



## **Ακολουθώντας τις εξελίξεις στη διάγνωση & παρακολούθηση της προεκλαμψίας**



# Προεκλαμψία

## Γενικές Πληροφορίες

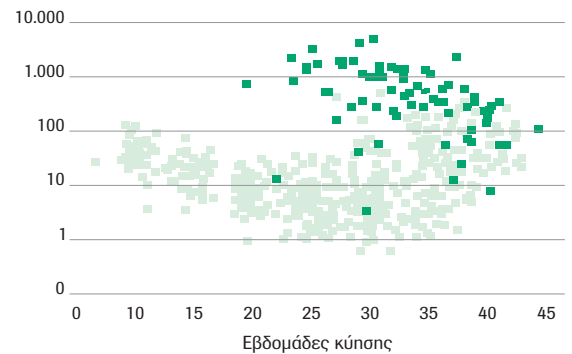
Η Προεκλαμψία, επιπλοκή που εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης, αποτελεί την κύρια αιτία εμβρυϊκής και μητρικής θνησιμότητας και θνητότητας καθώς και τη βασική αιτία πρόωρου τοκετού παγκοσμίως. Η Προεκλαμψία χαρακτηρίζεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία μετά την 20η εβδομάδα της κύησης και μέχρι 48 ώρες μετά τον τοκετό. Στατιστικά επηρεάζει το 8% των κυήσεων. Η Προεκλαμψία μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR), οξεία νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλά αιμοπετάλια) και κρίσεις (εκλαμψία) στη μητέρα.

Η υπέρταση που σχετίζεται με την κύηση και ιδιαίτερα η Προεκλαμψία, χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του πλακούντα λόγω μείωσης της μητροπλακουντιακής αιμάτωσης. Αν και τα ακριβή αίτια της Προεκλαμψίας είναι άγνωστα, θεωρείται ότι προκύπτει από μία διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στους πλακουντιακούς αγγειογενετικούς παράγοντες: περίσσεια sFlt-1, μιας αντιαγγειογενετικής πρωτεΐνης, δεσμεύει τον προαγγειογενετικό πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PlGF) και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την αλληλεπίδρασή τους με κυτταρικούς υποδοχείς του ενδοθηλίου, με συνέπεια την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στη φυσιολογική κύηση, τα επίπεδα του PlGF αυξάνονται κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα και στη συνέχεια μειώνονται με την εξέλιξη της κύησης. Αντιθέτως τα επίπεδα του sFlt-1 παραμένουν σταθερά στα πρώτα και μεσαία στάδια της κύησης και στη συνέχεια αυξάνονται σταθερά ως τον τοκετό.

Οι γυναίκες που αναπτύσσουν Προεκλαμψία έχουν υψηλότερα επίπεδα sFlt-1 και χαμηλότερα επίπεδα PlGF συγκρινόμενες με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογική κύηση.

Η Προεκλαμψία είναι μια προοδευτική και απρόβλεπτη νόσος, η οποία είναι γενικά ασυμπτωματική και μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με τον συνήθη προγεννητικό έλεγχο. Στις μέρες μας ο έλεγχος και η παρακολούθηση της Προεκλαμψίας περιλαμβάνει την ανίχνευση αυξημένης αρτηριακής πίεσης και πρωτεϊνουρίας και σε κάποια μαιευτικά κέντρα ανίχνευση της πλακουντιακής ανεπάρκειας με ροομετρία Doppler μητριάων αρτηριών.

## Elecsys sFlt-1/PlGF ratio



Ο υπολογισμός του λόγου sFlt-1/ PlGF επιτρέπει την επιβεβαίωση της διάγνωσης της Προεκλαμψίας.

Βέλτιστη τιμή cut off: 85, με ευαισθησία 82% και ειδικότητα 95%

■ Δείγματα περιστατικών

■ Δείγματα μαρτύρων

Οι συγκεντρώσεις του sFlt-1 αυξάνονται και του PlGF μειώνονται όχι μόνο στην οξεία προεκλαμψία, αλλά και αρκετές εβδομάδες πριν την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων μ' αποτέλεσμα, η μέτρηση του λόγου αυτών των αγγειογενετικών πρωτεϊνών, να βρίσκει εφαρμογή ως πολύτιμο βοήθημα στη πρώιμη διάγνωση και στον προσυμπτωματικό έλεγχο της Προεκλαμψίας. Διεθνείς μελέτες αποδεικνύουν ότι ο λόγος sFlt-1 προς PlGF αποτελεί καλύτερο δείκτη για την Προεκλαμψία συγκριτικά με τη μέτρηση έκαστου δείκτη ξεχωριστά.

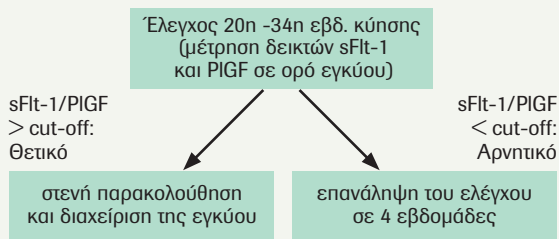
Προς το παρόν η μόνη θεραπεία για την Προεκλαμψία είναι η τεχνητή πρόκληση τοκετού και η ασφαλής απομάκρυνση του πλακούντα, παρά τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Δυνάμει της πρώιμης διάγνωσης της Προεκλαμψίας επιτρέπει τη στενότερη παρακολούθηση και την έγκαιρη παρέμβαση, όπως χρήση κορτικοστεροειδών και προγραμματισμένο πρόωρο τοκετό, βελτιώνοντας την έκβαση για το έμβρυο και την έγκυο.

\* sFlt-1: Διαλυτή κινάση της τυροσίνης-1, παρόμοια με την fms (soluble fms-like tyrosine kinase-1)

\* PlGF: Ανθρώπινος πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (Placental Growth Factor)

# Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος

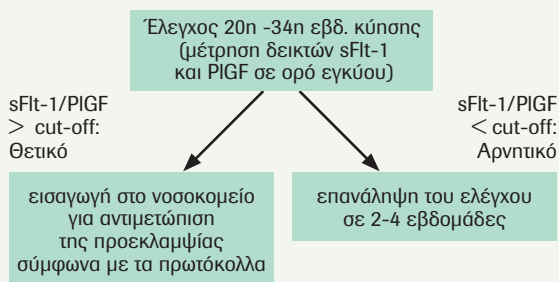
## Κυήσεις Υψηλού κινδύνου



## Παράγοντες Κινδύνου

- Περιστατικό Προεκλαμψίας στο παρελθόν
- Πολύδυμη κύηση
- Προϋπάρχον ιατρικό ιστορικό
  - Υπέρταση
  - Νεφρικό νόσημα
  - Διαβήτης
  - Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

## Συμπτωματικές κυήσεις



## Συμπτώματα

- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Πρωτεϊνουρία
- Πονοκέφαλος

## Κατευθυντήριες οδηγίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NICE\* (2008) προτείνουν τη διερεύνηση των παρακάτω παραγόντων κινδύνου για Προεκλαμψία κατά την πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο:

Ηλικία 40+, πρώτη κύηση, διάστημα μεταξύ δύο κυήσεων περισσότερο από 10 χρόνια, οικογενειακό ιστορικό Προεκλαμψίας, δείκτης βάρους-μάζας σώματος  $\geq 35$ , προϋπάρχουσα αγγειακή νόσος όπως υπέρταση, προϋπάρχουσα νεφρική νόσος και πολύδυμες κυήσεις, διαστολική πίεση  $\geq 80$ mmHg και πρωτεϊνουρία  $\geq 0.3$  g/24h.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE, πιο συχνή μέτρηση αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να εκτελείται σε γυναίκες που εμφανίζουν οποιοδήποτε από τους παραπάνω αναφερόμενους παράγοντες κινδύνου.

## Κλινικά οφέλη

- Άμεση ταυτοποίηση εγκύων με κίνδυνο ανάπτυξης Προεκλαμψίας πριν την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων.
- Επιβεβαίωση της διάγνωσης της Προεκλαμψίας σε ύποπτους ασθενείς με υπέρταση και πρωτεϊνουρία.
- Έγκαιρη και αποτελεσματική παρέμβαση με στόχο τη βέλτιστη φροντίδα & έκβαση για τη μητέρα και το παιδί.
- Εκτίμηση της κρισιμότητας της νόσου για τη λήψη των καταλληλότερων αποφάσεων διαχείρισης του ασθενούς.

Συνεχείς μελέτες αποδεικνύουν και προτείνουν ότι η συνδυαστική μέτρηση και αξιολόγηση των βιοδεικτών ορού sFlt-1 και PIGF προσφέρει ένα καινοτόμο εργαλείο το οποίο βοηθάει στη διάγνωση, παρακολούθηση και μελλοντικά στη διαχείριση της Προεκλαμψίας.

Οι ανοσοδοκιμασίες Elecsys sFlt-1 και PIGF είναι οι πρώτες διαθέσιμες αυτόματες διαγνωστικές εξετάσεις με ένδειξη εφαρμογής στη διάγνωση της Προεκλαμψίας (sFlt-1/ PIGF, βέλτιστη τιμή cut off: 85).

Οι απλές δοκιμασίες στο αίμα της εγκύου μπορούν να δώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα με ειδικότητα 95% και ευαισθησία 82% για την αναγνώριση γυναικών με αυξημένο κίνδυνο να ανάπτυξης επιπλοκών που απειλούν τη ζωή της εγκύου και του εμβρύου.

\* NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Precog, The Preeclampsia Community Guidelines

**Βιβλιογραφικές αναφορές**

1. Roberts, J. M., & Cooper, D. W. (2001). Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *The Lancet*, 357, 53-56.
2. Kita, N., & Mitsushita, J. (2008). A possible placental factor for preeclampsia: sFlt-1. *Curr Med Chem*, 15, 711-715.
3. Lam, C., Lim, K.-H., & Karumanchi, S. A. (2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension Res*, 46, 1077-1085.
4. SOGC. (2008). Clinical practice guideline: diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Canada*, 30, S1-S48. Available from: [http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui206CPG0803\\_001.pdf](http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui206CPG0803_001.pdf) [Accessed 26 January 2010]
5. Chandiramani, M., Waugh, J. J. S., & Shennan, A. H. (2007). Management of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy. *Trends Urol Gynaecol Sex Health* 12, 23-28.
6. Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., et al. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 111, 649-658.
7. Levine, R. J., Thadhani, R., Qian, C., Lam, C., Lim, K. H., Yu, K. F., et al. (2005). Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA*, 293, 77-85.
8. Milne, F., Redman, C., Walker, J., Baker, P., Bradley, J., Cooper, C., et al. (2005). The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Br Med J*, 30, 576-580.
9. Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K. H., England, L. J., Yu, K. F., et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 350, 672-683.
10. Shibata, E., Rajakumar, A., Powers, R. W., Larkin, R. W., Gilmour, C., Bodnar, L. M., et al. (2005). Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4895-4903.
11. Wang, A., Rana, S., & Karumanchi, S. A. (2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 24, 147-158.
12. Verlohren, S., Galindo, A., Schlembach, D., Zeisler, H., Herraiz, I., Moertl, M. G., et al. (2009). An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 202(2):161.e1-161.e11.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2008). Antenatal care - routine care for the healthy pregnant woman. NICE clinical guideline 62. 2nd edition. London: RCOG Press. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008July2009.pdf> [Accessed 26 January 2010]
14. De Vivo, A., Baviera, G., Giordano, D., Todarello, G., Corrado, F., & D'Anna, R. (2008). Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87, 837-842.
15. Buhimschi, C. S., Norwitz, E. R., Funai, E., Richman, S., Guller, S., Lockwood, C. J., et al. (2005). Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 192, 734-741.
16. Verlohren, S., Stepan, H., Dechend, R. (2012). Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 122(2):43-52.
17. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, M., Zeisler, H., et al. (2012). The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 206(1):58.e1-8.
18. Perni, U., Sison, C., Sharma, V., Helseth, G., Hawfield, A., Suthanthiran, M., August, P. (2012). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 59(3):740-6.
19. Garovic, V. D. (2012). The role of angiogenic factors in the prediction and diagnosis of preeclampsia superimposed on chronic hypertension. *Hypertension*. 59(3):555-7.
20. Chien, P. F., Arnott, N., Gordon, A., Owen, P., Khan, K. S. (2000). How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 107(2):196-208.
21. Giguère, Y., Charland, M., Bujold, E., Bernard, N., Grenier, S., Rousseau, F., et al. (2010). Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 56(3):361-75.
22. Stepan, H., Unversucht, A., Wessel, N., Faber, R. (2007). Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension*. 49(4):818-24.
23. Rana, S., Powe, C. E., Salahuddin, S., Verlohren, S., Perschel, F. H., Levine, R. J., et al. (2012). Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 125(7):911-9.
24. Schaarschmidt, W. et al. Sind sFlt-1/PlGF-Werte bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen homogen und spezifisch? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215.
25. Demetrios Rizos, Alexander Haliassos, Athanasios Akalestos, Vlasis Vlazakis, Myrto Rizou, Makarios Eleftheriades, Demetrios Hassiakos. Measurement of angiogenic factors with Roche Elecsys analyzer throughout normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia, AACC Annual Meeting 2009, July 19-23 2009, Chicago, USA

**Roche Diagnostics (Hellas) A.E.**

Ακακίων 54Α, 151 25 Μαρούσι

Τηλ: 210 8174000, Fax: 210 8174047