

Rolul determinării factorilor angiogenici placentari în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie

The role of placental angiogenic factors determination in periodic evaluation of preeclampsia risk

Monica Cirstoiu¹,
Daniela C. Gunescu¹,
Oana M. Bodean¹,
Octavian Munteanu¹,
Simona Vlădăreanu²

1. Secția de
Obstetrică-Ginecologie III
a Spitalului Universitar
de Urgență București
2. Secția de Neonatologie
a Spitalului Universitar
de Urgență Elias București

Correspondența:
Octavian Munteanu
e-mail: octav_munteanu@
yahoo.com

Mențiune: Toți autorii
au contribuit
în mod egal la elaborarea
acestui articol.

Abstract

Nationally, the methods used for the diagnosis of preeclampsia have not significantly changed in the last 20 years. Diagnosis is based on monitoring maternal blood pressure and confirming proteinuria. However, these signs are nonspecific and are generally present when preeclampsia manifests clinically. Determination of serum levels of angiogenic placental factors and especially that of the PIGF/sFlt-1 ratio (also known as index of angiogenesis) have an increased sensitivity and specificity in periodic assessment of the risk of preeclampsia, identifying the condition in early stages. Preeclampsia is a condition with severe consequences both maternal and fetal, and for that matter, a precocious diagnoses and an accurate evaluation of the severity of the disease are highly important in order to appoint an adequate treatment, thus decreasing the risk of complications.

Keywords: preeclampsia, angiogenic placental factors, index of angiogenesis

Rezumat

La nivel național, metodele utilizate pentru diagnosticul preeclampsiei nu s-au modificat semnificativ în ultimii 20 de ani. Diagnosticul se bazează pe monitorizarea tensiunii arteriale materne și confirmarea proteinuriei. Totuși, aceste semne sunt nespecifice și nu sunt prezente în general până în faza de manifestare clinică a preeclampsiei. Determinarea nivelurilor serice ale factorilor angiogenici placentari, și în special a raportului sFlt-1/PIGF (index de angiogeneză), are sensibilitate și specificitate crescute în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie, identificând această afecțiune încă din stadii incipiente. Preeclampsia este o afecțiune cu consecințe grave atât materne, cât și fetale, din acest motiv cu cât diagnosticul este stabilit mai precoce și este evaluată corect severitatea bolii, cu atât un tratament adecvat poate fi instituit rapid, riscul complicațiilor fiind astfel diminuat.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, factori angiogenici placentari, index de angiogeneză

Introducere

Preeclampsia este una dintre cele mai frecvente patologii obstetricale - complică între 3% și 5% din sarcini⁽¹⁻⁶⁾. Preeclampsia este o problemă majoră de sănătate publică, cu consecințe grave atât materne, cât și fetale (este responsabilă de 12% din totalul cauzelor de mortalitate maternă)^(3,7-10).

Preeclampsia este definită prin debutul hipertensiunii arteriale (valori ale tensiunii arteriale >140/90 mmHg la minimum două determinări) după săptămâna 20 de sarcină^(1,2,7,11). Preeclampsia este considerată severă dacă: valorile tensionale depășesc 160/110 mmHg și/sau dacă valorile tensionale de 140/90 mmHg asociază proteinurie și edeme sau semne de afectare a organelor vitale (oligurie, edem pulmonar, trombocitopenie etc.)^(1,2,7,11).

Factorii de risc pentru preeclampsie sunt: vârsta maternă ≥40 sau <20 ani; BMI (body mass index) ≥35; tensiunea arterială diastolică ≥ 80 mm Hg la evaluarea inițială; proteinurie la evaluarea inițială; istoric personal sau familial de preeclampsie; sarcină multiplă; afecțiuni medicale preexistente (hipertensiune arterială cronică, diabet zaharat, afecțiuni renale și boli autoimune)^(1-3,5,7,10,11).

Chiar dacă în prezent etiologia și fiziopatologia preeclampsiei nu sunt complet cunoscute, s-a observat că un dezechilibru între doi factori angiogenici în cursul placentăției joacă un rol decisiv în patogeniza acestei afecțiuni⁽¹²⁻¹⁷⁾.

PIGF (factorul de creștere placentă proangiogenic) este o glicoproteină din familia VEGF (factori de creștere ai endoteliului vascular), cu rol angiogenetic, stimulând proliferarea vaselor în placentă, dar și hipotensor^(15,18-22). sFlt-1 (tirozininkinaza-1 solubilă Fms-like) este un antagonist al PIGF, care blochează receptorii acestuia de pe suprafața celulelor endoteliale^(14,16,19,22-25). Modificarea raportului dintre PIGF și sFlt-1, în sensul scăderii PIGF și/sau al creșterii sFlt-1, are un rol decisiv în patogeniza preeclampsiei^(18,20,22,24,25).

La nivel național, metodele utilizate pentru diagnosticul preeclampsiei nu s-au modificat semnificativ în ultimii 20 de ani. Diagnosticul se bazează pe monitorizarea tensiunii arteriale materne și confirmarea proteinuriei. Totuși, aceste semne sunt nespecifice și nu sunt prezente în general până în faza de manifestare clinică a preeclampsiei, când managementul înainte de

declanșarea travaliului include monitorizarea atentă a statusului matern și fetal^(1,6,7,11).

Chiar dacă s-a observat că preeclampsia cu debut clinic precoce („early onset”) - evidențiată între săptămânile 20 și 33 de sarcină, are cea mai crescută rată de mortalitate și morbiditate maternă și fetală, afecțiunea este cel mai frecvent diagnosticată după săptămâna 34, deoarece nu există un protocol de screening pentru preeclampsie^(1,2,7,10).

Astfel, în contextul unui tablou clinic nespecific, determinarea nivelurilor serice ale PIGF și sFlt-1 identifică pacientele cu preeclampsie încă din stadii incipiente, permițând încadrarea acestora în grupul sarcinilor cu risc crescut^(18,19,24,25).

S-a demonstrat că raportul între sFlt-1 și PIGF (index de angiogeneză) este un mai bun predictor al preeclampsiei decât determinarea fiecăruia dintre cei doi parametri evaluați separat^(18,19,24,25). Valoarea raportului dintre sFlt-1 și PIGF poate fi asociată cu gravitatea preeclampsiei, oferind o predicție pe termen scurt privind durata sarcinii, identificând astfel și gravidele cu risc de naștere prematură⁽²¹⁾. Împreună cu tabloul clinic global, raportul dintre cei doi biomarkeri este un instrument obiectiv care confirmă suspiciunea de preeclampsie.

Roche a conceput o versiune automată și standardizată care permite determinarea nivelurilor sFlt-1, PIGF, precum și calcularea indexului de angiogeneză (teste imunologice Elecsys® PIGF și Elecsys® sFlt-1 pe sisteme analitice tip cobas), asigurându-se că această soluție de diagnostic este accesibilă la o scară cât mai largă. Aceste teste permit un diagnostic precoce și specific al preeclampsiei (specificitate 97% și sensibilitate clinică 89%) care facilitează managementul clinic eficient în vederea scăderii mortalității și morbidității materne și fetale^(26,27).

Material și metodă

Dintre cele 406 paciente diagnosticate în perioada 1.01.2013 - 31.12.2013 cu hipertensiune arterială în cursul sarcinii în Clinica de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București, am evaluat 70 de paciente, acestea fiind împărțite în două grupuri. Grupul A a fost format din 35 de paciente la care evaluarea periodică paraclinică a riscului și severității preeclampsiei a fost realizată prin determinarea nivelului seric al enzimelor hepatice, acidului uric și proteinuriei. În grupul B am inclus 35 de paciente la care au fost monitorizate în paralel și valorile serice ale PIGF și sFlt-1 utilizând metoda imunochimică cu electrochemiluminiscentă „ECLIA” Roche® sicobas®, împreună cu testele Elecsys PIGF și Elecsys sFlt-1.

Informațiile au fost obținute din foile de observație ale pacientelor și din baza de date a Departamentului de Statistică al Spitalului Universitar de Urgență București. Interpretarea statistică a datelor a fost făcută utilizând programul SPSS, versiunea 19.

Rezultate

Am analizat distribuția formelor de hipertensiune arterială în cursul sarcinii în anul 2013 (vezi figura 1).

Am evaluat proporția cazurilor complicate cu preeclampsie moderată și severă în cadrul celor două grupuri pentru a determina dacă evaluarea factorilor angiogenici placentari și în special a raportului sFlt-1/PIGF a influențat conduita terapeutică și astfel evoluția bolii.

În cadrul grupului A am identificat 8 cazuri de preeclampsie severă și 9 de preeclampsie moderată, în timp ce în grupul B am întâlnit doar 4 cazuri de preeclampsie severă și 4 de preeclampsie moderată. Restul pacientelor din ambele loturi au fost încadrate ca forme ușoare de hipertensiune arterială indusă de sarcină (vezi figura 2).

PREZENTARE DE PRODUS



Bio-Oil: cicatricile și vergeturile inestetice devin o amintire

Bio-Oil este un produs de îngrijire specializat în **îmbunătățirea aspectului cicatricilor și vergeturilor vechi și noi, a nuanței neuniforme a tenului și a pielii îmbătrânite sau deshidratate**. Datorită ingredientului revoluționar PurCellin Oil, Bio-Oil este un ulei uscat care se absoarbe rapid în piele. Aplicați produsul pe pielea curățată în prealabil și masați cu mișcări circulare ferme până la absorbția în piele. Folosiți de 2 ori pe zi timp de 3 luni pentru a vedea rezultatele. Studiile clinice au arătat că **92% din persoanele care au folosit Bio-Oil cu regularitate au observat o îmbunătățire a aspectului cicatricilor după primele 8 săptămâni***.

Pentru detalii suplimentare accesați www.bio-oil.com. ■

*proDerm, 2010

Discuții

Determinarea nivelurilor serice ale factorilor angiogenici placentari și a raportului sFlt-1/PlGF (index de angiogeneză) permite identificarea pacientelor cu preeclampsie în stadii incipiente^(18,19,24,25).

De asemenea, valoarea raportului sFlt-1/PlGF (>85) permite cuantificarea severității preeclampsiei. Astfel, aceste paciente pot fi încadrate în grupul sarcinilor cu risc crescut, monitorizându-se adecvat atât statusul fetal, cât și cel matern în unități medicale specializate care dispun de asistență medicală neonatală intensivă și permit un abord pluridisciplinar. În plus, stabilirea precoce cu o sensibilitate și specificitate crescute permite un management terapeutic adecvat⁽⁶⁾.

Testele imunologice Elecsys® sFlt-1 și PlGF sunt primele teste automate de evaluare periodică a riscului de preeclampsie disponibile în România, care au o specificitate globală de 95% și o sensibilitate de 82%, facilitând managementul clinic eficient al acestor gravide în vederea scăderii mortalității și morbidității materne și fetale^(26,27).

Concluzii

Preeclampsia este o afecțiune cu consecințe grave atât materne, cât și fetale, din acest motiv cu cât diagnosticul este stabilit mai precoce și este evaluată corect severitatea bolii, cu atât un tratament adecvat poate fi instituit rapid, riscul complicațiilor fiind, astfel, diminuat.

Determinarea nivelurilor serice ale factorilor angiogenici placentari, și în special a raportului sFlt-1/PlGF (index de angiogeneză), are o sensibilitate și specificitate crescute în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie. ■

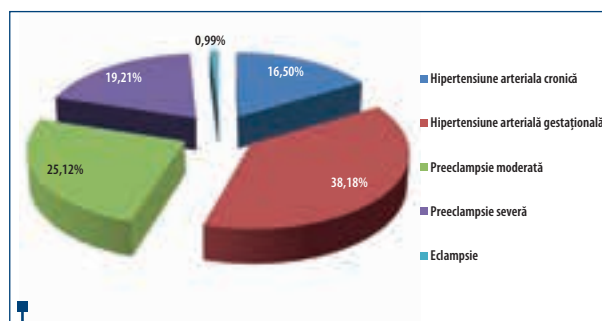


Figura 1. Distribuția formelor de hipertensiune arterială în cursul sarcinii în anul 2013

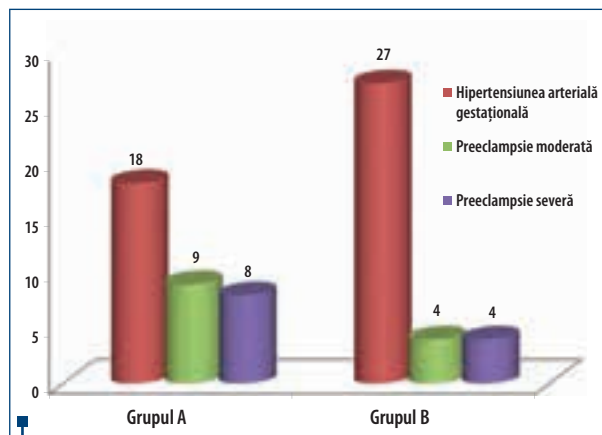


Figura 2. Distribuția formelor de hipertensiune arterială în cursul sarcinii în cadrul celor două grupuri

Bibliografie

- ACOG Committee on Obstetric Practice. Practice bulletin 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*, 2002; 99(1):159-67.
- Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy*, 2001; 20(1):ix-xiv.
- Redman Christopher WG, Jacobson SL, Russell R. Hypertension in pregnancy. De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice, Fifth Edition, 2010:153-81.
- Moser M, Brown CM, Rose CH, Garovic VD. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens*, 2012; 30(6): 1092.
- Podymow T, Phyllis A. Hypertension in pregnancy. *Advances in chronic kidney disease* 2007; 14(2):178-90.
- Scantlebury DC, Schwartz GL, Acquah LA, White WM, Moser M, Garovic VD. The treatment of hypertension during pregnancy: when should blood pressure medications be started? *Curr Cardiol Rep*, 2013; 15(11):1-10.
- Hopkins MP. Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynec*, 2000; 183(1):1-258.
- Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obst Gynecol*, 2010; 116(6):1302-9.
- MacKay AP, Berg CJ, Liu X, Duran C, Hoyert DL. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999-2005. *Obstet Gynecol*, 2011; 118(1):104-10.
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*, 2012; 120(5):1029-36.
- Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, Von Dadelszen P. Hypertension Guideline Committee and Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*, 2008; 30(3/Suppl):1-48.
- Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005; 365(9461):785-99.
- Young BC, Levine RJ, Ananth Karumanchi S. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*, 2010; 5: 173-92.
- Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1993; 90(22): 10705-9.
- Chun L, Lim HK, Ananth Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 2005; 46(5):1077-85.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim HK, Li J, Mondal S, Libermann TA et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003; 111(5):649-58.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005; 308(5728):1592-4.
- Verloren S, Holger S, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci*, 2012; 122(2):43-52.
- Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting preeclampsia. *Mol Aspects Med*, 2007; 28(2):227-44.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim HK, England LJ, Yu KF, Schisterman EF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004; 350(7):672-83.
- Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008; 21(1):9-23.
- Levine RJ, Chun C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*, 2006; 355(10):992-1005.
- Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(2):770-5.
- Chikako H, Ohkuchi A, Arai F, Takahashi K, Suzuki H, Watanabe T, Kario K, Matsubara S, Suzuki M. Establishing reference values for both total soluble fms-like tyrosine kinase 1 and free placental growth factor in pregnant women. *Hypertens Res*, 2005; 28(9):727-32.
- Sarosh R, Powe CE, Salahuddin S, Verloren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim HK, Wenger JB, Thadhani R, Ananth Karumanchi S. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*, 2012; 125(7): 911-9.
- Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, Suzuki M. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res*, 2010; 33(5):422-7.
- Verloren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202(2):161.e1-161.e11.