

Νεότερες θεωρίες στην παθογένεια και πρόγνωση της προεκλαμψίας

Ελευθερία Λευκού¹, Μιχάλης Καλινδέρης², Απόστολος Μαμόπουλος³, Beverley J. Hunt¹

¹Haematology Department Guy's and St Thomas' Hospital, King's College, London

²Γυναικολογική Κλινική, «Μαμάτσειο» Γενικό Νοσοκομείο Κοζάνης

³Γ' Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Δρ Ελευθερία Λευκού, Αιματολόγος
Κρώμνης 42, 55131, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 6932299014

Περίληψη

Η προεκλαμψία, ένα πολυσυστηματικό νόσημα της κύησης, επιπλέκει το 2-14% των κήσεων και αφορά ιατρούς πολλών ειδικοτήτων. Η αιτιολογία της παραμένει άγνωστη, ενώ η αντιμετώπιση της συχνά είναι δύσκολη. Στο ανασκοπικό αυτό άρθρο αυτό παρουσιάζονται οι σύγχρονες θεωρίες πάνω στην παθογένεια και στην πρόγνωσή της και συζητείται η σχέση της με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), με τον κίνδυνο απώτερης καρδιαγγειακής νόσου στις μητέρες και στα παιδιά τους, αλλά και με τη θρομβοφιλία.

Λέξεις κλειδιά: Προεκλαμψία, παθογένεια, IUGR, θρομβοφιλία, πρόγνωση

Εισαγωγή

Η προεκλαμψία είναι ένα πολυσυστηματικό σύνδρομο της κύησης, άγνωστης αιτιολογίας, που επιπλέκει το 2-14% όλων των κήσεων και χαρακτηρίζεται από αύξηση της πίεσης $\geq 140/90$ mmHg μετά την 20η εβδομάδα κύησης και πρωτεϊνουρία ($\geq 1+$, ή πρωτεϊνουρία ≥ 300 mg/24h) η οποία λύεται μετά τον τοκετό. Τα συμπτώματα μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή μετά την 20η εβδομάδα κύησης ή μπορεί να ξεκινήσουν λίγες μέρες μετά τον τοκετό, ενώ πάντα λύνονται λίγες μέρες έως εβδομάδες μετά την έξοδο του πλακούντα.

Σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι το κεντρικό σημείο στην παθογένεια της προεκλαμψίας είναι η δυσλειτουργία του πλακούντα. Το 1939 ο Ernest Page εισήγαγε την υπόθεση ότι η προεκλαμψία οφείλεται σε μειωμένη διεύδυση του πλακούντα.

Από τότε πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η δυσλειτουργία του πλακούντα μπορεί να οφείλεται σε υποξία, σε οξειδωτικό stress, σε αλλαγή του σήματος των natural killer (NK) κυττάρων, σε συγκριοτισμοσυγκρίματα ή σε αλλαγή έκφρασης της αιμοξυγενάσης. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες όμως δεν είναι καθολικά παρών σε όλες τις περιπτώσεις προεκλαμψίας.

I. Τα δύο στάδια της προεκλαμψίας

Η άποψη που επικρατεί σήμερα για την προεκλαμψία είναι το μοντέλο των δύο σταδίων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία που προτάθηκε αρχικά από την ομάδα ερευνητών της Οξφόρδης το 1991 και υποστηρίχθηκε και επεκτάθηκε στη συνέχεια από τον

(Roberts and Gammill, 2005), η εκδήλωση της προεκλαμψίας γίνεται σε 2 στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι η μειωμένη διείσδυση του πλακούντα και το δεύτερο η απάντηση της μητέρας μέσω της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών της κυττάρων.

Σε καταστάσεις μειωμένης διείσδυσης του πλακούντα φαίνεται ότι απελευθερώνονται αδιευκρίνιστοι παράγοντες στην κυκλοφορία, οι οποίοι στη συνέχεια ενεργοποιούν το μητρικό ενδοθήλιο.

Στη φυσιολογική κύηση τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα διεισδύουν αρχικά στο φθατό και στο μυομήτριο και στη συνέχεια ενδοαγγειακά, αντικαθιστώντας αρχικά το ενδοθήλιο και στη συνέχεια το μέσο χιτώννα των σπειροειδών αρτηριών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της αιματικής ροής προς το έμβρυο. Το ενδοθήλιο αντικαθίσταται από τροφοβλαστικά κύτταρα τα οποία τείνουν να μιμηθούν τις ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Στην περίπτωση όμως της προεκλαμψίας αυτός ο αγγειακός φαινότυπος δεν εκφράζεται και το μοντέλο της διείσδυσης είναι πολύ περισσότερο επιφανειακό. Υπάρχει ελάττωση της διείσδυσης των τροφοβλαστικών κυττάρων στις σπειροειδείς αρτηρίες, ειδικά σε αυτές που βρίσκονται στο μυομήτριο. Ως συνέπεια αυτών των αλλαγών, η μειωμένη διείσδυση του πλακούντα προκαλεί σχετική υποξία.

Διάφοροι παράγοντες έχουν προταθεί ως η ουσία που παράγεται από τον πλακούντα και επηρεάζει την αιματική ροή, την αρτηριακή πίεση και τη μητρική ενδοθηλιακή ενεργοποίηση (ECA). Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν το οξειδωτικό stress, κυτταροκίνες (όπως TNF-α και IL-6), Insulin-like growth factors, ενδοθηλίνη-1, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, αυτοαντισώματα κατά του υποδοχέα τύπου -1 της αγγειοτασίνης- II (AT1-AA) και αγγειογενετικοί παράγοντες.

Πρόσφατα η προσοχή έχει στραφεί στους αγγειογενετικούς παράγοντες. Έχει προταθεί ότι η προεκλαμψία μπορεί να οφείλεται σε μια ανισορροπία μεταξύ προαγγειογενετικών παραγόντων (όπως VEGF) και αντιαγγειογενετικών παραγόντων (όπως ο διαλυτός fms-like tyrosine kinase, sFlt-1 και διαλυτής ενδογλίνης-sEng).

Ο sFlt-1 είναι ένας ενδογενής αναστολέας τόσο του αγγειακού αυξητικού ενδοθηλιακού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor- VEGF) όσο και του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (platelet growth factor- PGF), που ρυθμίζει την αγγειογένεση του πλακούντα, μέσω της παρεμπόδισης της αλληλεπίδρασης των VEGF και PGF με τους προαγγειογενετικούς τους υποδοχείς. Έχει δείχθει ότι τα επίπεδα του sFlt-1 στο πλάσμα των γυναικών

με προεκλαμψία είναι ανεβασμένα σε σχέση με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες (Maynard et al., 2003). Όταν ο sFlt-1 χορηγηθεί εξωγενώς μέσω γενετικού υλικού αδενοϊού σε εγκυμονούντα ποντίκια παρατηρείται μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία, όπως επίσης και ελάττωση των παραγόντων VEGF and PGF όμοια με αυτά που παρατηρούνται στην προεκλαμψία (Maynard et al., 2003; Lu et al., 2007). Μια άλλη παρατήρηση είναι ότι η έγχυση VEGF μετριάξει την αρτηριακή πίεση και τη νεφρική δυσλειτουργία που παρατηρείται σε εγκυμονούντα ποντίκια με υπερέκφραση του sFlt-1 (Li et al., 2002).

Επίσης έρευνα σε ποντίκια και πιθήκους έδειξε ότι η μητροπλακουντιακή ισχαιμία αυξάνει το sFlt-1 στο πλάσμα και στον πλακούντα και ελαττώνει τα επίπεδα των VEGF και PGF (Gilbert et al., 2007). Η ενδογλίνη (Eng) είναι ένα συστατικό του μετατροπικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-TGF-b), ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται κατά την υποξία και σχετίζεται με κυτταρική αναπαραγωγή και έκφραση του NO (Levine et al., 2006). Η διαλυτή Eng (sEng) έχει αποδειχτεί ότι δρα ως αντιαγγειογενετικός παράγοντας, προφανώς μέσω της αναστολής του TGF-b1 (Levine et al., 2006). Πρόσφατες εργασίες σε ποντίκια έδειξαν ότι η sEng εμποδίζει in vitro την δομή των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγώντας σε εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) και σε ένα σύνδρομο όμοιο με την προεκλαμψία (Venkatesha et al., 2006). Πρόσφατα η sEng έχει προταθεί ως δείκτης της προεκλαμψίας (Masuyama et al., 2007). Ανεξάρτητα από το ποιος παράγοντας είναι υπεύθυνος για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECA), όταν η τελευταία εγκατασταθεί προκαλεί απελευθέρωση και προσκόλληση μεγάλου αριθμού φλεγμονωδών μορίων στο ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα μετατροπή του φαινότυπου του ενδοθηλίου από αντιθρομβωτικό σε θρομβωτικό. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μείωση της παραγωγής της προστακυκλίνης και του νιτρικού οξειδίου που έχουν αγγειοδιασταλτική και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η παραγωγή της ενδοθηλίνης προκαλεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feedback) των αντιπηκτικών παραγόντων, λόγω της μειωμένης παραγωγής της θρομβομοντουλίνης (trombomodilin). Έχει προταθεί ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στην προεκλαμψία είναι μέρος μιας ευρύτερης φλεγμονώδους απάντησης και ότι η μειωμένη διείσδυση του πλακούντα δεν είναι απαραίτητα το μοναδικό έναυσμα (Redman et al., 1999). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η εγκυμοσύνη

φυσιολογικά προκαλεί μια φλεγμονώδη απάντηση, όπως φαίνεται από τις αλλαγές που παρατηρούνται στα κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της προεκλαμψίας παρατηρείται αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, καθώς και αυξημένη απελευθέρωση μικροσωματιδίων (microparticles), σε σχέση με τη φυσιολογική κύηση. Ίσως αυτές οι φλεγμονώδεις αλλαγές να είναι μια απάντηση στην παρουσία των εμβρυϊκών ή πατρικών αντιγόνων. Εάν αυτή η θεωρία ισχύει, τότε οι διαταραχές του ανοσορρυθμιστικού μηχανισμού πάνω στην εμβρυοπλακουντιακή επιφάνεια μπορούν να δράσουν και να προκαλέσουν το έναυσμα της προεκλαμψίας. Στην προεκλαμψία παρατηρείται μία ελάττωση στην έκφραση του HLA-G (που είναι πολύ σημαντικό στην αναγνώριση από τον πλακούντα ξένων αντιγόνων), και μία ανώμαλη απαντητικότητα των μητρικών λεμφοκυττάρων στα εμβρυϊκά κύτταρα.

Τα μικροσωματίδια είναι τεμάχια - κομμάτια των κυτταρικών μεμβρανών που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία ως αποτέλεσμα της κυτταρικής ενεργοποίησης ή απόπτωσης, και έχουν προσηπτικό δράση. Τα μικροσωματίδια στην κύηση προέρχονται από διάφορα κύτταρα, αλλά ο κύριος πληθυσμός τους προέρχεται από τα αιμοπετάλια. Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι κυστίδια που προέρχονται από τις συγκυτιοτροφοβλαστικές μικρολάχνες (STBM), καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων (Redman et al., 1999). Τα STBM επίσης *in vitro*, φαίνεται ότι επηρεάζουν την ενδοθηλιακή κυτταρικά εξαρτώμενη, αρτηριακή διαστολή. Στην προεκλαμψία ο αριθμός των STBM που ανιχνεύονται στην κυκλοφορία είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με αυτόν των φυσιολογικών κύσεων.

II. Σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης - IUGR (ή αλλιώς εμβρυϊκής υπολειπόμενης ανάπτυξης, FGR)

Η πλακουντιακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, είτε σε προεκλαμψία. Αυτό που δεν είναι κατανοητό είναι γιατί ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν μόνο εμβρυϊκή (FGR) υπολειπόμενη ανάπτυξη, ενώ άλλες εμφανίζουν μαζί και προεκλαμψία. Έχει υποτεθεί ότι το μητρικό σύνδρομο της προεκλαμψίας συμβαίνει σε γυναίκες που έχουν «ιδιοσυστατικούς παράγοντες» (γενετικούς, περιβαλλοντολογικούς, διαιτητικούς, κ.ά), και δεν οφείλεται

μόνο στη μειωμένης πλακουντιακή διείσδυση (Irgens et al., 2001).

Έχει προταθεί ότι οι ιδιοσυστατικοί αυτοί παράγοντες ενεργούν ως εκλυτικοί παράγοντες του μητρικού συνδρόμου της προεκλαμψίας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται διάφοροι διαιτητικοί παράγοντες, μεταβολικές καταστάσεις (όπως διαβήτης, αντίσταση ινσουλίνης, υπερούριχαιμία), παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, έλλειψη φυλλικού οξέος, υπερομοκυστεϊναιμία, υπερχοληστερόλη (με αυξημένα τριγλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα και LDL χοληστερόλη), μειωμένη HDL, έλλειψη βιταμινών D από τη μητέρα, ή θρομβοφιλία. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν ενεργοποίηση των μητρικών ενδοθηλιακών κυττάρων (ECA) και μπορεί με τον τρόπο αυτό να συνεισφέρουν στην εξέλιξη ή και στη σοβαρότητα της προεκλαμψίας.

III. Σχέση της προεκλαμψίας με τον κίνδυνο απότερης καρδιαγγειακής νόσου στις μητέρες και στα παιδιά τους

Παρότι η προεκλαμψία και η εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κύησης, έχειδειχθεί ότι έχουν και απώτερα αποτελέσματα. Γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία ή απέκτησαν παιδί με υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) εμφανίζουν 2-8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αρτηριοσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου στην μετέπειτα ζωή τους (Barker, 1992; Magnussen et al., 2007; Rasmussen and Irgens, 2008). Η φυσική σχέση της προεκλαμψίας και της στεφανιαίας νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Είναι άραγε η προεκλαμψία η αιτία που προκαλεί τη μεταγενέστερη καρδιαγγειακή νόσο ή μήπως η προεκλαμψία και η αθηροσκληρυνση έχουν κοινή προέλευση; Έχει επίσηςδειχθεί ότι όσο πιο πρόωμη είναι η προεκλαμψία στην κύηση τόσο σοβαρότερη είναι η απώτερη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος. Γυναίκες με προεκλαμψία πριν την 37η εβδομάδα κύησης έχουν 8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα καρδιαγγειακών θανάτων σε σχέση με γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη 14 χρόνια αργότερα (Barker, 1992; Irgens et al., 2001; Magnussen et al., 2007; Rasmussen and Irgens, 2008; Berends et al., 2008).

Σε μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών έχειδειχθεί ότι η εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) έχει και απώτερα αποτελέσματα στην ενήλικη ζωή, όπως παχυσαρκία, υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη τύπου II (Barker, 1992; Irgens et al., 2001; Magnussen et al., 2007).

Πρόσφατη μελέτη έδειξε θετική σχέση μεταξύ των

επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης, της LDL, της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης και της μετέπειτα εξέλιξης της προεκλαμψίας (Magnussen et al., 2007). Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η ύπαρξη προδιαθεσικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου πριν την εγκυμοσύνη, προδιαθέτουν στην εκδήλωση προεκλαμψίας. Μία πρόσφατη επίσης μελέτη από τη Γερμανία έδειξε ότι ποσοστό χρόνιας υπέρτασης ήταν σημαντικά ανώτερο μεταξύ των γυναικών με ιστορικό προεκλαμψίας (46.7%) ή και μόνο με ενδομήτρια εμβρυϊκή καθυστέρηση (8.9%) σε σχέση με φυσιολογικές κήσεις (Berends et al., 2008). Γυναίκες με προεκλαμψία και ενδομήτρια εμβρυϊκή καθυστέρηση που έχουν χρόνια υπέρταση στον μετέπειτα έλεγχο, παρουσιάζουν αυξημένη πάχυνση του μέσου καρωτιδικού χιτώνα, γεγονός που προδιαθέτει σε αθηροσκλήρυνση (Irgens et al., 2001).

Γυναίκες με προηγηθείσα προεκλαμψία εμφανίζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, περιφέρεια μέσης, δείκτη μάζας σώματος (BMI) και αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου, σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες (Barker, 1992; Irgens et al., 2001). Όλες αυτές οι μελέτες ανέδειξαν ότι διάφοροι γενετικοί, περιβαλλοντολογικοί και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες μπορούν να παίξουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας και της μετέπειτα καρδιαγγειακής νόσου.

IV. Νεότερες τροποποιήσεις των θεωριών παθογένεσης της προεκλαμψίας

Ο αρχικός παράγοντας που ευθύνεται για την προεκλαμψία παραμένει ακόμη άγνωστος και διαρκώς νέες θεωρίες προτείνονται. Πολύ πρόσφατα προτάθηκε ότι η πρώιμη (πριν 34η εβδομάδα κύησης) και η όψιμη προεκλαμψία (μετά την 34η εβδομάδα) είναι δύο διαφορετικές κλινικές οντότητες, με διαφορετική παθογένεια, προέλευση, αιτιολογία, βαρύτητα και κλινική έκφραση (Rasmussen and Irgens, 2008). Είναι γενικά αποδεκτό ότι η εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) σχετίζεται περισσότερο με τη σοβαρή, παρά με την ήπια υπέρταση κύησης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται με μειωμένη πλακουντιακή διείσδυση, αλλά η όψιμη προεκλαμψία όχι, γεγονός που καταδεικνύει τη διαφορετική γενετική προέλευση τους.

Ο Huppertz (Huppertz, 2008) σε ένα πρόσφατο άρθρο αμφισβήτησε την πλακουντιακή προέλευση της προεκλαμψίας και πρότεινε ότι η προεκλαμψία εί-

ναι ένα σύνδρομο που αρχίζει πριν τη δημιουργία του πλακούντα. Πρότεινε ότι ένα αρχικό αίτιο οδηγεί στη διαταραχή της ανάπτυξης και διαφοροποίησης της συγκυοτροφοβλαστικής λάχνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση της μητέρας και την απελευθέρωση νεκρωτικών και απονεκρωτικών μορίων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη (FGR) είναι αποτέλεσμα της εξω-λαχνικής διείσδυσης της τροφοβλάστης. Σύμφωνα με αυτή τη νέα θεωρία η προεκλαμψία και η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης έχουν διαφορετική προέλευση.

Άλλοι ερευνητές που έχουν εργαστεί πάνω σε ανάλυση του γονιδιώματος των τρωκτικών έδειξαν ότι η αυτόματη διαφοροποίηση των αρχέγονων τροφοβλαστικών κυττάρων συνδέεται με την απόκτηση ενός ρυθμιστικού προγράμματος γονιδιακής έκφρασης, παρόμοιου με αυτού των ενδοθηλιακών κυττάρων (Sood et al., 2006). Αυτό το πρόγραμμα είναι παρόμοιο μεταξύ ποντικών και ανθρώπων.

Κατέδειξαν επιπλέον ότι τα τροφοβλαστικά κύτταρα αντιλαμβάνονται, μέσω της έκφρασης των ενεργοποιημένων υποδοχέων πρωτεασών, την παρουσία ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης. Η κατάληψη αυτών των υποδοχέων οδηγεί σε ειδικές κυτταρικές μεταβολές. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στο να καθοριστούν υποψήφια εμβρυϊκά γονίδια τα οποία είναι δυνητικά μετατροπείς του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας. Η ύπαρξη τέτοιων γονιδίων στο έμβryo μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπίδραση μεταξύ μητρικών παραγόντων και γονιδίων τοπικά στον πλακούντα, με τελικό αποτέλεσμα πλακουντιακή ανεπάρκεια.. Είναι λοιπόν πιθανόν η προεκλαμψία να μην οφείλεται μόνο σε μητρικά αίτια, αλλά επίσης και σε εμβρυϊκά γονίδια.

V. Πρόγνωση της προεκλαμψίας

Επειδή ακριβώς ο εκλυτικός-παθογενετικός παράγοντας της προεκλαμψίας δεν είναι γνωστός σήμερα, δεν υπάρχει και ξεκάθαρη στρατηγική για την πρόγνωση της. Για αυτό το λόγο η έρευνα στρέφεται στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Η υπερουριχαιμία αναγνωρίζεται σήμερα ως δείκτης σοβαρής προεκλαμψίας και σχετίζεται με τη σοβαρότητα των ιστολογικών νεφρικών ευρημάτων και κλινικά με κακή πρόγνωση για το έμβryo (Chappell et al., 2002). Δυστυχώς όμως έχει χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία.

Το Doppler της μητριάας αρτηρίας μεταξύ της 20ης - 24ης εβδομάδας εντοπίζει τις γυναίκες με

αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές της κύησης (Papageorgiou et al., 2001). Η παρουσία αμφοτερόπλευρων αιχμών στο Doppler της μητριαίας αρτηρίας μεταξύ της 20ης - 24ης εβδομάδας, αναδεικνύει τις εγκυμοσύνες που μπορεί να επιπλοκούν με προεκλαμψία ή FGR, έχει όμως μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης μητριαίας αρτηριακής αντίστασης και του υψηλού κινδύνου προεκλαμψίας και/ή FGR, πρώτα καταδείχθηκε στο τέλος του δεύτερου τριμήνου, και πιθανά αντανάκλα τη διαδικασία διεύθυνσης της τροφοβλάστης στις σπεροειδείς αρτηρίες (Papageorgiou et al., 2001). Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ήδη από την 12η-16η εβδομάδα κύησης η παρουσία αμφοτερόπλευρων αιχμών στο Doppler επίσης σχετίζεται με την απώτερη ανάπτυξη προεκλαμψίας ή FGR. Με ένα ποσοστό λάθους 5% οι μετρήσεις του Doppler της μητριαίας αρτηρίας στο πρώτου τριμήνου, καταδεικνύουν το 50-60% των γυναικών που θα αναπτύξουν σοβαρή προεκλαμψία.

Μία μελέτη πρότεινε έναν αλγόριθμο πλακουντιακών και ενδοθηλιακών δεικτών στις 20-24 w/k κύησης, με σκοπό την πρόβλεψη της ανάπτυξης προεκλαμψίας (Chappell et al., 2002). Σε αυτή τη μελέτη ο λόγος PAI-1/ PAI-2 ήταν 45% υψηλότερος στην FGR ομάδα (95% CI, 15-82%) και 85% υψηλότερος στις προεκλαμψικές κύσεις (95% CL, 44-139%), σε σχέση με φυσιολογικές κύσεις. Αυτή η μελέτη πρότεινε 6 δείκτες ως δυνητικούς προγνωστικούς παράγοντες: την HDL χοληστερόλη, το λόγο PAI-1-1/PAI-2, τη λεπτίνη και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα (PIGF).

Τα αυξημένα επίπεδα Fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) και μειωμένα επίπεδα διαλυτού πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (PIGF), έχει καταδειχθεί ότι αποτελούν προγνωστικούς δείκτες μετέπειτα ανάπτυξης προεκλαμψίας ακόμη και 5 εβδομάδες πριν (Gilbert et al., 2007).

Παρ' όλα αυτά όμως αυτοί οι δείκτες έχουν περιορισμένη χρησιμότητα και χαμηλή προγνωστική αξία επειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο λίγες εβδομάδες πριν την έναρξη της νόσου και επίσης δεν έχουν μεγάλη ειδικότητα αφού ανευρίσκονται θετικοί και σε περίπτωση μόνο IUGR νεογών.

Πιο πρόσφατα η διαλυτή ενδογλίνη (sEng) έχει προταθεί ως δείκτης για την πρόληψη της PET (Levine et al., 2006). Έχει δείχθει ότι η sEng είναι αυξημένη ήδη 2 με 3 μήνες πριν την ανάπτυξη της προεκλαμψίας (Levine et al., 2006; Venkatesha et al., 2006; Masuyama et al., 2007).

Άλλος δείκτης που έχει προταθεί για να προληφθεί η PET από το πρώτο τρίμηνο είναι η πλακουντιακή πρωτεΐνη 13 (PP13) PAPP-A και η μακρά πενταξίνη-3 (long pentraxin 3- PTX3). Όλοι αυτοί οι δείκτες χρειάζεται να εκτιμηθούν περισσότερο στο μέλλον.

VI. Θρομβοφιλία και PET

1. Επίκτητη Θρομβοφιλία

Εδώ και αρκετό καιρό έχει δείχθει ότι γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν προδιάθεση για προεκλαμψία και FGR. Μάλιστα η ανάπτυξη PET ή FGR πριν την 34 εβδ. κύησης σε γυναίκες με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα αποτελεί πλέον διαγνωστικό κριτήριο για το μαιευτικό αντιφωσφολιπιδιακό σύνδρομο. Άλλες επίκτητες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θρόμβωση όπως η μυελοπλαραγωγική νόσος, επίσης πιθανόν να προδιαθέτουν σε εμφάνιση προεκλαμψίας.

2. Κληρονομική θρομβοφιλία

Η σχέση μεταξύ της προεκλαμψίας και της κληρονομικής θρομβοφιλίας αρχικά αναφέρθηκε από τον Dekker et al. το 1995, που πρότεινε ότι η μητρική θρομβοφιλία μπορεί να ενεργήσει ως γενετήσιος προδιαθεσιακός παράγοντας για την ανάπτυξη της προεκλαμψίας. Από τότε ένας μεγάλος αριθμός αναδρομικών και προοπτικών μελετών έχει εξετάσει τη σχέση μεταξύ της φορείας διαφόρων τύπων γενετικών μεταλλάξεων που προκαλούν θρομβοφιλία και προεκλαμψίας. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών παραμένουν αντιφατικά. Μία μετα-ανάλυση όλων αυτών των μελετών πρότεινε ότι μόνο η ύπαρξη της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden (FVL) σχετίζεται με ένα μικρό κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας (odds ratio, 1.18; 95% confidence interval, 1.14 to 2.87).

Από ό,τι φαίνεται από όλες αυτές τις μελέτες, είναι πιθανόν ότι οι γυναίκες με γενετική θρομβοφιλία εμφανίζουν πιο σοβαρής μορφής προεκλαμψία, αλλά όμως ότι η θρομβοφιλία αυτή καθαυτή δεν προκαλεί από μόνη της την προεκλαμψία.

Συμπερασματικά, η προεκλαμψία, η συχνότερη επιπλοκή της κύησης, αποτελεί ακόμη πεδίο έντονης έρευνας και συζήτησης, καθώς δεν είναι γνωστή η ακριβής αιτιολογία της. Οι μελέτες επικεντρώνονται κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου, καθώς ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισής της είναι η ανεύρεση τρόπων πρόληψής της.

New insights into pathogenesis and prognosis of preeclampsia

Lefkou E.¹, Kalinderis M.², Mamopoulos A.³, Hunt J. B.¹

¹Haematology Department Guy's and St Thomas' Hospital, King's College, London

²Dept. of Obstetrics, «Mamatsio» General Hospital, Kozanis

³3rd Dept. of Obstetrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio Hospital of Thessaloniki

Correspondence: Eleftheria Lefkou, Kromnis 42, 55121, Kalamaria, Thessaloniki
Tel. 6932299014

Summary

Preeclampsia, a multisystem pregnancy syndrome, affects 2-14% of all pregnancies, and doctors of several specialties. Aetiology remains uncertain and the therapy is often difficult. In this review article we present the current theories on its pathogenesis and prognosis and we discuss its relation with Intrauterine growth restriction (IUGR), the risk of developing late heart disease in mothers and children, and the thrombophilia.

Key words: Preeclampsia, pathogenesis, IUGR, thrombophilia, prognosis

Βιβλιογραφία

- Barker, D.J.B. ed. (1992) Fetal and infant origins of adult disease. London: BMJ Publishing Group, 1992.
- Berends, A.L., de Groot, C.J.M., Sijbrands, E.J. et al. (2008) Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. *Hypertension*, 51,1034-1041.
- Chappell, L.C., Seed, P.T., Briley, A. et al. (2002) A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187,127-136.

- Gilbert, J.S., Babcock, S.A. and Granger, J.P. (2007) Hypertension Produced by Reduced Uterine Perfusion in Pregnant Rats Is Associated With Increased Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression. *Hypertension*, 50, 1142-1147.
- Huppertz, B.(2008) Placental Origins of Preeclampsia: Challenging the Current Hypothesis. *Hypertension*, 51,970-975.
- Irgens, H.U., Reisaeter, L., Irgens, L.M. and Lie, R.T.(2001) Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 323,1213-1217.
- Levine, R.J., Lam, C., Qian, C. et al. (2006) Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 355,992-1005.
- Magnussen, E.B., Vatlen, L.J., Lund-Nilsen, T.I. et al. (2007) Pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: Population based cohort study.*BMJ*. 225,978-981.
- Masuyama, H., Nakatsukasa, H., Takamoto, N. and Hiramatsu, Y. (2007) Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1 and adipocytokines in preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92,2672-2679.
- Maynard, S.E., Min, J.Y., Mercham, J. et al. (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin Invest.* 111,649-658.
- Papageorgiou, A.T., Yu, C.K., Bindra, R. et al. (2001) Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18,441-449.
- Rasmussen, S. and Irgens, L.M.(2008) History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*, 51,1231-1238.
- Redman, C.W., Sacks, G.P. and Sargent, I.L.(1999) Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 499-506.
- Roberts, J.M. and Gammill, H.S. (2005) Preeclampsia: Recent insights. *Hypertension*, 46,1243-1249.
- Sood, R., Kalloway, S., Mast, A.E. et al. (2006) Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. *Blood*, 8,3173-3181.
- Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C. et al. (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 12,642-649.