Thermo Scientific
Early Prenatal Care

Screening Pre-eclampsia

nel 1° trimestre di gravidanza

Lo Screening precoce per la pre-eclampsia permette l'attento monitoraggio della paziente

- Screening tramite Fattore di Crescita Placentare (PlGF): alta sensibilità e intervento precoce
- Dosaggio PlGF ad alta sensibilità con il kit Thermo Scientific B·R·A·H·M·S PlGF KRYPTOR

Thermo SCIENTIFIC

Screening precoce-intervento precoce

Lo screening della Pre-eclampsia nel 1° trimestre per ottimizzare l'intervento sulla paziente

La determinazione sierica della PlGF in combinazione con altri fattori permette il rilevamento precoce della pre-eclampsia

La pre-eclampsia è una delle principali cause di morbilità e mortalità materna. La precoce identificazione di donne ad alto rischio di pre-eclampsia permette un monitoraggio materno e fetale più attento che riduce esiti sfavorevoli, sia per la madre che per il bimbo. Lo screening al primo trimestre, con il Fattore di Crescita Placentare (PlGF), permette di identificare in anticipo donne a rischio di pre-eclampsia precoce, prima che appaiano i sintomi.

Con il nuovo saggio altamente sensibile Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ PlGF KRYPTOR™, livelli sierici di PlGF materna possono essere già identificati alla 11ª-13ª settimana di gestazione.

	Screening precoce di pre-eclampsia						Aspirina a basso dosaggio < 16 settimane			
Settimana di gestazione	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

L'insorgenza precoce di pre-eclampsia causa gravi complicazioni

La pre-eclampsia è definita come nuova insorgenza di ipertensione (pressione sistolica ≥ 140 mmHg o pressione diastolica ≥ 90 mmHg in due occasioni) e proteinuria (≥300 mg/giorno) dopo 20 settimane di gestazione[1]. Il grado delle complicazioni materna e fetale è inversamente correlato all'età gestazionale in cui insorge.

Quindi la pre-eclampsia può essere classificata[2]:

- Ad insorgenza precoce, a 20-34 settimane (pre-eclampsia grave)
- Ad insorgenza intermedia, a 34-37 settimane (pre-eclampsia media)
- Ad insorgenza tardiva dopo 37 settimane (pre-eclampsia moderata)

L'aspirina a basso dosaggio può ridurre il rischio di pre-eclampsia

Una recente meta-analisi ha dimostrato che l'assunzione di aspirina a basso dosaggio (<150 mg/die), iniziata prima della 16ª settimana di gestazione porta ad una riduzione significativa della pre-eclampsia e del ritardo di crescita intrauterina (IUGR), rispetto ai controlli. Lo stesso non accade se l'assunzione avviene dopo la 16ª settimana[4,5].

La letteratura suggerisce che l'utilizzo di aspirina a basso dosaggio durante la gravidanza è sicura rispetto ad anomalie congenite, emostasi e stato fisiologico cardiovascolare della madre, del neonato e del feto.[6]

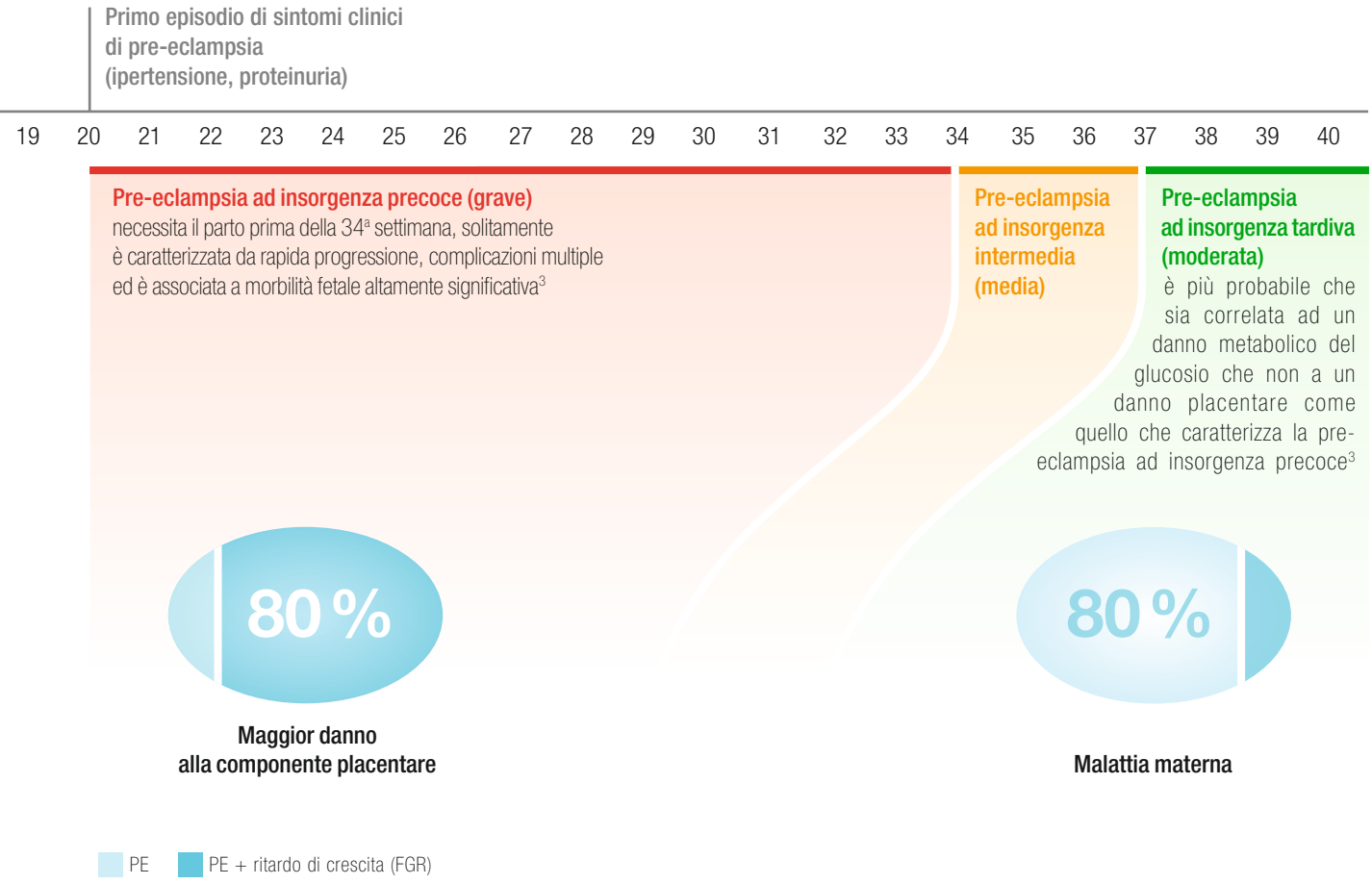


Figura 1 I primi sintomi clinici della pre-eclampsia vengono osservati oltre la 20ª settimana di gestazione. L'età gestazionale all'esordio correla con l'insorgenza di conseguenze materne e fetali[2]

Pre-eclampsia: una tra le cause principali di morbilità e mortalità materna

Complicazioni gravi per la madre

La pre-eclampsia, con una incidenza del 2-8%, è un disordine frequente in gravidanza[7], che colpisce più di 4,1 milioni di donne all'anno, nel mondo[8].
La variante grave di pre-eclampsia, sindrome HELLP (Emolisi, Enzimi epatici elevati, Basse Piastrine), si manifesta nel 20% di donne affette da PE e vi è un ulteriore coinvolgimento del fegato e del sistema di coagulazione che portano a sintomi quali dolore addominale, emorragia, improvviso distacco di placenta, infarto e necrosi epatica, sanguinamento intra addominale ed edema.
L'eclampsia è lo stadio finale ed il più pericoloso della malattia, associato ad attacchi convulsivi e coma così come danno cerebrale, edema cerebrale e colpo apoplettico.[9]

La sindrome HELLP e l'eclampsia sono la causa di oltre 50.000 morti materne all'anno.[7]

Complicazioni gravi per il feto

A causa di un apporto insufficiente di ossigeno e nutrienti, la pre-eclampsia provoca anche gravi complicazioni per il feto come la prematurità, ritardo di crescita, displasia broncopolmonare e a volte la morte.[9]
Circa il 15-20% di parti pretermine sono dovuti alla pre-eclampsia.[9]

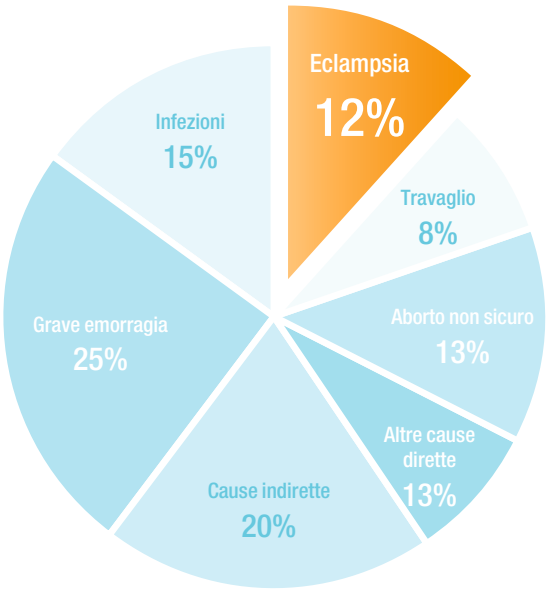


Figura 2 Cause di morte materna nel mondo (il totale supera il 100% per arrotondamento)[8]

Complicanze a lungo termine per le donne

La pre-eclampsia è responsabile di complicazioni a lungo termine dopo il parto. Ampi studi epidemiologici retrospettivi hanno dimostrato che donne che hanno sofferto di pre-eclampsia hanno un rischio da 3 a 4 volte maggiore di avere nella vita complicazioni cardiovascolari rispetto a donne che non hanno sofferto di pre-eclampsia. Il rischio aumenta ancora di più (4-8 volte maggiore) se l'insorgenza della pre-eclampsia è avvenuta prima della 34ª settimana di gestazione o se la pre-eclampsia è stata accompagnata da un parto prematuro.[9]

Il rischio di morte per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari è il 50% maggiore in donne con storia pregressa di pre-eclampsia.[9]

Il meccanismo responsabile del rischio elevato non è stato ancora ben chiarito, ma è stato dimostrato che la disfunzione endoteliale persiste per molti anni nelle donne che hanno avuto un precedente episodio di pre-eclampsia.[9]

Fattori di rischio

I fattori di rischio per pre-eclampsia sono vari e specifici ed includono[9]

- Storia familiare paterna e materna
- Precedente gravidanza affetta da pre-eclampsia
- Gravidanza multipla (trigemellare> gemellare)
- Età materna (>40 anni)
- Indice di Massa Corporea (BMI>30)
- Ipertensione preesistente, Diabete Mellito o malattia renale
- Infiammazione sistemica
- Origine etnica

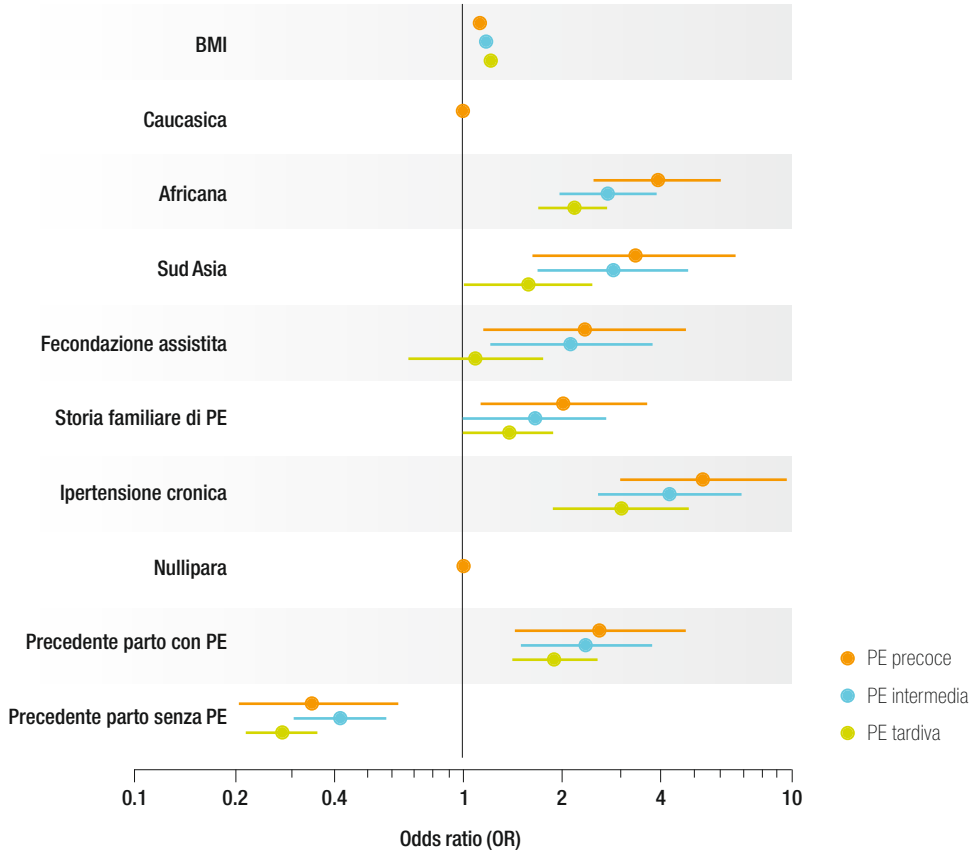


Figura 3 Rapporto di probabilità (Odd Ratios) e intervallo di confidenza (CI) 95% dei fattori di rischio per sviluppo di pre-eclampsia (PE)[10]

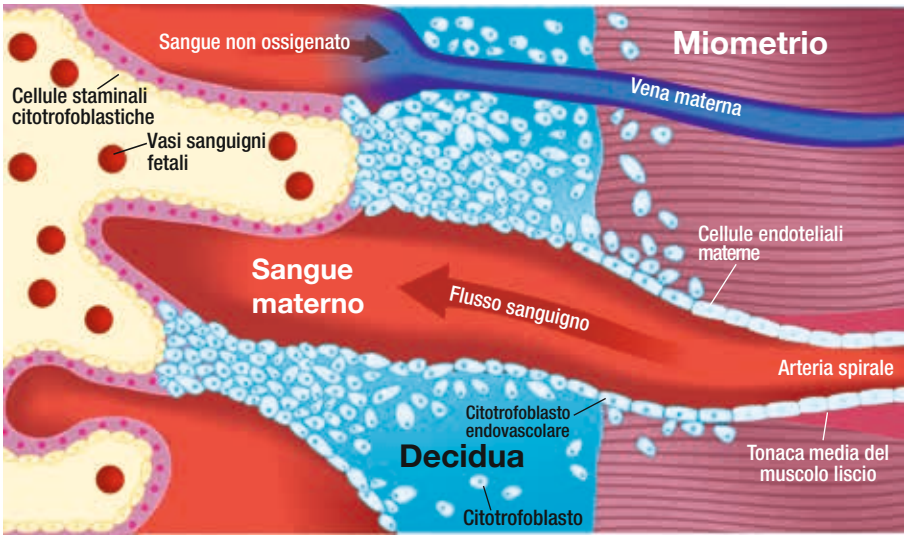
Sbilanciamento di proteine pro-angiogeniche ed anti-angiogeniche

Un fattore chiave per lo sviluppo di pre-eclampsia

Gravidanza normale

La placenta ed il feto in sviluppo ricevono nutrienti ed ossigeno materno in quantità sufficiente.[11]

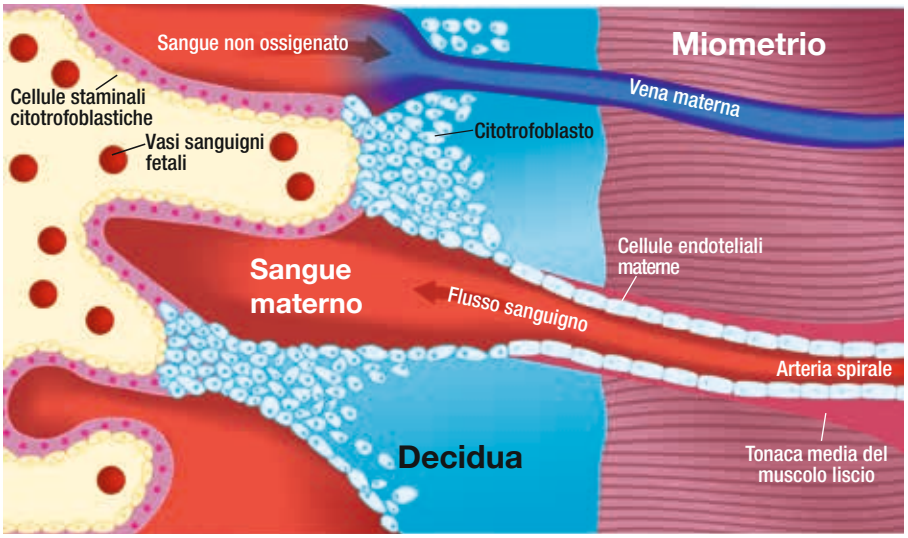
- Le cellule del trofoblasto fetale invadono le cellule dell'utero materno (nello strato di muscolatura liscia e nell'endotelio)
- Le arterie spirali materne vengono rimodellate in larghi vasi ad alta capacità e bassa resistenza



Gravidanza con pre-eclampsia

La circolazione tra placenta ed utero è inadeguata.[11]

- L'invasione del trofoblasto è incompleta, le cellule si trovano solo negli strati più superficiali della decidua
- Le arterie spirali materne non vengono invase/rimodellate ed hanno diminuita capacità e aumentata resistenza



La concentrazione sierica materna di PlGF nella pre-eclampsia è diminuita

La pre-eclampsia è una malattia che comincia nella placenta e termina nell'endotelio materno.[9] La causa della pre-eclampsia non è ancora ben chiara, ma la placenta è stata indicata come organo centrale di patogenesi.[9] L'inadeguato apporto sanguigno spiega le conseguenze per il feto nella pre-eclampsia.

Studi recenti suggeriscono che uno sbilanciamento tra fattori pro ed anti-angiogenici è responsabile delle molte complicazioni materne nella pre-eclampsia. Fattori anti-angiogenici come sFlt-1 (Tirosin Kinasi FMS-simile solubile) ed sEng (Endoglina solubile) vengono rilasciati da una placenta anormale nel sangue dove antagonizzano gli effetti di fattori pro angiogenici come VEGF(Fattore di Crescita Endoteliale Vascolare) e PlGF (Fattore di Crescita Placentare).[9]

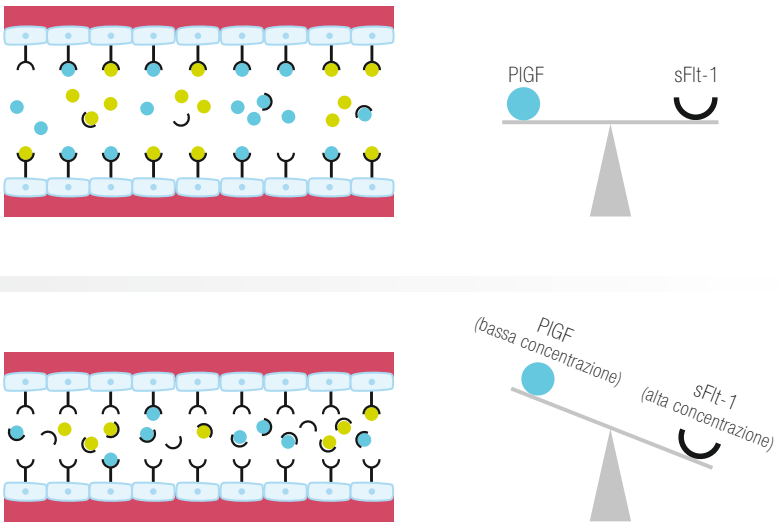


Figura 4 Nella pre-eclampsia, sFlt-1 viene rilasciato da una placenta anormale e le concentrazioni incrementano mentre la concentrazione di PlGF libera decrementa.
Questo sbilanciamento di fattori circolanti si ritiene responsabile per l'aumento di infiammazione vascolare materna, che alla fine porta a una disfunzione endoteliale e quindi ai segni clinici della pre-eclampsia.[12]

Il dosaggio PlGF nel 1° Trimestre

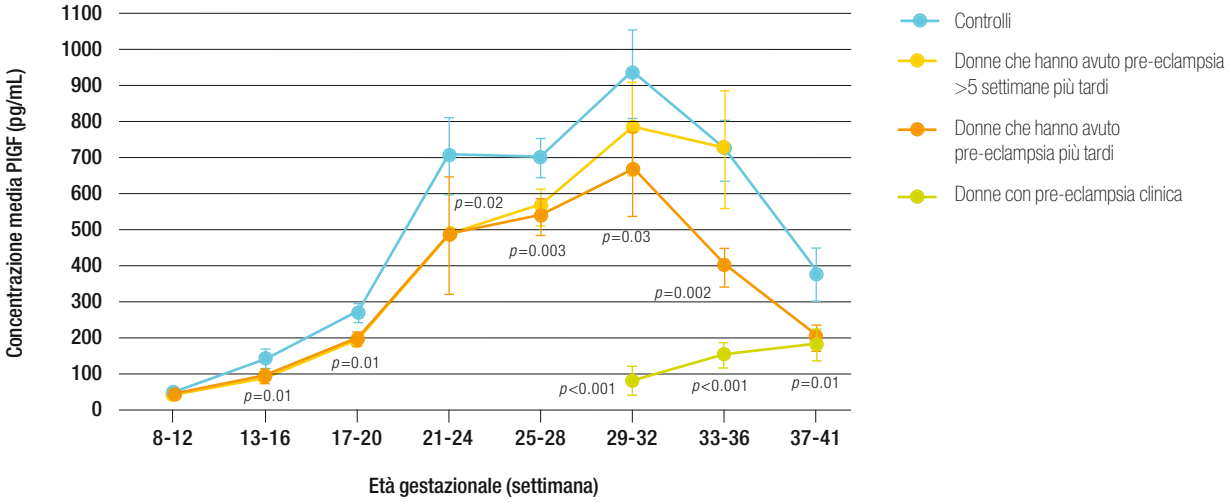
Identifica donne a rischio pre-eclampsia, prima che compaiano i sintomi clinici

PlGF-un fattore pro-angiogenico

Il Fattore di Crescita Placentare (PlGF) appartiene alla famiglia dei fattori di crescita endoteliali vascolari, che promuovono la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali e la permeabilità vascolare. Durante la gravidanza, la placenta rilascia grandi quantità di PlGF. La PlGF si lega al recettore 1 del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR-1), conosciuto anche come Tirosin Kinasi-1 FMS-simile (Flt-1).

Bassi livelli di PlGF indicano rischio aumentato di pre-eclampsia

Nelle gravidanze normali, la concentrazione di PlGF incrementa progressivamente a partire dalla 12ª settimana, raggiungendo un picco durante le settimane 29-32, per poi decrescere. Rispetto ai controlli, le concentrazioni di PlGF delle donne, che poi sviluppano pre-eclampsia, sono significativamente più basse e possono essere misurate già dalla 12ª settimana.[13]



Numero di campioni								
Controlli	20	44	56	9	72	21	70	21
Prima della PE	21	43	56	6	75	23	57	19
Più di 5 settimane prima della PE	21	43	56	6	71	19	8	–
Durante la PE	–	–	–	–	–	2	14	26

Figura 5 Concentrazioni medie di PlGF di donne sane e di donne che hanno poi sviluppato la pre-eclampsia[13]

Tasso di Rilevazione di pre-eclampsia elevato, combinando caratteristiche materne con il dosaggio di PlGF ad alta sensibilità

Utilizzando il metodo di screening tradizionale, che si basa solo sulla storia clinica materna, il Tasso di Rilevazione per le donne che sono a rischio di sviluppo pre-eclampsia è di circa il 30%. I Tassi di Rilevazione diventano più accurati se le caratteristiche materne vengono combinate con il dosaggio della PlGF ed altri fattori come la PAPP-A (entrambe misurate nelle settimane 11-13), la pressione media arteriosa (PMA) e il Doppler delle arterie uterine (uA –PI), che portano ad un indice di rilevazione >90% per i casi di pre-eclampsia precoce ad un tasso fisso di falsi positivi del 5% prima che compaiano i sintomi clinici.[2]
Un efficace predizione di pre-eclampsia può esser raggiunta già a 11-13 settimane di gestazione.[3]

TR	Tasso di Rilevazione
FPR	Tasso di falsi positivi
History	Storia clinica materna
PMA	pressione media arteriosa
uA-PI	Indice di pulsatilità delle arterie uterine

TR al 5% FPR	History	PMA	uA-PI	PAPP-A	PlGF
33	●				
38			●		
47	●			●	
54	●				●
60	●		●	●	
78	●		●		●
78	●	●	●	●	●
84	●	●	●	●	
89	●	●	●		●
93	●	●	●	●	●

Tabella 1 Studi diversi con i relativi tassi di rilevazione utilizzando diversi metodi di screening[14]

Con un saggio ad alta sensibilità, i livelli di PlGF possono già essere rilevati nella 11ª-13ª settimana di gestazione.

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR

Alta sensibilità e straordinaria precisione

B·R·A·H·M·S KRYPTOR PlGF è un saggio automatico in immunofluorescenza per la determinazione quantitativa della concentrazione di PlGF umana (Fattore di crescita placentare) in siero umano. Il saggio è specifico per la determinazione della PlGF umana libera.

- **75 test per kit**
- **29 minuti di incubazione**
- **FAS: 6.7 pg/ml**
- **Calibrazione ad un solo punto**
- **Kit di controllo monoparametrico, 3 livelli**
- **Ampio intervallo di misurazione: 3,6-7.000 pg/ml**
- **Precisione eccellente**

Con un limite di rilevamento < 4 pg/ml, B·R·A·H·M·S PIGF KRYPTOR fornisce un'alta sensibilità necessaria per la determinazione dei livelli di PlGF nel 1° trimestre di gravidanza.

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S PlGF KRYPTOR
Lo screening di Pre-eclampsia precoce fornisce un'ottima gestione per la cura della paziente

Migliore sensibilità del saggio + **Precisione eccellente** = **Attendibilità dei valori clinici nell'intervallo più basso di concentrazione!**

Straordinariamente preciso, veloce e facile

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

14 anni di risultati attendibili
14 anni di decisioni cliniche sicure

- Tutte le piattaforme KRYPTOR sono approvate FMF
- In routine alla FMF dal 1999
- Precisione eccellente e comprovata stabilità delle mediane
- Compatibile con il programma OSCAR

The Fetal Medicine Foundation

Thermo Scientific B·R·A·H·M·S Biomarkers
Marcatori per lo Screening Prenatale su KRYPTOR

• B·R·A·H·M·S **Free ßhCG** KRYPTOR	MGKFBHCG2
• B·R·A·H·M·S **hCG+ß** KRYPTOR	MGKHCG050
• B·R·A·H·M·S **PAPP-A** KRYPTOR	MGKPAPPA2
• B·R·A·H·M·S **AFP** KRYPTOR	MGKAFP075
• B·R·A·H·M·S **PLGF** KRYPTOR	MGKPLGF07
• B·R·A·H·M·S **sFlt-1** KRYPTOR	di prossima introduzione

Bibliografia

1. Definition of the American College of Obstetrics and Gynaecology
2. Akolekar R et al. Prenat Diagn 2011; 31: 66-74
3. Poon LCY et al. Hypertension 2009; 53: 812-818
4. Bujold E et al. J Obstet Gynaecol 2010; 116: 402-14
5. Bujold E et al. J Obstet Gynaecol can 2009; 31: 818-26
6. Dekker GA et al. Am J Obstet Gynaecol 1993; 168(1 Pt 1): 214-27
7. Ghulmiyyah L and Sibai B. Seminars in Perinatology 2012; 36: 56-59
8. The World Health Report 2005; p62
9. Powe CE et al. Circulation 2011; 123: 2856-69
10. Nicolaides KH. Fetal Diagn Ther 2011; 29(3): 183-96
11. Lam C et al. Hypertension 2005; 46: 1077-85
12. Yuan HT et al. Curr Top Dev Biol 2005; 71: 297-312
13. Levine RJ et al. N Engl J Med 2004; 350: 672-83
14. Costa FS et al. Rev Bras Ginecol Obstet 2011; 33 (11): 367-75

Thermo SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific

© 2012 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
Nobel Prize is a registered trademark of the Nobel Foundation. Windows is a registered trademark of Microsoft Corporation in the United States and other countries. Teflon is a registered trademark of E.I. du Pont de Nemours and Company or its affiliates. KRYPTOR™ and TRACE™ are registered trademarks of CIS bio international, licensed for use by B·R·A·H·M·S, a part of Thermo Fisher Scientific. All other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries.

DASITGROUP | DASIT DIAGNOSTICA

DIAGNOSTIC SOLUTIONS FOR LABORATORY MEDICINE

DASIT S.P.A.
Via R. Merendi, 22
20010 Cornaredo (MI)
Tel. 02 93 991 1
Fax 02 93 991 390
www.dasitdiagnostica.it

Immagini e contenuti possono variare senza preavviso.

DCI SCREENING PRE-ECLAMPSIA 2014/01