

# ACTUALITATI ÎN PREDICȚIA PREECLAMPSIEI ÎN PRIMUL TRIMESTRU DE SARCINĂ

## RECENT TRENDS IN PREDICTING PREECLAMPSIA IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Prof.univ.dr. *Marius-Alexandru Moga*, prof.univ.dr. *Aurel Mironescu*, prof.univ.dr. *Iosif Șamotă*, drd. *Casap Stela*, conf.univ.dr. *Alina Pascu*, șef lucrări dr. *Costin Anastasiu*  
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov  
*Autor corespondent: Marius Moga, email:moga.og@gmail.com*

### Abstract:

Preeclampsia is one of the most common causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Early diagnostic methods allow an accurate assessment of prediction risk of preeclampsia. Biochemical markers and Doppler ultrasound performed in the first trimester allows careful monitoring and also initiation of treatment which can reduce the risk of preeclampsia. This article will summarize current methods for predicting preeclampsia in the first trimester.

**Key-words:** *preeclampsia, biochemical markers, Doppler ultrasound*

### Introducere

Preeclampsia este un sindrom caracterizat prin hipertensiune arterială și proteinurie cu afectare multisistemică ce apare în aproximativ 2-8% din sarcini și poate evolua spre eclampsie, fiind până în prezent o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă și perinatală [3,8]. Etiologia exactă a preeclampsiei nu este încă elucidată. Factorii care par a avea un rol în apariția preeclampsiei sunt placentă, răspunsul imun matern, predispoziția genetică și patologia vasculară maternă [12]. Preeclampsia este asociată cu creșterea riscului de naștere prematură în 15% din cazuri și cu mortalitatea perinatală în 10%.

### Factorii de risc ai preeclampsiei

Factorii de risc în preeclampsie includ factori materni: DZ, HTA cronică, nefropatiile cronice, trombofilia, bolile autoimune; factori obstetricali: sarcina multiplă, sarcini anterioare cu preeclampsie, sarcini molare sau hidropice și alți factori precum extreme de vârstă și obezitatea. Un istoric familial de preeclampsie poate sugera o predispoziție genetică. Tulburările hipertensive rămân una dintre cele mai mari cauze ale mortalității și morbidității materne și fetale.

Complicațiile materne sunt coagulopatiile,

insuficiență renală și accidentul vascular cerebral, iar fetale - nașterea prematură și restricția de creștere intrauterină care sunt asociate cu un risc crescut de întârziere în dezvoltare și apariția bolilor cronice în copilărie. Pe termen lung femeile și fetele afectate de aceste tulburări pot fi predispuși la boli cardiovasculare.

### Diagnosticul preeclampsiei

Diagnosticul de preeclampsie este stabilit de obicei tardiv, în a 2-a jumătate a sarcinii, timp în care s-au produs modificări patologice ireversibile în dezvoltarea arterelor utero-placentare. În ultimii ani, rezultatele mai multor studii indică faptul că o combinație de factori precum istoricul matern, markerii biochimici și markerii biofizici pot prezice eficient preeclampsia încă din primul trimestru de sarcină. Astfel inițierea tratamentului cu doze mici de Aspirină înainte de săptămâna a-16-a de gestație, devine eficace, prin scăderea riscului de apariție a preeclampsiei.

### Predicția preeclampsiei în trimestrul I de sarcină

Conform teoriilor recente, un rol semnificativ în etiologia preeclampsiei îl are dezechilibrul dintre factorii angiogenici -

factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere placentar (PlGF) și de asemenea cei antiangiogenici – tirozin-kinaza solubilă 1 fms-like (sFlt1) și endogлина solubilă [6]. Din acest motiv, determinarea valorilor în serul matern a acestor markeri are un rol predictiv în primul trimestru de sarcină.

O creștere de până la 10 ori a nivelului VEGF165b în sânge se poate identifica în cadrul sarcinilor normale, în săptămâna a 12-a de sarcină. Dozarea unor nivele scăzute de VEGF165b poate indica o evoluție a cazului spre preeclampsie. Creșterile nivelului acestor proteine este aproape nulă față de normal, în cazurile în care apare preeclampsia. Funcțiile PlGF includ angiogeneza, creșterea și dezvoltarea trofoblastului, fiind asociat cu relaxarea vaselor placentare, reducând rezistența fluxului sanguin în cadrul circulației fetoplacentare. Nivelurile serice de PlGF la femeile cu preeclampsie sunt reduse semnificativ în comparație cu nivelurile la femei cu sarcini normale.

sFlt-1 (sVEGFR-1) este o proteină tirozin – kinaza solubilă 1 fms-like care dezactivează proteinele ce determină creșterea vaselor de sânge și are rolul de a inhiba angiogeneza prin legarea de formele libere ale VEGF și PlGF reducând efectele factorilor angiogenici asupra endoteliului matern și contribuind la dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale și proteinuriei. Ca urmare, nivelurile serice ale sFlt-1, PlGF și VEGF în preeclampsie sunt modificate și se pot corela cu severitatea bolii. În sarcina normală, factorul proangiogenic PlGF este crescut încă din primele două trimestre de sarcină. În schimb, la pacientele cu preeclampsie acest factor este scăzut, iar factorul anti-angiogenic sFlt-1 este mult crescut și se menține astfel pe toată durata sarcinii [2]. De asemenea, tensiunea arterială medie se corelează negativ cu nivelul plasmatic al PlGF și se corelează pozitiv cu raportul sFlt-1/PlGF [4].

În preeclampsie, tensiunea arterială se corelează negativ cu valorile sanguine ale PlGF și pozitiv cu raportul celor doi factori sFlt-1/PlGF. Valorile sFlt-1 la pacientele cu preeclampsie sunt mult crescute corelându-se cu severitatea bolii. S-a constatat că raportul dintre sFlt-1/PlGF este mult mai fidel în predicția preeclampsiei decât măsurarea independentă a

factorilor [1].

Endogлина este un co-receptor implicat în transformarea factorului de creștere (TGF)- $\beta$ 1 și TGF- $\beta$ 3 care este prezent în cantități mari pe membranele celulare ale endoteliului vascular și al sincițiotrofoblastului, fiind implicată în angiogeneza și reglarea tonusului vascular. O formă circulantă a endoglinei, care constă din partea extracelulară a moleculei, a fost identificată atât în sarcina normală, cât și la femeile cu preeclampsie [9]. Nivelul endoglinei solubile este substanțial mai înalt la femeile preeclampsice comparativ cu cele din sarcina normală, și concentrația acestui marker crește proporțional cu severitatea bolii, fiind cea mai înaltă în preeclampsia complicată cu sindromul HELLP [10,11]. Mai mult decât atât, un studiu pilot a sugerat că endogлина poate fi utilă în diferențierea preeclampsiei de alte stări hipertensive asociate sarcinii, cum ar fi hipertensiunea gestațională sau cronică [7,10]. Ceea ce este mai important, mărirea semnificativă a nivelului plasmatic al endoglinei se produce cu 9-11 săptămâni înainte de apariția simptomelor clinice ale preeclampsiei și este mai pronunțată în preeclampsia complicată cu restricție de creștere intrauterină.

O importantă glicoproteină secretată de trofoblast și eliberată în circulația maternă este reprezentată de către PAPP-A (proteină plasmatică asociată sarcinii). Nivelul seric al PAPP-A crește odată cu vârsta gestațională și implicat cu masa placentară. Valori scăzute ale PAPP-A (<0.4 MoM) pot indica risc de: preeclampsie, restricție de creștere intrauterină (IUGR), naștere prematură, moartea fătului > 24 săptămâni, avort spontan.

Un alt test predictiv în preeclampsie în primul trimestru de sarcină, asociat markerilor biochimici, este ecografia Doppler pe arterele uterine, care poate identifica schimbări ale fluxului sanguin încă din săptămânile 6-9 de sarcină [5].

Dereglaarea velocimetriei Doppler pe artera uterină (indicele pulsatil mărit) în primul trimestru de sarcină are un rol predictiv pentru prognozarea preeclampsiei, cât și a altor complicații ale gestației [9]. Eficacitatea ultrasonografiei Doppler în determinarea riscului preeclampsiei este mai sporită în combinație cu determinarea markerilor biochimici.

## Concluzii

Performanța îmbunătățită a screening-ului de prim trimestru de sarcină în predicția preeclampsiei și implicit a evoluției sarcinii permite diagnosticarea precoce și monitorizarea pacientelor cu risc crescut și totodată inițierea tratamentului preventiv cu aspirină în doze mici, ce scade incidența preeclampsiei cu 15%.

În același timp, se va stabili individual ritmul și conținutul controalelor prenatale, astfel mai eficiente în reducerea morbidității și mortalității perinatale și materne. Astfel diagnosticul prenatal de prim trimestru devine baza îngrijirii neonatale care înlocuiește modelul clasic de asistență prenatală.

## Bibliografie:

- [1] Bushimshi C, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2005;192:734-741
- [2] Levine RJ, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85
- [3] Lewis G (ed). *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer – 2003–2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.* CEMACH: London, 2007
- [4] Hyer M., Hoover R., Staff A. Blood pressure augmentation and maternal circulating concentrations of angiogenic factors at delivery in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Am J ObstetGynecol* 199(6): 653
- [5] Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586
- [6] Maynard SE, et al Excess 14 placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–658
- [7] Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim KH. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:28 –6
- [8] Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27: 239–246
- [9] Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides K. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein - A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jun;27(6):658 – 63
- [10] Stepan H, Geipel A, Schwarz F, Kramer T, Wessel N, Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:175–176
- [11] Venkatesha S, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12:642–64
- [12] Whitley GS, Dash PR, Ayling LJ, Prefumo F, Thilaganathan B, Cartwright JE. Increased apoptosis in first trimester extravillous trophoblasts from pregnancies at higher risk of developing preeclampsia. *Am J Pathol* 2007; 170: 1903–1909