

Asocierea biomarkerilor serici cu valorile Doppler ale arterelor uterine în predicția preeclampsiei

Serum biomarkers combined with uterine artery Doppler in prediction of preeclampsia

D. Oprescu^{1,3},
L. Novac²,
M. Mitran^{3,4},
A. Moldoveanu¹,
S. Vlădăreanu^{3,5}

1. IOMC „Polizu”
2. Spitalul „Filantropia”
Craiova,
UMF Craiova
3. UMF „Carol Davila”
București
4. Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sîrbu”
5. SUU „Elias” București

Autor de corespondență:
Dr. Amira Moldoveanu
e-mail: amira.moldoveanu
@yahoo.com

Abstract

Preeclampsia is a multi-systemic disease which affects 4-5% of pregnancies, being one of the main causes often leading to death for both the mother and the baby, the death rate going up to 50,000-60,000 cases on an annual basis, which occurs in countries where the income is low or average. Although preeclampsia is considered one of the medical disorders that are still uncertain, recent research raises the question of the endothelial dysfunction, thus the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors is taken into consideration both as a means to diagnose and prognosticate it. Furthermore, the biomarkers play a key role regarding the disease, being subject to accurate interpretation. Measurements of the IP of the uterine blood vessels through Doppler interpretation during the second term of the pregnancy might bring further evidence in support of identifying preeclampsia features, which emphasize the role of the biomarkers in predicting the development of the disease.
Keywords: hypertension, IUGR, pro-angiogenic factors, anti-angiogenic factors

Rezumat

Preeclampsia este o boală multisistemică ce afectează 4-5% dintre sarcini. Este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, la nivel global înregistrându-se 50000-60000 de decese anual, cu o predominanță în țările cu venituri mici și medii. Preeclampsia rămâne una dintre patologiile cu etiologie incertă, în ultima perioadă acceptându-se ipoteza disfuncției endoteliale, astfel dezechilibrul dintre factorii angiogenici vs. anti-angiogenici fiind luați în calcul atât din punct de vedere diagnostic, cât și prognostic. În plus, biomarkerii sunt reproductibili, legați de boală și, mai presus de toate, sunt ușor de interpretat. Măsurarea indicelui de pulsilitate al arterelor uterine cu examinare Doppler în al doilea trimestru poate aduce informații suplimentare pentru predicția preeclampsiei, astfel crescând specificitatea și sensibilitatea valorilor biomarkerilor în predicția acesteia.
Cuvinte-cheie: hipertensiune, RCIU, factori proangiogenici, factori antiangiogenici

Definiție - patogenză

Preeclampsia (CPE) este una dintre principalele cauze ale mortalității materne, provocând aproximativ 50000-60000 de decese anual la nivel mondial⁽¹⁾. Aceasta este caracterizată prin apariția hipertensiunii cu presiune arterială sistolică ≥ 140 mmHg sau presiune arterială diastolică ≥ 90 mmHg, măsurată de două ori, la un interval de cel puțin patru ore, și proteinurie $>0,3$ g la 24 de ore sau $\geq 1+$ proteinurie, detectată de bandeleta urinară după 20 de săptămâni de sarcină sau, în absența proteinuriei, apariția hipertensiunii cu un nou debut al oricăreia dintre următoarele: trombocitopenie (număr de trombocite $<100.000/\mu\text{l}$), insuficiență renală (concentrație creatinină serică $>1,1$ mg/dl sau o dublare a concentrației creatininei serice în absența altor boli renale), insuficiență hepatică (concentrații crescute ale transaminazelor hepatice, duble față de concentrațiile normale), edem pulmonar sau probleme cerebrale ori

de vedere⁽¹⁾. Etiologia preeclampsiei este incertă, în ultima perioadă fiind acceptată ipoteza vasculară, astfel preeclampsia rezultând din remodelarea defectuoasă a arterei spiralate, ceea ce duce la ischemie celulară în placentă, care, la rândul său, conduce la un dezechilibru între factorii antiangiogenici și cei proangiogenici. În funcție de momentul recunoașterii și de debutul bolii, se clasifică în PE cu debut tardiv (după 34 de săptămâni) și PE precoce (semnele clinice apar înainte de săptămâna a 33-a de gestație)⁽²⁾. Principala caracteristică patologică a PE cu debut precoce este transformarea incompletă a arterelor spiralate, rezultând hipoperfuzia placentei și reducerea aportului de nutrienți la făt, fiind una dintre principalele cauze de nou-născuți mici pentru vârsta gestațională⁽³⁾, în timp ce în PE cu debut tardiv nu există nicio modificare superficială a arterelor spiralate, ceea ce duce în unele cazuri la hiperperfuzie placentară⁽⁴⁻⁵⁾. În ciuda deceniilor de cercetare, pato-

Primit:
12.12.2016
Acceptat:
25.01.2017

geneza și fiziopatologia PE sunt încă foarte puțin sau incomplet înțelese⁽⁴⁾. Procesul patogen al PE începe în timpul primului trimestru de sarcină, cu mult înainte ca semnele clinice să fie evidente. Prin urmare, este dificilă identificarea timpurie a biomarkerilor.

Factorii proangiogenici și antiangiogenici în preeclampsie

Factori proangiogenici - FCEV, FCT și TGF-β

Factorul de creștere a endoteliului vascular (FCEV) și factorul de creștere a trombocitelor (FCT) secretate de celulele trofoblaste joacă un rol principal în angiogeneza placentară. FCEV este considerat a fi esențial pentru integritatea celulelor endoteliale materne⁽⁶⁾. Un studiu longitudinal (Taylor și colab.) a demonstrat că valorile concentrațiilor serice de FCT au crescut de la 15-19 pg/ml până la săptămâna 21-25 de gestație și au atins valoarea maximă în săptămânile 27-30 în sarcinile fără complicații, la femeile cu nou-născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA)⁽²⁰⁾ și PE cu nou-născuți cu greutate normală, iar ulterior nivelurile au scăzut înspre săptămânile 35-36⁽⁷⁾. Cu toate acestea, în PE complicată de SGA, valoarea maximă a survenit în săptămânile 21-25 de gestație, dar în orice moment nivelurile au fost mai mici decât la femeile doar cu PE⁽⁷⁾.

Factori antiangiogenici - sFlt-1 și sEng

Factorii antiangiogenici sunt receptori FCEV (FCEV1 și FCEV2), iar FCEV1 Eng este, de asemenea, cunoscut ca kinaza-1 tirozină (Flt-1), care este legată de membrană, în timp ce FCEV2 este cunoscut sub numele de receptor inserție kinază (RIK)^(8,9). Venkatesha și colab. au constatat că expresia mRNA Eng a fost semnificativ amplificată în țesutul placentar (obținut la naștere), în special în sincitiotrofoblaste în PE în săptămânile a 25-a și a 40-a de gestație, comparativ cu sarcinile de control al vârstei potrivite⁽¹⁰⁾.

Dezechilibrul în starea angiogenică și antiangiogenică în PE

Există tot mai multe dovezi care sugerează un dezechilibru între factorii proangiogenici și cei antiangiogenici care sunt responsabili pentru efectele patofiziologice observate în PE^(11,12), iar acestea apar înainte ca semnele clinice să fie vizibile⁽¹³⁾. Cu toate acestea, nu se știe exact de ce unele femei dezvoltă PE, în timp ce altele, cu caracteristici similare, cum ar fi ischemia placentară și disfuncția endotelială, au dat naștere doar la nou-născuți SGA fără semnele clinice clasice ale afecțiunii⁽¹⁴⁾.

Un studiu longitudinal (Romero și colab.) a arătat că pacientele cu nou-născuți SGA au avut concentrații plasmatice sEng semnificativ mai mari pe tot parcursul sarcinii, dar la cele care au dezvoltat PE atât cu debut precoce, cât și cu debut tardiv, nivelurile au fost semnificativ mai mari în săptămânile a 23-a și, respectiv, a 30-a de gestație, comparativ cu sarcinile normale⁽¹⁴⁾. În cazul nivelurilor plasmei sFlt-1, PE cu debut precoce și cea cu debut tardiv au fost mai ridicate în săptămânile a 26-a și, respectiv, a 29-a de gestație, comparativ cu sarcinile

normale⁽¹⁴⁾. Cu toate acestea, atât cele cu debut precoce sau tardiv, cât și cele cu nou-născuți SGA au avut niveluri mai mici de FCT pe tot parcursul sarcinii, comparativ cu probele-martor⁽¹⁴⁾. Alte studii arată rezultate similare^(15,16). În plus, s-a raportat că nivelurile plasmei sFlt-1 erau crescute la pacientele cu preeclampsie comparativ cu sarcini normale la 6-10 săptămâni și mai mare la 2-5 săptămâni înainte de dezvoltarea unui diagnostic clinic. Se consideră că nivelurile excesive de factori antiangiogenici, precum sEng și sFlt-1, și factori proangiogenici, cum ar fi FCEV, FCT și TGFβ, provoacă disfuncții endoteliale materne generalizate, ceea ce duce la hipertensiune, endotelioză renală și coagularea sângelui.

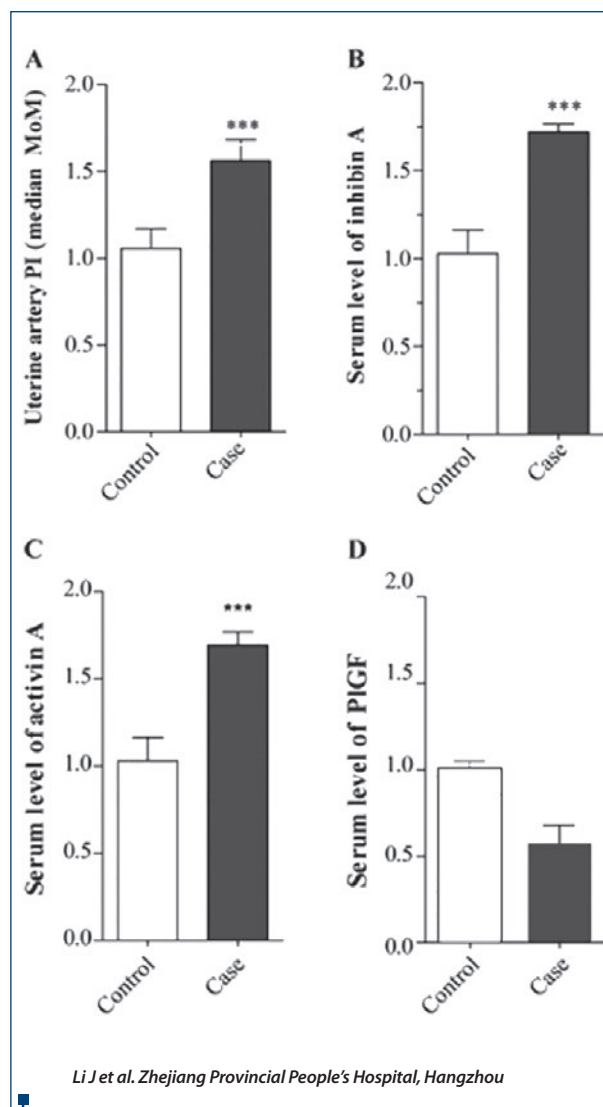


Figura 1. Măsurarea indicelui de pulsilitate (IP) al arterelor uterine și a markerilor serici - A. IP al arterelor uterine în al doilea trimestru în 39 de sarcini care au dezvoltat preeclampsie și în 100 de cazuri-martor normale; B. Nivelurile de inhibin A în al doilea trimestru în 39 de sarcini care au continuat să dezvolte preeclampsie și în 100 de cazuri-martor normale; C. Nivelurile de activin A în al doilea trimestru în 39 de sarcini care au continuat să dezvolte preeclampsie și în 100 de cazuri-martor normale; D. Nivelurile factorului de creștere placentar (PIGF) în 39 de sarcini care au continuat să dezvolte preeclampsie și în 100 de cazuri-martor normale (P < 0,001)

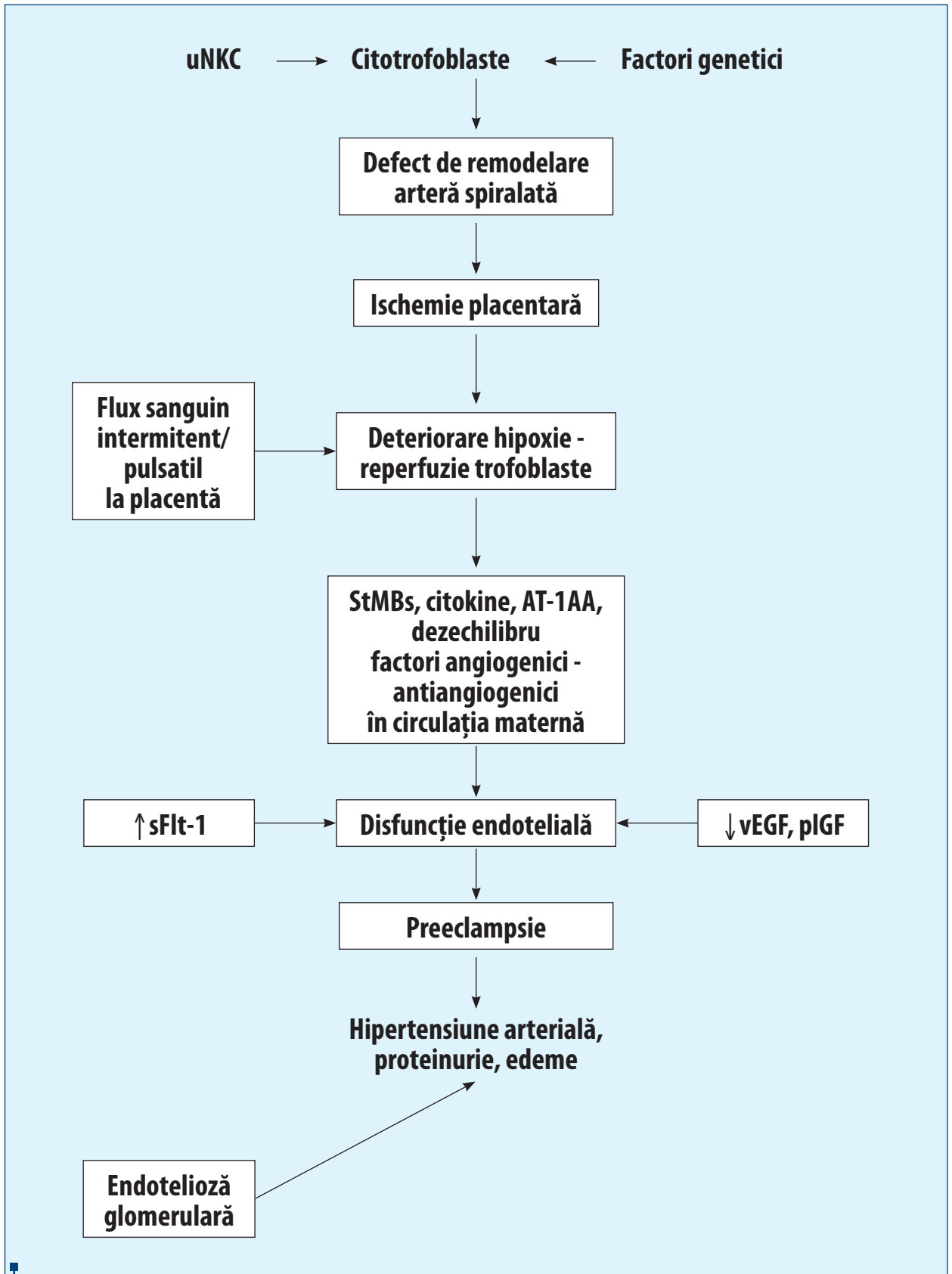


Figura 2. Mecanismul fiziopatologic în preeclampsie

Alți biomarkeri utilizați

Inhibina A a fost raportată ca un marker precoce în predicția preeclampsiei. Roes și colab. au prelevat probe de sânge în sarcină la 7-13 săptămâni de la 90 de femei gravide, 30 care au dezvoltat ulterior preeclampsie și 60 de martori, și a constatat că nivelul inhibinei A era de 5 ori mai mare la femeile cu preeclampsie⁽¹⁷⁾. Un alt studiu (Roes și colab.)⁽¹⁷⁾ a raportat o sensibilitate a inhibinei A în predicția preeclampsiei de 32% la o specificitate de 90%, ajungând la concluzia că sensibilitatea inhibinei A era prea mică pentru a fi utilă ca marker pentru a prezice preeclampsia, dar, coroborată cu alți markeri, ar putea juca un rol important.

Activina A a fost, de asemenea, propusă ca marker pentru a prezice preeclampsia. Nivelul a fost ridicat la 10-14 săptămâni de gestație la femeile cu preeclampsie stabilită⁽¹⁸⁾. Într-un studiu caz-martor, sensibilitatea a fost de 82%, la o specificitate de 91%⁽¹⁸⁾.

Examinarea doppler a arterelor uterine

Recent, examinarea Doppler s-a dovedit promițătoare. Campbell este cel care a introdus prima dată ecografia Doppler color pentru a investiga circulația utero-placentară. Indicele de pulsilitate (IP) al arterelor uterine a fost folosit ca marker al preeclampsiei și SGA, în prezența cărora IP crește ca urmare a elevației impedanței arterelor uterine.

Într-un studiu realizat de Lijie Li și colab.⁽¹⁹⁾, analizând măsurarea inhibinei A, a activinei A și a factorului de creștere placentar (PIGF) în limfa maternă, în gestația

de trei până la patru luni cu indicele de pulsilitate al arterelor uterine în al doilea trimestru, pe 800 de gravide, 38 de femei au dezvoltat preeclampsie, oferind o incidență de 5,2%. La sarcinile care au dezvoltat preeclampsie, IP al arterelor uterine a fost crescut ($1,61 \pm 0,047$ vs. $1,02 \pm 0,049$, $P < 0,001$; figura 1A), la fel ca nivelul de inhibină A ($1,72 \pm 0,023$ vs. $1,03 \pm 0,063$, $P < 0,001$; figura 1B) și nivelul de activină A, în comparație cu martorii ($1,68 \pm 0,38$ vs. $1,06 \pm 0,42$, $P < 0,001$; figura 1C). În schimb, nivelul de PIGF a fost scăzut la femeile gravide care au dezvoltat preeclampsie, comparativ cu martorii ($0,69 \pm 0,23$ vs. $1,00 \pm 0,26$, $P < 0,001$; figura 1D).

Concluzii

Etiologia exactă a PE rămâne neelucidată, dar o mare parte din fiziopatologie a fost explicată. Teoria actuală este una de dezechilibru între factorii angiogenici și cei antiangiogenici. Măsurarea proteinelor angiogenice și antiangiogenice ca biomarkeri ar putea indica, eventual, disfuncția placentară și diferențierea PE de alte tulburări, cum ar fi hipertensiunea gestațională și glomerulonefrita cronică. În plus, biomarkerii sunt reproductibili, legați de boală și, mai presus de toate, sunt ușor de interpretat. Măsurarea IP al arterelor uterine cu examinarea Doppler în al doilea trimestru poate oferi informații suplimentare pentru predicția preeclampsiei. Coroborarea markerilor serici cu IP al arterelor uterine prin examinarea Doppler are cea mai mare valoare de predicție pentru preeclampsie. ■

Bibliografie

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task force on hypertension in pregnancy. Hypertension in Pregnancy 2013. http://www.acog.org/Resources_And_Publications/Task_Force_and_Work_Group_Reports/Hypertension_in_Pregnancy (accessed 2 June 2014).
2. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*, 2013;61(5):932-42.
3. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an anti-angiogenic state. *J Clin Invest*, 2013;123(7):2775-7.
4. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikstrom AK, Wikstrom J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta*, 2014;35(3):202-6.
5. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenatal Diagn*, 2010;30(4):293-308.
6. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nature Med*, 1995;1(10):1024-8.
7. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):177-82.
8. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croatian Med J*, 2005;46(5):728-36.
9. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 1999; 13(1):9-22.
10. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med*, 2006;12(6):642-9.
11. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Seminars Nephrol* 2004;24(6):548-56.
12. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Seminars Nephrol* 2011; 31(1):33-46.
13. Cirstoiu M, Gunesu DC, Bodeanu OM, Munteanu O, Vlădăreanu S. Rolul determinării factorilor angiogenici placentari în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie. *Ginecologia.ro*, 2015; 3(8):18-20.
14. Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angio-genic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1):9-23.
15. Erez O, Romero R, Espinoza J, et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008;21(5):279-87.
16. Vatten LJ, Asvold BO, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and preeclampsia with or without fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(12):1388-94.
17. Roes EM, Gaytant MA, Thomas CM, Raijmakers MT, Zusterzeel PL, Peters WH and Steegers EA. First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004;83:117.
18. Ong CY, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaidis KH: First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004;15:176-180.
19. Li L, Zheng Y, Zhu Y, Li J. Serum biomarkers combined with uterine artery Doppler in prediction of preeclampsia. *Exp Ther Med*, 2016;12(4): 2515-20.
20. Bohliltea RE, Cirstoiu M, Berceanu C, Brătîlă E, Turcan N, Mehedințu C, Vlădăreanu S. Restricția de creștere intrauterină - o nouă abordare. *Ginecologia.ro*, 2017;5(15):28-33.