sua rimetilazione a metionina.

L'ipotesi che l'iperomocisteinemia potesse essere anche da sola causa di danno vascolare ha iniziato a svilupparsi dalla metà degli anni '70. Si è poi visto che l'iperomocisteinemia può manifestarsi sia attraverso una omocistinuria, come nei casi di difetto genetico allo stato omozigote, sia attraverso una moderata omocisteinemia dovuta a fattori ambientali, comprendenti deficit nutrizionali di vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> e di acido folico. Nel 1985 uno studio condotto da Boers (4) ha evidenziato come il 28% di una popolazione affetta prematuramente da patologia vascolare, esprimeva un deficit enzimatico in omozigosi. Brattstrom (5) ha poi correlato l'iperomocisteinemia non solo al suddetto deficit enzimatico, ma anche ad un deficit di acido folico e/o di vitamina B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub> la cui supplementazione è comunque in grado di ridurre i valori plasmatici di omocisteina.

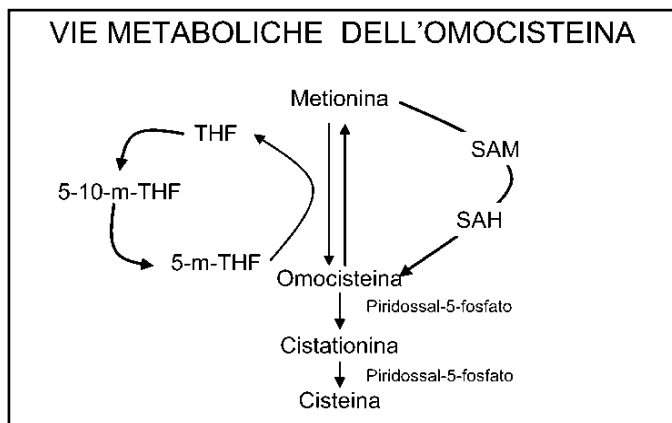
**LE VIE METABOLICHE DELL'OMOCISTEINA**

La metionina è il precursore dell'omocisteina. L'omocisteina è un prodotto delle reazioni che utilizzano la metionina e la sua concentrazione intracellulare dipende dal coordinato avvicinarsi di alcuni enzimi che possono degradarla, e quindi allontanarla dalla cellula, oppure riconvertirla in metionina. Tali enzimi utilizzano come coenzimi tre vitamine (acido folico, vitamina B<sub>12</sub> e vitamina B<sub>6</sub>) le cui concentrazioni intracellulari sono essenziali per la metabolizzazione dell'omocisteina. I valori plasmatici di omocisteina rappresentano in realtà la somma di quelli di omocisteina e dei suoi disolfidi (cisteina-omocisteina) sia liberi che complessati con protidi. Il range di normalità per l'omocisteina plasmatica è compreso tra 5 e 15,9 µmol/L. L'iperomocisteinemia lieve, moderata e severa si riferisce a valori compresi tra 16 e 30, 31 e 100 ed oltre 100 µmol/L, rispettivamente. In vivo circa il 70-80% dell'omocisteina circolante è sotto forma di disulfide; l'omocisteina libera ridotta esiste in circolo solo in piccole tracce. A temperatura ambiente la continua redistribuzione tra le varie forme di omocisteina è a favore della porzione complessata. Tale fenomeno si riduce alle basse temperature, persistendo tuttavia anche con il congelamento. L'omocisteina è il prodotto di reazioni intracellulari fondamentalmente epatiche e muscolari. L'omocisteina è una molecola fondamentale per il metabolismo della metionina in quanto rappresenta il crocevia tra due importanti vie biochimiche, quella della rimetilazione a

metionina e quella della transsulfurazione. Le vie metaboliche sono essenzialmente tre e sono state schematicamente presentate in figura 1 e 2.

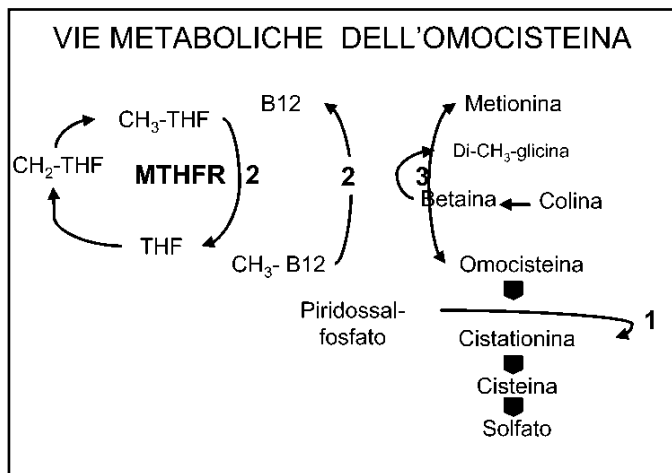
La prima via metabolica prevede la sintesi dell'omocisteina

**Figura 1: Prima via metabolica. Sintesi dell'omocisteina attraverso la transmetilazione dell'adenosil-metionina**



SAM: S-adenosilmetionina  
SAH: S-adenosilomocisteina

**Figura 2: Seconda via metabolica: rimetilazione della omocisteina a metionina. Terza via metabolica: transsulfurazione della omocisteina a cisteina**



1 cistationina beta-sintetasi  
2 metionina sintetasi  
3 betaina-omocisteina metiltransferasi

attraverso la transmetilazione della adenosil-metionina. L'enzima catalizzatore di questa reazione è la metionina adenosiltransferasi. Tale enzima è inibito dall'accumulo di adenosil-omocisteina.

La seconda via metabolica prevede la rimetilazione dell'omocisteina a metionina attraverso 2 meccanismi:

- a) La metionina sintetasi catalizza il trasferimento di un metile dal metiltetraidrofolato all'omocisteina. La metionina sintetasi utilizza come coenzima la vitamina B<sub>12</sub>.
- b) Il secondo meccanismo di rimetilazione della omocisteina è operato dalla betaina-omocisteina metiltransferasi presente esclusivamente nel fegato e nel rene ed indotto da steroidi. Valori più bassi di omocisteina in donne gravide ed in donne

in terapia sostitutiva menopausale possono essere così spiegati. La terza via metabolica prevede la transulfurazione della omocisteina a cisteina.

I più frequenti casi di severa iperomocisteinemia sono di fatto legati ad un difetto omozigote di metilentetraidrofolato-reduttasi con riduzione del 50% circa dell'attività enzimatica; tale difetto è abbastanza raro nella sua forma completa, ma un deficit parziale è presente in circa il 10% della popolazione totale ed è responsabile di omocisteinemia moderata dipendente dalla presenza di varianti termolabili dell'enzima anzidetto. Più del 60% delle omocisteinemie da carico metioninico sono dovute a questo difetto. Il difetto può talvolta manifestarsi anche in eterozigosi con riduzione di circa il 25% dell'attività enzimatica ed è responsabile di livelli di omocisteina 2-3 volte superiori alla norma.

I casi più severi di iperomocisteinemia sono dovuti ad un difetto omozigote di cistationina-beta-sintetasi con prevalenza di 1:332.000. Tale enzima catalizza la conversione di omocisteina a cistationina ed è espresso sul cromosoma 21. L'eterozigosi per questo difetto è presente in circa lo 0,3% della popolazione generale ed è peraltro associato ad iperomocisteinemia moderata.

Accanto ai difetti congeniti, carenze alimentari di B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> e di folati si associano ad aumentate concentrazioni di omocisteina. Un deficit di queste importanti vitamine può essere legato a: a) un insufficiente apporto con gli alimenti; b) un alterato assorbimento intestinale; c) un'adeguata metabolizzazione; d) un'alterata utilizzazione endogena.

A questi vanno aggiunti gli stati di aumentato fabbisogno (accrescimento, gravidanza, allattamento, aumentata ematopoiesi dopo anemizzazione) e, soprattutto per folati e B<sub>12</sub>, interferenze farmacologiche (antiepilettici e metothrexate per i folati, megadosi di vitamina C per la B<sub>12</sub> ed abuso di alcool per entrambe).

Differentemente dalle vitamine B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>, i folati contenuti negli alimenti, data la loro foto- e termo-sensibilità, possono subire una degradazione durante i processi di trasporto, preparazione, cottura e conservazione, fino a raggiungere concentrazioni pari a meno della metà di quelle originarie. Poiché sono contenuti soprattutto nelle verdure a foglie verdi e larghe ed in alcuni tipi di cereali, sono particolarmente a rischio di carenza tutti i soggetti che, per differenti esigenze, consumano scarse quantità giornaliere di questi alimenti.

Ad una scarsa assunzione, si aggiunge il fatto che non esistono "depositi" di folati, come invece avviene per la vitamina B<sub>12</sub>, per cui la capacità dell'organismo di compensare un periodo di ridotto apporto è estremamente limitata. La carenza di vitamina B<sub>12</sub> dovuta ad un insufficiente apporto è piuttosto rara, vista la sua stabilità chimica e la sua presenza in molti alimenti di origine animale. Una ridotta disponibilità di B<sub>12</sub> è più spesso legata ad alterazioni del suo assorbimento e/o trasporto, come avviene in molte patologie gastroenteriche.

Nei casi di ridotta tolleranza alla metionina, un carico orale con questo aminoacido (0,1 g/kg oppure 3,8 g/m<sup>2</sup> di superficie corporea) determina una iperomocisteinemia spiccata perché è meno efficiente la capacità di metabolizzare omocisteina; si esegue il dosaggio dopo una notte di digiuno e si raccolgono campioni di sangue basali e a 4 ore dopo l'ingestione. Sono considerati patologici livelli basali di omocisteina supe-

riori a 16,3 μmol/L nelle donne e a 18,8 negli uomini, o comunque livelli dopo carico che superano i valori medi di più 2 deviazioni standard.

Nella tabella I sono riassunte le possibili cause di iperomocisteinemia.

L'iperomocisteinemia può essere controllata con un'adeguata

**Tabella 1: Possibili cause di iperomocisteinemia**

CAUSA	EFFETTO
Difetti congeniti della transolfurazione o della demetilazione dell'omocisteina (soggetti omozigoti)	Iperomocisteinemia grave con omocisteinuria
Difetti congeniti della transolfurazione o della demetilazione della omocisteina (soggetti eterozigoti)	Iperomocisteinemia di grado variabile, spesso solo dopo carico orale con metionina
Carenze di folati, B <sub>12</sub> , e B <sub>6</sub> (insufficiente apporto con gli alimenti)	Iperomocisteinemia di grado variabile, spesso solo dopo carico orale con metionina
Alterazioni del metabolismo dei folati, per lo più con normali concentrazioni plasmatiche	Iperomocisteinemia basale di grado variabile; a volte test da carico con metionina alterato
Alterazioni del metabolismo della vitamina B <sub>12</sub> , per lo più con normali concentrazioni plasmatiche	Iperomocisteinemia basale di grado variabile; a volte test da carico con metionina alterato

supplementazione vitaminica, sia incrementando il consumo degli alimenti ricchi in folati, B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>, sia attraverso l'assunzione di specifici supplementi farmacologici. La somministrazione di semplici vitamine, quali B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>, ma soprattutto folati rappresenterebbe un sistema di prevenzione a basso costo e privo di rischi per controllare quella porzione rilevante di patologia connessa ad un'elevazione, anche lieve, dell'omocisteina plasmatica.

## OMOCISTEINA E PATOLOGIA VASCOLARE OCCLUSIVA

I meccanismi patologici che governano lo sviluppo del fenomeno aterosclerotico sono ancora in parte ignoti, anche se fino ad oggi sono state dimostrate chiare associazioni con specifici fattori di rischio, di natura sia genetica che ambientale sia comportamentale. Nella popolazione generale il peso dei singoli fattori implicati nel determinismo della patologia aterosclerotica non è quantificabile con esattezza, venendosi a sovrapporre diverse concause.

In vitro, l'omocisteina è un debole inibitore dell'aggregazione piastrinica ed una prolungata esposizione delle cellule endoteliali all'omocisteina riduce la produzione di ossido nitrico (NO), noto come potente vasodilatatore.

Tuttavia una breve esposizione dell'endotelio all'omocisteina (15 min.) induce la formazione di un nitroso-tiolo di omocisteina, vasodilatatore ed inibitore dell'aggregazione piastrinica. Il nitroso-tiolo di omocisteina non genera H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, così come l'omocisteina, e quindi non induce danno endoteliale. L'ossidazione dell'omocisteina blocca la formazione del NO-S-omocisteina.

Si deduce quindi che l'omocisteina induce danno endoteliale e riduce la produzione endoteliale di NO, riduce l'inibizione piastrinica e predisponde all'attivazione piastrinica.

La trombogenicità dell'omocisteina si manifesta quando l'endotelio danneggiato dalla prolungata esposizione alla stessa o

ad altri determinanti aterotrombotici non produce più NO necessario alla detossificazione dell'omocisteina in NO-S-omocisteina.

Possono essere presi in considerazione due meccanismi non sinergizzanti alla base dell'effetto patogeno dell'aminoacido;

**Ipotesi della ritenzione**

L'accumulo intracellulare di omocisteina, secondario ad uno sbilanciamento della relativa via metabolica, induce danno intracellulare attraverso un legame a proteine strutturali intracellulari.

**Ipotesi del danno tossico**

In questo caso gli effetti tossici dell'accumulo intravascolare dell'omocisteina sono diretti alle componenti vascolari, ai già citati componenti della catena emostatica od infine ai componenti cellulari deputati al catabolismo.

E' stato recentemente prospettato che le lesioni vascolari prodotte dall'omocisteina siano correlate a meccanismi di danno ossidativo. Infatti l'omocisteina in eccesso determina una disfunzione endoteliale e conseguentemente una diminuita disponibilità di ossido nitrico (NO) per riduzione della sua sintesi o per un aumento della degradazione. Ciò porta ad alterazione della vasodilatazione ed a tendenza alla trombosi.

Durante il processo di trasformazione ossidativa dell'aminoacido ed in particolare del suo gruppo sulfidrilico si genera il radicale superossido e il perossido di idrogeno, in grado di danneggiare l'endotelio e anche di determinare una perossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL).

E' acquisito che le LDL ossidate rappresentino la tappa iniziale nell'aterogenesi.

La distruzione endoteliale ed altri meccanismi biochimici legati alla iperomocisteinemia sono inoltre in grado di facilitare la generazione di trombina, contribuendo allo sviluppo del danno d'organo.

L'omocisteina è in grado di determinare il danno vascolare e di promuovere l'aterogenesi attraverso un effetto tossico diretto sulla parete vasale, la "desquamazione" endoteliale, ed effetti indiretti di attivazione quali la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'ispessimento intimale; può inoltre promuovere un'inibizione sulla crescita cellulare endoteliale, ma comporta inizialmente delle modificazioni funzionali, quali una compromissione della vasodilatazione nei vasi periferici, e solo successivamente un danno strutturale che porta alla microangiopatia (6).

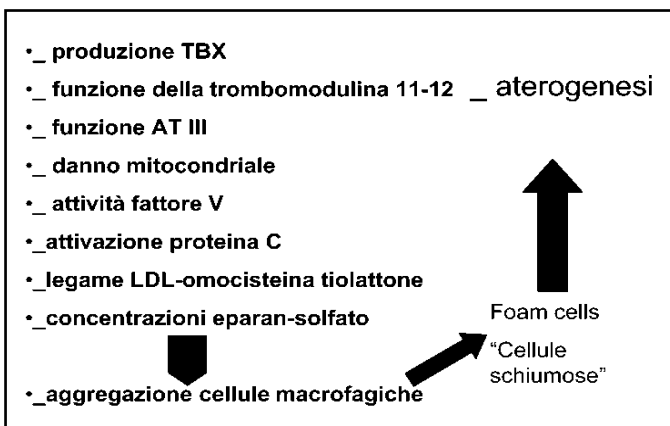
Questa disfunzione che coinvolge la via metabolica dei nitrosidi è già presente per livelli circolanti di omocisteina sovrapponibili a quelli evidenziati nelle patologie cardiovascolari. E' probabile che tale alterazione possa essere dovuta alla produzione di H2O2 per ossidazione dell'omocisteina (7).

Studi in vitro ed in vivo hanno inoltre dimostrato sia la presenza di numerose alterazioni protrombotiche su cellule endoteliali in coltura sia un'azione di stimolo sull'aggregazione piastrinica in presenza di elevati livelli di omocisteina; quest'ultima può infatti interferire col sistema anticoagulante naturale e col sistema fibrinolitico aumentando la produzione di trombosano e l'attività del fattore V e riducendo l'attivazione della

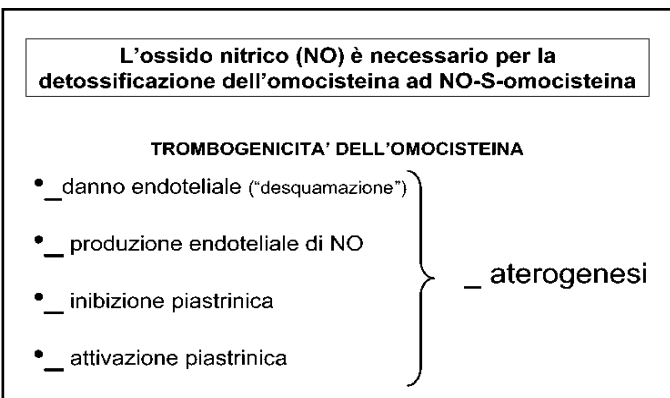
proteina C (7).

E' stato dimostrato, come già accennato in precedenza, che la forma attiva dell'omocisteina tiolattone può dare origine a complessi con lipoproteine a bassa densità: tali complessi vengono prontamente rimossi dal circolo da cellule macrofagiche, la cui aggregazione risulta pertanto aumentata (8). E' così spiegata in parte la genesi dell'induzione della placca aterosclerotica dovuta alla formazione di cellule schiumose (foam cells) (Figura 3, Figura 4).

**Figura 3: Trombogenicità dell'omocisteina**



**Figura 4: Schema riassuntivo dei fattori che concorrono alla trombogenicità dell'omocisteina.**



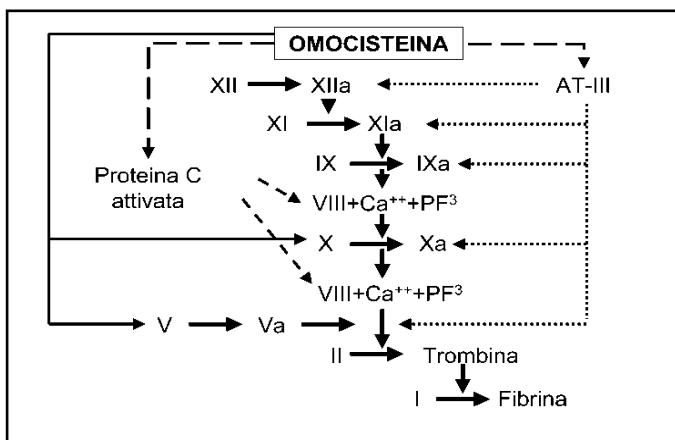
Si ipotizza infatti, che le lipoproteine che legano l'omocisteina, una volta rilasciate all'interno delle cellule schiumose, possano produrre un disturbo del bilancio ossidativo e facilitare il processo di formazione della placca aterosclerotica (9).

Ulteriori studi hanno dimostrato che vi può essere un danno diretto dell'omocisteina sul metabolismo mitocondriale.

Per quanto riguarda i fattori della coagulazione, sono stati evidenziati molteplici effetti dell'omocisteina sul funzionamento degli elementi della cascata coagulatoria: la maggior parte di tali effetti si estrinseca in senso procoagulativo (Figura 5).

In sintesi l'omocisteina è in grado di attivare il fattore V e di promuovere l'attivazione del fattore Xa da parte della protrombina. Vi sono inoltre dati sperimentali a favore di una inibizione della produzione di antitrombina III, fatto che predispone ad episodi di trombosi intravascolare. In via collaterale altri meccanismi d'azione sono stati citati, quali la ridu-



**Figura 5: Impatto dell'omocisteina sulla cascata della coagulazione.**

zione delle concentrazioni dei fattori V e VII, delle concentrazioni di proteina C (inibitore fisiologico della coagulazione), dell'attività anticoagulante della trombomodulina (10, 11), in ultimo delle concentrazioni di eparan-solfato a livello endoteliale con slivellamento verso un effetto protrombogemo.

#### IPEROMOCISTEINEMIA E DISTURBI DELLA SFERA RIPRODUTTIVA

In generale nella gravidanza fisiologica i livelli plasmatici di omocisteina sono normali o bassi, in relazione alle alte concentrazioni di ormoni sessuali.

Tuttavia la gravidanza, con i suoi aumentati fabbisogni vitaminici (in particolare di folati) e con le sue modificazioni metaboliche, potrebbe rappresentare una sorta di "test da carico" per il metabolismo dell'omocisteina, rendendo manifesti difetti enzimatici e carenze altrimenti perfettamente compatibili con uno stato di salute extragradivico. Livelli plasmatici moderatamente aumentati di omocisteina sono stati osservati in alcune patologie della gestazione tra cui:

1. Abortività spontanea ricorrente (ASR)
2. Difetti del tubo neurale (neural tube defects, NTD)
3. Iperensione (PRE-ECLAMPSIA)
4. Rallentamento della crescita endouterina (fetal growth restriction, FGR)
5. Distacco intempestivo di placenta normalmente inserita (ABRUPTIO PLACENTAE/DIPNI)

Pur trattandosi di patologie ad eziologia multifattoriale, tuttavia i livelli significativamente aumentati di omocisteina in alcuni casi hanno fatto prospettare sia un'azione tossica diretta dell'omocisteina sull'embrione (NTD, aborti), sia un'azione negativa sulla vascolarizzazione utero-placentare (per le altre tre patologie). Sono stati evidenziate istologicamente, nel caso di abruptio placentae, lesioni vascolari del distretto placentare consistenti in trombosi, infarti e fenomeni simil-aterosici; in misura minore analoghi quadri sono stati dimostrati in casi di FGR e di pre-eclampsia.

Le cause di un'iperomocisteinemia in gravi-

danza possono essere riconducibili a:

1. Carenze vitaminiche (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, acido folico): si ricorda che la carenza di acido folico è la più frequente carenza vitaminica in gravidanza.
2. Difetti enzimatici di cistationina-β-sintetasi (CBS) o di 5-10, metilentetraidrofolato-reduttasi, presenti nella popolazione generale con una frequenza che varia dallo 0,5% al 10%.
3. Entrambe.

È importante sottolineare che le gravidanze descritte in pazienti peraltro sane ma portatrici di deficit di CBS sono gravate da un alto rischio di feti con NTD, aborti, abruptio placentae, ipertensione e difetti di accrescimento del feto.

Un aumento significativo dell'omocisteina plasmatica, basale e/o dopo test da carico con metionina, nelle donne con feto affetto da NTD è stato ripetutamente dimostrato da gruppi diversi sin dagli anni '90 e tutt'oggi è oggetto di linee di ricerca molto attive (12). Il meccanismo preciso per cui un eccesso di omocisteina possa essere teratogeno non è ancora stato individuato, ma la normalizzazione del difetto metabolico con carico di folati pre- e periconcenzionale si è dimostrato in grado di prevenire, nel 70% dei casi, la ricorrenza di NTD.

L'aborto spontaneo ricorrente ha un'eziologia multifattoriale. Sono stati individuati fattori generali (malattie materne come il diabete e il LES), locali (patologie uterine come setti o fibromi), fattori genetici e infettivi, ma circa il 50% dei casi rimane inspiegato. In circa il 20% dei casi di ASR è presente un'alterazione metabolica che porta all'iperomocisteinemia (13). Willianne riporta una OR di 3.6 (IC 95%=1.2-12.7) per ASR per valori di omocisteinemia >18.3 μmol/L a livello basale e > 61.5 μmol/L dopo carico orale con metionina (13). Lo stesso autore segnala aumentato rischio di abortività ricorrente per valori ematici di acido folico inferiori alla soglia di 8.4 μmol/L, con una OR di 2.1 (IC 95%=0.9-4.8).

In casi di distacco intempestivo di placenta normalmente inserita (DIPNI), Goddijn-Wessel sottolinea, sin dal 1996, un'elevata incidenza di iperomocisteinemia sia basale sia dopo carico orale con metionina, ma pone l'accento altresì sulla contemporanea riduzione plasmatica dei livelli circolanti dell'intero set di vitamine coinvolte nel metabolismo della metionina (piridossal-5-fosfato, vitamina B<sub>12</sub> ed acido folico)(14). Alfirevic (15) riporta un rischio relativo di DIPNI di circa 3 volte superiore in donne gravide con iperomocisteinemia (Tabella II).

**Tabella II: Associazione tra iperomocisteinemia e distacco intempestivo di placenta normalmente inserita.**

	Incidenza % fra casi	Incidenza % fra controlli	OR	95% CI
<b>Leiden ++</b>	6.5	0	17	2-141
<b>Leiden +/-</b>	17.8	5.8	6.7	2-21.6
<b>20210 PT ++</b>	0	0	-	-
<b>20210 PT +/-</b>	20	2.7	29	3.5-236
<b>MTHFR ++</b>	15	8.2	2.2	0.4-11.6
<b>MTHFR +/-</b>	0	0	-	-
<b>Omocist.</b>	29.6	8.7	3.5	1.5-8.1

Il legame fisiopatologico tra patologia ipertensiva gravidica ed iperomocisteinemia è controverso. Dekker nel 1995 riscontrava livelli elevati di omocisteinemia nel 17% delle gestanti affette da pre-eclampsia severa, rispetto al 2% riscontrato nella popolazione generale (16).

Successivamente Leeda trovò la stessa prevalenza (17%) in donne con pregressa pre-eclampsia dopo carico orale di metionina (17). Rajkovic in uno studio retrospettivo aveva riscontrato una differenza significativa nei livelli di omocisteinemia tra primipare che avevano sviluppato pre-eclampsia e primipare senza pre-eclampsia (18). Lo stesso autore nel 1999 riscontrò, durante il post-partum in pazienti africane che avevano avuto la pre-eclampsia, livelli significativamente elevati di omocisteinemia rispetto a pazienti normotese (19).

Nel 1998 Powers (20) ha raggiunto gli stessi risultati, dimostrando differenze statisticamente significative nei livelli di omocisteinemia tra donne che avevano una pre-eclampsia tardiva rispetto ai controlli (9.7 vs 7  $\mu$ mol/L,  $p < 0.01$ ). L'effetto dell'omocisteina sembrerebbe proporzionale alla sua concentrazione e da questi studi si evince come, nelle pazienti con pre-eclampsia, i livelli circolanti di omocisteina siano più elevati rispetto ai controlli.

Si è tentato pertanto di utilizzare questi valori come screening di soggetti a rischio ed i risultati sono stati discordanti. Sorensen (21) riscontrò a 16 settimane un aumento dei livelli di omocisteina con rischio 3.2 volte superiore per lo sviluppo di pre-eclampsia (PE); nelle nullipare tale rischio era addirittura 9.7 volte superiore rispetto alle pazienti con bassi livelli di omocisteinemia. Secondo Sorensen, l'iperomocisteinemia come indicatore di disfunzione endoteliale, sembra precedere lo sviluppo di PE. Hogg invece trovò che i livelli medi di omocisteina in pazienti con successivo sviluppo di PE erano sovrapponibili ai controlli, non risultando pertanto predittivi per la successiva comparsa di tali complicanze (22). La stessa discordanza di risultati è stata ottenuta effettuando studi retrospettivi caso-controllo; Hietala (23) riscontrò livelli identici di aminoacido in gruppi di donne con PE e con gravidanza normale rispettivamente. Secondo Cotter, invece, le pazienti che sviluppano PE hanno livelli di omocisteina più elevati, con rischio di PE circa 3 volte superiore alla norma (24). Il polimorfismo MTHFR non sembra essere un indice di rischio della PE; tale mutazione, identificata nel 1975, è caratterizzata da una sostituzione da citosina a timidina sul nucleotide 677 (C677T), che porta alla sostituzione di alanina con valina e determina una riduzione di attività enzimatica ed un conseguente aumento dell'omocisteina circolante.

Rajmakers dimostra una significativa differenza tra donne preclamptiche e gravide sane circa i valori plasmatici di questo aminoacido (25). Tuttavia queste differenze scompaiono quando vengono paragonate donne preclamptiche e donne non gravide, spingendo lo stesso autore ad ipotizzare che la causa dell'iperomocisteinemia sia da ricercare nelle fluttuazioni del volume plasmatico tipiche degli stati ipertensivi patologici della gravidanza (26). In altre parole, la mancata emodiluizione tipica della pre-eclampsia sembra essere la causa della fittizia iperomocisteinemia che pure si osserva in questa condizione morbosa.

Queste controverse evidenze, confermate recentemente da Powers (27), si aggiungono al dato importante dell'assenza di correlazione tra iperomocisteinemia e polimorfismi del gene che codifica per l'enzima MTHFR (metiltetraidrofolato redattasi) all'interno del gruppo di donne gravide affette da pre-eclampsia. In questo gruppo tuttavia lo stesso Robert evidenzia che la supplementazione polivitaminica è in grado di ridurre i livelli circolanti di omocisteina.

Si deve comunque sottolineare che esistono dati (15) che supportano uno stretto legame tra pre-eclampsia ed iperomocisteinemia. Alfirovic nel 2002 mostrava che valori aumentati di omocisteinemia erano associati ad un rischio significativo di sviluppare pre-eclampsia, con una OR di 2.2 (95% IC= 0.9-5.2), al pari con una contemporanea positiva correlazione tra patologia ipertensiva della gravidanza e fattori trombofilici variamente correlati all'iperomocisteinemia (Tabella III). Lopez-Quesada

**Tabella III: Associazione tra iperomocisteinemia e preeclampsia.**

	Incidenza % fra casi	Incidenza % fra controlli	OR	95% CI
<b>Leiden +/+</b>	0.5	0.2	3.7	0.9-15.6
<b>Leiden +/-</b>	8.7	5.8	1.6	1.2-2.2
<b>20210 PT +/+</b>	0	0	-	-
<b>20210 PT +/-</b>	6.7	3.6	2.4	1.2-4.7
<b>MTHFR +/+</b>	13.4	10.3	1.7	1.2-2.3
<b>MTHFR +/-</b>	42.2	38.6	1.2	0.9-1.6
<b>Omocist.</b>	14.8	4.5	2.2	0.9-5.2

riporta un rischio relativo di sviluppare ipertensione-proteinuria 7 volte superiore in donne gravide con aumentati livelli circolanti dell'aminoacido (28)

## PROSPETTIVE

La somministrazione periconcezionale di folati si è dimostrata utile nella prevenzione di un gran numero di NTD. Deve essere tuttora stabilito con certezza se questa prevenzione è applicabile ad altre condizioni morbose della gestazione.

La reale responsabilità dell'iperomocisteinemia nel determinismo delle patologie della gravidanza deve essere ancora chiarita. Se si intende iniziare una prevenzione con supplementazioni vitaminiche deve essere trovato un consenso sul "target" della strategia preventiva ma anche sul momento in cui eventualmente darle inizio (in epoca preconcezionale o a gravidanza iniziata?). E, finalmente, nel caso in cui una prevenzione debba essere utilizzata, quali dosaggi di vitamine impiegare? Non c'è evidenza di effetti collaterali negativi da iperdosaggio di folati e vitamina B<sub>6</sub> (5 mg di folati + 100 mg di vitamina B<sub>6</sub> sembrano in grado di normalizzare il metabolismo dell'omocisteina).

Il costo potenziale dello screening e della prevenzione deve essere paragonato al costo economico e sociale della gestione di ogni singola paziente affetta da temibili complicanze della gestazione che, sebbene caratterizzate da incidenza relativamente bassa, sono gravate da elevatissime mortalità e morbosità perinatale (29).

## BIBLIOGRAFIA

1. Du Vigneaud V. *Trail of research in sulfur chemistry and metabolism and related fields*. Ithaca, NY, Cornell University Press 1952.
2. Mc Cully KS. *Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis*. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23:447-93.
3. Mc Cully KS. *Homocysteine theory of atherosclerosis development and current status*. *Atherosclerosis Rev* 1983; 11:157-66.
4. Boers GHJ, Smals AG, Trijbels JMF, et al. *Heterozygosity for homocysteinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease*. *N Engl J Med* 1985; 313:709-15.
5. Brattstrom L, Israelsson B, Lindergarde F et al. *Higher total plasma homocysteine in vitamin B<sub>12</sub> deficiency than in heterozygosity for homocysteinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*. *Metabolis* 1988; 37:175-78.
6. Malinow MR. *Homocysteine and arterial occlusive diseases*. *J Int Med* 1994; 236:603-17.
7. Van der Berg M, Boers GHJ, Franken DJ, et al. *Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease*. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:176-81.
8. Mc Cully KS. *Homocysteine and vascular disease*. *Nat Med* 1996; 2:386-9.
9. Naruszewics M, Mirkiewicz E, Olzewsky AJ et al. *Thiolation of low density lipoproteine by homocysteine thiolactone: implication of atherogenesis*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993; 56: 159-93.
10. Rodegers GM, Onn MT. *Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduced protein C activation by arterial and venous endothelial cells*. *Blood* 1993; 75:895-901.
11. Lentz SR, Sadler JE. *Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine*. *J Clin Invest* 1991; 88:1906-14.
12. Gueant-Rodriguez RM, Rendeli C, Namour B, et al. *Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans*. *Neurosci Lett* 2003; 344:189-92.
13. Nelen WLD, Blom HJ, Steegers EAP, et al. *Homocysteine and Folate Levels as Risk Factors for Recurrent Early Pregnancy Loss*. *Obstet Gynecol* 2000; 95:519-24.
14. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:23-9.
15. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. *How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review*. *Eur J Obstet Gynec* 2002; 101:6-14.
16. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM et al. *Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1042-8.
17. Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, et al. *Effects of folic acid and vitamin B<sub>6</sub> supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:135-9.
18. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. *Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia*. *Obstet Gynecol* 1997; 90:168-71.
19. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, et al. *Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum*. *Obstet Gynecol* 1999; 94:355-60.
20. Powers RW, Evans RW, Majors AK, et al. *Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation*. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1605-11.
21. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, et al. *Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia*. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:98-103.
22. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE et al. *Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction*. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:805-9.
23. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T. *Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia*. *Obstet Gynecol* 2001; 97:527-9.
24. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM et al. *Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:391-6.
25. Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, et al. *Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia?* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95:226-8.
26. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, et al. *Maternal Cardiac Systolic Function and Total Body Water Estimation in Normal and Gestational Hypertensive Women*. *Acta Diabetologica* 2003; 40 Suppl 1:S216-221.
27. Powers RW, Dunbar MS, Gallaher MJ, et al. *The 677 C-T Methylenetetrahydrofolate Reductase Mutation Does Not Predict Increased Maternal Homocysteine During Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2003; 101:762-6.
28. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. *Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108:45-9.
29. Lanzone A. *Iperomocisteinemia. Un nuovo fattore di rischio vascolare*. *Time Science* 1999; 5-22.