

РАЗТВОРИМА ТИРОЗИН КИНАЗА (sFlt-1) И ПЛАЦЕНТАРЕН РАСТЕЖЕН ФАКТОР (PIGF) ЗА ДИАГНОЗА И ПРОГНОЗА НА ПРЕЕКЛАМПСИЯ: КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Милена Божилова, Недялко Калъчев, Анна Цончева
МДЛ „Цибалаб“ София



Преeklampсията (ПЕ) е тежко усложнение на бременността. Определя се като новопоявила се хипертония (>140/90) и протеинурия (>0.3 g/24ч.) след 20-та гестационна седмица. Развива се при 3-5% от всички бременности, причина е за 1 от всеки 7 преждевременни раждания, както и за над 4 от всеки 10 майчини смъртни случая. Тестовите, с които се поставя диагнозата ПЕ – измерване на кръвното налягане и белтъка в урината, са слаби предиктори за възникването на това усложнение, нямат чувствителност и специфичност за оценка тежестта на заболяването или предсказване на хода му. Нещо повече в някои случаи, когато клиниката е неясна, могат да не са достатъчни дори за поставяне на диагнозата.



Цел и задачи: Представяне на два клинични случая, демонстриращи ползата от внедряване на sFlt-1 и PIGF за диагноза и краткосрочно прогнозиране на ПЕ.

Материал и методи: Анализът на sFlt-1 и PIGF е извършен с ECLIA на Cobas 6000/Roche.

КННД, възраст: 36 години;
1-ва, едноплодна бременност;
Фамилна анамнеза: няма данни за ПЕ;
Отрича предшестващи бременността заболявания – хипертония, бъбречни, диабет;

Клинични данни, съобщени от пациентката: от известно време главоболие; Отоци няма; RR 100-120/60-85; Белтък в урината (-); Хипофункция на щитовидната жлеза (Тиреоидит на Хашимото) на заместително лечение с L-Thyroxin 50 µg/дн.; УЗД – интраутеринна ретардация на плода (в 21г.с. изоставане с 2 седмици)

23+3 г.с. към момента на изследването (09.05.2016)

sFlt-1: 12207; 12634 pg/ml; ↑ (реф.ст. 24-28 г.с.: 630-3890)

PIGF: 12,15; 11,70 pg/ml; ↓ (реф.ст. 24-28 г.с.:130-1108)

sFlt-1/PIGF: 1004,69; 1079,83; ↑

В рамките на 10 дни повишаване на RR 150/110, поява на белтък в урината (+). Пациентката е хоспитализирана, по спешност SC в 25-та г.с. Бременността завършва със загуба на плода.

Диагноза ПЕ.

ДЖМ, възраст: 30 години;
2-ра, едноплодна бременност; По време на първата бременност (на 25г.) в средата на бм. ПЕ прогресираща до HELLP с-м, родоразрешена в 33 г.с.;
Фамилна анамнеза: няма данни за ПЕ;
Отрича предшестващи бременността заболявания – хипертония, бъбречни, диабет;

Клинични данни, съобщени от пациентката: първото изследване на sFlt-1/PIGF е проведено през 20 г.с. в Болница Надежда без да има оплаквания – резултат около 100 (не знае точно); Отоци няма; От около 2 седмици RR 140-150/100; Белтък в урината (?);

24+4 г.с. към момента на първото изследването (27.04.2016)

sFlt-1: 8580 pg/ml; ↑ (реф.ст. 24-28 г.с.: 630-3890)

PIGF: 21,16 pg/ml; ↓ (реф.ст. 24-28 г.с.:130-1108)

sFlt-1/PIGF: 405,48; ↑

26+4 г.с. към момента на второто изследването (11.05.2016)

sFlt-1: 12959 pg/ml; ↑ (реф.ст. 24-28 г.с.: 630-3890)

PIGF: 21,73 pg/ml; ↓ (реф.ст. 24-28 г.с.:130-1108)

sFlt-1/PIGF: 596,36; ↑

В седмицата след 2-рото тестване покачване на RR 180/120, поява на белтък в урината ++/+++. Пациентката е хоспитализирана, по спешност SC в 29-та г.с. Живородено дете.

Диагноза ПЕ.

Preeclampsia sFlt-1/PIGF ratio Short-term prediction and diagnosis of preeclampsia



Early-onset preeclampsia gestational weeks 20 – 33 + 6 days

sFlt-1/PIGF ≥ 85	Diagnosis	99.5% specificity the woman has preeclampsia Sensitivity: 88.0%
sFlt-1/PIGF < 85 ≥ 38	Prediction rule-in within next 4 weeks	38.6% PPV the woman is at high risk to develop preeclampsia within the next 4 weeks
sFlt-1/PIGF < 38	Prediction rule-out for the next 1 week	99.1% NPV the woman will not develop preeclampsia for the next 1 week

Late-onset preeclampsia gestational week 34 to end of pregnancy

sFlt-1/PIGF ≥ 110	Diagnosis	95.5% specificity the woman has preeclampsia Sensitivity: 58.2%
sFlt-1/PIGF < 110 ≥ 38	Prediction rule-in within next 4 weeks	38.6% PPV the woman is at high risk to develop preeclampsia within the next 4 weeks
sFlt-1/PIGF < 38	Prediction rule-out for the next 1 week	99.1% NPV the woman will not develop preeclampsia for the next 1 week

Резултати и обсъждане: В представените клинични случаи, ПЕ-та е с ранно начало 23-24 г.с. и дискретни симптоми. При КННД главоболието е единствен симптом. При ДЖМ първото изследване в 20-та г.с. е направено по повод анамнеза за HELLP синдром при предходната бременност. По това време пациентката няма никакви оплаквания, а стойностите на sFlt-1/PIGF са >85, т.е. диагностични за ПЕ. Две седмици по-късно се регистрират повишени стойности на RR. Изследването на sFlt-1/PIGF в динамика показва покачване. Показателите sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF и в двата случая бяха със стойности категорично потвърждаващи диагнозата преeklampсия. Два пъти по-високите стойности на sFlt-1/PIGF при едната жена бяха свързани с по-неблагоприятен изход: по-ранно родоразрешение и загуба на плода.

Изводи: Изследването на sFlt-1, PIGF и съотношението sFlt-1/PIGF:

- потвърждава диагнозата преeklampсия със специфичност 99.5% и чувствителност 88.0% (лит.данни). Особено ценно е в случаи на предшестващи заболявания - хипертония, бъбречни, автоимунни и други, които правят клиничната картина неясна.
- може да се използва за краткосрочно, в рамките на 4 седмици прогнозиране риска от развитие на ПЕ.
- може правилно и бързо да идентифицира пациентките, нуждаещи се от хоспитализация от тези, които могат да бъдат спокойно пуснати у дома. sFlt-1/PIGF<38 изключва развитието на ПЕ за период от 1 седмица с 99.1% NPV.
- Високото съотношение на sFlt-1/PIGF при ПЕ може да се асоциира с повишен риск от спешно родоразрешение и неблагоприятен изход.

References:

H. Zeisler, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13-22
Roche. Women's Health Newsletter No. 01/2016 Preeclampsia updates: PROGNOSIS study and literature review;
Hund, M. et al. PROGNOSIS Study: Prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia study using the angiogenic biomarkers sFlt-1/PIGF. Roche, 2013.
Klein E, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF Ratio on Clinical Decision-Making in Women with Suspected Preeclampsia. PLoS One. 2016 May 31;