

## Update pre-eclampsia, rapporto sFlt-1/PlGF come fattore prognostico

La pre-eclampsia, detta anche gestosi EPH, colpisce il 2-5 % delle donne in stato di gravidanza. La diagnosi si formula sulla base dell'accertamento di una condizione di ipertensione arteriosa e di proteinuria. Nell'eziopatogenesi sono coinvolti disturbi dello sviluppo dell'angiogenesi placentare che sono causati da un alterato rapporto tra fattori pro-angiogenici (PlGF: fattore di crescita placentare) e fattori anti-angiogenici (sFlt-1: tirosin chinasi fms-simile solubile): maggiore è il predominio dei fattori anti-angiogenici, più elevata è la probabilità che si sia in presenza di una pre-eclampsia. Entrambe queste proteine possono essere determinate nel siero materno: da questi valori viene calcolato il rapporto sFlt-1/PlGF.

Se nel corso della gravidanza si sviluppa un'ipertensione accompagnata da proteinuria ed eventualmente da edemi, si parla di gestosi EPH (acronimo dall'inglese **E**dem, **P**roteinurie, **H**ypertension), ipertensione gravidica, intossicazione gravidica o di pre-eclampsia. Si riscontra raramente prima della 20° settimana di gravidanza e può insorgere fino a 14 giorni dopo il parto. Oltre ai sintomi principali di ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg) e di proteinuria  $\geq 300$  mg/24 h, compaiono anche nausea, cefalea e disturbi visivi. In più si riscontrano innalzamento dei seguenti parametri: uricemia, transaminasi, fosfatasi alcalina, Y-GT e bilirubina. La pre-eclampsia (gestosi EPH), colpisce il 2-5 % delle gravidanze.

### Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1

L'importanza del fattore di crescita delle cellule endoteliali (vascular endothelial growth factor, VEGF) nelle ipertensioni è già stata dimostrata, ma soltanto dopo la dimostrazione dell'interazione con il suo stabile recettore solubile, soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1, sono stati ottenuti risultati misurabili e statisticamente significativi. La sFlt-1 interviene nell'angiogenesi, nel senso che inibisce la formazione dei vasi sanguigni, al punto che è considerata un fattore anti-angiogenetico. I suoi valori ancora bassi nel primo e secondo trimestre aumentano, invece, considerevolmente al termine della gravidanza. In presenza di pre-eclampsia tale innalzamento è anticipato e più marcato.

### Fattori di rischio per pre-eclampsia

- Stato secondario a pre-eclampsia, eclampsia, sindrome HELLP in una pregressa gravidanza.
- Pre-eclampsia, eclampsia, sindrome HELLP in famiglia.
- Gravidanza multipla.
- Malattie preesistenti: ipertensione arteriosa, diabete mellito, nefropatie, ipertiroidismo, trombofilia, malattie autoimmuni.
- Età > 40 anni.
- Primipara giovane.
- Obesità.

### Fattore di crescita placentare PlGF

Come antagonista del ligando sFlt-1, il VEGF ha in gravidanza un ruolo meno significativo rispetto a quello del fattore di crescita placentare (placental growth factor, PlGF). Funge da fattore pro-angiogenetico e stimola l'angiogenesi. Questa aumenta nettamente a partire dal secondo trimestre di gravidanza e diminuisce nell'ultimo. In presenza di ipertensione gravidica, la sua concentrazione aumenta in misura più modesta e il calo non è più marcato.



**Rapporto sFlt-1/PIGF**

La consapevolezza che la pre-eclampsia può essere associata a livelli troppo bassi di PIGF e troppo elevati di sFlt-1 ha portato alla definizione di un rapporto tra i due parametri (sFlt1/PIGF). Lo studio PROGNOSIS (2016) ha valutato la previsione a breve termine di insorgenza di una pre-eclampsia sulla base del rapporto sFlt-1/PIGF.

- **Rapporto sFlt-1/PIGF < 38:** Esclusione di una pre-eclampsia nell'arco di una settimana dopo il test (valore predittivo negativo, NPV 99,3%). Tuttavia, ciò non significa che nel prosieguo della gravidanza non si possa manifestare una pre-eclampsia.
- **Rapporto sFlt-1/PIGF ≥ 38/≤ 85 prima della 34° settimana di gravidanza o ≥ 38/≤ 110 dopo la 34° settimana di gravidanza:** alto rischio per pre-eclampsia nelle successive quattro settimane (valore predittivo positivo, PPV 38,6 %).

- **Rapporto sFlt-1/PIGF > 85 prima della 34° settimana di gravidanza o > 110 dopo la 34° settimana di gravidanza:** alto rischio di pre-eclampsia in atto o in via di sviluppo (specificità 99,5 %, sensibilità 88,0 %), anche se non ancora clinicamente conclamata.

Una pre-eclampsia si può riconoscere tramite la determinazione del rapporto sFlt-1/PIGF fino a cinque settimane prima che diventi clinicamente manifesta. Ciò contribuisce ad assicurare una migliore assistenza alle donne con sospetta pre-eclampsia e a consentire un trattamento personalizzato. Nel range 38-84 (risp. 110) in situazioni clinicamente sospette, un aumento del rapporto sFlt-1/PIGF a distanza di 1-2 giorni deve essere considerato indice di aggravamento.

Per lo screening pre-eclampsia all'inizio della gravidanza: consultare le informazioni di laboratorio particolari.

| Analitica |                                          |               |
|-----------|------------------------------------------|---------------|
| 4315      | <b>Rapporto sFlt-1/PIGF</b><br>PT 144.00 | 1 ml di siero |