

Nieprawidłowe stężenia markerów biochemicznych w II trymestrze a powikłania w dalszym przebiegu ciąży

Abnormal second trimester screening for fetal chromosomal abnormalities as a predictor of adverse pregnancy outcome

Baś-Budecka Elżbieta, Perenc Małgorzata, Sieroszewski Piotr

Zakład Ultrasonografii Ginekologiczno-Położniczej | Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi

Streszczenie

Test potrójny opracowany w 1989 roku pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia wad genetycznych oraz wad OUN. W ocenie testu potrójnego na uwagę zasługują wyniki, gdzie przy prawidłowym karyotypie płodu otrzymujemy dodatni wynik testu. Wielu autorów zwraca uwagę na możliwość uzyskania takich fałszywie dodatnich wyników w przypadkach niektórych patologii położniczych (PIH, IUGR, mięśniaki macicy).

Cel: Zanalizowanie związku pomiędzy nieprawidłowymi wynikami testu potrójnego a stwierdzonymi w badaniu klinicznym lub ultrasonograficznym zaburzeniami w przebiegu ciąży.

Materiał i metoda: Oceniono 775 testów potrójnych. W większości analizowanych przypadków nieprawidłowy wynik testu wiązał się z podwyższonymi stężeniami AFP > 1,89 MoM, podwyższonymi stężeniami β -hCG > 1,69 MoM lub obniżonymi stężeniami β -hCG < 0,48 MoM.

Wyniki: Wśród 48 wyników fałszywie dodatnich 23 związane były z nieprawidłowym przebiegiem ciąży. AFP > 1,89 MoM stwierdzono w hipotrofii, PIH i patologjach łożyska. β -hCG > 1,69 MoM obserwowano w hipotrofii oraz PIH, natomiast β -hCG < 0,48 MoM obserwowano w przypadku obumarcia ciąży, poronienia, PIH i hipotrofii.

Wnioski: Test potrójny może być wykorzystywany nie tylko do oceny ryzyka wad genetycznych płodu ale również pozwala wykryć ciążę wysokiego ryzyka pod względem różnych patologii położniczych.

Słowa kluczowe: **test potrójny / wyniki fałszywie-dodatnie /
nieprawidłowy przebieg ciąży / markery biochemiczne /**

Adres do korespondencji:

Zakład Ultrasonografii Ginekologiczno-Położniczej
I Katedry Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi,
ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź

Otrzymano: 20.05.2007
Zaakceptowano do druku: 10.10.2007

Abstract

Second-trimester maternal serum markers (triple test) is common used to estimate of the fetal risk of genetic abnormalities and open neural tube defects. Positive results of the triple test concomitant with the normal fetus karyotype pattern can also predict the adverse pregnancy outcome. Many authors have been indicated such false positive results of the triple test in the cases of the uterine myomas, PIH, IUGR, and IUD.

Objective: The purpose of this study was to determine the association between abnormal second trimester Down syndrome screening markers and adverse pregnancy outcome.

Material and Methods: A total of 775 pregnant women underwent maternal serum screening. Pregnancy complications were studied in the groups of pregnancies with structurally and chromosomally normal fetuses – with: elevated AFP > 1,89 MoM, elevated β -hCG > 1,69 MoM or low β -hCG < 0,48 MoM.

Results: Increased maternal serum AFP > 1,89 MoM were found to be significantly associated with IUGR, PIH and placental pathology. Increased β -hCG > 1,69 MoM were significantly associated with PIH and IUGR.

Finally decreased β -hCG < 0,48 MoM were found to be significantly associated with IUGR, PIH and IUD.

Conclusion: Triple test can be used not only for the detection of fetal chromosomal and NTD abnormalities but also for the detection of high-risk pregnancies.

Key words: **triple test / false-positive results / adverse pregnancy outcome / biochemical markers /**

Wstęp

Skrining oparty na pomiarach stężeń produktów jednostki płodowo-łożyskowej (AFP, β -hCG i estriolu) w surowicy krwi kobiet ciężarnych w drugim trymestrze ciąży jest od wielu lat stosowany w diagnostyce prenatalnej. Pozwala on na wykrycie około 60% płodów z trisomią chromosomu 21 i 18, otwartymi wadami ośrodkowego układu nerwowego i powłok brzusznych, przy około 5% wyników fałszywie dodatnich [1, 2].

Wraz z wprowadzeniem testu potrójnego do praktyki klinicznej rozpatrywano możliwość jego zastosowania nie tylko jako skriningu wad płodu, ale także innych patologii związanych z ciążą [3, 4].

Szczególną uwagę zwrócono na wyniki fałszywie dodatnie, dla których przy prawidłowym kariotypie płodu i braku innych wad otrzymujemy dodatni wynik testu [5]. Jak wykazały późniejsze liczne badania, nieprawidłowe stężenia poszczególnych markerów: AFP, β -hCG i estriolu, powodujące dodatni wynik testu potrójnego zaobserwowano w przypadku niektórych patologii położniczych [6, 7, 8].

Dotyczyły one najczęściej hipotrofii płodu (IUGR), nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH), zgonu wewnątrzmacicznego płodu (IUD), przedwczesnego oddzielenia łożyska prawidłowo usadowionego, porodu przedwczesnego i mięśniaków macicy.

Cel

Analiza możliwego związku pomiędzy nieprawidłowymi wynikami testu potrójnego a stwierdzonymi w badaniu klinicznym lub ultrasonograficznym zaburzeniami w przebiegu ciąży.

Materiał i metoda

Oceny testu potrójnego dokonano w grupie 775 ciężarnych. U wszystkich kobiet zebrano dokładny wywiad położniczy. Obejmował on dane dotyczące wieku, szkodliwości środowiska, wykonywanej pracy, przeszłości położniczej, daty ostatniej miesiączki, chorób, przyjmowanych leków, używek (papierosy) oraz przebiegu obecnej ciąży.

Test potrójny polegający na ocenie stężeń: a- fetoproteiny (AFP), β -hCG i wolnego estriolu w surowicy krwi ciężarnych wykonywano między 14-tym a 19-tym tygodniem ciąży. Ilościowe oznaczenia stężeń AFP, β -hCG i wolnego estriolu wykonywano immunoenzymatyczną metodą ELISA/Sandwich na spektrofotometrze Cecil CE 2501 Firmy Bio Quest. Uzyskane, dla ciąż fizjologicznych, wyniki stężeń AFP, β -hCG i wolnego estriolu w surowicy zostały poddane analizie statystycznej – stanowiły podstawę do obliczenia median w poszczególnych tygodniach ciąży. Ze względu na to, że stężenia badanych związków zmieniają się w trakcie ciąży, zostały one odpowiednio przekształcone. Przekształcenie to polegało na podzieleniu wyniku przez odpowiednią dla danego wieku płodowego medianę (wynik wyrażony jako wielokrotność mediany MoM).

Oceny ryzyka wystąpienia wady genetycznej i wad OUN dokonywano przy użyciu programu komputerowego Prisca (wersja 3.0).

We wszystkich przypadkach dodatniego testu potrójnego wykonywano amniopunkcję, pobierając 1ml płynu owodniowego na każdy tydzień ciąży według Hansona. Określano kariotyp płodu oraz dodatkowo oceniano stężenia AFP i acetylocholinesterazy w płynie owodniowym. Cięższe, w których stwierdzono wadę płodu zostały wyłączone z badań.

Oceniano przebieg ciąży, sposób i czas jej zakończenia oraz masę noworodka w porównaniu do uzyskanych stężeń AFP, β -hCG i wolnego estriolu.

W przebiegu ciąży brano pod uwagę: nadciśnienie indukowane ciążą (PIH), hipotrofię płodu (IUGR), obumarcie ciąży (IUD), przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego (AP), poród przedwczesny (PD), poronienie. Nadciśnienie indukowane ciążą rozpoznawano gdy wartości ciśnienia w drugim trymestrze ciąży wzrastały powyżej 140/90 mmHg z lub bez towarzyszącego białkomoczem. Zaha-mowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu oceniano jako masę płodu poniżej 10 percentyla dla danego wieku ciążowego. Poronienie rozpoznawano gdy zakończenie ciąży i wydalanie martwego płodu o masie ciała poniżej 500g odbyło się przed 23 tygodniem ciąży.

Nieprawidłowe stężenia markerów biochemicznych w II trymestrze...

Poród przedwczesny definiowano jako urodzenie żywego noworodka przed upływem 37 tygodnia ciąży licząc od ostatniej miesiączki. Przedwczesnym oddzieleniem łożyska określano sytuację, w której do oddzielenia się łożyska prawidłowo usadowionego od ściany macicy dochodzi przed porodem dziecka. Obumarcie ciąży definiowano jako wewnątrzmaciczny zgon płodu po 20 tygodniu ciąży. Oceniając stężenia poszczególnych związków biochemicznych jako nieprawidłowe uznano wartości AFP >95百分yla (1,89MoM), β -hCG >95百分yla (1,69MoM) lub <10百分yla (0,48MoM) oraz estriolu <10百分yla (0,44MoM).

Wyniki

Wśród przeprowadzonych badań uzyskano 48 (6,2%) fałszywie dodatnich wyników testu potrójnego, w tym 23 (48%) związane z nieprawidłowym przebiegiem ciąży. (Tabela I).

We wszystkich tych przypadkach nie wykryto żadnych współistniejących wad rozwojowych w badaniu ultrasonograficznym a kariotyp płodu był prawidłowy. Analiza poszczególnych markerów biochemicznych w ciążach z nieprawidłowym przebiegiem wykazała u 12 pacjentek podwyższone stężenia AFP (>1,89MoM), co najczęściej związane było z hipotrofią płodu, nadciśnieniem tętniczym, krwawieniem z powodu łożyska przodującego.

Podwyższone stężenia β -hCG (>1,69MoM) stwierdzono u 6 pacjentek z hipotrofią płodu i nadciśnieniem tętniczym.

Zaobserwowano natomiast tylko dwa przypadki z jednocześnie podwyższonymi stężeniami AFP i β -hCG – co miało miejsce w znacznego stopnia hipotrofii płodu. Obniżone stężenia β -hCG (<0,48MoM) obserwowano w 10 przypadkach z hipotrofią płodu, ciążą obumarłą, nadciśnieniem tętniczym i krwawieniem z powodu łożyska przodującego. W 6 przypadkach obniżone stężenie β -hCG współistniało z podwyższonymi wartościami AFP i związane było najczęściej IUGR i PIH.

W badanej grupie stwierdzono tylko 2 przypadki, w których stężenie estriolu było obniżone (<0,44MoM) co nie miało znaczenia klinicznego.

Analiza przypadków dodatniego wyniku testu potrójnego z nieprawidłowym przebiegiem w ciążach wykazała, że większość ciąż zakończono drogą cięcia cesarskiego z powodu objawów zagrożenia płodu.

Dyskusja

Pomimo, że test potrójny jest stosowany z powodzeniem od przeszło dziesięciu lat, przyczyny wyników fałszywie dodatnich nadal pozostają niejasne i dotyczą około 5% badanych. Jak podaje Tul rozwój łożyska i funkcja w pierwszym trymestrze ciąży ma wpływ na rozwój nadciśnienia indukowanego ciążą i hipotrofii [9]. Zmieniona funkcja łożyska, regulacja wydzielania i produkcja różnych związków w poszczególnych powikłaniach ciąży może być przyczyną nieprawidłowych poziomów tych związków.

Tabela I. Szczegółowe wyniki testu potrójnego w grupie z nieprawidłowym przebiegiem ciąży.

Nr badania	Wiek matki	MoM AFP	MoM hCG	MoM E	Powikłania ciąży, sposób zakończenia, masa noworodka
9	37	2,1	0,45	0,59	PIH, hipotrofia, cc- 1400g
14	30	2,26	0,44	1,02	hipotrofia, cc- 1960g
23	34	3,27	0,46	1,3	oligohydramnion, IUD 21hbd.
25	29	0,5	0,64	0,8	poród przedwczesny 30 hbd 1650g
50	35	1,03	2,5	1,7	poród przedwczesny 33 hbd 2200g
69	38	2,56	0,4	0,8	krwawienie, AP cc- 2300g
72	24	0,87	0,42	1,7	poród przedwczesny 30 hbd 1470g
78	26	2,1	0,34	1,58	PIH cc- 3000g
90	26	0,9	0,39	1,07	IUD 20hbd
94	27	3,28	2,0	1,02	hipotrofia cc- 850g
112	26	1,74	0,38	0,4	poród przedwczesny, gemelli 24hbd
130	23	3,07	1,25	0,6	krwawienie, łożysko przodujące cc- 2400g
132	38	0,9	2,34	0,6	PIH, hipotrofia cc- 1700g
155	27	0,7	1,35	0,9	PIH cc- 3250g
177	27	2,1	2,07	2,2	hipotrofia cc- 1670g
206	29	2,2	1,3	0,68	oligohydramnion, poronienie 22hbd
220	27	0,81	1,96	1,05	PIH cc- 2200g
243	28	2,67	0,46	1,79	hipotrofia cc- 1650g
380	26	2,35	1,54	0,62	krwawienie, łożysko przodujące cc- 2700g
401	29	0,34	0,47	0,97	krwawienie, łożysko przodujące cc- 1950g
489	37	2,95	1,34	0,42	hipotrofia cc- 1800g
515	33	1,5	3,09	0,98	mięśniak macicy, AP cc- 2680g
580	30	0,49	1,25	1,02	krwawienie, łożysko przodujące cc- 1980g

PIH
– nadciśnienie indukowane ciążą,

IUD
– wewnątrzmaciczny zgon płodu,

AP
– przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego.

Yaron i Spencer analizowali zachowanie się markerów biochemicznych wchodzących w skład testu potrójnego w przypadku nieprawidłowego przebiegu ciąży [7, 10].

Autorzy stwierdzili korelację podwyższonych stężeń AFP, przy jednoczesnym spadku poziomu β -hCG w hipotrofii, PIH i IUD. Opisane zależności obserwowano również w badaniach własnych szczególnie w przypadku hipotrofii.

Nieprawidłowe wartości testu potrójnego stwierdzono też u 5 ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą (PIH) co jest zgodne z obserwacjami, jakie zanotowali Audibert i Wax [8, 11].

Jednak większość autorów stwierdzało w tym przypadku podwyższone stężenia zarówno AFP jak i β -hCG. W badanej grupie ciężarnych z nadciśnieniem indukowanym ciążą nie we wszystkich przypadkach obserwowano wysokie stężenia AFP, natomiast β -hCG wykazywało bardzo niskie lub bardzo wysokie stężenia. Te niezgodności mogą jednak wynikać ze stosunkowo małej w porównaniu z innymi badaniami grupy. Może to również wynikać z małej stabilności hCG, która jest produkowana przez trofoblast. W badaniach innych autorów nie analizowano również wywiadu położniczego, używek i współistniejących chorób np. cukrzycy, które mogą wpłynąć na stężenia badanych parametrów.

Oceniając test potrójny w badanej grupie ciężarnych wykonywano korelację z niektórymi elementami wywiadu mogącymi wpływać na stężenia badanych związków co mogło również wpłynąć na niezgodności z innymi doniesieniami. Estriol, produkt jednostki maczyno-łożyskowej, jako trzeci związek w teście potrójnym według wielu autorów ma najmniejsze znaczenie w przewidywaniu przebiegu i nieprawidłowości ciąży a obniżone stężenia są opisywane w przypadku nadciśnienia indukowanego ciążą [12, 13].

W przeprowadzonych badaniach uzyskano podobne wyniki – tylko w dwóch przypadkach stwierdzono obniżone stężenia estriolu, przy czym w żadnym nie obserwowano PIH. Dugoff i Spencer analizując nieprawidłowe stężenia AFP, β -hCG i estriolu zalecają stosowanie dodatkowych metod diagnostycznych np. badania przepływów naczyniowych, które w dużym stopniu korelują z nieprawidłowym przebiegiem ciąży i sposobem jej rozwiązania [12, 14].

Niestety w badanej grupie nie dokonywano oceny przepływów w naczyniach maczynych, łożyskowych czy płodowych, które prawdopodobnie pozwoliłyby zrozumieć wysoki (69,5%) odsetek wykonanych cięć cesarskich. W ciągu ostatnich kilku lat podejmowane są także próby wykorzystania markerów biochemicznych z pierwszego trymestru ciąży, nie tylko dla diagnostyki wad genetycznych, ale również dla nieprawidłowego przebiegu ciąży. Zarówno PAPP-A jak i jeden z najnowszych markerów wad genetycznych ADAM 12 zostały zidentyfikowane jako enzymy w układzie IGF-BP (*Insulin-like Growth Factor Binding Proteins*) [15, 16], w którym mają wpływ na regulację ilości wolnych aktywnych jednostek IGF, co często łączy się z różnymi powikłaniami w przebiegu ciąży. Cowans zaobserwował obniżone stężenia obydwu związków w przypadku hipotrofii płodu [17].

Obecnie w naszym ośrodku również prowadzone są badania, które pozwolą ocenić związek stężeń markerów wad płodu oznaczanych w I trymestrze z patologiami III trymestru ciąży.

Przeprowadzone dotychczas analizy z całą pewnością wymagają kontynuacji oraz rozszerzenia o markery I trymestru, jednak już na obecnym etapie potwierdzają przydatność testu potrójnego dla przewidywania przebiegu ciąży.

Nieprawidłowy wynik tego badania w przypadku prawidłowego kariotypu płodu może pomóc klinicyście zwrócić uwagę i podjąć kroki do zdiagnozowania niektórych z tych nieprawidłowości na wczesnym etapie ciąży przez np. monitorowanie wartości ciśnienia tętniczego ciężarnych lub ocenę przepływów naczyniowych w jednostce maczyno-łożyskowej.

Wnioski

Test potrójny może być wykorzystywany nie tylko do oceny ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu ale również pozwala wykryć ciążę wysokiego ryzyka pod względem różnych patologii położniczych.

Piśmiennictwo

1. Sieroszewski P, Suzin J, Baś-Budecka E. Test zintegrowany- bezpieczny screening dla wykrywania wad płodu w ciąży. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 197-202.
2. Wald N, Rish S, Hackshaw A. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2003, 23, 588-592.
3. Krantz D, Goetzl L, Simpson J, [at al.]. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin – beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1452-1458.
4. Kiran T, Bethel J, Bhal P. Correlation of abnormal second trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) levels and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2005, 25, 253-256.
5. Benn P, Ying J, Beazoglou T, [et al.]. Estimates for the sensitivity and false-positive rates for second trimester serum screening for Down syndrome and trisomy 18 with adjustment for cross-identification and double-positive results. *Prenat Diagn.* 2001, 21, 46-51.
6. Sharony R, Grinshpun-Cohen J, Rabi K, [at al.]. Low maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin as part of the triple test screening: a follow-up study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 13, 300-304.
7. Yaron Y, Cherry M, Kramer R, [at al.]. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum a-fetoprotein, b-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 968-974.
8. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, [at al.]. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther.* 2005, 20, 48-53.
9. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, [at al.]. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003, 23, 990-996.
10. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn.* 2000, 20, 652-656.
11. Wax J, Lopes A, Benn P, [at al.]. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med.* 2000, 9, 161-164.
12. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, [at al.]. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005, 106, 260-267.
13. Benn P, Craffey A, Horne D, [at al.]. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome. *J Matern Fetal Med.* 2000, 9, 165-169.
14. Spencer K, Yu C, Cowans N, [at al.]. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005, 25, 949-953.
15. Spencer K, Cowans N. ADAM12 as a marker of trisomy 18 in the first and second trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007, 20, 645-650.
16. Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007, 145, 18-32.
17. Cowans N, Spencer K. First trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007, 27, 264-271.