

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

BIOKEMIJSKE METODE PROBIRA ZA PREEKLAMPSIJU

Josip Delmiš

Pregledni članak

Ključne riječi: preeklampsija, HELLP sindrom, IUGR, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF, Triage PIGF, BRAHMS sFlt-1 Kryptor / BRAHMS PIGF plus Kryptor PE

SAŽETAK. Određivanje placentnog čimbenika rasta (PIGF) i topljivog receptora sFlt-1 omogućuju sami ili zajedno dijagnozu preeklampsije prije pojave kliničkih simptoma, hipertenzije i proteinurije. Članak je usredotočen na rezultate dobivene u istraživanjima o utjecaju angiogenih i antiangiogenih čimbenika na razvoj preeklampsije. Dostupni rezultati pokazuju da se angiogeni i antiangiogeni čimbenici, posebice, sFlt-1 i PIGF-a, mogu smatrati biomarkerima s najboljim dijagnostičkim učinkom. Visok omjer topljivog receptora Flt-1 i placentnog čimbenika rasta (PIGF) je dobar predskazatelj preeklampsije.

Asimptomatski stadij preeklampsije karakterizira smanjenu invaziju trofoblasta u deciduu u prvom tromjesečju i u miometriju u drugom tromjesečju trudnoće. Smanjena invazija trofoblasta u spiralne arterije onemogućava fiziološku pretvorbu spiralnih arterija i normalan razvoj posteljice. U drugoj fazi razvoja preeklampsije, placentni čimbenici angiogeneze i antiangiogeneze ulaze u majčinu cirkulaciju iz hipoksične posteljice i uzrokuju endotelnu disfunkciju koja dovodi do glavnih kliničkih simptoma preeklampsije (1). Preeklampsija ima rani početak ako nastupi prije 34. tjedna trudnoće ili kasni početak, nakon 34. tjedna trudnoće. Kod ranog početka preeklampsije posteljica je mala i ima značajno veći broj krvožilnih lezija u usporedbi s onima s kasnim nastankom preeklampsije, koje imaju povećanu veličinu posteljice i odsutnost vaskularne insuficijencije (2). U hipoksiji, trofoblast stvara ogromnu količinu topljivog receptora sFlt-1 koji ulazi u majčinu cirkulaciju i nekoliko desetaka puta je viši od razine PIGF-a. PIGF ima stabilizirajući utjecaj na endotelnu funkciju. Pozitivno djeluje na placentnu funkciju, ali kako se s topljivim receptorom sFlt-1 oštećenja trofoblastičnih struktura povećavaju, koncentracija PIGF-a se postupno smanjuje. Prema istraživanjima brojnih autora, preeklampsija nastaje zbog neravnoteže angiogenih i antiangiogenih čimbenika (3–10). Dokazano je, da je topljivi receptor sFlt-1 povišen u trudnica s preeklampsijom (11). Topljivi Flt-1 se veže na čimbenike rasta endotela (VEGF) i placentni čimbenik rasta (PIGF) i na taj način smanjuje razinu tih čimbenika i uzrokuje nastanak endotelne disfunkcije posteljice odnosno preeklampsije (4). Promjena koncentracije sFlt-1 i PIGF-a prethode pojavi kliničkih simptoma i biokemijskih parametara preeklampsijskog oštećenja organa za otprilike 5 do 6 tjedana. Preeklampsija se češće javlja u trudnica s povišenim rizikom. Na *tablicama 1 i 2* prikazane su trudnice s visokim i umjerenim rizikom za preeklampsiju.

Dostupni rezultati pokazuju da se angiogeni i antiangiogeni čimbenici, posebice omjer između sFlt-1 i

PIGF-a, mogu smatrati biomarkerima s najboljim dijagnostičkim učinkom (12).

Danas se koriste sljedeći biokemijski testovi u predviđanju preeklampsije:

- Triage PIGF test (<https://www.quidel.com/sites/default/files/5BEBE4BC0C6100466B.pdf>)
- DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test ([https://prenatal-testing.perkinelmer.com/products/delfia_xpress_random_access_platform/delfia_xpress_plgf_1-2-3_\(pre-eclampsia\)](https://prenatal-testing.perkinelmer.com/products/delfia_xpress_random_access_platform/delfia_xpress_plgf_1-2-3_(pre-eclampsia)))
- BRAHMS sFlt-1 Kryptor / PIGF plus Kryptor PE (<https://www.brahms.de/products/prenatal-screening/products-assays/sflt-1.html>)
- Elecsys imuno test sFlt-1 / PIGF omjer (<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-sflt-1-plgf-preeclampsia.html>)

Triage PIGF test

Triage PIGF test se koristi između 20 i 34⁺⁶ tjedana trudnoće za predviđanje preeklampsije.

Na *tablici 3* prikazane su granične vrijednosti PIGF-a koje ukazuju na povećan rizik za nastanak preeklampsije. U normalnoj zdravoj trudnoći koncentracija PIGF-a ≥ 100 pg / mL odgovara specifičnosti od 0,945 (95% CI 0,928 do 0,959).

Triage PIGF test se može koristiti i u prvom tromjesečju trudnoće za predviđanje preeklampsije u kombinaciji s anamnestičkim podatcima trudnice, mjerenjem krvnog tlaka, doplerom uterinih arterija i koncentracijom PAPP-A. Snižena koncentracija PIGF-a u prvom tromjesečju trudnoće predviđa nastanak preeklampsije. U algoritmu za procjenu rizika nastanka preeklampsije Poon LCY i sur. (15) preporučuju koristiti anamnestičke podatke, srednji arterijski tlak mjeren dva puta na obje ruke, dopler uterinih arterija i koncentraciju PAPP-A i PIGF-a. Ovakav model predviđanja rane preeklampsije prema mišljenju autora ima visok stupanj točnosti. Predviđanje rane preeklampsije je korisno, bu-

Tablica 1. Trudnice s visokim rizikom za razvoj preeklampsije

- Hipertenzivna bolest tijekom prethodne trudnoće
- Kronična bolest bubrega
- Autoimune bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa
- Stečena trombofilija (antifosfolipidni sindrom) i nasljedna trombofilija (mutacija gena za protrombin, mutacija gena za faktor-V, deficit AT, PC i PS)
- Dijabetes tipa-1 i 2
- Gestacijski dijabetes
- Kronična hipertenzija

Tablica 2. Trudnice s umjerenim rizikom za razvoj preeklampsije:

- Prva trudnoća
- Dob trudnoće >40 godina
- Interval između dvije trudnoće >10 godina
- Indeks tjelesne mase >35 kg/m² kod prvog antenatalnog pregleda
- Obiteljska anamneza preeklampsije
- Blizanačka trudnoća

Tablica 3. Preporučene granične vrijednosti za Triage PIGF test

Vrijednosti	Podjela	Tumačenje
PIGF <12 pg/mL	test pozitivan vrlo nenormalan	test ukazuje na tešku disfunkciju posteljice i povećan rizik za prijevremeni porodaj
PIGF >12 pg/mL ali < 100 pg/mL	test pozitivan nenormalan	test ukazuje na disfunkciju posteljice i povećan rizik za prijevremeni porodaj
PIGF > 100 pg/mL	test pozitivan normalan	test ukazuje da ne postoji disfunkcija posteljice i početak porođaja sljedećih 14 dana.

Tablica 4. Granične vrijednosti Elecsys sFlt-1 / PIGF testa

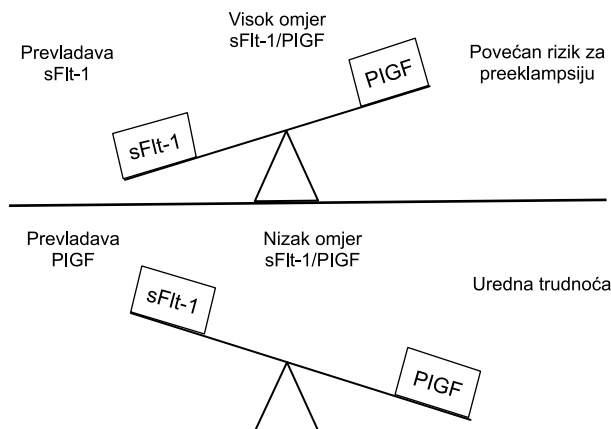
			Omjer sFlt-1/PIGF
Pomoć u dijagnozi preeklampsije	20 ⁺ do 33 ⁺ tjedana	Granična vrijednost	33
		Granična vrijednost	85
	34 ⁺ do porođaja	Granična vrijednost	33
		Granična vrijednost	<110
Kratkoročno predviđanje preeklampsije (24 ⁺ do 36 ⁺ tjedana)	Isključen nastanak preeklampsije*	<38	
	Moguć nastanak preeklampsije**	>38	

* isključen nastanak preeklampsije u sljedeći tjedan dana

** Moguć nastanak preeklampsije u sljedeća četiri tjedna.

dući je liječenje visoko rizične skupine trudnica s aspirinom u dnevnoj dozi od 100 mg učinkovito u prevenciji bolesti (15). Uporaba PIGF testa rezultira brзом i preciznom dijagnozom preeklampsije i boljom procjenom rizika. Negativan test smanjuje broj hospitalizacija trudnica s povišenim rizikom za preeklampsiju.

DELIA Xpress PIGF 1-2-3 test (Perkin Elmer) je test za kvantitativno određivanje PIGF-a u serumu. Test je namijenjen kao pomoć u dijagnozi preeklampsije tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće, a koristi se zajedno s kliničkom procjenom. Razina PIGF-a niža od



Slika 1. Disbalans između angiogenog i antiangiogenog čimbenika

Tablica 5. Probir za preeklampsiju

Tjedni trudnoće	1. tromjesečje 1–12 tjedana	2. tromjesečje 13–27 tjedana	3. tromjesečje 28 tjedana – porođaja
Testiranje za preeklampsiju	11–14 tjedana	20 tjedana do porođaja	
Koristi se	PIGF Procjena za rani nastanak preeklampsije	Omjer sFlt-1/PIGF Procjena za rani i kasni nastanak preeklampsije	

184 pg / mL ukazuje na povišenu vjerojatnost razvoja preeklampsije.

BRAHMS sFlt-1 Kryptor / BRAHMS PIGF plus Kryptor PE omjer (Thermo Scientific). Test služi za kvantitativno određivanje sFlt-1 i PIGF u uzorcima seruma. Omjer BRAHMS sFlt-1 Kryptor / BRAHMS PIGF plus KRYPTOR PE namijenjen je za uporabu s kliničkim podacima u predviđanju preeklampsije. Referentni rasponi za svako ispitivanje i omjer sFlt-1 / PIGF navedeni su u uputama tvrtke, a tvrtka preporučuje da pojedinačni laboratoriji trebaju uspostaviti vlastite referentne omjere prije uporabe.

Test Elecsys sFlt-1 / PIGF

S testom Elecsys sFlt-1 / PIGF (Roche) se mjeri relativna količina PIGF-a i sFlt-1 u uzorcima seruma trudnica s povišenim rizikom za preeklampsiju. Omjer sFlt-1 i PIGF-a se koristi za predviđanje preeklampsije, eklampsije, IUGR-a i HELLP sindroma, a koristi se i u kombinaciji s kliničkim nalazom i drugim dijagnostičkim testovima počevši od 20. tjedna trudnoće pa sve do trenutka porođaja. Granične vrijednosti omjera koje preporučuje tvrtka prikazane su u tablici 4.

Dostupni rezultati pokazuju da se angiogeni i antiangiogeni čimbenici, posebice omjer sFlt-1/ PIGF-a, mogu smatrati biomarkerima s najboljim dijagnostičkim učinkom. Visok omjer topljivog receptora Flt-1 i placentnog čimbenika rasta PIGF-a je dobar predskazatelj preeklampsije (12,13,14).

Slika 1 prikazuje disbalans između sFlt-1 i PIGF. Prevaga topljivog receptora Flt-1 predskazuje nastanak

preeklampsije, a prevaga placentnog čimbenika rasta (PIGF) ukazuje na urednu trudnoću.

Određivanje koncentracije PIGF-a između 11 do 14 tjedana koristi se za procjenu ranog nastanka preeklampsije, a od 20. tjedna trudnoće do porođaja koristi se omjer između sFlt-1 i PIGF-a.

McCarthy FP i sur. (17) su usporedili rezultate za predikciju preeklampsije između tri različita testa DELFIA Xpress PIGF 1–2–3, Triage PIGF testa i Elecsys sFlt-1 / PIGF i nisu našli značajne razlike u osjetljivosti, pozitivnim i negativnim prediktivnim vrijednostima. Rezultati ispitivanja su bili slični između testa DELFIA Xpress PIGF 1,2,3, Triage PIGF testa i Elecsys sFlt-1 / PIGF-a.

Zaključak

Disbalans angiogenih faktora sFlt-1 i PIGF je najvažniji patogenetski čimbenik razvoja preeklampsije. Abnormalno visoka koncentracija sFlt-1 i niske koncentracija PIGF prethode razvoju kliničke preeklampsije čak nekoliko tjedana prije pojave kliničkih simptoma. Omjer antiangiogenih i angiogenih čimbenika sFlt-1 i PIGF-a predstavlja iznimno vrijedan biokemijski pokazatelj za pomoć pri dijagnozi i praćenju preeklampsije.

Literatura

1. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *Journal of Pregnancy*. 2018;2018:1–23.

2. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(1):66–e1.

3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sabai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350:672–683.

4. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Liberman TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Excess placental soluble FMS-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649–658.

5. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Bricchant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Gabrol D, Frankenne F, Foidart JM: Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5555–5563.

6. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y: Elevated serum

soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 88:2348–2351.

7. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, Mc-Master 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 188:177–182.

8. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ: Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99:2152–2164.

9. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ: Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1539–1544.

10. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA: First trimester placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:770–775.

11. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ: Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol*. 2002;160(4):1405–1423.

12. Montagnana M, Danese E, Lippi G, Fava C. Blood laboratory testing for early prediction of preeclampsia: chasing the finish line or at the starting blocks? *Ann Med*. 2017;49(3):240–253.

13. Blajić J. Čimbenici angiogeneze placente u zdravih i dijabetičnih trudnica. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu; 2007:42–52.

14. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1807–18.

15. Poon LCY, Kametas NA, Ranjit Akolekar NM, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy Hypertension. 2009;53:812–818.

16. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:255–259.

17. McCarthy FP, Gill C, Seed PT, Bramham K, Chappell LC, Shennan AH. Comparison of three commercially available placental growth factor-based tests in women with suspected preterm pre-eclampsia: the COMPARE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1): 62–67.

Adresa autora: Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb; *e-pošta:* josip.djelmis@zg.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynecology,
University Hospital Center Zagreb, School of Medicine University of Zagreb

BIOCHEMICAL SCREENING METHODS FOR PREECLAMPSIA

Josip Delmiš

Review paper

Key words: preeclampsia, HELLP syndrome, IUGR, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, Triage PIGF, BRAHMS sFlt-1 Kryptor / BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio

SUMMARY. Determination of placental growth factor (PIGF) or/ and soluble receptor sFlt-1 allows the diagnosis of preeclampsia before the onset of clinical symptoms, hypertension, and proteinuria. The article focuses on the results obtained in studies of angiogenic and antiangiogenic factors and how they may influence the development of preeclampsia. Available results indicate that angiogenic and antiangiogenic factors, in particular the sFlt-1 ratio (VEGFR-1): PIGF, can be considered as biomarkers with the best diagnostic effect.