

Volumul plachetar mediu și proteina plasmatică A asociată sarcinii în determinarea precoce a riscului de întârziere în creșterea intrauterină

The mean platelet volume and pregnancy-associated plasma protein A in determining risk of early intrauterine growth retardation

Valeria Vișan¹,
Ivona
Anghelache-
Lupașcu²

1. Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
doctorand la Facultatea
de Medicină Generală
„GR. T. Popa”, Iași
2. Profesor,
Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie,
Maternitatea „Cuza-Vodă”,
Iași,
Facultatea de Medicină
Generală „GR. T. Popa”, Iași

Correspondență:
Dr. Valeria Vișan
e-mail: drvaleriavisan@
yahoo.ro

Abstract

Intrauterine growth restriction is a pathological process that occurs in the womb and prevents the fetus to reach his weight genetically programmed. This article aims at analyzing the relationship between mean platelet volume and pregnancy associated plasma protein A in early detection of risk of intrauterine growth restriction, in order to determine the potential prophylactic interventions which can be made in patients considered to be part of a high risk group for fetal and perinatal bad outcome.

Keywords: intrauterine growth restriction, preeclampsia, pregnancy-associated plasma protein A

Rezumat

Întârzierea în creșterea intrauterină este un proces patologic care intervine în viața intrauterină și împiedică fătul să ajungă la greutatea lui programată genetic. Articolul de față își propune o analiză a relației dintre volumul plachetar mediu și proteina plasmatică A asociată sarcinii în depistarea precoce a riscului de întârziere în creșterea intrauterină, în scopul determinării potențialelor intervenții profilactice la gravidele considerate a se încadra în grupe de risc crescut pentru prognosticul fetal și neonatal nefavorabil.

Cuvinte-cheie: întârzierea în creșterea intrauterină, preeclampsie, proteina plasmatică A asociată sarcinii

Dezvoltarea și creșterea normală embrio-fetală sunt fenomene determinate genetic și condiționate de interrelația mamă-făt⁽¹⁾.

După Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie, întârzierea în creșterea intrauterină (ICIU) este actualemente cea mai dezbătută temă de cercetare în obstetrică. Un rol important se acordă identificării precoce a unor factori predictivi pentru ICIU, în vederea intervenției profilactice cât mai precoce⁽²⁾.

Fătul cu ICIU cântărește la naștere mai puțin de 10 percentile sau - 2 DS din media care ține cont de apartenența etnică și rezidența geografică. Nou-născuții hipotrofici se împart în trei categorii: cu greutate mică constituțională (SGA), ICIU asimetrică și ICIU simetrică⁽³⁾.

În prima parte a sarcinii, fătul își dezvoltă preponderent structura fizică, completându-și procesul de creștere și de organizare anatomică a țesuturilor. După ce dezvoltarea staturală este suficientă, începe creșterea de volum a organelor.

În ceea ce privește factorii care influențează creșterea fetală, se vorbește chiar de un „sistem ecologic fetal”, în cadrul căruia interferează factori materni, fluxul arterelor uterine, transferul placentar, fluxul ombilical și factorii fetali.

Prognosticul fetal și neonatal este cu atât mai sever, cu cât ICIU se produce mai precoce. Asocierea dintre prematuritatea extremă și greutatea la naștere corespunzătoare categoriei SGA este de natură a conferi un risc crescut de apariție a sechelelor severe atât pe termen scurt, cât și pe termen lung⁽⁴⁾.

În ICIU, morbiditatea și mortalitatea neonatală sunt crescute prin complicațiile ce pot să apară:

- acidoza metabolică fetală
- insuficiența renală cronică
- enterocolită necrozantă
- hemoragii intracraniene
- convulsii neonatale
- sechele neuromotorii (*cerebral palsy*)
- moartea neo-natală.

Studiile clinice și paraclinice efectuate până în prezent au permis identificarea unor factori cu risc potențial de ICIU la gravide.

Principali factori evaluați din punct de vedere clinic includ:

Factori materni:

- statusul socio-economic
- IMC scăzut/crescut
- fumatul
- consumul de droguri
- vârsta mamei >37 ani
- nuliparitatea
- antecedente obstetricale patologice: hipertensiunea arterială indusă de sarcină (HTA-IS), preeclampsia (PE), eclampsia (E), feți cu ICIU, moartea *in utero* (MIU)

■ trombofilia ereditară sau dobândită

■ boli autoimune

■ diabet zaharat antepartum

■ boli cronice (pneumopatii, cardiopatii)

Factori fetalii:

■ sarcina multiplă

■ infecții congenitale

■ sindroame genetice

Factori anexiali:

■ malformații uterine

■ hematomul subcorial

■ inserție placentară a cordonului ombilical marginală sau velamentoasă

■ mozaicism placentar.

Acești factori au un impact clinic diferit în funcție de caz și nu pot fi utilizați ca instrumente precoce de diagnostic al riscului de ICIU. Testele clinice nu și-au dovedit sensibilitatea și specificitatea așteptată.

În diagnosticul precoce ar trebui luați în discuție și alți factori: markerii serici biochimici, velocimetria Doppler a arterelor uterine, volumul placentar⁽⁵⁾.

Principala temă de cercetare astăzi în această problemă rămâne depistarea precoce a unor markeri serici cu rol în predicția ICIU, astfel încât să se poată interveni profilactic.

Terapia cu aspirină și/sau heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) ar putea reduce riscul de ICIU în cazul gravidelor cu trombofilie sau/și cu factori de risc de PE.

În acest context, în fața obstetricianului apar mai multe întrebări:

■ Care sunt markerii de depistare precoce a gravidelor cu risc pentru ICIU?

■ Care sunt gravidele cu risc pentru ICIU?

■ Care sunt metodele de profilaxie secundară?

■ Care este protocolul de monitorizare a gravidelor cu risc de ICIU?

Cercetările actuale tind să stabilească un protocol de depistare și monitorizare a sarcinilor cu risc de ICIU, astfel încât să reducă morbiditatea și mortalitatea neonatală. Factorii de risc pentru ICIU sunt ușor de evaluat din punct de vedere clinic, dar au valoare predictivă redusă, întrucât simptomatologia clinică apare tardiv. În diagnosticul precoce ar trebui luați în discuție și alți

factori: markerii serici biochimici, velocimetria Doppler a arterelor uterine, volumul placentar.

Din punct de vedere fiziopatologic, în cursul sarcinii normale, procesul de placentă are două etape:

■ până în săptămâna a 10-a - etapa I: când celulele trofoblastice invadează lumenul arteriolelor spiralate, înlocuind endoteliul vascular, și pătrund în lumenul arteriolar până la nivelul miometrului;

■ între 14 și 16 săptămâni, a II-a etapă: când trofoblastul începe să invadeze stratul elastic al peretelui arteriolelor spiralate și distruge stratul muscular neted al porțiunii intramiometriale.

La 20 de săptămâni, procesul de invazie trofoblastică este complet. Ca urmare a acestor modificări rezultă un sistem vascular uterin cu rezistență scăzută și cu suprafață funcțională crescută.

Determinarea unor markeri biochimici care apar în circulația maternă la 12-13 săptămâni, cu rol predictiv pentru ICIU, ar permite implementarea profilaxiei secundare, astfel încât incidența ICIU să fie redusă. Studiile recente au confirmat că numai un singur marker biochimic nu poate prezice riscul de ICIU și, în acest sens, în prezent se discută despre asocierea a doi markeri biochimici care ar prezice precoce riscul de ICIU: proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A) și volumul trombocitar mediu (MPV).

PAPP-A este o glicoproteină derivată din placenta. În timpul sarcinii este produsă în cantitate mare de către trofoblast și eliberată în circulația maternă. Nivelurile serice ale acestei proteine cresc odată cu vârsta gestațională, cel mai pregnant în ultima parte a sarcinii. Este demonstrat că scăderea concentrației PAPP-A în cursul sarcinii este asociată cu anomalii cromozomiale ale fătului: trisomie 21, 18, 13, sindrom Turner, triploidie de origine paternă (scădere ușoară), triploidie de origine maternă (scădere marcată)⁽⁶⁾.

Studiul efectuat de către Spenser și col. în 2005 a demonstrat că nivelul scăzut de PAPP-A în serul matern determinat la 11-13 săptămâni de gestație este un marker predictiv al riscului ICIU⁽⁷⁾. Alte studii au demonstrat că nivelul scăzut de PAPP-A în serul matern este asociat cu ICIU. Sensibilitatea determinării riscului de ICIU prin efectuarea PAPP-A este sub percentila a 5-a și variază între 8% și 33%, deci PAPP-A nu poate fi utilizat ca marker biochimic unic pentru depistarea gravidelor cu risc de ICIU^(8,9).

Un interes crescut în cercetare îl reprezintă studiul factorilor predispozanți pentru tromboză. Scopul acestei analize este de a studia relația dintre modificările trombofilice materne și ICIU. Din această categorie de factori, BMPV este studiat ca factor predictiv pentru ICIU. Creșterea MPV reflectă activarea trombocitelor, ca urmare a alterării circulației utero-placentare, deci reflectă o invazie trofoblastică inadecvată^(10,11,12).

Valori ale MPV de 10,5 fl sau mai mari ar apărea înainte de instalarea preeclampsiei, cu o sensibilitate 66,7% și cu o specificitate de 63,8%. Asocierea valorii MPV de 10,5 fl sau mai mare și PAPP-A - 0,33 MoM sau mai mică pot să apară înainte de instalarea pree-

clampsiei, cu o sensibilitate de 75% și specificitate de 70%. Valorile MPV de 10,5 fl sau mai mari ar apărea înainte de instalarea IUGR cu sensibilitate de 82,4% și specificitate de 60%. Asocierea MPV de 10,5 fl sau mai mare și PAPP-A de 0,33 MoM sau mai mică poate precede IUGR cu sensibilitate de 85,3% și specificitate de 62%⁽¹³⁾. S-a constatat că nivelul scăzut al PAPP-A este asociat nu numai cu greutatea mică la naștere la termen, dar și cu o creștere mai lentă a fătului înainte de 20 de săptămâni de gestație⁽¹⁴⁾.

Creșterea MPV și scăderea PPAP-A reflectă activarea trombocitelor, cauzată de insuficiența circulatorie utero-placentară, mecanism fiziopatologic cu repercusiuni asupra creșterii fetale.

Asociat markerilor biochimici, un rol important în predicția riscului de ICIU îl are și evaluarea parametrilor biofizici ai placentei (volumul placentar, decolare placentară, hematom decidual, zone de transformare angiomasoasă), aspect care reflectă modificări fiziopatologice ce stau la baza ICIU și/sau PE⁽¹⁵⁾.

Asocierea markerilor biochimici și a parametrilor biofizici din primul trimestru de sarcină constituie un element promițător, ce poate fi utilizat în detectarea riscului de ICIU și PE⁽¹⁶⁾.

Concluzii

Morbiditatea și mortalitatea neonatală crescute în sarcina cu ICIU și PE impun necesitatea determinării

unor markeri biochimici și parametri biofizici din primul trimestru de sarcină, cu rol în predicția riscului de ICIU și PE.

Asocierea markerilor biochimici și a parametrilor biofizici încă din primul trimestru de sarcină constituie un element promițător, ce poate fi utilizat în detectarea riscului de ICIU și PE. Depistarea precoce a gravidelor cu risc de ICIU și/ sau PE permite monitorizarea și conduita terapeutică minuțioasă, astfel încât să fie atins obiectivul principal de a reduce morbiditatea și mortalitatea neonatală. ■

Notă de subsol

Sursa de finanțare: FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013

Axa prioritară 1 „Educația și formarea profesională în sprijinul creșterii economice și dezvoltării societății bazate pe cunoaștere”

Domeniul major de intervenție 1.5 „Programe doctorale și post-doctorale în sprijinul cercetării”

Titlu proiect: „Program de excelență în cercetare doctorală și post-doctorală multidisciplinară în bolile cronice”

Numărul de identificare al contractului: POSDRU/159/1.5/S/133377

Beneficiar: Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Prezentări de informații și conflicte de interese: nici unul.

Bibliografie

- Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, et al., Intrauterine restriction(IUGR). J Perinat Med. 2008;36(4):277-81.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet. Gynecol. 2013 May;121(5):1122-33.
- Anghelache Lupașcu I., Ecografia în Obstetrică. Institutul European Iași 2003: 85-88.
- Savu I., Horhoianu VV, Vlădăreanu S, și colab., Restricția de creștere intrauterină și trombofiliiile materne. Gineco.ro. 2015., 3(7): 10-14.
- Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, și colab., Predictive factors for intrauterine growth restriction. J Med Life. 2014 Jun 15;7(2):165-71. Epub 2014 Jun 25.
- Fialova L, Malbohan IM., Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects Bratisl Lek Listy 2002; 103 (6): 194.205, First Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, First Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic. bil@fmed.uniba.sk.
- Spencer K, Yu CK, Cowans NJ et al. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn. 2005 Oct;25(10):949-53.
- Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. Am J Obstet Gynecol. 2009 Oct;201(4):412.e1-6.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and preeclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009 Jan;33(1):23-33.
- O'Brien WF, Saba HI, Knuppel RA, Alterations in platelet concentration and aggregation in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1986 Sep;155(3):486-90.PMID:3752171 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Fuse Y, Kakinuma S, Mukai H, et al., Correlation between fetal growth and platelet function in normal pregnancy. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1994 Jan;46(1):1-6. Japanese. PMID:8308398 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Norris LA, Sheppard BL, Burke G, Bonnar J. Platelet activation in normotensive and hypertensive pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1994 Mar; 101(3):209-14.
- Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, et al., Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1840-5 doi: 10.1111/jog.12433, [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, et al., PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. Prenat Diagn. 2010 Jun; 30(6):503-8. doi: 10.1002/pd.2487 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- Proctor LK, Toal M, Keating S, et al., Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Sep;34(3):274-82. doi: 10.1002/uog.7308. PMID:19672838 [PubMed - indexed for MEDLINE].
- AR Saxena, EW Seely, JW Rich-Edwards, et al., First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia, BMC Pregnancy and Childbirth 2013, 13:85, <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/85>.