

# PREDICȚIA PRECOCE A PREECLAMPSIEI ÎN SARCINĂ

## *Early prediction of preeclampsia in pregnancy*

Dr. Oana Mihaela Iordache<sup>1</sup>, Dr. Liliana Neșțianu<sup>1</sup>, Student George Erick Neșțianu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spital Clinic „Filantropia“, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

### REZUMAT

Preeclampsia este o problemă de sănătate publică din cauza morbidității crescute materne și perinatale. Predicția precoce este utilă atât pentru stabilirea gravidelor cu risc, cât și pentru inițierea unor terapii precoce ce ar putea preveni efectele negative ale preeclampsiei. Se iau în calcul mai mulți factori: istoric matern, bi-ofizici, biochimici, care separat sau împreună ar putea prezice apariția preeclampsiei. Se utilizează diferiți algoritmi care ar putea realiza predicția precoce a preeclampsiei. Dozele mici de aspirină ar putea îmbunătăți prognosticul preeclampsiei.

**Cuvinte cheie:** preeclampsie, predicție precoce, markeri biofizici, markeri biochimici

### ABSTRACT

Preeclampsia is a major health problem because it determines higher incidence in maternal and perinatal morbidity. Early prediction of preeclampsia in pregnancy can improve both the maternal and perinatal outcome by ensuring appropriate management. There are multiple algorithms using maternal risk factors, biophysical markers, biochemical markers and they try to predict preeclampsia. Low doses of aspirin can improve the prognostic of preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia, early prediction, biophysical and biochemical markers

### INTRODUCERE

Preeclampsia se definește ca apariția hipertensiunii arteriale cu sau fără proteinurie și/sau afectarea unui organ țintă după săptămâna 20 de gestație la o gravidă anterior normotensivă. (1)

Această patologie reprezintă o problemă de sănătate publică din cauza efectelor negative asupra mamei și fătului, detecția precoce și managementul corect putând îmbunătăți prognosticul matern și fetal (2-3). Preeclampsia complică aproximativ 3% dintre sarcini, cu o incidență raportată de 6-10% în SUA și chiar mai mare în țări slab dezvoltate.

Criteriile de diagnostic pentru preeclampsie sunt următoarele:

- TA>140/90 mmHg la cel puțin 2 măsurători la 4 ore distanță;
- TA>160/100 mmHg (se repetă determinarea la câteva minute);
- prezența proteinuriei > 300 mg/24 de ore.

În absența proteinuriei instalarea hipertensiunii asociată cu:

- Trombocite < 100.000/ml;
- Creatinina > 1,1 mg/dl;
- TGO și TGP de cel puțin 2 ori mai mari;
- Edem pulmonar;
- Simptome cerebrale sau oculare (1).

În ceea ce privește clasificarea preeclampsiei manifestările acesteia pot să apară după cum urmează: (4)

- preeclampsie cu debut precoce, ce necesită naștere înainte de 34 de săptămâni;
- preeclampsie cu debut tardiv, după 34 săptămâni.

Fiziopatologia preeclampsiei este multifactorială fiind cunoscută ca boala teoriilor multiple. Se cunoaște faptul ca placenta ocupă un rol esențial în dezvoltarea preeclampsiei Teoriile implicate în acest proces sunt următoarele:

Adresa de corespondență:

Dr. Iordache Oana Mihaela, Spital Clinic „Filantropia“, Bulevardul Ion Mihalache nr. 11, București

E-mail: oana.mihaela.iordache@gmail.com

1. Anomalii de placentatie;
2. Teoria imunologică;
3. Teoria maladaptării materne la modificările cardiovasculare și inflamatorii specifice sarcinii;
4. Teoria genetică.

Există multe studii în ceea ce privește predicția preeclampsiei, însă la acest moment nu există un consens general în acest sens.

Un test care ar prezice preeclampsia ar trebui să fie un test simplu, rapid, noninvaziv și ușor de aplicat. Rezultatele ar trebui să fie sigure, reproductibile cu sensibilitate și specificitate mare. Ar fi necesar ca aceste teste predictive să poată determina aplicarea de protocoale de tratament și profilaxie cât mai rapid în sarcină. Aceste teste ar putea îmbunătăți prognosticul.

O serie de parametri pot fi utilizați în vederea realizării predicției dezvoltării preeclampsiei (5):

1. screening pe baza istoricului matern (abordare clinică);
2. screening pe baza markerilor biofizici materni;
3. screening pe baza markerilor biochimici materni;
4. screening combinat.

**Screeningul bazat pe istoricul matern** necesită din partea clinicianului realizarea unei evaluări a factorilor de risc pentru preeclampsie (Tabelul 1), evaluare care trebuie făcută încă de la începutul sarcinii (5).

**TABELUL 1. Factori de risc pentru preeclampsie**

Factori de risc înalt	Factori de risc moderat
– Sarcina anterioară cu PE, mai ales cu debut precoce și cu rezultate nefavorabile	– Nuliparitate
– Sarcina multiplă	– Obezitate
– Hipertensiune cronică preexistentă sarcinii	– AHC de PE la mamă sau soră
– DZ tip I sau II	– Vârsta peste 35 de ani
– Boli renale	– Caracteristici socio-demografice (rasa afroamericană)
– Boli autoimune (sindrom antifosfolipidic, LES)	

\*după The United States Preventive Services Task Force, modificat

Majoritatea factorilor de risc ai preeclampsiei nu pot fi modificați exceptând obezitatea și câștigul ponderal.

Gravida cu mai mulți factori de risc moderat poate fi considerată având risc înalt. La gravidele cu risc înalt la prima evaluare se stabilește vârsta gestațională, se măsoară valorile tensionale și se fac analizele uzuale (trombocite, creatinina, TGO, TGP, proteinuria pe 24 de ore).

Doze mici de aspirină (60-100 mg/zi) s-au dovedit eficiente în trimestrul 2 și 3 pentru femeile cu

risc înalt. Există dovezi că aspirina ar putea fi utilă și în primul trimestru de sarcină.

### **Screeningul pe baza factorilor biofizici materni**

Monitorizarea tensiunii arteriale este esențială în evaluarea gravidelor cu risc. Standardizarea măsurării tensiunii arteriale este extrem de importantă pentru a exclude erorile. Poziția pacientei, dimensiunea manșetei și poziționarea ei în raport cu cordul matern influențează semnificativ valorile obținute.

Evaluarea tensiunii arteriale trebuie să se realizeze corect și repetat. Gravida trebuie să fie liniștită, în poziție șezândă pe un scaun. Sunt preferate tensiometrele cu mercur recent etalonate.

Se măsoară tensiunea arterială la ambele brațe. Dimensiunea manșetei trebuie să fie adaptată la dimensiunea brațului gravidelor. Se recomandă determinarea tensiunii arteriale de cel puțin 2 ori la interval de 10 minute.

Măsurarea fluxurilor pe arterele uterine s-a dovedit un instrument util în predicția preeclampsiei.

Evaluarea Doppler reprezintă o metodă neinvazivă ce evaluează circulația placentară. Obținerea unor rezultate corecte este dependentă de aderarea la un standard de tehnică ecografică pentru a avea rezultate uniforme.

Evaluarea fluxurilor pe arterele uterine în trimestrul I de sarcină se poate realiza atât pe cale vaginală, cât și pe cale abdominală (7-8).

Tehnica transabdominală implică o secțiune sagitală a uterului cu identificarea canalului cervical. Este de preferat ca vezica urinară a mamei să fie goală. Transductorul este mișcat lateral până la evidențierea plexurilor vasculare paracervicale. Se utilizează Doppler color și se identifică arterele uterine. Măsurătorile se realizează la acest nivel înainte ca arterele uterine să se ramifice în arterele arcuate. Măsurătorile se realizează bilateral.

Tehnica transvaginală implică plasarea sondei ecografice la nivelul fundului de sac vaginal anterior. Similar tehnicii transabdominale, transductorul se mută lateral pentru identificarea plexurilor paracervicale și pașii următori sunt similari cu cei din tehnica transabdominală.

Evaluarea arterelor în trimestrul II de sarcină se realizează atât transabdominal, cât și transvaginal. Evaluarea transabdominală implică poziționarea sondei în cadranul inferior lateral abdominal înclinată medial. Dopplerul color va identifica arterele uterine și se plasează transductorul sub bifurcația arterelor uterine. Se repetă procesul contralateral. Cu creșterea vârstei gestaționale apare dextrorotație uterină ce trebuie luată în calcul la evaluarea celor 2 artere uterine.

Pentru tehnica transvaginală este necesar ca gravida să aibă vezica urinară goală și pacienta este situată în decubit dorsal. Transductorul se plasează în fundul de sac vaginal lateral cu identificarea arterei uterine la nivelul orificiului cervical intern (9-10-11).

Prin această tehnică se obțin informații utile în predicția preeclampsiei: prezența notch-ului diastolic (uni sau bilateral) și RI crescut la nivelul arterelor uterine. S-a demonstrat că PI exprimat în MoM este semnificativ crescut între 11-13 săptămâni la femeile ce vor dezvolta preeclampsie (12).

### **Screeningul pe baza markerilor biochimici**

Disfuncția endotelială sistemică stă la baza fiziopatologiei preeclampsiei (13-15).

Leziunile endoteliale și creșterea permeabilității capilare – determină scăderi ale VEGF, PLGF și creșteri ale SENG, SFLT1. S-a demonstrat că scăderile VEGF și PLGF apar în sângele matern cu săptămâni sau chiar luni înainte de instalarea preeclampsiei (16-17).

PAPP-A este o metaloproteinază derivată din sincițiotrofoblast care se măsoară de rutină între 11-13 săptămâni pentru screening anomaliilor cromozomiale. În preeclampsie împreună cu PLGF valorile scăzute pot fi predictive pentru apariția preeclampsiei (18-19).

Recent a fost dezvoltat un algoritm de screening pentru predicția precoce a preeclampsiei (în trimestrul I de sarcină 11-13 săptămâni) ce utilizează teorema lui Bayes. Se utilizează date demografice ma-

terne și istoricul medical cu rezultatele măsurărilor unor parametri biofizici și biochimici: indicele de pulsilitate al arterelor uterine, presiunea arterială medie, nivelurile serice de PLGF și PAPP-A exprimate ca MoMs (multiplii de mediană).

Modele de risc predictiv care combină mai mulți factori au valoare predictivă pozitivă scăzută și determină frecvent terapie nenecesară (20-21).

S-au dovedit ineficiente în predicția preeclampsiei testele biofizice provocate (teste de provocare cu angiotensina<sup>2</sup>, rollover test, determinările serice de acid uric, screening pentru trombofilii ereditare, SAFL) (23-24).

## **CONCLUZII**

Preeclampsia este o patologie severă cu morbiditate maternă și fetală crescută.

Este necesar un screening precoce al gravidelor pentru a le încadra în grupe de risc.

Evaluarea riscului implică istoricul matern, factori biofizici, factori biochimici ce pot realiza o predicție precoce a apariției preeclampsiei.

Evitarea obezității și a câștigului ponderal excesiv în sarcină sunt singurele măsuri preventive dependente de gravidă.

Se tentează crearea de algoritmi ce utilizează elementele mai sus menționate pentru a prezice riscul de dezvoltare a preeclampsiei încă din primul trimestru de sarcină (26).

Dozele mici de aspirină inițiate precoce în sarcină pot diminua riscul de preeclampsie (27).

## **BIBLIOGRAFIE**

- World Health Organization Make every mother and child count, World Health Report 2015, World Health Organization Geneva
- Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia-Seminars în Perinatology, vol
- American College of Obstetrics and Gynaecologist, Task Force for Hypertension în Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122
- Von Dadelszen P., Magee L.A., Roberts – Subclasification of preeclampsia – Hypertension în pregnancy, 2003
- Angeli F., Angeli E., Reboldi G., Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens* 2011; 29:2320.
- Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined în early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1.
- Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43:500.
- C.K.H.YU.O, Khouri, N. Onwudiwe, Y. Spiliopoulos and K.H. Nicolaides Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler and Gynaecology, vol. 31, nr. 3pp310-313, 2008
- Farina A. Biophysical markers for abnormal placentation: first and/or second trimester. *Prenat Diagn* 2014; 34:628.
- Kleinrouweler C.E., Bossuyt P.M., Thilaganathan B., et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics în identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:257.
- Chien P.F., Arnott N., Gordon A., et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry în the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? *An overview*. *BJOG* 2000; 107:196.
- Papageorghiou A.T., Yu C.K., Nicolaides K.H. The role of uterine artery Doppler în predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:383.
- Poon L.C., Nicolaides K.H. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34:618.
- Goetzinger K.R., Odibo A.O. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers în the second trimester. *Prenat Diagn* 2014; 34:635.
- Levine R.J., Lam C., Qian C., et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors în preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992
- Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia în high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:244.e1.

17. **Robinson C.J., Johnson D.D.** Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:174.e1.
18. **Kleinrouweler C.E., Wiegerinck M.M., Ris-Stalpers C., et al.** Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:778.
19. **Cnossen J.S., ter Riet G., Mol B.W., et al.** Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:758.
20. **Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M.** World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1367.
21. **Briceño-Pérez C., Briceño-Sanabria L., Vigil-De Gracia P.** Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28:138.
22. **Meads C.A., Cnossen J.S., Meher S., et al.** Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2008; 12:iii.
23. **Cnossen J.S., de Ruyter-Hanhijärvi H., van der Post J.A., et al.** Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:519.
24. **Thangaratinam S., Ismail K.M., Sharp S., et al.** Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113:369.
25. **Direkvand-Moghadam A., Khosravi A., Sayehmiri K.** Predictive factors for preeclampsia in pregnant women: a receiver operation character approach. *Arch Med Sci.* 2013 Aug 30; 9(4): 684–689.
26. **Ahmed A., Ramma W.** Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? *Br J Pharmacol.* 2015 Mar; 172(6): 1574–1586. doi: 10.1111/bph.12977
27. **LeFevre M.L., U.S.** Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161:819.