



Diagnostyka stanu przedrzucawkowego

w oparciu o stosunek stężenia czynników angiogenicznych sFlt-1/PIGF we krwi ciężarnej

Preeklampsja (stan przedrzucawkowy, PE) jest powikłaniem ciąży zagrażającym dziecku i matce, rozpoznawanym w 3-5% ciąż, definiowanym jako nadciśnienie tętnicze zdiagnozowane po ukończonym 20. tygodniu ciąży, któremu towarzyszy białkomocz. Dotyka głównie zdrowych kobiet w pierwszej ciąży.

Czynnikami zwiększonego ryzyka PE jest trwałe 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),
- białkomocz stężenie białka w dobowej zbiórce moczu (DZM) $>0,3$ g.

Ciężki PE jest diagnozowany, gdy:

- + ciśnienie krwi $\geq 160/110$ mmHg (dwa pomiary w odstępie 6 godz. na leżąco),
- + stężenie białka w DZM $>5g$.

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.

Pismiennictwo:

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., Nicolaides, 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.
10. Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vascular Health and Risk Management, 7, 467–474. <https://doi.org/10.2147/VHRMS20181>

Kontakt do Przedstawiciela Medycznego Diagnostyka S.A.



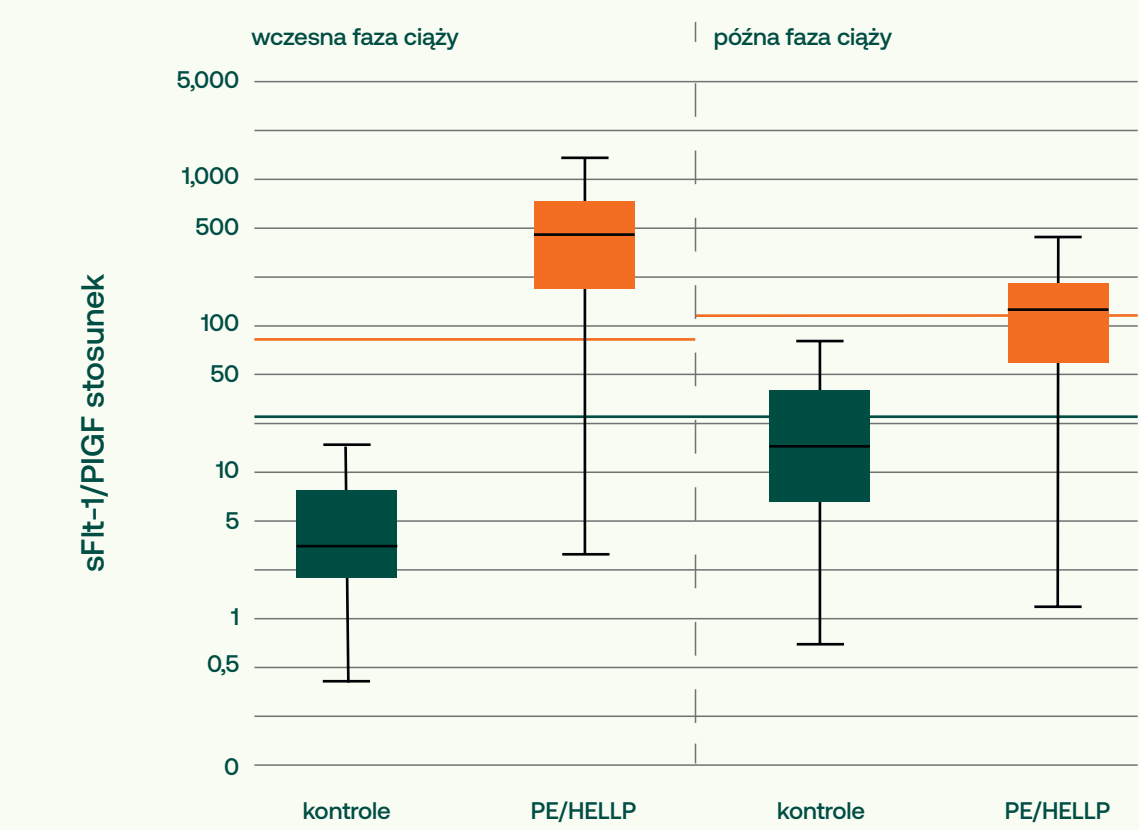
Uważa się, że przyczyną PE jest brak równowagi pomiędzy czynnikami angiogenicznymi odpowiedzialnymi za angiogenezę i waskulogenezę łożyska, prowadzący do nieprawidłowego unaczynienia łożyska oraz możliwej hipotrofii wewnątrzmacicznej płodu (ang. IUGR). PE jest skutkiem nadmiernego wzrostu w surowicy ciężarnej stężenia czynnika anty-angiogenicznego: sFlt-1, przy nasilonym spadku stężenia czynnika pro-angiogenicznego: PIGF. Oba: PIGF- łożyskopochodny czynnik wzrostu i sFlt-1 - rozpuszczalny receptor dla VEGF należą do naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu, (ang. VEGF), przy czym sFlt-1 wiążąc się z PIGF hamuje jego aktywność. Zaburzenia proporcji: sFlt-1 i PIGF 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 zagrożenia dla matki i dziecka wynikającego z PE,
- możliwości rozpoznania ciężarnych z wysokim ryzykiem PE kwalifikujących się do hospitalizacji.

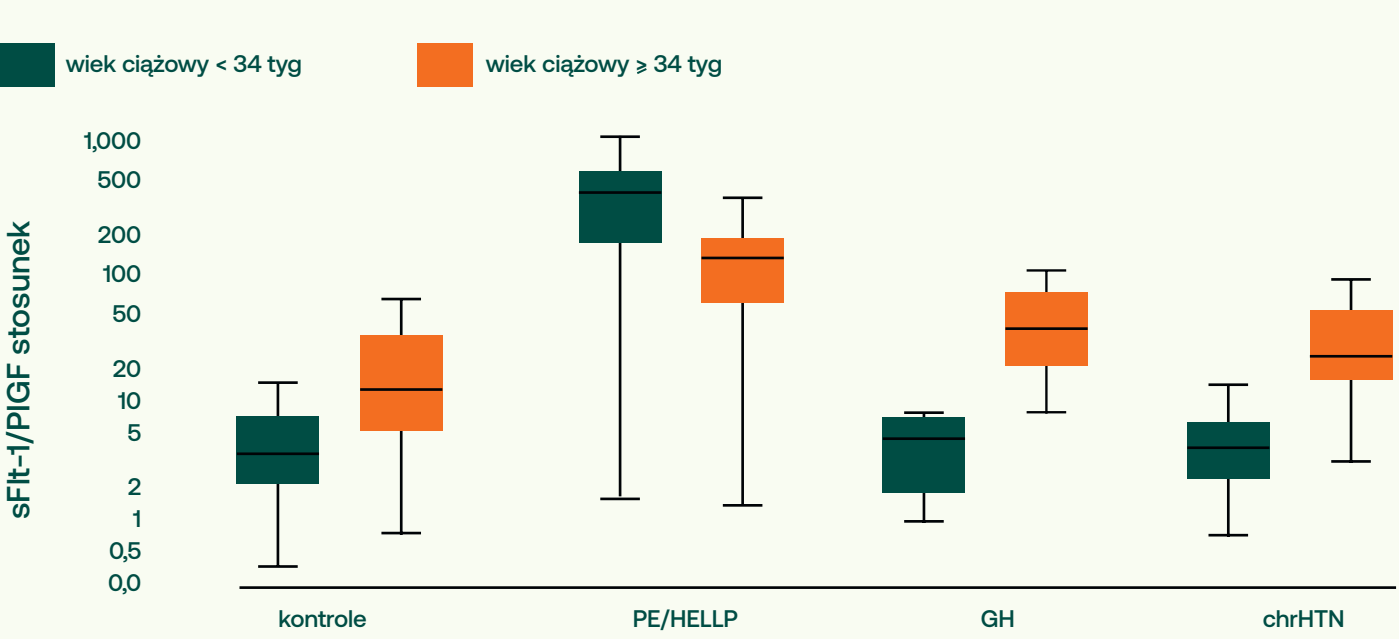
Uwzględnienie w standardzie diagnostycznym wielkości stosunku liczbowego (indeksu) stężeń sFlt-1/PIGF i jego zmian w czasie rozszerza możliwości prognostyczne i diagnostyczne PE, a także usprawnia różnicowanie PE z innymi stanami związanymi z nadciśnieniem u ciężarnych.

Stosunek sFlt-1/PIGF jako kryterium diagnostyczne PE¹



PE/HELLP = preeklampsja/zespół HELLP; wartości decyzyjne sFlt-1/PIGF dla wczesnej fazy ciąży: 38/85; wartości decyzyjne sFlt-1/PIGF dla późnej fazy ciąży: 38/110

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



PE/HELLP = preeklampsja/zespół HELLP; HELLP - Hemoliza, Podniesione enzymy wątrobowe, Obniżone płytki; GH = nadciśnienie indukowane ciążą; chrHTN – nadciśnienie przewlekłe.

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

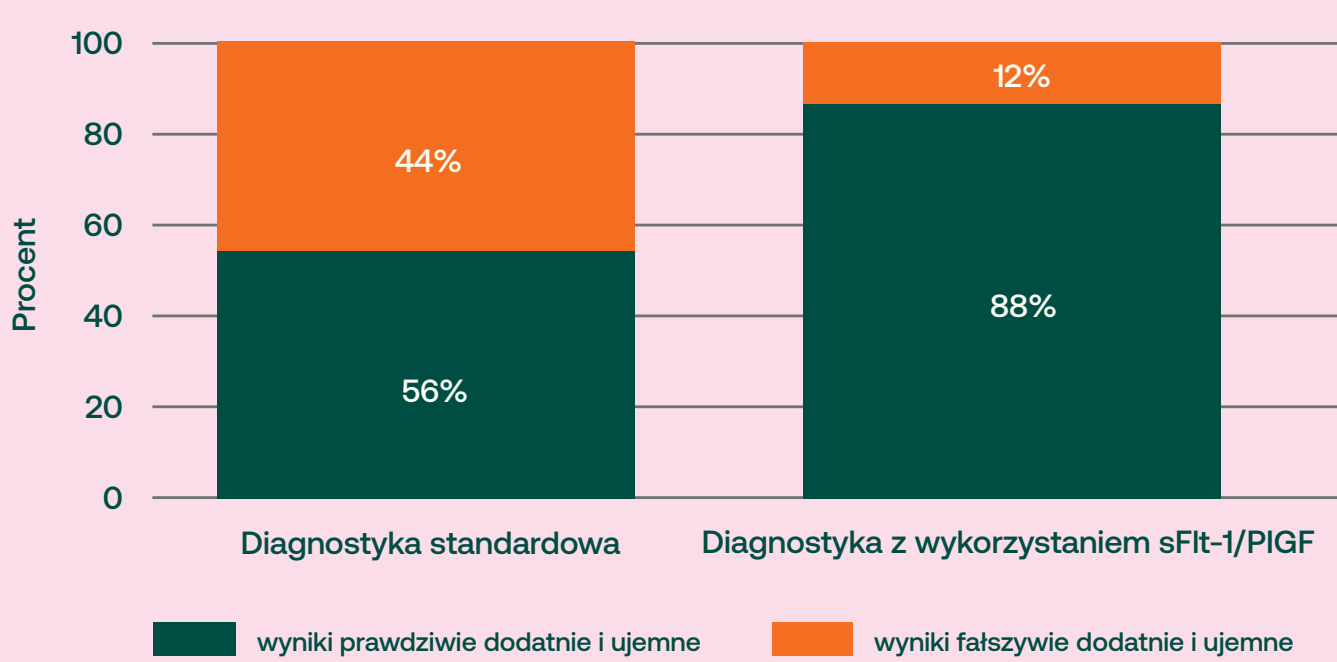
Wartości decyzyjne stosunku sFlt-1/PIGF

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

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

sFlt-1/PIGF ≥ 85	Diagnoza	Specyficzność 99,5% Ciężarna w PE Czułość 88%
sFlt-1/PIGF < 85	Progniza Możliwy PE w perspektywie 4 tygodni	PPV 38,6% Wysokie ryzyko PE u ciężarnej w najbliższych 4 tygodniach
sFlt-1/PIGF <38	Progniza Wykluczony PE w perspektywie 1 tygodnia	NPV 99,1% U ciężarnej nie dojdzie do PE w najbliższym 1 tygodniu
sFlt-1/PIGF ≥ 100	Diagnoza	Specyficzność 99,5% Ciężarna w PE Czułość 88%
sFlt-1/PIGF < 110	Progniza Możliwy PE w perspektywie 4 tygodni	PPV 38,6% Wysokie ryzyko PE u ciężarnej w najbliższych 4 tygodniach
sFlt-1/PIGF <38	Progniza Wykluczony PE w perspektywie 1 tygodnia	NPV 99,1% U ciężarnej nie dojdzie do PE w najbliższym 1 tygodniu

Poprawa skuteczności diagnostyki PE po uwzględnieniu sFlt-1/PIGF



Zgodnie z zaleceniami NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) Antenatal Care Guideline, skorygowanymi przez PRECOG (ang. Pre-eclampsia Community Guideline) 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 osoczkowego białka ciążowego PAPP-A i PIGF. W przypadku PE w 11-13 tygodniu ciąży wielokrotność mediany (MoM) dla PAPP-A wynosi 0,748, a dla PIGF 0,824 mediany dla ciąż prawidłowych (0,748; 0,824 vs. 1,0).