

Diagnosticarea și prevenția preeclampsiei - review de literatură

Diagnosis and prevention of preeclampsia - literature review

Mihai Mitran^{1,2},
Octavia Velicu¹,
Roxana
Bohîlțea^{2,3},
Diana
Comandașu¹,
Simona
Vlădăreanu^{2,4},
Elvira Brătilă^{1,2}

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică și Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sîrbu”,
București,
2. UMF „Carol Davila”,
București
3. Departamentul
de Obstetrică-Ginecologie,
SUUB
4. Clinica
de Obstetrică-Ginecologie
și Neonatologie,
SUU „Elias” București

Autor de corespondență:
Conf. dr. Simona Vlădăreanu
e-mail: simconst69@
gmail.com

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy-related pathology, affecting around 5-8% of pregnant patients. It is one of the major causes of maternal and perinatal morbidity and mortality, with approximative 50.000-60.000 deaths annually, mainly in medium and low-income countries. Being a multisystemic pathology, the ethiology and pathophysiology are incompletely known. The present review wishes to bring forward the international novelties on diagnosing, screening and prevention of preeclampsia. Although a widely studied issue, there still exists an accentuated discrepancy between the conclusions and recommendations made by the most important international medical societies, the case management depending totally on the doctor's choice.

Keywords: preeclampsia, low dose aspirin, fetal ultrasound

Rezumat

Preeclampsia este o patologie asociată sarcinii, care are o prevalență de 5-8%. Este una dintre cauzele majore de mortalitate și morbiditate maternă și perinatală, cu un total de aproximativ 50000-60000 de decese anual, predominant în țările cu niveluri de trai scăzut și mediu. Este o patologie multisistemică, ale cărei etiologie și fiziopatologie sunt încă incomplet studiate. Review-ul de față își dorește să sublinieze noutățile internaționale cu privire la diagnosticul, screeningul și prevenția preeclampsiei. Deși este un subiect intens studiat, se observă o discrepanță accentuată a concluziilor și recomandărilor principalelor foruri internaționale, managementul cazurilor rămânând la latitudinea medicului curant.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, aspirină, ecografie fetală

Introducere

Preeclampsia (PE) este una dintre cauzele majore de mortalitate și morbiditate maternă, deces perinatal și restricție de creștere intrauterină. Patologia se dezvoltă în 3-7% din cazuri la nulipare și 1-3% la multipare⁽¹⁾. Fiziopatologia PE este multisistemică, necunoscută încă în totalitate, cea mai incriminată teorie fiind aceea că este indusă de invazia trofoblastică inadecvată a arterelor spiralete⁽²⁾. Totodată, preeclampsia poate să apară ca o complicație a unor boli sistemice, ca de exemplu lupusul eritematos sistemic⁽¹⁵⁾.

În pofida faptului că PE este o disfuncție eterogenă, cu manifestări materne și fetale variabile, criteriile de diagnostic au rămas neschimbate în ultima decadă (tabelul 1)⁽³⁾. PE poate fi împărțită în PE cu debut timpuriu, necesitând terminarea sarcinii înainte de 34 de săptămâni, și PE cu debut tardiv, cu naștere la 34 de săptămâni sau după, deoarece prima este asociată cu o incidență crescută de complicații grave⁽⁴⁾.

Administrarea de aspirină în doze reduse pentru prevenirea PE a constituit una dintre cele mai cercetate subiecte în obstetrică în ultimele trei decenii. Inițial, în 1979, un studiu condus de Crandon și Isherwood a concluzionat că pacientele nulipare care au fost tratate cu aspirină în sarcină aveau probabilitate scăzută de a dezvolta PE⁽⁵⁾. De atunci, peste 50 de studii diferite

au fost conduse în primul și în al doilea trimestru prin metoda administrării de aspirină pentru prevenția PE.

Studiile pe măsurarea Doppler a fluxurilor pe arterele uterine au demonstrat că manifestările clinice ale PE sunt precedate de dovezi ale modificării perfuziei placentare, oferind clinicienilor o metodă de diagnostic timpuriu al PE⁽⁶⁾.

Scopul acestui review de literatură este acela de a prezenta ultimele recomandări făcute de cele mai importante foruri medicale internaționale în screeningul, diagnosticarea și prevenția PE.

Criterii de diagnosticare a PE potrivit Societății Americane de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) 2013⁽³⁾

Severitatea afecțiunii este bazată pe măsurarea tensiunii arteriale și prezența semnelor de implicare sistemică.

Discuții

■ Screeningul preeclampsiei în primul trimestru

O problemă majoră a screeningului PE la momentul actual este dacă în primul trimestru screeningul ar trebui sau nu oferit tuturor pacientelor. Într-un studiu din 2016, efectuat pe un eșantion de 35948 de paciente cu sarcini monofetale, dintre care 1058 (2,9%) au dezvoltat preeclampsie, a fost utilizată teorema Bayes

Primit:
15.08.2017
Acceptat:
28.08.2017

Tabelul 1 Criterii de diagnostic al preeclampsiei

Tensiunea arterială	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tensiunea arterială ≥ 140 mmHg sistolică sau ≥ 90 mmHg diastolică de două ori la o distanță de minimum 4 ore, la o pacientă fără antecedente de hipertensiune, cu o vârstă gestațională de cel puțin 20 de săptămâni. ■ Tensiunea arterială ≥ 160 mmHg sistolică sau ≥ 110 mmHg diastolică permite diagnosticul imediat al hipertensiunii (pentru a se instaura urgent un tratament antihipertensiv).
<i>și</i>	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 300 mg/24 ore (sau această valoare extrapolată pe o altă perioadă de colectare) Sau ■ Rația proteine/creatinină $\geq 0,3$ (ambele valori măsurate ca mg/dL) ■ Testare urinară calitativă cu rezultat de +1 la proteine (bandeletă - se va folosi doar în lipsa unei metode cantitative)
<i>sau, în lipsa proteinuriei, diagnosticul se poate pune pe hipertensiunea nou instalată și apariția oricărui simptom dintre următoarele:</i>	
Trombocitopenie	<100000 trombocite/microl
Insuficiență renală	Creatinina serică >1,1 mg/dL sau dublarea valorii acesteia în lipsa oricărui alt factor
Profil hepatic modificat	Transaminaze mărite (cel puțin de două ori normalul)
Edem pulmonar	
Tulburări neurologice sau oftalmologice	

pentru a combina riscul *a priori* al factorilor materni cu diferite combinații de indice de pulsilitate al arterelor uterine, inhibina A și valori mediane ale factorului de creștere placentară (PIGF). Nicolaides et al. au concluzionat că, în sarcinile care au prezentat preeclampsie, valorile indicelui de pulsilitate a arterelor uterine și presiunea arterială medie au crescut, iar valorile serice asociate sarcinii ale inhibinei A și PIGF au scăzut. Screeningul combinat cu factori materni *a priori*, indicele pulsilității arterelor uterine, presiunea arterială medie și factorul de creștere placentară au prezis 75% (95% interval de încredere, 70-80%) din preeclampsia timpurie și 47% (95% interval de încredere, 44-51%) din preeclampsia la termen, la o rată de fals pozitiv de 10%⁽⁷⁾.

Totodată, există dovezi că valorile serice ale PIGF și ale sFlt-1 (tirozinkinaza-1 solubilă Fms-like) se modifică înainte de apariția modificărilor clinice.

Determinarea nivelurilor serice ale factorilor angiogenici placentari, și în special a raportului sFlt-1/PIGF (index de angiogeneză), are o sensibilitate și o specificitate crescută în evaluarea periodică a riscului de preeclampsie⁽¹⁴⁾.

Bazându-se pe o serie de studii, The Fetal Medicine Foundation (FMF) a creat o aplicație care permite estimarea riscului de PE timpurie (naștere la mai puțin de 32 de săptămâni), PE prematură (sub 37 de săptămâni) și PE la termen (≥ 37 de săptămâni) cu acces liber tuturor obstetricienilor. Aceasta folosește teorema Bayes pentru a combina riscul preexistent din factorii materni

și istoricul medical cu rezultatele multiplelor teste și măsurători biofizice, respectiv biochimice efectuate în diferite stadii ale sarcinii.

Kuc et al. au declarat într-o revizuire sistematică din 2011 a 35 de studii de caz sau de cohortă că anomaliile de flux ale arterelor uterine păreau un bun predictor al preeclampsiei, dar ratele de detecție pentru debutul precoce au variat între 29% și 83%, iar pentru debut latent, între 5% și 62%. De asemenea, screeningul pentru combinații de doi markeri a fost cel mai bun pentru PP13 și Doppler al arterelor uterine (90%, un studiu). Pentru combinația a mai mult de doi markeri, ratele de detecție au variat de la 38% la 100%, cele mai bune rate raportate fiind pentru combinația a cinci markeri (Inhibina A, PIGF, PAPP-A, Doppler și factori materni)^(8,12).

Societatea Americană de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) a făcut în 2015 o serie de recomandări cu privire la screeningul în primul trimestru. Ei concluzionează că anamneza medicală detaliată pentru a evalua factorii de risc este în prezent cea mai bună metodă de screening. Aceștia consideră că testele predictive actuale pentru preeclampsie pot fi dăunătoare unui număr mai mare de paciente în comparație cu numărul de femei care pot beneficia în urma acestora, din cauza valorii predictive pozitive scăzute (PPV). Aceste teste necesită identificarea unui număr mare de femei ca având un grad ridicat de risc și supunerea acestora unei supravegheri intensive pentru a detecta un caz de preeclampsie cu debut precoce⁽⁹⁾.

Tabelul 2 Prevenirea preeclampsiei prin folosirea aspirinei

Recomandare	Calitatea dovezilor	Forța recomandării
Doza mică de acid acetilsalicilic (aspirină, 75 mg) este recomandată pentru prevenirea preeclampsiei la femeile cu risc crescut de apariție a afecțiunii.	Moderată	Puternică
Înainte de 20 de săptămâni de sarcină, trebuie inițiată o doză mică de acid acetilsalicilic (aspirină, 75 mg), pentru prevenirea preeclampsiei și a complicațiilor aferente.	Scăzută	Slabă

■ Prevenirea preeclampsiei cu antiplachetare

În 2010, Organizația Mondială a Sănătății a creat o broșură de recomandări pentru prevenirea și tratamentul preeclampsiei și eclampsiei.

Ei au făcut un total de 23 de recomandări. Pentru fiecare recomandare, calitatea dovezilor justificative a fost clasificată ca fiind foarte scăzută, scăzută, moderată sau ridicată. Apoi, luând în considerare calitatea dovezilor și a altor factori, experții au marcat recomandările ca fiind slabe sau puternice. În ceea ce privește utilizarea aspirinei pentru prevenirea PE, au fost făcute două recomandări (tabelul 2)⁽¹⁰⁾.

Nicolaides și colab., într-o analiză și metaanaliză din 2012 privind administrarea rapidă a unei doze mici de aspirină pentru prevenirea preeclampsiei severe și ușoare, au concluzionat că doza mică de aspirină inițiată în primele 16 săptămâni reduce riscul de preeclampsie severă, dar nu și de preeclampsie ușoară⁽¹²⁾.

ACOG recomandă aspirina zilnică pentru a preveni preeclampsia numai la femeile cu risc crescut, antecedente de preeclampsie și naștere prematură⁽³⁾. Deși nu s-a putut demonstra o scădere a ratelor de modificări

Doppler pe arterele uterine, studiile pe administrarea aspirinei înainte de 16 săptămâni de sarcină au demonstrat o rată mai mică a nou-născuților cu restricție de creștere intrauterină⁽¹³⁾.

Concluzii

■ Scopul major al îmbunătățirii managementului prenatal al preeclampsiei este de a dezvolta modele predictive precise care să identifice femeile cu risc crescut de îmbolnăvire. Acest lucru ar permite o monitorizare intensivă suplimentară a femeilor în timpul sarcinii și o țintire adecvată a profilaxiei. Primul pas a fost făcut cu ajutorul calculatorului FFM.

■ Accesul la îngrijirea prenatală, depistarea precoce a patologiei, monitorizarea atentă și gestionarea adecvată sunt elemente cruciale în prevenirea deceselor cauzate de preeclampsie, astfel încât concentrarea în viitor pe predicții mai precise și prevenirea complicațiilor ar trebui să constituie baza cercetării.

■ Instrumente specifice pentru prevenirea secundară ar trebui dezvoltate, de asemenea, pentru preeclampsia recurentă. ■

Bibliografie

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009;33(3):130-7.
- Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with pre-eclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1173-7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. 2003;22(2):143-8.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:383-96.
- O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:103.e1-12.
- Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66(4): 225-39.
- First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee Opinion No. 638. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e25-7.
- WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization, 2010.
- Roberge S, Giguère Y, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. 2012;29(7):551-6.
- Oprescu D, Novac L, Mitran M, Moldoveanu A, Vlădăreanu S. Serum biomarkers combined with uterine artery Doppler in prediction of preeclampsia. *Ginecologia.ro*, 2017;5(16):24-7.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402-14.
- Cirstoiu M, Gunescu DC, Bodean OM, Munteanu O, Vlădăreanu S. The role of placental angiogenic factors determination in periodic evaluation of preeclampsia risk. *Ginecologia.ro* 2015;3(8):18-20.
- Ionescu C, Banacu M, Pleș L, Bohilțea R, Călin A, Dimitriu M, Tănăseanu C, Badiu D. Morbidities in pregnancy associated with systemic lupus erythematosus. *Gineco.eu*, 2015;11(4):207-9.