

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νικόδημος Χριστοφή

Αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνης ορού -A (PAPP-A) στο πρώτο τρίμηνο για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας: Συστηματική ανασκόπηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η προεκλαμψία είναι μια νόσος σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη, η οποία χαρακτηρίζεται από την de-novo ανάπτυξη υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας μετά την 20η εβδομάδα της κύησης· και παραμένει μια από τις κύριες αιτίες μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Επηρεάζει το 2-8% των κύησεων και το 6% των υγείων άτοκων γυναικών, με το 93% των περιστατικών να αναπτύσσονται ≥ 34 εβδομάδες. Παρά τις συνεχείς εξελίξεις στον τομέα της περιγεννητικής ιατρικής, δεν έχει σημειωθεί σημαντική ελάττωση στην επίπτωση της νόσου και στις δυσμενείς επιπτώσεις αυτής, λόγω της πλημμελούς κατανόησης των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που μπορούν να οδηγήσουν στους διαφορετικούς υποτύπους της νόσου. Η πρώιμη προεκλαμψία (σοβαρή) συνήθως συνοδεύεται από ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (FGR) και πλακουντιακές αλλοιώσεις, αποκαλύπτοντας ότι η ανώμαλη πλακουντοποίηση είναι ο κύριος παράγοντας στην ανάπτυξη της. Από την άλλη πλευρά, η όψιμη προεκλαμψία φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με υποκείμενους παράγοντες του μητρικού οργανισμού που επηρεάζουν την απάντηση αυτού σε ανώμαλη πλακουντοποίηση. Η PAPP-A είναι μια πρωτεάση προερχόμενη από συγκυτιοτροφοβλάστη που δρα σε μια IGF-δεσμεύουσα πρωτεΐνη και έχει βασικό ρόλο στη ρύθμιση του IGF.

ΣΚΟΠΟΣ: Η εξακρίβωση των χαρακτηριστικών απόδοσης της πρωτεΐνης PAPP-A του μητρικού πλάσματος (εκφραζόμενη σε πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής-MoMs) στο πρώτο τρίμηνο (11^{+0} - 13^{+6}) για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας που μπορεί να δικαιολογήσει (ή όχι) τη χρήση της ως εργαλείου πρώιμης ανίχνευσης στην προγεννητική παρακολούθηση. Είναι σημαντικό να μπορούμε να διακρίνουμε σε πρώιμο στάδιο αυτές τις κύησεις υψηλού κινδύνου, έτσι ώστε μέσω στοχευμένων παρεμβάσεων και στενής παρακολούθησης, να ελαττωθεί η επίπτωση αλλά και οι επιπλοκές της νόσου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Μια συστηματική ανασκόπηση βασισμένη στη βιβλιογραφική αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, προκειμένου να εντοπιστούν δημοσιευμένες μελέτες σχετικές με το θέμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε 539 αναφορές ενώ μετά την εξέταση του τίτλου, της περίληψης και την κατάργηση των διπλών αναφορών, 72 αξιολογήθηκαν στο πλήρες κείμενο. Περαιτέρω εξαίρεση 59 μελετών λόγω διαφόρων θεμάτων· άφησε 13 μελέτες να συμπεριληφθούν σε αυτήν την ανασκόπηση. Η μέση ευαισθησία της PAPP-A (σε MoMs) στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας είναι χαμηλή (14,1% και 22,5% με προκαθορισμένη ειδικότητα 95% και 90% αντίστοιχα), η οποία είναι σύμφωνη με προηγούμενα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Για την πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας (EOPE), οι αντίστοιχες μέσες ευαισθησίες ήταν ελαφρώς υψηλότερες (19,3% και 24,1%). Όταν οι τιμές της PAPP-A (σε MoMs) συνδυάστηκαν με μητρικούς παράγοντες κινδύνου, οι μέσες ευαισθησίες βρέθηκαν να είναι υπερδιπλάσιες στις ίδιες τιμές ειδικότητας. Επιπλέον, τα δημοσιευμένα προγνωστικά μοντέλα που συνδυάζουν μητρικούς παράγοντες, την PAPP-A (σε MoMs) μαζί με άλλους βιοδείκτες (PP13, PlGF, inhibin-A κλπ.) και βιοφυσικούς δείκτες (MAP, UtA-PI) απέδωσαν ποσοστά ευαισθησίας σχεδόν 85%. Οι αναλύσεις παλινδρόμησης αποκάλυψαν τα ίδια ευρήματα χρησιμοποιώντας τις τιμές AUC. Τα αποτελέσματα σχετικά με τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων PAPP-A MoM με την πρόβλεψη της όψιμης προεκλαμψίας (LOPE) είναι αντιφατικά· τα μητρικά χαρακτηριστικά βρέθηκαν να είναι ο κύριος συντελεστής για την πρόβλεψη της όψιμης νόσου και δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη συνολική πρόβλεψη με την προσθήκη οποιωνδήποτε δεικτών πρώτου τριμήνου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η προβλεπτική αξία των τιμών της PAPP-A (σε MoMs) του μητρικού ορού στο πρώτο τρίμηνο, όταν χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος δείκτης, είναι ανεπαρκής· παρόλο που υπάρχει σημαντική συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της με αρνητικά αποτελέσματα που

αφορούν την ανεπαρκή πλακουντοποίηση (PE, EOPe, FGR). Η προβλεπτική αξία βελτιώνεται όταν οι τιμές της PAPP-A (σε MoMs) συνδυάζονται με μητρικούς παράγοντες κινδύνου, MAP, UtA-PI και άλλους βιοχημικούς δείκτες όπως ο PlGF και η αναστολίνη-A. Κανένας από τους βιοδείκτες του πρώτου τριμήνου που μελετήθηκαν μέχρι στιγμής δεν μπορεί να επικυρωθεί ως μεμονωμένος παράγοντας για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας. Η μικρότερη προβλεπτική ικανότητα που βρέθηκε για την LOPE και την GH υποδεικνύει τη διαφορετική αιτιοπαθογένεια αυτών. Γενικά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ανίχνευση νέων βιοχημικών δεικτών με καλύτερα προγνωστικά χαρακτηριστικά τα οποία θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

ABSTRACT

Nicodemos Christofi

Evaluation of serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) for first trimester prediction of preeclampsia: A systematic review

BACKGROUND: Preeclampsia is a pregnancy-related disease, characterized by de-novo development of hypertension and proteinuria after the 20th week of gestation; remains a leading cause of maternal mortality and morbidity. PE affects 2-8% of all pregnancies and 6% of all healthy nulliparous women with 93% of incidents developing at ≥ 34 weeks. Despite the medical advances in perinatal care, there is still no reduction in the prevalence and the adverse outcomes of the disease due to the lack of understanding of the various pathophysiological mechanisms that can lead to its different subtypes. The early-onset (severe) PE is usually accompanied with FGR and placental lesions, revealing that placental impairment is the major contributor in the development of the disease. On the other hand, late-onset PE seems to be mainly related to maternal constitutional factors that affect the response to shallow placentation. PAPP-A is a syncytiotrophoblast-derived protease for an insulin-like growth factor binding protein, having key role in the IGF modulation.

PURPOSE: The identification of the performance characteristics of first trimester (11⁺⁰-13⁺⁶) serum PAPP-A MoMs for the prediction of preeclampsia that can justify or not its use as a screening tool in early antepartum monitoring. It is important to distinguish those high risk pregnancies at an early stage, so that with targeted interventions and close surveillance the incidence and complications of the disease can be reduced.

METHODOLOGY: A systematic review based on literature search of electronic databases in order to identify published studies relevant to the subject.

RESULTS: The systematic review yielded 539 citations and after screening the title and abstract and removing duplicate citations, 72 were assessed on full text. Further exclusion of 59 studies due to various issues; leave 13 to be included in this review. The mean sensitivity of PAPP-A MoM in the prediction of **preeclampsia** is low (14.1% and 22.5% at fixed specificity of 95% and 90% respectively) which is consistent with previous published results. For the prediction of **EOPE** the respective mean sensitivities were slightly higher (19.3% and 24.1%). When PAPP-A MoMs were combined with maternal risk factors the mean sensitivities were found to be more than double at the same specificity rates. Moreover, published predictive models combining maternal factors, PAPP-A MoMs with other biomarkers (PP13, PIGF, inhibin-A, etc.) and biophysical markers (MAP, UtA-PI) yielded sensitivity rates of almost 85%. Regression analyses revealed same findings using the AUC values. The results regarding the association of low serum PAPP-A MoM levels with the prediction of **LOPE** are inconsistent; maternal characteristics alone are found to be the major contributor for the prediction of LOPE and no improvement in the overall prediction was observed by the addition of any first trimester markers.

CONCLUSIONS: The predictive performance of first trimester maternal serum PAPP-A MoMs when used as a single marker is poor; even though there is a significant association of its low levels with adverse outcomes regarding inadequate placental invasion (PE, EOPE, FGR). The predictive performance is improved when PAPP-A MoMs are combined with maternal risk factors, MAP, UtA-PI and other biochemical markers such as PIGF and inhibin-A. None of the first trimester biomarkers studied so far can be validated as a single predictor of preeclampsia. The smaller prediction found for LOPE and GH indicates the different etiology of these outcomes. Overall, further investigation should take place in order to detect novel biochemical markers with better predictive characteristics that could be translated into clinical practice.