

Laboratorní diagnostika v graviditě, interpretace zánětlivých markerů

Brodská H.

ÚLBLD VFN a 1. LF UK Praha

Praha 13.02.2015

Markery zánětu - co očekáváme?

- Identifikace zánětu (Klinická dg. SIRS klinika Bone (1989...1991))
- Odhad tíže stavu, vývoj, prognóza, predikce komplikací a rozvoj MODS
- Příčina (SIRS neinfekční vs. sepse)
- Rozlišení etiologie: bakteriální(Gram+, Gram-), virová, mykotická, parazitární ATB guide, monitorace odpovědi na terapii

- vysoká senzitivita a specificita (pro zánět)
- možnost statimového stanovení
- snadná interpretace výsledků
- cenová dostupnost

Fokus- zánětlivá reakce

Obranná reakce-snaha lokalizovat škodlivé agens, ohraničit, zamezit dalšímu průniku, zneškodnit ho, navodit opravné mechanismy obnovující fyziolog.funkci poškozené tkáně.

Téměř uniformní odpověď při různých příčinách (bakteriální,virová,mykotická infekce,fyzikální,chemické poškození)

Rozsah odpovědi modifikován silou útoku, typem agens, imunitní hotovostí, genovým polymorfizmem, stavem antioxidační ochrany.....

V časných fázích gravidity-2 složky systémová a lokální odpověď imunitního systému na těhotenství- vzestup leuko, aktivace granulocytů, monocytů, IL 4, IL-6, IL 13...CRP...

Infekční noxa

- Rozpoznání specifické matrice PAMs a DAMs pomocí TLR (na makrofázích a monocytech)
- aktivace NF-kapaB transkripce proximálních cytokinů (IL-1beta, IL- 6, TNF)
- monocyto-makrofágový systém, komplement, koagulační kaskáda, krevní destičky, deriváty kyseliny arachidonové (tromboxan, prostaglandin)
- adhezivní molekuly, proteiny akutní fáze, stresové hormony
- Exploze VKR, atakují endotel a akcelerují probíhající děje. (etiopatogeneze sepse).

Markery zánětu

- TLRs , Cytokiny (IL1, IL6, TNF..),
- Specifické markery (PCT, presepsin..)
- Proteiny akutní fáze (CRP, ale i alb, prealb.)
- Koagulační faktory (FBG, AT III, protein C)
- Komplement
- Leukocyty (počet, diferenciaci)
- Se, sRAGE...
- FW-změny plazmatických proteinů

Monitorace zánětu- cytokiny

- Krátká životnost , poločas několik minut, význam má jejich přetrvávající elevace, obtížná interpretace
- TNF a, IL 1, IL 6, primární prozánětlivé, indukují syntézu PCT, CRP..
- **IL 6**- maximum za 2 hod, delší poločas -dg. neonatálních sepsí, v likvoru odliší bakteriální meningitis, korelace s APACHE II a mortalitou (48hod po přijetí). Imunochemické stanovení a autom.analyz.(18 minut) **lze stanovit statim, rychlý pokles vyšších hladin- falešná negat.**
- IL-10 Inhibuje syntézu prozánětlivých cytokinů imunitní hotovost (CARS)

Proteiny akutní fáze CRP, prokalcitonin

CRP má vysokou negativní predilekci, při normálních hladinách je sepsis nepravděpodobná

- Dynamika je důležitější než izolovaná hodnota
- Nediferencuje typy zánětu, nemá vztah k mortalitě
- Sérové hladiny CRP vždy interpretovat v kontextu s klinikou.
- J.L. Vincent, K. Donadello, X. Schmidt. Biomarkers in critically ill patients - CRP. Crit. Care Clin. 27 (2011): 241-251.

PCT nejčastěji používaný marker časně diagnózy sepsis

- Při odlišení infekčního od neinfekčního systémového zánětu má na rozdíl od CRP vyšší senzitivitu - 88% vs. 75% i specificitu 81% vs. 67%
- Hodnocení tíže stavu u bakteriálního zánětu. Dynamika má vztah k prognóze
- Pomáhá při indikaci a monitoraci ATB terapie
- K. Reinhardt, M. Meisner. Biomarkers in critically ill patients – Procalcitonin. Crit. Care Clin. 27 (2011): 253-263.

CRP, PCT patofyziologické poznámky

- **CRP** - elevace po **6** hodinách-maximum **48** hodin, pokles do 7 dní
- nárůst i při lehčím průběhu, při zhoršení stavu (MODS) už výrazněji nestoupá na rozdíl od PCT.

- **PCT** vzestup po **3-4** hodinách, maximum do **24** hodin
- stoupá až u systémové odpovědi a výrazně se zvyšuje s tíží stavu. Pokles u nekomplikovaného průběhu (ATB th) rychlý- 50-80% z max.hodnoty za den. Při MODS- stagnace hodnot-pomalý pokles.

- **Odlišná kinetika**: PCT rychlejší vzestup, dříve max. hodnoty, rychlost poklesu závisí na tíži stavu. Castelli GP:Procalcitonin and CRP during systemic inflammator response syndrom, sepsis and organ dysfunction Critical care 2004

PCT, CRP a infekční komplikace v těhotenství

- PCT během těhotenství, v 3.trimestru, během porodu a krátce po něm cut-off 0,25ng/ml vylučuje infekci. V 1.-3.trimestru 0,04..0,06, postpartum 0,2 Paccolat C.: PCT levels during pregnancy, delivery and postpartum. Journal of perinatal Medicine 2011. (60 žen bez zn.infektu.)
- PCT signifikantně vyšší u pts s PPROM (preterm premature rupture of membranes) oproti PROM in term i zdravým. Nejvyšší u PPROM s histolog.dg. Chorioamnionitis. (cut-off 0,054ng/ml 92,3%, 68,4%) Oludag T: Value of maternal PCT levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2014 (121 pts)
- PCT nejvyšší AUC (0,647-PCT 0,5ng/ml) oproti CRP, IL-6 při predikci symptomů těžké infekce novorozence u matek s PROM. Kopyra P: Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant woman with premature rupture of membranes . Ginekologia polska 2010 (46 pts s PROM)
- PCT a CRP dobrá predikce pro chorioamnionitis a novorozeneckou infekci.
AUC (PCT)0,749 cut-off 0,053 69%, 74%, (CRP) 0,789 >7mg/l 82%,71% pro chorioamnionitis
AUC (PCT) 0,757 cut-off 0,053 69%,73%, (CRP) 0,790 >7mg/l 83%,68% novoroz.infekt.

Gverič S.: PCT vs CRP in early detection of intrauterine infection in premature rupture of membranes and neonatal infections. Signa Vitae 2014.
(60pts PROM, 60 kontrola).

CRP

- Hladina hs-CRP reflektuje průběh 1. trimestru. Při fyziolog.průběhu hs-CRP (7,6)signifikantně vyšší než u abnormalit -mimoděložní těhotenství (2,5), zamklý potrat(5,0) – fyziolog. zánětlivá reakce na nefyziolog.těhotensví může být alterována. Hladiny nebyly ovlivněny BMI, věkem, Hct. 1měření mezi 5-14 týdnem.
Cohen Y. The role of CRP measurement as a diagnostic aid in early pregnancy. European Journal of Obstetrics and gynecology and reproductive Biology. 2014 (89pts)
- hs-CRP ve 3. trimestru >25mg/l více spojeno s nižší odhadovanou váhou plodu a menším porodní vahou –restrikce fetálního růstu, zvýšeným rizikem novorozeneckých komplikací – zdravé pts hsCRP <5mg/l.
- hsCRP pozitivní korelace s BMI Ernst G.: CRP levels in early pregnancy, fetal growt patterns, and risk for neonatal complcations. American Journal of Obstetrics and gynecology 2011
- CRP v průběhu těhotenství u zdravých klesá, pak ještě po porodu. U obézních pts vzestupný trend CRP a signifikantně vyšší hladiny CRP po porodu u obézních Christian L.M.: Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: Effects of maternal body. Cytokine 2014

Monitorace zánětu- leukocyty

- IL 6 stimuluje bb kostní dřeně –vyplavení leuko, diferenciaci.
- Při bakteriálním infektu prudký pokles lymfo, mono, nárůst neutro, vyšší % tyčí..
Celkový počet - nízká specifita pro typ a rozsah zánětu. Limitace- imunoprese, hematolog.pts
- U těhotných často lehká leukocytóza a vyšší % neutrofilů, až 25000 kolem porodu.
Bilir F.: Increased serum PCT levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. Annals of Clinical microbiology and Antimicrobials 2013
- **Immature granulocytes count-** diskriminační marker SIRS a seps v časně fázi. 89%
a 76%. Nierhaus A. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis. Immunology 2013
- Časná exprese povrchových antigenů na neutro i na monocyttech - **CD64, CD 11b** (do 1 hodiny po invazi) stimulace pro-cytokiny
- CD 64 vysoká spec. i senz.pro sepsi v kombinaci s abs.počtem neutro 91% a 93%, udržení vysoké hladiny 24 hodin i při podání ATB, do 72 h pokles.
- Du J. Diagnostic utility of neutrophil CD 64 as marker for early-onset seps in preterm neonates. Plos one 2014

Presepsin - sCD14-ST

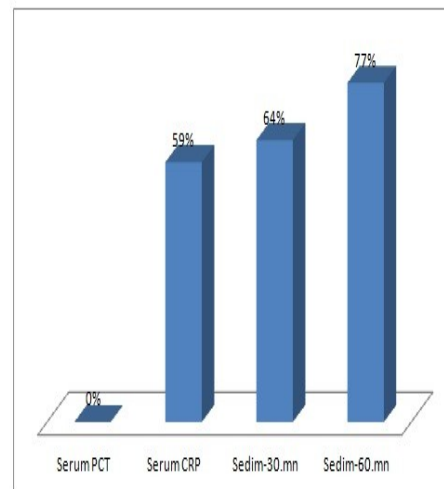
- volný fragment glykoproteinu exprimovaný na monocytech /makrofázích.
- Produkce během zánětu indukována enzymovou degradací při aktivaci leukocytů.
- Diagnostický marker závažnosti sepse a predikce mortality. Spanuth, Wilhelm, Lopponow. EuroMedLab 2011

- The association between serum PRE soon after the appearance of signs of preterm delivery and preterm delivery within 48 hours, before the 34th and 37th gestational weeks.
- Patients who delivered within 48 hours after analysis showed significantly higher PRE compared to females with later deliveries. Higher PRE was proven also for deliveries before weeks 34 and 37.
- A combined finding of cervical length shortening below 18 mm and presepsin level increasing above 623.5 pg/mL could point to the significantly high risk of preterm delivery.
- Elevated maternal serum concentration of sCD14-ST could be an independent and relevant risk factor for preterm delivery. K.Malíčková Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin in Preterm Deliveries American Journal of Reproductive Immunology2014

Zánětlivé markery u během těhotenství.

- Proximální cytokiny se zvyšují během těhotenství a dále po porodu (IL-6, TNF), IL-8, IL-1 se během těhotenství snižují, po porodu zvyšují.
- Během těhotenství zdravých žen (odběr > 11. týdnu gestace)- možná elevace CRP, FW, WB, ne PCT (výskyt elevace v % viz graf).
- U asymptom. bakteriurie elevace PCT u 30%pts, pozit.predikce 100%%, negat. 65%.
- U ostatních markerů nebyl signifik.rozdíl mezi skupinou s bakteriurií a mezi zdravými. Bilir F.: Increased serum PCT levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. Annals of Clinical microbiology and Antimicrobials 2013

Figure 1: Serum procalcitonin, CRP, WBC and sedimentation levels of healthy control group



PCT: Procalcitonin, CRP: serum C reactive protein,
Sedim: Sedimentation, mn: minute

Zánětlivé markery a preeklampsie

- Zvyšující se hsCRP a IL-6 ve 2. trimestru jsou spojeny s vyšším rizikem preeklampsie. Oancea MD: Evaluation of inflammatory markers in pregnant Woman at Risk, for the Prediction of preeclampsia. Acta Medica Marisiensis 2014(120 pts)
- PCT, CRP a D-dimery signifikantně vyšší u pts s preeklampsií oproti zdravým kontrolám.
- PCT, CRP, D-Dimery signifikantně vyšší u těžké preeklampsie-oproti lehčí formě. Gulec UK: An Analysis of CRP, PCT and D-Dimer in Pre-Eclamptic patients, American Journal of Reproductive Immunology 2012
- Snížený počet krevních destiček byl pozorován u těžké preeklampsie oproti normálně těhotným $p= 0,03$ a netěhotným $p= 0,01$ dobrým kandidátem pro dg. preeklampsie. Freitas LG:Preeclampsia:Are platelet count and indices useful for its prognostic? Hematology 2013

Závěry

- Diagnostika infekčního zánětu-kombinace několika markerů
- respektování jejich patofyziologie- vhodnost indikace
- dynamika
- posuzování vždy v kontextu s klinickým stavem
- V průběhu gravidity elevace zánětlivých markerů neinfekční etiologie

A survey of 73 physicians in various specialties at the Jamaica Hospital Medical Center in New York showed that, among other things, only 16% of respondents felt very confident in their ability to interpret procalcitonin results; 67% were somewhat confident and 17% were not confident.

Society of Critical Care Medicine (SCCM) 44th Critical Care Congress: Abstracts 469.
Presented January 18, 2015.