

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

MARKERI DIAGNOSTICI ȘI PROGNOSTICI ÎN PREECLAMPSIE

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
Prof.univ.dr. NICOLAE CERNEA**

**STUDENT - DOCTORAND
Dr. NICOLETA ALICE MARILENA DRĂGOESCU
(VLĂDOIANU)**

**CRAIOVA
2013**

CUPRINS		Pag.
I. PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII		3
I.1. Definiții		3
I.2. Clasificarea preeclampsiei		3
I.3. Incidență		4
I.4. Factori de risc		4
I.5. Fiziopatologie		4
II. PARTEA II – CONTRIBUȚII PERSONALE		4
II.1. Scopul și obiectivele lucrării		4
II.2. Material și metodă		5
II.3. Rezultate		6
II.4. Discuții		11
II.5. Concluzii		13

Abrevieri:

HELLP - Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count

VEGF – factorul de creștere endotelială vasculară

PIGF – Placental Growth Factor

sVEGFR – soluble vascular endothelial growth factor receptor

sFlt-1 - soluble fms-like tyrosin kinase 1

LCR – lichidul cefalorahidian

INR – international normalised ratio

BMI – body masse index

AST - aspartataminotransferaza

ALT - alaninaminotransferaza

TAS – tensiunea arterială sistolică

TAD – tensiunea arterială diastolică

TAM – tensiunea arterială medie

ROC – receiver operating curve

AUC – area under curve

PRES - posterior reversible encefalopaty syndrome

INTRODUCERE

Preeclampsia este o patologie medicală asociată sarcinii caracterizată prin hipertensiune arterială și proteinurie.

Preeclampsia și complicațiile acesteia, eclampsia și sindromul HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count), sunt cele mai frecvente cauze ale morbidității materne și fetale în întreaga lume. În ciuda nenumăratelor cercetări, etiopatogenia preeclampsiei nu este clar cunoscută, existând numeroase studii care au susținut mai multe teorii, dar nu s-a stabilit nicio teorie finală, acceptată de toată lumea. Teoriile recente susțin că la baza etiologiei preeclampsiei o contribuție semnificativă o are dezechilibrul dintre factorii angiogenici - factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere placentar (PlGF) și cei antiangiogenici – tirozin-kinaza solubilă 1 fms-like (sFlt1) și endoglina solubilă (sEng).

PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină este definită ca creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140 mmHg și a presiunii arteriale diastolice peste 90 mmHg la o parturientă cu sarcină peste 20 săptămâni care anterior a fost normotensivă^[1].

Preeclampsia este un sindrom definit prin prezența hipertensiunii arteriale și proteinuriei, fiind asociat cu cel puțin unul din următoarele semne sau simptome: edeme, tulburări de vedere, cefalee și dureri epigastrice. Proteinuria este definită ca prezența a peste 0.3 g proteine în urina colectată în 24 de ore^[1].

Preeclampsia se prezintă sub două forme: forma ușoară și forma severă^[3]. Forma ușoară a preeclampsiei se manifestă prin creșterea tensiunii arteriale sistolice până la 160 mmHg și a diastolice până la 110 mmHg și prin prezența proteinuriei peste 0.3 g /24 ore, dar fără să depășească valoarea de 5 g/24 ore.

Forma severă prezintă următoarele criterii de diagnostic: presiune arterială sistolică peste 160 mmHG sau presiunea arterială diastolică peste 110 mmHg înregistrate de cel puțin două ori la cel puțin 6 ore diferență cu pacientul în clinostatism, proteinurie peste 5 g/24 de ore, oligurie, tulburări vizuale, dureri epigastice, grețuri, vărsături, edem pulmonar, disfuncție hepatică de etiologie neprecizată, trombocitopenie.

Incidența preeclampsiei este între 5-7% din gravidele nulipare sănătoase. Conform clasificării preeclampsiei, incidența celor două tipuri este următoarea: forma ușoară reprezintă 75% din totalul gravidelor preeclamptice, iar cea severă reprezintă doar 25% din gravidele diagnosticate cu preeclampsie^[4].

Factorii de risc pentru apariția preeclampsiei includ patologii medicale care pot determina boli microvasculare (diabet zaharat, hipertensiune arterială cronică, boli vasculare sau boli tisulare), sindromul antifosfolipidic, deficiența de proteine C, S și antitrombină și nefropatiile. Alți factori de risc sunt asociați mamei, tatălui sau fătului^[2].

Etiologia preeclampsiei nu este încă cunoscută la ora actuală. Au fost emise o serie de teorii, dar care nu au fost complet aprobate. Mecanismele etiologice ale preeclampsiei sunt puțin cunoscute, dar par a fi datorate unei ischemii utero-placentație rezultată prin creșterea rezistenței vasculare și descreșterea fluxului sangvin utero-placentar, un dezechilibru imunologic produs de o leziune endotelială sau o deplasare a balanței prostaglandinelor și tromboxanilor față de prostaciline determinând vasoconstricție și agregare plachetară^[5]. Teorii recente susțin că la baza etiologiei preeclampsiei o contribuție semnificativă o are dezechilibrul dintre factorii angiogenici - factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere placentar (PIGF) și cei antiangiogenici – tirozin-kinaza solubilă 1 fms-like (sFlt1) și endogлина solubilă (sEng)^[6].

PARTEA A-II-A – CONTRIBUȚII PERSONALE

Scopul și obiectivele lucrării

Studiul de față are ca obiective evaluarea rolului diagnostic al factorilor angiogenici amintiți (PIGF și sFlt1) în preeclampsie precum și stabilirea valorii lor prognostice la gravidele cu preeclampsie. Ca obiectiv secundar, având în vedere atât riscul de apariție a convulsiilor eclamptice cât și necesitatea operației cezariene urgente, ne-am propus analiza nivelurilor acestor markeri în lichidul cefalorahidian (LCR) la pacientele cu preeclampsie și corelația dintre aceste niveluri și cele plasmatice, precum și cu severitatea preeclampsiei, respectiv cu nivelurile indicatorilor de gravitate a preeclampsiei (tensiune arterială, proteinuria, diureză, etc).

Material și metodă

Lucrarea a fost realizată sub forma unui studiu prospectiv de tip caz-martor (case-control) și s-a desfășurat în perioada ianuarie 2009 – decembrie 2012 în Clinica de Obstetrică-Ginecologie și Clinica de Anestezie-Terapie Intensivă din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. Au fost incluse în studiu un număr de 92 de gravide dintre care 65 au fost diagnosticate cu preeclampsie și 27 au fost gravide normotensive. Pacientele au fost repartizate pe baza clasificării preeclampsiei în trei loturi de studiu: lotul A – Preeclampsie ușoară – 44 paciente; lotul B – Preeclampsie severă – 21 paciente și lotul C – Gravide normotensive – 27 paciente (lot de control).

Am folosit o serie de criterii de includere în studiu a pacientelor: gravide cu vârsta între 16 și 40 de ani ce au indicație de naștere prin operație cezariană, paciente ce au fost informate cu privire la studiu, au acceptat voluntar participarea și au semnat un formular de consimțământ, sarcină peste 20 de săptămâni, absența altor complicații ale sarcinii, absența antecedentelor de preeclampsie, absența din antecedentele personale patologice a unor afecțiuni cronice ce ar putea influența parametrii studiați: afecțiuni ginecologice în antecedente, hipertensiune arterială (primitivă/secundară), insuficiență renală cronică; insuficiență hepatică, coagulopatii, trombocitopenie, afecțiuni hematologice, afecțiuni neurologice.

Pentru evaluarea inițială a tuturor pacientelor a fost folosit un protocol standardizat de diagnostic ce a inclus: prelevarea datelor demografice, clinice, paraclinice și obstetricale precum și recoltarea de probe de sânge și LCR (în momentul rahianesteziei) pentru dozarea PIGF și sFlt1. A fost utilizată metoda ELISA de dozare atât în cazul PIGF seric și din lichidul cefalorahidian, precum și a sFlt1 seric și din LCR (R&D Systems PLGF Quantikine Kit[®], respectiv SVEGF1/FLT1 Quantikine Kit[®]).

Cercetarea s-a realizat cu respectarea regulilor de etică în cercetare și a deontologiei medicale, fără a afecta mediul, încadrându-se în normele ecologice.

Rezultate

Întrucât selecția pacientelor din grupul de control C s-a realizat respectând distribuția vârstelor din cadrul celor două loturi de studiu (A și B), nu am obținut diferențe semnificative ale vârstelor medii între cele trei loturi ($p=0.864$). După cum

era de așteptat, toate celelalte date clinice (TAM, diureză, BMI) și obstetricale (paritate, vârstă gestațională, greutate fetală, prematuritate) au fost semnificativ modificate ($p < 0.05$) atât la pacientele cu preeclampsie ușoară, cât și severă comparativ cu gravidele normotensive din lotul de control.

Am înregistrat creșteri semnificative ($p < 0.001$) ale proteinuriei și transaminazelor (ALT, AST), precum și scăderea semnificativă ($p < 0.001$) a numărului trombocitelor la pacientele din loturile A și respectiv B comparativ cu cele din lotul C. Valorile înregistrate pentru hemoglobina, hematocrit, INR, fibrinogen și creatinină nu au suferit modificări semnificative la pacientele cu preeclampsie.

Este știut că nivelurile PIGF sunt crescute în general în sarcină, astfel încât și în cadrul studiului nostru valorile sale au fost peste cele normale în toate cazurile ($N < 20$ pg/ml), fiind cuprinse între 46 și 315 pg/ml, cu o medie generală de 138.7 ± 56.6 pg/ml. Am obținut valori crescute ale PIGF pentru gravidele normotensive din lotul C cu o medie de 195.6 ± 60.9 pg/ml, precum și valori semnificativ scăzute ($p < 0.001$) atât la pacientele cu preeclampsie ușoară (126.6 ± 29.9 pg/ml) cât și la cele cu preeclampsie severă (138.7 ± 56.6 pg/ml) fapt ce confirmă ipoteza conform căreia nivelurile PIGF scad semnificativ în preeclampsie. Astfel, valorile PIGF-LCR au fost cuprinse între 7.3 și 27.2 pg/ml, cu o medie generală de 14.6 ± 5.5 pg/ml. În contrast însă cu valorile serice, în cazul PIGF-LCR am obținut valori semnificativ mai mari la pacientele cu preeclampsie (16.9 ± 5.0 pg/ml) față de gravidele normotensive (9.3 ± 1.7 pg/ml) ($p < 0.001$). Această discordanță este confirmată și de evaluarea raportului dintre PIGF seric și PIGF din LCR ce avut o valoare de 9/1 pentru pacientele cu preeclampsie ușoară și de 5.5/1 la cele cu preeclampsie severă, pe când la gravidele normotensive raportul a fost semnificativ crescut la 22/1 ($p < 0.05$). Această constatare sugerează practic creșterea de până la 4 ori a permeabilității barierei hemato-encefalice pentru PIGF la pacientele cu preeclampsie, fenomen ce este posibil a fi implicat în mod direct în etiopatogenia complicațiilor neurologice ale preeclampsiei (eclampsia), știut fiind că una dintre proprietățile principale ale PIGF pe lângă angiogeneză este creșterea permeabilității microvasculare.

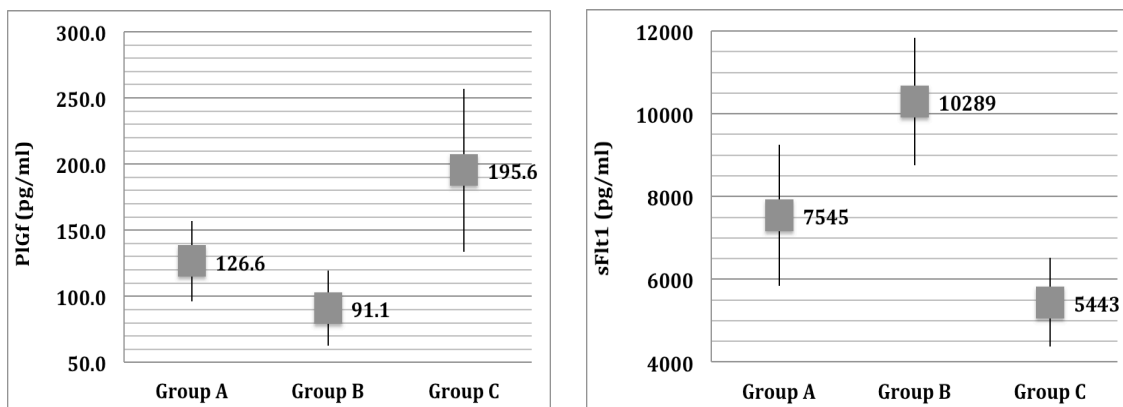


Fig. 1 Valorile serice ale PIGF și sFlt1 la pacientele din studiu

Valorile măsurate ale sFlt1 seric în cadrul studiului au fost cuprinse între 3311 pg/ml și 15422 pg/ml, cu o medie de 8432 ± 2075 pg/ml. Raportat la loturile studiate, am remarcat creșteri semnificative ale sFlt1 ($p < 0.001$) atât la pacientele cu preeclampsie severă (10289 ± 1523 pg/ml) cât și la cele cu preeclampsie ușoară (7545 ± 1686 pg/ml) față de gravidele din lotul de control (5443 ± 1047 pg/ml) confirmând ipoteza că sFlt1 este crescut la gravidele cu preeclampsie. sFlt1-LCR a avut valori cuprinse între 19.8 și 48.9 pg/ml, iar media lor a fost de 34.9 ± 4.3 pg/ml. La pacientele cu preeclampsie valorile sFlt1-LCR au fost similare (34.6 ± 5.5 pg/ml) cu cele ale gravidelor normotensive (33.4 ± 4.8 pg/ml) ($p = 0.3092$). Raportul dintre sFlt1 seric și sFlt1-LCR a avut valori maxime la pacientele cu preeclampsie severă (317:1), urmate de cele cu preeclampsie ușoară (220:1) și gravidele normotensive (166:1) ($p < 0.05$).

Întrucât în majoritatea cazurilor au existat modificări semnificative ale ambilor markeri între pacientele cu preeclampsie ușoară și severă am evaluat în continuare corelațiile existente între nivelurile celor doi markeri și severitatea preeclampsiei. Am început analiza corelațiilor dintre markeri cu cea dintre PIGF și sFlt1. Graficul regresiei lineare a arătat o semnificativă corelație negativă între cei doi markeri (coeficient de determinare $R^2=0.4112$), cu un coeficient de corelație Pearson negativ $R= - 0.6413$ ($p < 0.001$) ce indică o posibilă legătură între nivelurile serice ale markerilor și relația de interdependență dintre aceștia (factor-receptor). Analiza corelației dintre nivelurile PIGF și sFlt1 din LCR nu evidențiază prezența unei corelații semnificative între cei doi markeri, coeficient de corelație $R= - 0.1882$ ($p= 0.1745$), fapt ce sugerează că diferențele valorilor celor doi markeri din LCR nu se datorează unei legături de cauzalitate între aceștia.

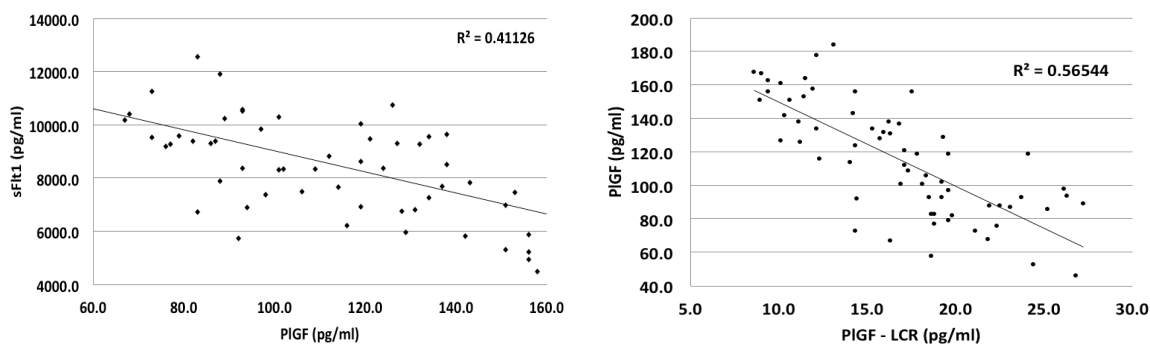


Fig. 2 Corelațiile între valorile serice ale sFlt1 și PIGF și între PIGF și PIGF-LCR

În cazul PIGF, am evidențiat o corelație negativă puternică între valorile sale serice și cele din LCR, cu un coeficient de corelație $R = -0.7519$ ($p < 0.001$). Prin contrast, în cazul sFlt1, nu am obținut o corelație între valorile din ser și LCR, $R = -0.0409$ ($p = 0.567$). Aceste rezultate confirmă că diferențele dintre valorile PIGF și sFlt1 între ser și LCR nu se datorează interacțiunii dintre aceștia (în special în cazul LCR) ci modificărilor de permeabilitate microvasculară și ale barierei hemato-encefalice care avantajează PIGF ce are o greutate moleculară (16 kD) de peste 10 ori mai mică decât a sFlt1 (180 kD).

Am efectuat în continuare analiza corelațiilor dintre fiecare marker și parametrii clasici de gravitate ai preeclampsiei. Pentru PIGF am identificat corelații semnificative negative în ordinea importanței cu: TAM ($R = -0.5832$, $p < 0.001$), proteinurie ($R = -0.5425$, $p < 0.001$) și AST ($R = -0.3620$, $p < 0.05$) și o corelație semnificativă pozitivă cu trombocitele ($R = 0.3504$, $p < 0.05$). Nu au fost evidențiate corelații semnificative între PIGF și diureză, creatinină și ALT. În cazul sFlt1 au fost identificate corelații semnificative pozitive cu: TAM ($R = 0.7080$, $p < 0.001$), proteinurie ($R = 0.6539$, $p < 0.001$) precum și AST ($R = 0.4897$, $p < 0.001$) și corelații negative cu trombocitele ($R = -0.5764$, $p < 0.001$) și diureza ($R = -0.4803$, $p < 0.05$). Nu au fost evidențiate corelații semnificative între PIGF și creatinină sau ALT. PIGF-LCR s-a corelat semnificativ cu: TAM ($R = 0.3925$, $p < 0.05$), AST ($R = 0.3472$, $p < 0.05$) și proteinurie ($R = 0.2975$, $p < 0.05$). Nu au fost identificate corelații în cazul PIGF cu diureza, creatinina, trombocitele și ALT.

Remarcăm deci în urma analizelor prezentate mai sus corelații semnificative între PIGF, PIGF-LCR și sFlt cu cei mai relevanți parametri de gravitate ai preeclampsiei.

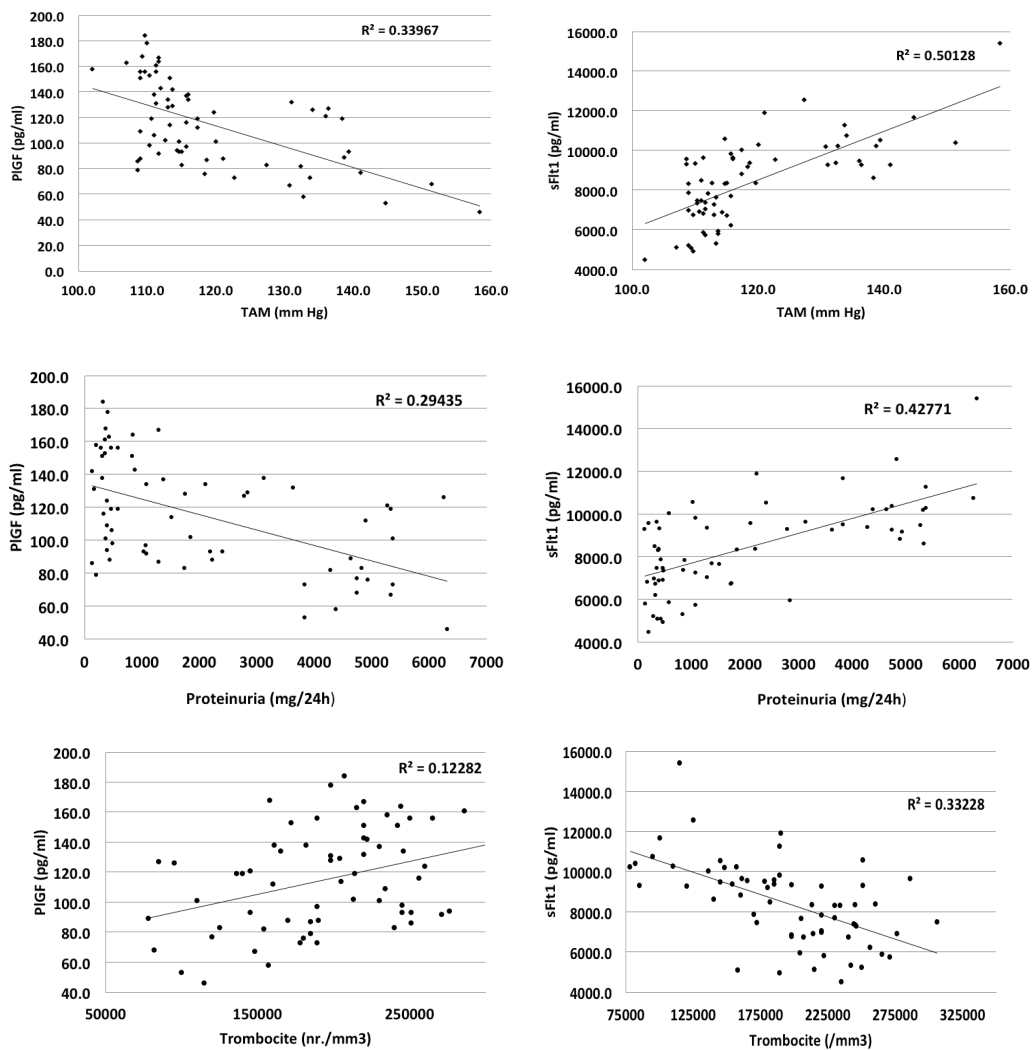


Fig. 3 Corelațiile între PIGF/sFlt1 și cei mai semnificativi parametri ai preeclampsiei la pacientele din studiu

Date fiind corelațiile semnificative amintite anterior am continuat cu evaluarea potențialului rol de marker de prognostic al fiecăruia dintre factorii angiogenici studiați la pacientele cu preeclampsie. Evaluarea s-a realizat prin analiza indicatorilor de performanță ai PIGF și sFlt1 în realizarea discriminării între preeclampsia ușoară și severă cu ajutorul analizei curbelor ROC (receiver operating curve) și AUC (area under curve).

Întrucât TAM și proteinuria sunt criteriile de diagnostic al preeclampsiei utilizate în repartiția pacientelor pe loturi, am obținut o valoare prognostică foarte ridicată atât pentru valoarea prag de 115 mm Hg a TAM (Sn 100%, Sp 89%, AUC = 0.987), cât și pentru valoarea prag a proteinuriei de 2.8 g/24h (Sn 91%, Sp 93%, AUC 0.975)

fără ca diferența între cei doi să fie semnificativă statistic ($p=0.671$). Valori ale indicatorilor de performanță semnificativ mai reduse decât în cazul TAM sau proteinuriei ($p < 0.05$) au fost obținute pentru trombocite de (Sn 91%, Sp 82%, AUC = 0.884) și ALT (Sn 71%, Sp 86%, AUC = 0.853), în timp ce pentru AST am obținut valori net inferioare ale Sn = 62% și Sp = 75%, valoarea AUC = 0.626 fiind ne semnificativă statistic ($p=0.098$).

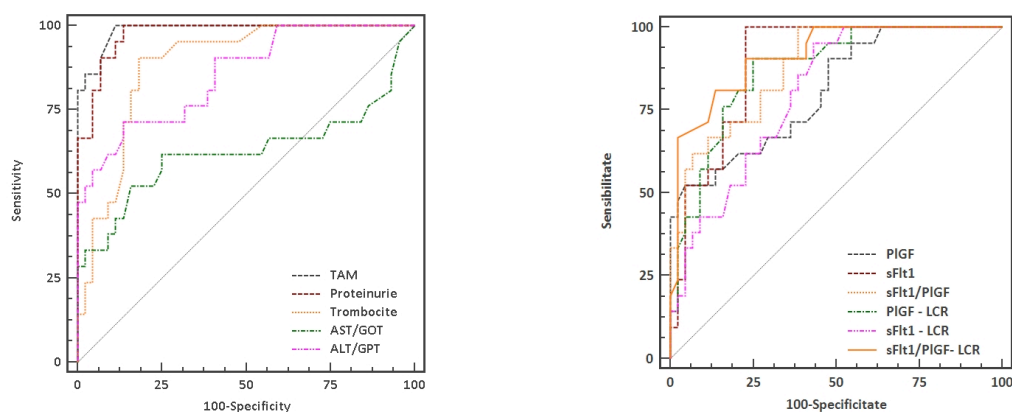


Fig. 4 Comparație între curbele ROC și AUC pentru parametrii clinici, paraclinic și factorii angiogenici la pacientele cu preeclampsie

Pentru factorii angiogenici serici am obținut valori prognostice semnificative ($p < 0.001$) pentru PIGF (Sn 66.7%, Sp 70.5% și AUC = 0.808, valoare prag ≤ 101 pg/ml, sFlt1 (Sn 100%, Sp 77.3% și AUC 0.891 pentru o valoare prag de 8497 pg/ml), precum și pentru raportul lor sFlt1/PIGF (Sn 80.9%, Sp 72.7%, AUC = 0.878, valoare prag > 76.4). În contrast, în cazul valorilor factorilor angiogenici din LCR, PIGF s-a dovedit cel mai performant marker de prognostic (Sn 90.5% și Sp 75.0% valoarea prag > 9.3 pg/ml, AUC = 0.871, $p < 0.001$), semnificativ mai bun decât raportul sFlt1/PIGF-LCR (AUC = 0.645, $p < 0.05$ și Sn 76.2%, Sp 54.6% la o valoare prag de ≤ 2.1) și sFlt1-LCR (AUC = 0.531, $p = 0.687$ și Sn 61.9%, Sp 56.8% pentru valoarea pragde ≤ 34.7 pg/ml).

Sumarizând, putem afirma că, deși sFlt1 seric s-a dovedit cel mai performant indicator de gravitate al preeclampsiei, date fiind rezultatele slabe obținute în cazul sFlt1-LCR, acesta nu poate fi folosit în siguranță ca factor de prognostic în preeclampsie. Astfel, PIGF se impune ca markerul de utilizat pentru diagnosticul de gravitate al preeclampsiei.

Discuții

Așa cum am arătat anterior, studii recente susțin că la baza etiologiei preeclampsiei se află dezechilibrul dintre factorii angiogenici (PlGF, VEGF) și cei antiangiogenici (sFlt1, sEng)^[6].

sFlt-1 (sVEGFR-1) este o proteină tirozin – kinaza solubilă 1 fms-like care dezactivează proteinele ce determină creșterea vaselor de sânge^[7] și are rolul de a inhiba angiogeneza prin legarea de formele libere ale VEGF și PlGF^[8] reducând efectele factorilor angiogenici asupra endoteliului matern și contribuind la dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale și proteinuriei. Ca urmare, nivelurile serice ale sFlt-1, PlGF și VEGF în preeclampsie sunt modificate și se pot corela cu severitatea bolii^[9] similar cu rezultatele obținute în studiul nostru.

În sarcina normală, factorul proangiogenic PlGF este crescut încă din primele două trimestre de sarcină. În schimb, la pacientele cu preeclampsie acest factor este scăzut, iar factorul anti-angiogenic sFlt-1 este mult crescut și se mențin astfel pe toată durata sarcinii^[10]. Deasemenea, tensiunea arterială medie se corelează negativ cu nivelul plasmatic al PlGF și se corelează pozitiv cu raportul sFlt-1/PlGF^[9]. În preeclampsie, tensiunea arterială se corelează negativ cu valorile sanguine ale PlGF și pozitiv cu raportul celor doi factori sFlt-1/PlGF. Valorile sFlt-1 la pacientele cu preeclampsie sunt mult crescute corelându-se cu severitatea bolii. S-a constatat că raportul dintre sFlt-1/PlGF este mult mai fidel în predicția preeclampsiei decât măsurarea independentă a factorilor^[11]. Studiul de față confirmă modificările semnificative ale markerilor angiogenici în preeclampsie. Astfel, am arătat că PlGF scade semnificativ în preeclampsie și se corelează negativ cu TAM ($R = -0.58$) și cu proteinuria ($R = -0.54$), iar sFlt1 și raportul sFlt1/PlGF cresc semnificativ și se corelează pozitiv cu indicatorii de severitate ai preeclampsiei ($R=0.48-0.71$).

Multe studii au demonstrat că pentru diagnosticarea precoce și corectă a preeclampsiei sunt necesare prezența simptomelor de bază hipertensiunea arterială și proteinuria, precum și evaluarea balanței dintre factorii proangiogenici și cei antiangiogenici^[12].

Se pare că acești factori angiogenici prezintă alterări semnificative și la nivelul lichidului cefalorahidian la pacientele cu preeclampsie. Aceste modificări la nivelul lichidului cefalorahidian pot duce la disfuncții endoteliale și la creșterea permeabilității vasculare a barierei hematoencefalice ceea ce duce la apariția

encefalopatiei hipertensive denumită recent sindromul de encefalopatie posterioară reversibil (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) ^[13]. Mecanismele prin care gravidele cu preeclampsie dezvoltă crize convulsive nu sunt încă cunoscute. Există două ipoteze cu privire la declanșarea crizelor convulsive și care vizează funcția vascularizației cerebrale și autoreglarea fluxului sanguin cerebral în timpul creșterii tensiunii arteriale, iar factorii angiogenici sunt direct implicați în aceste ipoteze^[14]. Mecanismele fiziopatologice de producere a sindromului PRES nu sunt deplin cunoscute. Teoria cea mai susținută este că hipertensiunea arterială severă determină pierderea autoreglării circulației cerebrale ceea ce duce la hiperperfuzie, leziuni endoteliale celulare, perturbarea barierei hematoencefalice și formarea edemului vasogen^[15].

Prin analiza raportului dintre nivelurile serice și din LCR ale factorilor angiogenici am demonstrat creșterea de până la 4 ori a permeabilității barierei hemato-encefalice pentru PIGF și de 2 ori pentru sFlt1 la pacientele cu preeclampsie. În cazul PIGF, am evidențiat o corelație negativă puternică între valorile serice și din LCR, ($R = -0.75$), iar în cazul sFlt1, nu am obținut o astfel de corelație ($R = -0.04$). Aceste rezultate sugerează că modificarea nivelurilor PIGF și sFlt1 din LCR în preeclampsie nu se datorează interacțiunii dintre aceștia ci modificărilor de permeabilitate a barierei hemato-encefalice care avantajează PIGF ce are o greutate moleculară (16 kD) de peste 10 ori mai mică decât a sFlt1 (180 kD).

Studii recente au asociat declanșarea sindromului PRES cu puncția lombară la gravide. Torillo, în 2007, a descris acest sindrom la pacientele diagnosticate antepartum cu preeclampsie severă și care au fost supuse anesteziei combinate spinală-peridurală pentru efectuarea operației de cezariană^[16].

Bazându-ne pe observațiile făcute de acești cercetători și pe datele din literatură despre sindromul de encefalopatie posterioară reversibil putem spune că pacientele cu preeclampsie severă au un risc crescut de a dezvolta postpartum acest sindrom secundar efectuării anesteziei spinale. De aceea este necesar să stabilim care sunt pacientele cu risc crescut pentru a evita declanșarea acestui sindrom prin contraindicarea anesteziei spinale. Unii cercetători au propus efectuarea de rutină a rezonanței magnetice nucleare la pacientele cu risc crescut de declanșare a sindromului PRES, dar este o investigație costisitoare care necesită timp^[17].

Astfel, că noi propunem efectuarea de rutină a factorului de creștere placentar plasmatic pentru depistarea pacientelor cu risc crescut de a dezvolta preeclampsie severă și implicit cu risc crescut de a dezvolta sindromul de encefalopatie posterioară reversibil postpartum.

Concluzii

Rezultatele noastre confirmă scăderea PIGF seric la pacientele cu preeclampsie, în contrast cu creșterea valorilor sale în lichidul cefalorahidian, precum și niveluri ridicate ale sFlt1 seric. Am obținut o corelație inversă semnificativă între nivelurile serice și cele din lichidul cefalorahidian ale PIGF, dar nu și ale sFlt1.

Este confirmată deasemenea în cadrul studiului valoarea de marker prognostic a PIGF seric și PIGF - LCR, precum și a sFlt1 seric care se corelează cu parametrii de gravitate ai preeclampsiei.

Aceste rezultate indică potențiala utilizare a PIGF seric în practică pentru selecția gravidelor cu preeclampsie cu risc crescut de a dezvolta sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă postpartum și respectiv pentru contraindicarea absolută a efectuării anesteziei locoregionale la pacientele cu preeclampsie și indicație de naștere prin operație cezariană.

Bibliografie

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
2. Cernea N, Cernea D. Conduita terapeutică și anestezia la gravida cu risc crescut. Ed. Medicală Universitară Craiova. 2011: 123-157.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):159–167.
4. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 95:24, 2000.
5. Gabbe: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed., 2007 Churchill Livingstone.
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA 2003 Excess

- placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–658.
7. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E, 2008 Effect of Antihypertensive Therapy with Alpha Methyldopa on Levels of Angiogenic Factors in Pregnancies with Hypertensive Disorders. *PLoS ONE* 3(7): e2766.
 8. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Laboratory Investigation*. 2000;80(4):443–454.
 9. Marianne Hyer, Robert N. Hoover, and Anne C. Staff. "Blood pressure augmentation and maternal circulating concentrations of angiogenic factors at delivery in preeclamptic and uncomplicated pregnancies." *Am J ObstetGynecol* 199(6): 653.e1-653.10.1016/j.ajog.2008.
 10. Levine RJ, et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85.
 11. Bushimschi C, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2005;192:734-741.
 12. Lam C, Lim KH, Karumanchi S. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertension Res* 2005;46:1077-1085.
 13. Foyouzi N., Norwitz E.R., Tsen L.C., Buhimschi C.S., Buhimschi I.A. Placental growth factor in the cerebrospinal fluid of women with preeclampsia *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2006) 92, 32—37
 14. Marilyn J. Cipolla, Richard P. Kraig Seizures in Women with Preeclampsia: Mechanisms and Management *Fetal Matern Med Rev*. 2011 May; 22(02): 91–108.
 15. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: fundamental imaging and clinical features. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(6):1036–1042.
 16. Torrillo TM, Bronster DJ, Beilin Y. Delayed diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a parturient with preeclampsia after inadvertent dural puncture. *Int J Obstet Anesth*. 2007 Apr;16(2):171-4.
 17. Ekawa Y., Shiota M., Takako T., Shimaoka M., Tsuritani M., Kotani Y., Mizuno Y., Hoshiai H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome accompanying eclampsia: correct diagnosis using preoperative MRI. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2012, 226, 55-58.