

## **Il dotto venoso nella circolazione venosa del feto: meccanismi di regolazione, metodi diagnostici e importanza medica.**

Il dotto venoso (DV) è un piccolo vaso di esclusiva pertinenza della vita fetale; al momento della nascita, il flusso attraverso il dotto si interrompe ed esso diviene un legamento contenuto nel fegato.

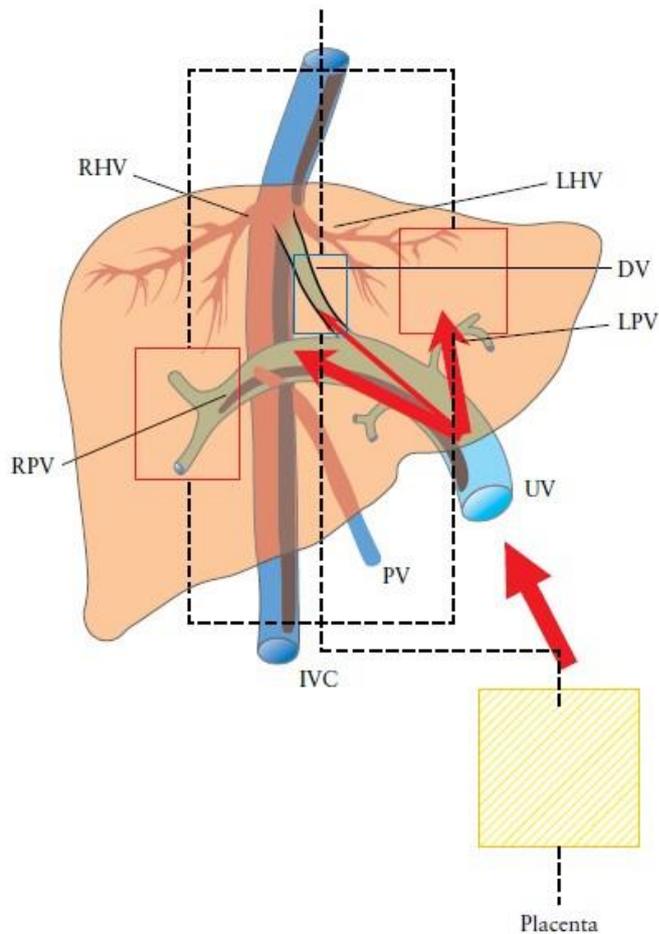
In feti umani la percentuale di sangue che passa attraverso il DV è di circa il 20-30%. E' possibile che si possa verificare un incremento del tasso di sangue che passa attraverso il DV per un meccanismo adattativo generale di sofferenza fetale: infatti, una condizione di ipossia (ridotto apporto di ossigeno al feto), determina un incremento della quantità di sangue che passa attraverso il DV, probabilmente al fine di garantire un adeguato apporto di ossigeno e glucosio ad organi di vitale importanza come il cervello e il cuore.

Il meccanismo di redistribuzione del flusso sanguigno tra il fegato fetale e il DV è ancora oggetto di dibattito.

In feti con crescita limitata il sangue che passa nel DV è aumentato mentre l'afflusso di sangue ombelicale che passa nel fegato fetale è ridotto. Se la riduzione si protrae nel tempo, l'ipoperfusione epatica è responsabile della restrizione della crescita fetale (si ricorda che il fegato fetale è, in proporzione, più voluminoso di quello dell'adulto).

Inoltre è stato anche ipotizzato un possibile ruolo della perfusione del fegato fetale nel controllo del processo di crescita mediante la produzione, nel parenchima epatico, di mediatori implicati nei processi di crescita.

La quantificazione della percentuale di sangue che passa attraverso il DV mediante la velocimetria Doppler può migliorare il riconoscimento precoce di compromissione fetale in medicina prenatale. In questa recensione riassumiamo i dati pubblicati sulla struttura anatomica e istologica del DV, i meccanismi di regolazione di smistamento del sangue nel DV, il suo ruolo nella sopravvivenza del feto e nella crescita e la possibilità di utilizzare la misurazione del flusso di sangue attraverso il DV nella pratica clinica.



**Figura 1.** Principi di circolazione del sangue venoso nel fegato fetale. Le direzioni del flusso di sangue nel fegato sono indicate dalle frecce. I punti di resistenza, nel letto vascolare, coinvolti nella regolazione del flusso di sangue attraverso il DV sono indicati dai rettangoli (boxes).

DV: dotto venoso; IVC: vena cava inferiore; LHV: vena epatica sinistra; LPV: ramo sinistro intraepatico della vena porta; PV: vena porta; RHV: vena epatica destra; RPV: ramo destro intraepatico della vena porta; UV: vena ombelicale.

Nel feto, in condizioni normali, due terzi del sangue che deriva dalla vena ombelicale fornisce il fegato (pari a circa il 70% del flusso epatico totale) ed un terzo passa attraverso il DV (quota misurata mediante microsferi marcate radioattivamente).

In condizioni di ipossia risulta un aumento significativo del tasso di sangue che passa nel DV, probabilmente per assicurare un adeguato apporto di ossigeno e glucosio ad organi di vitale importanza come il cervello e il cuore. Il meccanismo di redistribuzione del flusso sanguigno tra il fegato fetale e il DV è ancora oggetto di dibattito. Si presume che un aumento del tasso di sangue attraverso il DV rappresenti una manovra di importanza fondamentale per la sopravvivenza del feto durante le situazioni di stress. In altre parole, l'aumento del rapporto tra flusso vena ombelicale/dotto venoso è un indicatore che il feto è in riserva e sta compensando.

Il riconoscimento dei feti in difficoltà è di importanza fondamentale in ostetricia. Nei feti umani con crescita limitata lo smistamento di sangue nel DV è aumentato e l'afflusso di sangue ombelicale fetale nel fegato è ridotto. Questo può influenzare la proliferazione cellulare negli organi fetali perché il fegato sintetizza molti fattori di crescita. Nella pratica clinica, l'analisi della velocità del flusso sanguigno attraverso il DV serve anche come indicatore di scompenso circolatorio.

Una particolare morfologia dell'onda flussimetrica del dotto venoso con flusso di sangue invertito nel DV durante la contrazione atriale è fortemente associato a scarso outcome fetale.

## STRUTTURA ANATOMICA ED ISTOLOGICA DEL DV NEGLI UMANI E NEGLI ANIMALI

### CENNI DI EMBRIOLOGIA

Il dotto venoso di Aranzio è uno shunt tra la porzione intraddominale della vena ombelicale e la vena cava inferiore (IVC). Negli esseri umani, lo sviluppo del DV può essere diviso in due stadi. La prima fase prevede l'istituzione del DV come un importante collegamento nella simmetrica disposizione bilaterale dei sinusoidi epatici. A partire dal sacco vitellino il sangue scorre attraverso le vene onfalo-mesenteriche e il fegato al seno venoso, mentre il sangue dai villi coriali bypassa il fegato e sfocia nel seno tramite le vene ombelicali destra e sinistra. Nella seconda fase la simmetria della prima fase si trasforma nella asimmetrica condizione definitiva, in cui il DV collega la vena ombelicale sinistra con la vena destra epato-cardiaca, che poi diventerà la vena cava inferiore (IVC). Alla fine delle fasi embrionale e fetale questa disposizione generale del DV e dei principali vasi venosi rimane sostanzialmente inalterato.

### FISIOLOGIA DEL DOTTO

La presenza di un sistema di controllo del flusso (uno 'sfintere') nella porzione istmica del DV deputato alla regolazione della quantità di sangue che deve essere veicolato preferenzialmente al cuore e cervello invece che al fegato, è tuttora controversa. Per la seguente discussione può essere utile fare una distinzione tra sfintere 'morfologico' e sfintere 'funzionale'. Tuttavia, come descritto nell'ampia letteratura scientifica sull'argomento non si è mai riusciti ad identificare uno sfintere muscolare tra l'UV e il DV nel feto umano, e Mavrides et al. nel 2002 non è riuscito ad individuare lo sfintere del DV nei feti umani a 13-17 settimane nemmeno usando la microscopia elettronica a scansione e metodi d'immunoistochimica.

Tuttavia, la funzione del DV dipende in gran parte la sua capacità contrattile. Numerosi Autori hanno suggerito che, oltre a mantenere le vene dilatate, lo sfintere del DV, per costrizione o rilassamento, agisce come una valvola che regola le variazioni di pressione; in tale maniera, la principale funzione del DV sarebbe quella di controllare la pressione intravascolare nella vena ombelicale. Le informazioni disponibili sulle capacità contrattili del DV sono controverse. La risposta della porzione istmica del DV dipende in vitro e in vivo da condizioni specifiche dettagliate di seguito. In vitro, anelli isolati di DV si contraggono in risposta alle catecolamine e alla stimolazione elettrica. Le prostaglandine H<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> provocano la contrazione del DV indotta da indometacina e il trombossano A<sub>2</sub> induce la contrazione del DV.

Poiché l'ipossia fetale provoca un profondo aumento dei livelli di catecolamine nel plasma, è concepibile che l'aumento del tasso di risposta del DV è causato da una maggiore risposta alle catecolamine del DV rispetto ai rami intraepatici della vena porta. In vivo, la reazione del DV allo stimolo ipossico sembra essere la dilatazione del vaso. Utilizzando osservazioni ecografiche, Bellotti et al. - nel 1998 e 2004 - sono stati in grado di dimostrare un aumento del diametro del DV in feti umani con crescita ridotta (IUGR) e Kiserud et al. nel 2000, inoltre, hanno dimostrato un sostanziale aumento del diametro del DV in risposta allo stimolo ipossico nel feto di pecora.

L'utilizzo di nitroprussiato di sodio dilatava il DV come previsto.

La dilatazione del DV durante l'ipossia acuta in vivo può riflettere anche la reazione passiva dello shunt all'aumento della pressione nel sistema venoso centrale: l'incremento cioè delle resistenze

nei vasi che portano il sangue verso il fegato causa di riflesso un aumento del flusso nel dotto dove il flusso ematico trova una minore resistenza al passaggio. In questa ottica è molto verosimile che i cambiamenti nel contenuto di sangue del fegato possano evocare modifiche della geometria vascolare del DV, che potrebbero anche influenzare la sua resistenza al flusso. A nostro parere, la forte capacità contrattile dei rami intraepatici della vena porta, in contrapposizione alla porzione istmica del DV, è principalmente responsabile della regolazione della flusso ematico attraverso il DV. In base a questa teoria, il flusso preferenziale di sangue ben ossigenato verso il DV sarebbe determinato più dalla contrazione dei vasi epatici che non dalla dilatazione in sé del dotto venoso.

## FLUSSO DI SANGUE OMBELICALE ATTRAVERSO IL DOTTO VENOSO

### **In condizioni normali e durante l'ipossia acuta o cronica, emorragia e in risposta a sostanze vasoattive**

La misura diretta del volume di sangue che passa nel DV è difficile perché il DV è solitamente situato all'interno del parenchima epatico. I quattro metodi più frequentemente utilizzati per determinare quantitativamente il sangue nel DV e nella UV e/o il rapporto DV/UV sono: (1) cineangiografia; (2) Indicatore dye-dilution; (3) microsfere marcate radioattivamente; e (4) misurazione del volume di flusso sanguigno mediante velocimetria Doppler. L'accuratezza di queste tecniche nella misurazione della portata ematica differisce considerevolmente. Per nostra conoscenza non è possibile ottenere dati sulla misurazione della portata ematiche in entrambi i versanti vascolari con la velocimetria Doppler e con sonde elettromagnetiche. La cineangiografia è stata utilizzata per studiare feti, nati da taglio cesareo, nei quali sostanze radiopache erano state iniettate nella vena ombelicale.

La più frequente condizione sperimentale per provocare cambiamenti del flusso di sangue nel DV è stata l'ipossia materna, a cui ha fatto seguito l'ipossia fetale. A questa manovra fa generalmente seguito un incremento nel flusso di sangue nel DV. Questo spiega perché la proporzione di flusso nel DV aumenta in corrispondenza della riduzione della pressione sanguigna.

Analogamente, anche in seguito a emorragia fetale, la proporzione di sangue che dalla UV bypassa il fegato attraverso il DV è significativamente aumentato; così si riesce a mantenere un'adeguata perfusione di cuore e cervello attraverso il DV, nonostante una marcata diminuzione del flusso nella UV. Il flusso di sangue, seguendo preferenzialmente il DV, implica un significativo decremento dell'apporto di sangue ombelicale nel fegato.

Differentemente da quanto accade in condizione di normalità, durante l'ipossiemia fetale, è stato riscontrato un aumento delle concentrazioni di noradrenalina (11 volte) e di epinefrina (55 volte). Di conseguenza, si aveva un aumento della resistenza vascolare nella vena ombelicale e nei rami intraepatici della vena porta, con un conseguente incremento del flusso sanguigno nel DV. L'idea di un flusso sanguigno preferenziale dalla UV attraverso il DV e forame ovale al lato sinistro del cuore e al cervello è stato ben documentato

Con la non invasiva velocimetria Doppler transcutanea sono state eseguite misurazioni della UV e del DV nell'uomo, così come negli animali da esperimento. Il volume di sangue assoluto che attraversa il DV aumenta con età gestazionale, mentre il flusso di sangue normalizzato per il peso fetale stimato (stima ecografica), diminuisce con età gestazionale. Pertanto, l'apporto calcolato di

sangue ombelicale al fegato era significativamente diminuito nei feti con crescita limitata e in gravidanze multiple.

Come conseguenza di questi risultati, la stima della percentuale di sangue nel DV può servire come un indicatore precoce di pericolo fetale nella clinica.

In conclusione, l'incremento in proporzione del sangue ombelicale che bypassa il tessuto epatico e attraversa il DV in seguito o durante il distress fetale potrebbe facilitare l'adattamento fetale favorendo organi importanti come il cervello, il cuore con ossigeno e nutrienti. Questo richiede cambiamenti di resistenza al flusso nel DV e/o in quelle parti del letto vascolare epatico.

Indipendentemente da quale vaso o gruppo di vasi è coinvolto, il rapporto tra la resistenza nel DV e la resistenza venosa intraepatica deve diminuire per permettere al sangue di fluire preferenzialmente attraverso il DV.

La diagnosi di aumento del flusso nel DV usando la non invasiva velocimetria Doppler può migliorare il riconoscimento precoce di compromissione fetale.

### **Metodologia della misurazione Doppler del flusso nel DV**

Per la misurazione del flusso nella UV, deve essere selezionato un segmento rettilineo della parte intra-addominale della UV a monte di eventuali rami epatici, con il Doppler posizionato in modo da coprire completamente il diametro del vaso.

Le valutazioni Doppler devono essere effettuate in assenza di movimenti respiratori e fetali. La velocimetria Doppler viene sempre più utilizzata nella medicina prenatale per stimare il volume del flusso di sangue. Tuttavia, la precisione del metodo è ancora oggetto di discussione, considerando un grave problema la misurazione accurata del diametro del vaso. Il progressivo sviluppo della risonanza magnetica nucleare funzionale e tomografia a emissione di positroni, e le tecniche ecografiche tridimensionali possono migliorare la qualità delle misure di flusso di sangue in un prossimo futuro.

### **Perfusione epatica e flusso ematico ombelicale nel DV nella regolazione della crescita fetale**

Il fegato è privilegiato tra organi fetali perché riceve ben ossigenato sangue, ricco di sostanze nutritive direttamente dalla placenta. La posizione anatomica del fegato determina anche il suo ruolo nel controllo della distribuzione dei nutrienti ad altri organi fetali. Il fegato produce proteine, lipidi e carboidrati ed è coinvolto nel loro metabolismo. Inoltre, il fegato sintetizza fattori crescita insulino-simile (IGFs), proteine leganti IGF (IGF-BP), e altri fattori di crescita, che possono influenzare la proliferazione cellulare in organi fetali.

Altri fattori di crescita, come IGF-BP, insulina, leptina, il fattore di crescita epiteliale e interleuchine possono essere coinvolti nella regolazione della crescita fetale.

Sembra possibile che le resistenze combinate al flusso nel DV e alla vascolarizzazione epatica potrebbero influenzare la perfusione placentare.

### **CONCLUSIONI**

Questa scheda riassume i risultati di ricerche cliniche e sperimentali sul DV nella circolazione fetali. Il tratto istmico del DV contiene una minore quantità di tessuto muscolare liscio rispetto alle branche intraepatiche della vena porta, le quali, in vitro, reagiscono maggiormente alle catecolamine rispetto

al DV. Sono stati trovati più alfa-adrenorecettori nella parete dei vasi delle vene epatiche affluenti rispetto al DV, che potrebbe inoltre contribuire alla differenza funzionale. Nell'uomo, circa  $\frac{3}{4}$  dell'apporto di sangue della UV rifornisce il fegato fetale in epoca gestazionale tardiva con la restante parte che passa al il DV.

**Il tasso di shunt del DV aumenta in situazioni di stress fetale in particolare nell'ipossia acuta di varia origine.** Questo implica una riduzione dell'apporto sanguigno ombelicale al fegato fetale, suggerendo che il flusso ombelicale totale non aumenta. L'incremento dello shunt nel DV è un meccanismo di adattamento generale al distress fetale e viene osservato nei feti umani con ritardo di crescita, così come nelle gravidanze gemellari. L'aumento in proporzione di sangue ombelicale che rifornisce il fegato a termine della gravidanza, come deducibile dalla riduzione del tasso di shunt nel DV, potrebbe indicare che la maturazione fetale nella gravidanza a termine conduce ad un aumento del metabolismo epatico.

La quantificazione con il Doppler dello shunt nel DV può migliorare il riconoscimento precoce di compromissione fetale in medicina prenatale. Una riduzione a lungo termine del rifornimento di sangue epatico può essere coinvolta nella restrizione della crescita fetale.

Questi risultati suggeriscono il possibile ruolo della perfusione del fegato fetale nel controllo del processo di crescita.