

Diagnostyka stanu przedrzucawkowego w oparciu o stosunek stężenia czynników angiogenicznych sFlt-1/PlGF we krwi ciężarnej



Preeklampsja (stan przedrzucawkowy, PE) jest powikłaniem ciąży zagrażającym dziecku i matce, rozpoznawanym w 3-5% ciąży, definiowanym jako nadciśnienie tętnicze zdiagnozowane po ukończonym 20. tygodniu ciąży, któremu towarzyszy białkomocz. Dotyka głównie zdrowych kobiet w pierwszej ciąży. Czynnikiem zwiększonego ryzyka PE jest trwale nadciśnienie, cukrzyca oraz choroby nerek. Ujawnia się pomiędzy 20. tyg. ciąży a 48 godziną po porodzie, najczęściej po 32. tyg. ciąży. Bardzo wczesne przypadki PE (w 20. – 32. tyg.) wiążą się ze szczególnie dużym zagrożeniem matki i płodu: wzrostem chorobowości i śmiertelności oraz przedwczesnym porodem. Śmiertelność noworodków wzrasta wtedy siedemdziesięciokrotnie. W przypadku PE o przebiegu łagodnym postępowanie jest wyczekujące, w przypadku progresji choroby konieczna jest hospitalizacja, ostatecznie może dojść do zakończenia ciąży.

PE jest diagnozowany, gdy:

ciśnienie krwi $\geq 140/90$ mmHg u kobiet normociśnieniowych lub wzrasta o > 30 (skurczowe) i o > 15 mmHg (rozkurczowe) u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym (przed 20. tyg. ciąży), a stężenie białka w dobowej zbiorce moczu (DZM) $> 0,3$ g.

Ciężki PE jest diagnozowany, gdy:

ciśnienie krwi $\geq 160/110$ mmHg (dwa pomiary w odstępie 6 godz. na leżąco), a stężenie białka w DZM > 5 g. Najcięższa postać PE, zespół HELLP (ang. hemolysis, elevated liver enzymes, low plateletes), objawia się: skąpomoczem, zaburzeniami widzenia, obrzękiem płuc i sinicą, bólami podbrzusza lub prawego podżebrza, upośledzoną funkcją wątroby, trombocytopenią.

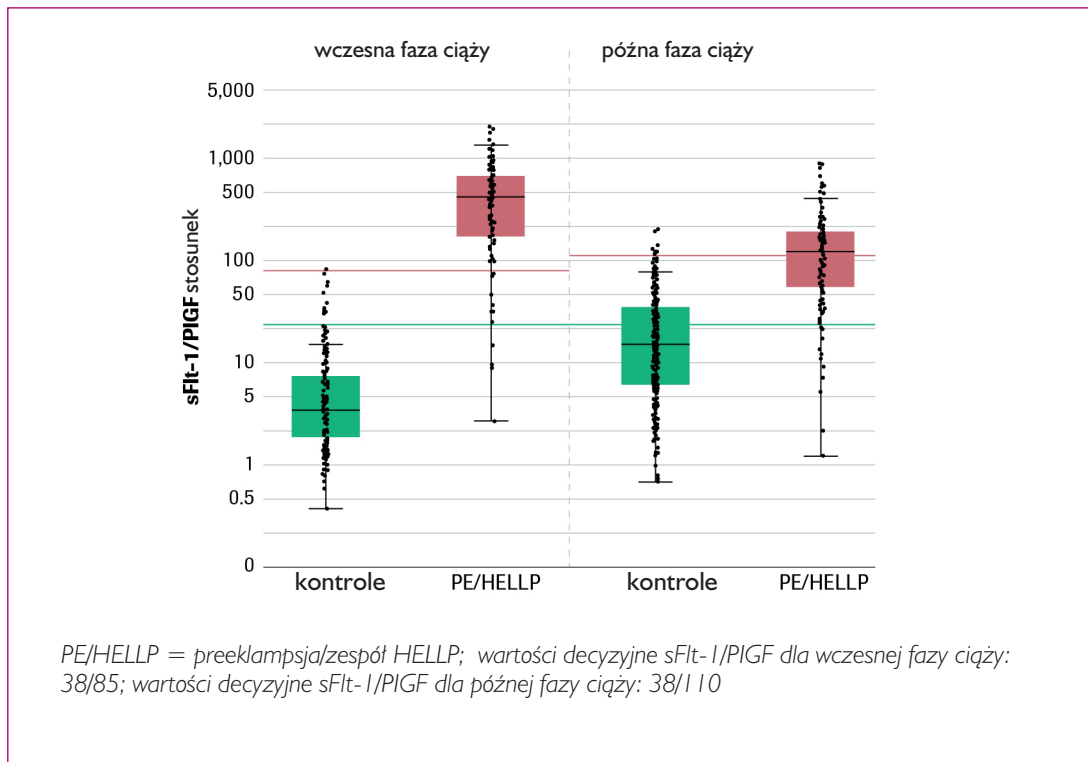
Uważa się, że przyczyną PE jest brak równowagi pomiędzy czynnikami angiogenicznymi odpowiedzialnymi za angiogenezę i waskulogenezę łożyska, prowadzący do nieprawidłowego unaczynienia łożyska oraz możliwej hipotrofii wewnątrzmacicznej płodu (ang. IUGR). PE jest skutkiem nadmiernego **wzrostu** w surowicy ciężarnej stężenia czynnika anty-angiogenicznego: **sFlt-1**, przy nasilonym **spadku** stężenia czynnika pro-angiogenicznego: **PlGF**. Oba: **PlGF**- łożyskopochodny czynnik wzrostu i rozpuszczalny receptor dla VEGF: **sFlt-1**, należą do naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu, (ang. VEGF), przy czym **sFlt-1** wiążąc się z **PlGF** hamuje jego aktywność. Zaburzenia proporcji: **sFlt-1** i **PlGF** prowadzą do uogólnionego skurczu naczyń krwionośnych – najistotniejszej cechy PE.

Obowiązujący „złoty standard” diagnostyczny PE: pomiary ciśnienia i proteinurii nie spełnia oczekiwań dotyczących:

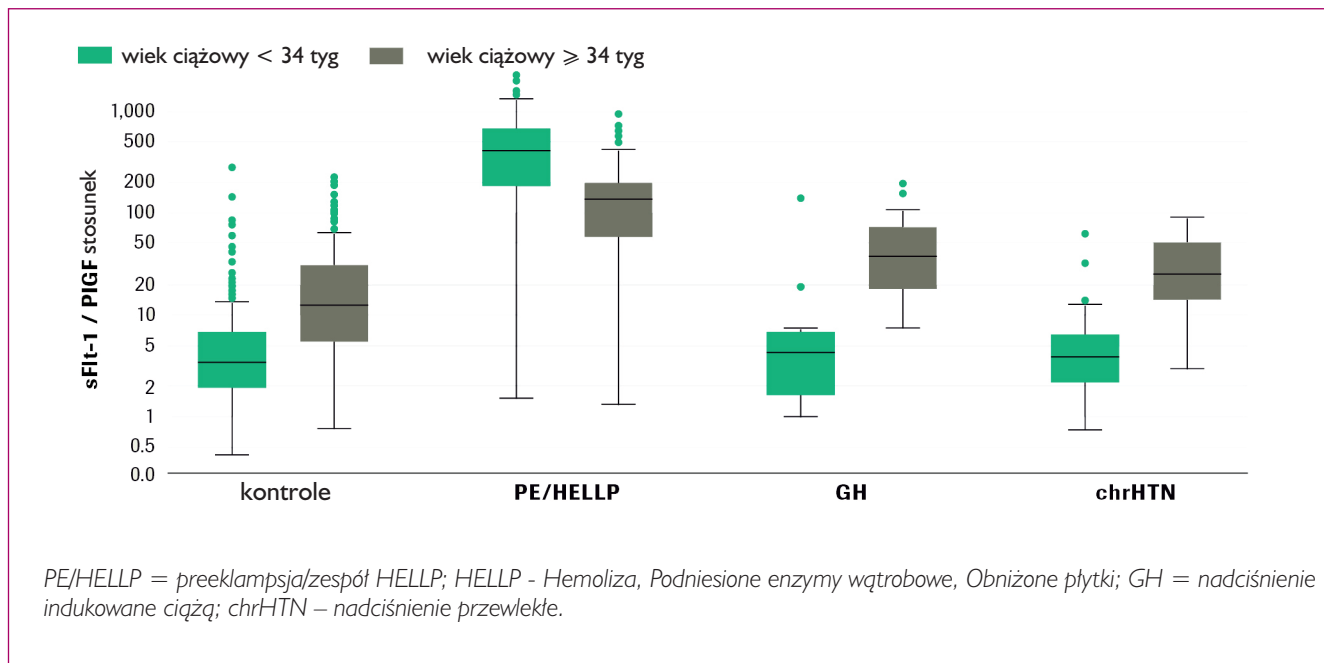
- realnej oceny ciężkości i progresji oraz prognozy powikłań
- możliwości wyważenia zagrożenie dla matki i dziecka wynikającego z PE
- możliwości rozpoznania chorych z wysokim ryzykiem PE kwalifikujących się do hospitalizacji

Uwzględnienie w standardzie diagnostycznym wielkości stosunku liczbowego (indeksu) stężeń sFlt-1/PlGF i jego zmian w czasie rozszerza możliwości prognostyczne i diagnostyczne PE, a także usprawnia różnicowanie PE z innymi stanami związanymi z nadciśnieniem u ciężarnych.

Stosunek sFlt-1/PIGF jako kryterium diagnostyczne PE¹



Stosunek sFlt-1/PIGF jako kryterium diagnostyczne w różnicowaniu PE z innymi formami nadciśnienia w ciąży^{2,3}



Możliwości diagnostyczne i prognostyczne PE wynikające z monitorowania stosunku sFlt-1/PIGF^{1,4,5}

Wartości decyzyjne stosunku sFlt-1/PIGF

Wczesna postać PE – wiek ciąży 20-33 tyg. + 6 dni

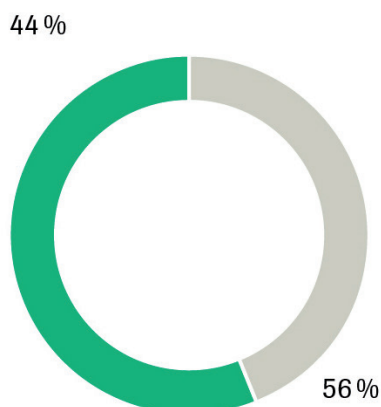
sFlt-1/PIGF ≥ 85	Diagnoza	Specyficzność 99,5% Ciężarna w PE Czułość 88%
sFlt-1/PIGF < 85 ≥ 38	Prognoza Możliwy PE w perspektywie 4 tygodni	PPV 38,6% Wysokie ryzyko PE u ciężarnej w najbliższych 4 tygodniach
sFlt-1/PIGF < 38	Prognoza Wykluczony PE w perspektywie 1 tygodnia	NPV 99,1% U ciężarnej nie dojdzie do PE w najbliższym 1 tygodniu

Późna postać PE – wiek ciąży 34 tyg. do końca ciąży

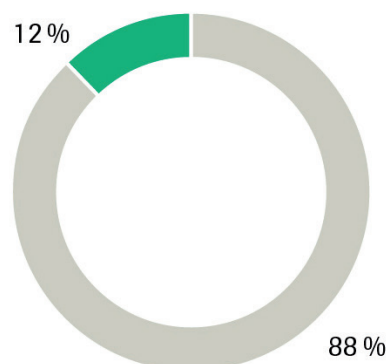
sFlt-1/PIGF ≥ 110	Diagnoza	Specyficzność 99,5% Ciężarna w PE Czułość 88%
sFlt-1/PIGF < 110 ≥ 38	Prognoza Możliwy PE w perspektywie 4 tygodni	PPV 38,6% Wysokie ryzyko PE u ciężarnej w najbliższych 4 tygodniach
sFlt-1/PIGF < 38	Prognoza Wykluczony PE w perspektywie 1 tygodnia	NPV 99,1% U ciężarnej nie dojdzie do PE w najbliższym 1 tygodniu

Poprawa precyzji prognozowani i diagnostyki PE po uwzględnieniu oznaczeń stosunku sFlt-1/PIGF⁶

Diagnostyka standardowa



Nowa procedura diagnostyczna
po uwzględnieniu sFlt-1/PIGF



■ Wyniki prawdziwie dodatnie i ujemne
■ Wyniki fałszywie dodatnie i ujemne

Zgodnie z zaleceniami NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) Antenatal Care Guideline⁷, skorygowanymi przez PRECOG (ang. Pre-eclampsia Community Guideline)⁸ konieczność diagnostyki w kierunku PE zachodzi w przypadku zaistnienia:

jednego z poniższych czynników ryzyka (**duże czynniki ryzyka**)

PE w poprzedniej ciąży

Ciąża mnoga

Choroby przewlekłe:

- **Nadciśnienie przewlekłe**
- **Choroby nerek**
- **Cukrzyca**
- **Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych**

lub dwóch z poniższych czynników ryzyka (**małe czynniki ryzyka**):

Pierwsza ciąża

≥ 10 lat odstęp od poprzedniej ciąży

Wiek ≥ 40 lat

BMI ≥ 35

Przypadek PE w rodzinie (u matki lub siostry)

Ustalone ciśnienie rozkurczowe ≥ 80 mmHg

Ustalony białkomocz ≥ 0,3 g w DZM.

Dla określenia zagrożenia PE poniżej (20 tyg. ciąży) proponowane jest również badanie przesiewowe z wykorzystaniem pomiarów stężeń osoczowego białka ciążowego PAPP-A i PIGF. W przypadku PE w I I-13 tygodniu ciąży wielokrotność mediany (MoM) dla PAPP-A wynosi 0,748, a dla PIGF 0,824 mediany dla ciąży prawidłowych dla prawidłowych **(0,748; 0,824 vs. 1,0)**⁹.

2015, wersja I

Piśmiennictwo za: *Advances in the management of suspected preeclampsia with Elecsys® sFlt-1/PIGF ratio*, ©Roche 2014.

1. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Zeisler, H., et al. (2014) New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 63(2), 346-352.

2. Verlohren, S., Herraiz, I., Lapaire, O., Schlembach, D., Moertl, et al. (2012). The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 206, 58.e1-8.

3. Perni, U., Sison, C., Sharma, V., Helseth, G., Hawfield, A. et al. (2012). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension* 59(3), 740-746.

4. Elecsys® sFlt-1 package insert (Nov 2014) and Elecsys® PIGF package insert (Nov 2014). Roche Diagnostics Documentation, Basel.

5. Hund, M., Verhagen-Kamerbeek, W.D.J., Reim, M., Messinger, D., van der Does, R. & Stepan, H. (2014). Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia – the PreOS study protocol. *Hypertension in Pregnancy*. Accepted for publication.

6. Schnettler, W.T., Dukhovny, D., Wenger, J., Salahuddin, S., Ralston, S.J., & Rana S. (2013). Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG*. 120(10), 1224-1232.

7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008). Antenatal care-routine care for the healthy pregnant woman. NICE clinical guideline 62. 2nd edition. London: RCOG Press.

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. Lai, J., Pinas, A., Poon, L.C., Agathokleous, M., Nicolaidis, K., H. (2013). Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free-human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 33(3):164-172.