

Ocena poziomów osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A) i wolnej podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta hCG) między 11 a 14 tygodniem ciąży – polskie badania wieloośrodkowe

Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta hCG) levels and sonographic assessment of fetal nuchal translucency (NT) in singleton pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation – Polish multi-centre research.

Borowski Dariusz¹, Czuba Bartosz², Cnota Wojciech², Hincz Piotr³, Czekierdowski Artur⁴, Gajewska Joanna⁵, Jaczyńska Renata⁵, Ceran Alicja⁵, Włoch Agata², Wyrwas Dorota¹, Wielgoś Mirosław⁶, Szymusik Iwona⁶, Szaflik Krzysztof¹, Sodowski Krzysztof²

¹ Klinika Terapii Płodu ICZMP w Łodzi

² Klinika Położnictwa i Ginekologii ŚLAM, Ruda Śląska

³ Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii ICZMP w Łodzi

⁴ Klinika Ginekologii Akademia Medyczna w Lublinie

⁵ Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

⁶ I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena wartości średnich i krotności median (MoM) charakterystycznych dla danego wieku ciążowego dla stężeń PAPP-A i beta hCG w ciążach fizjologicznych między 11^o a 13^o tygodniem ciąży w badanej populacji.

Materiał i Metody: Do grupy badanej włączono 800 ciężarnych między 11 a 14 tygodniem ciąży.

Wszystkie ciężarne były zakwalifikowane do przeprowadzenia nieinwazyjnych badań prenatalnych I trymestru.

U wszystkich pacjentek pobrano 2,7ml krwi, którą po odwirowaniu i uzyskaniu osocza poddano ocenie poziomów PAPP-A i beta hCG przy wykorzystaniu analizatora Kryptor firmy Brahms Diagnostica.

Adres do korespondencji:

Dariusz Borowski
Klinika Terapii Płodu Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289
e-mail boromed@o2.pl

Otrzymano: 31.07.2006

Zaakceptowano do druku: 5.04.2007

Borowski D, et al.

Badania wykonano w 5 ośrodkach (Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Śląska Akademia Medyczna, Instytut Matki i Dziecka, Akademia Medyczna w Lublinie oraz Akademia Medyczna w Warszawie).

Wyniki: Badana grupa została podzielona na dwie podgrupy. I – to pacjentki do 35 roku życia (350 pacjentek) i II to pacjentki powyżej 35 roku życia (450 pacjentek). W badanej grupie nie wykazano różnic istotnych statystycznie między wartościami opisującymi pacjentki z obu grup wiekowych.

Przeprowadzono również analizę statystyczną oceniającą korelację między wymiarem ciemieniowo-siedzeniowym (CRL) a wartościami beta hCG i PAPP-A. Używając testu korelacji rang Spearmana wykazano istnienie słabej ujemnej korelacji między CRL a beta hCG oraz istnienie dodatniej korelacji między CRL a PAPP-A. Nie wykazano natomiast korelacji między wartościami beta hCG, PAPP-A a wiekiem ciężarnej i szerokością przezierności karkowej.

Wnioski: Opracowano normogramy dla poziomów wolnej beta-hCG i PAPP-A w ciąży fizjologicznej między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem w badanej populacji. Wykazano istnienie dodatniej korelacji między wartościami PAPP-A a CRL oraz słabej ujemnej korelacji między wolnej beta-hCG a CRL.

Słowa kluczowe: **trymestr ciąży pierwszy / diagnostyka prenatalna / gonadotropiny kosmówkowe – analiza / białko alfa osocza ciążowe – krew /**

Abstract

Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta hCG) levels and sonographic assessment of fetal nuchal translucency (NT) in singleton pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation – Poland's multi-centers research.

Objectives: Pregnancy-associated plasma protein A has been reported to be low in Down syndrome affected pregnancies during the first trimester of pregnancy. Enlarged nuchal translucency (NT) is observed in about 80% of fetuses affected with chromosomal abnormalities and congenital heart defects (CHD).

Material and Methods: The aim of this study were to determine value and the medians of free beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and nuchal translucency thickness in the first trimester in a prospective study of a non-selected Polish population.

Results: All examinations have been performed according to the Fetal Medicine Foundation (FMF) rules. We have included 800 women between 11 weeks 0 days and 13 weeks 6 days gestation into a biochemical examination. Women booked into the clinic were offered screening, using a combination of maternal serum free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and fetal nuchal translucency thickness. The maternal serum were measured using the Kryptor analyzer (Brahms Diagnostica). All pregnant women have been divided into 2 groups – younger than (first group) and older than (second group) 35 years of age.

Conclusions: Nomograms for free beta-hCG and PAPP-A levels in physiological pregnancy between 11⁺⁰ and 13⁺⁶ weeks were determined in the examined population. A positive correlation between PAPP-A and CRL levels, as well as a weak negative correlation between free beta-hCG and CRL, were demonstrated.

Key words: **pregnancy trimester first / prenatal diagnosis / chorionic gonadotropin beta-subunit / chorionic gonadotropin – blood / pregnancy associated plasma – protein-A – analysis / biological markers /**

Wstęp

Stężenia PAPP-A i beta hCG w osoczu ciężarnej są używane w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej w celu oceny ryzyka występowania wybranych aneuploidii. W ostatnim czasie pojawiły się także doniesienia o wykorzystaniu tych substancji do predykcji niektórych powikłań II i III trymestru ciąży (poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, rzucawka zagrażająca). Autorzy poddali analizie wyniki stężeń omawianych substancji w populacji polskiej między 11 a 14 tygodniem ciąży

Stężenia osoczkowego białka ciążowego A (PAPP-A) i wolnej podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta hCG) w osoczu ciężarnej są używane w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej w celu oceny ryzyka występowania wybranych aneuploidii. Badania te są wykonywane między 11 a 13,6 tygodniem ciąży wraz z oceną przezierności karkowej (nuchal translucency – NT) [1, 2, 3, 4].

W polskim piśmiennictwie brak jest publikacji analizujących wartości PAPP-A i beta hCG w naszej populacji. Jest to prawdopodobnie spowodowane niską dostępnością do certy-

fikowanych przez *Fetal Medicine Foundation* (FMF) metod oceny tych parametrów biochemicznych.

Od wielu lat w badaniach prenatalnych w Polsce wykorzystuje się testy bibułowe oceniające poziom badanych substancji. Pomimo niewątpliwej wartości klinicznej tych metod należy podkreślić brak zgodności tych metod z przyjętymi przez FMF standardami. W świetle tych faktów oraz w związku z pojawiającymi się doniesieniami o wykorzystaniu poziomów stężeń PAPP-A i beta hCG do predykcji niektórych powikłań II i III trymestru ciąży (poród przedwczesny, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, rzucawka zagrażająca) postanowiliśmy poddać analizie wyniki stężeń omawianych substancji w populacji polskiej między 11 a 14 tygodniem ciąży przy wykorzystaniu certyfikowanej metody pomiarowej Kryptor firmy Brahms.

Cel pracy

Celem pracy była ocena wartości średnich i krotności median (MoM) charakterystycznych dla danego wieku ciążowego dla stężeń PAPP-A i beta hCG w ciążach fizjologicznych

Ocena poziomów osocznego białka ciążowego A (PAPP-A)...

między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem ciąży w badanej populacji.

Dodatkowym celem pracy była także ocena korelacji tych wartości z wynikami pomiarów długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL), przezierności karkowej (NT) oraz wiekiem ciążarnej.

Materiał i metody:

Do grupy badanej włączono 800 ciążarnych między 11 a 14 tygodniem ciąży. Wszystkie ciążarne były zakwalifikowane do przeprowadzenia nieinwazyjnych badań prenatalnych I trymestru. Najczęstszymi wskazaniami do przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej były: wiek ciążarnej powyżej 35 roku życia i lęk przed urodzeniem dziecka uszkodzonego genetycznie. U wszystkich pacjentek pobrano 2,7ml krwi, którą po odwirowaniu i uzyskaniu osocza poddano ocenie poziomów PAPP-A i beta hCG przy wykorzystaniu analizatora Kryptor firmy Brahms Diagnostica. Z grupy badanej wyłączono przypadki ciąży powikłanych objawami poronienia zagrażającego oraz ciąży mnogie. Badania wykonano w 5 ośrodkach (Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Śląska Akademia Medyczna w Rudzie Śląskiej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Akademia Medyczna w Lublinie oraz Akademia Medyczna w Warszawie).

U wszystkich ciążarnych przeprowadzono również badania sonograficzne między 11 a 14 tygodniem ciąży z oceną długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) oraz przezierności karkowej (NT). Wszyscy lekarze przeprowadzający to badanie legitymowali się certyfikatami FMF (*Fetal Medicine Foundation*). Czas trwania ciąży ustalono na podstawie daty ostatniej miesiączki, który korygowano poprzez pomiar wymiaru ciemieniowo-siedzeniowego (CRL), jeżeli różnica była większa niż 3 dni. Ocenę krotności median (MoM) dokonano przy użyciu certyfikowanego przez FMF oprogramowania ASTRAIA 1.17.73.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica for Windows PL v. 5.1 PL. Za istotną statystycznie wartość przyjęto p<0,05.

Wyniki

Badana grupa została podzielona na dwie podgrupy. I – to pacjentki do 35 roku życia (350 pacjentek) i grupa II to pacjentki powyżej 35 roku życia (450 pacjentek).

W całej grupie badanej mediana wartości beta hCG wyniosła 41,13IU/l a mediana wartości PAPP-A 3,45IU/l. Odpowiednie wartości krotności median (MoM) wyniosły 1,06 i 1,07. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka całej grupy badanej.

	mediana	Wartość min.	Wartość maks.	5 percentyl	95 percentyl
Wiek ciążarnej	35	19	44		40
CRL	63	45	84		79
NT	1,31	0,60	8,12		2,44
beta hCG	41,13	3,21	415,15	14,21	131,21
beta hCG_MoM	1,06	0,18	6,00		3,22
PAPP-A	3,45	0,58	55,39	1,28	10,07
PAPP- A MoM	1,07	0,14	6,00		2,84

Wyniki w grupie I (do 35 r.ż.) wynosiły odpowiednio dla beta hCG 44,17 IU/l (MoM – 1,11) a dla PAPP-A 3,54 IU/l (MoM 1,08). Szczegółowe wyniki przedstawia tabela II.

Tabela II. Charakterystyka podgrupy I – ciążarne do 35 r.ż.

	mediana	Wartość min.	Wartość maks.	95 percentyl
Wiek ciążarnej	31	19	34	34
CRL	62	45	84	79
NT	1,28	0,83	8,12	2,51
beta hCG	44,17	3,45	415,15	138,23
beta hCG_MoM	1,11	0,23	6,00	4,21
PAPP-A	3,54	0,58	51,33	9,97
PAPP- A MoM	1,08	0,18	6,00	2,92

Wyniki w grupie II (powyżej 35 r.ż.) wynosiły odpowiednio dla beta hCG 39,12 IU/l (1,03) a dla PAPP-A 3,30 IU/l (MoM 1,03). Szczegółowe wyniki przedstawia tabela III.

Tabela III. Charakterystyka podgrupy II – ciążarne powyżej 35 r.ż.

	mediana	Wartość min.	Wartość maks.	95 percentyl
Wiek ciążarnej	37	35	44	40
CRL	61	45	84	80
NT	1,29	0,60	4,41	2,19
beta hCG	39,12	3,21	219,65	133,23
beta hCG_MoM	1,03	0,18	5,18	3,03
PAPP-A	3,30	0,73	55,39	8,59
PAPP- A MoM	1,03	0,14	6,00	2,72

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między wartościami opisującymi pacjentki z obu grup.

Przeprowadzono również analizę statystyczną oceniającą korelację między wymiarem ciemieniowo-siedzeniowym (CRL) a wartościami beta hCG i PAPP-A. Używając testu korelacji rang Spearmana wykazano istnienie słabej ujemnej korelacji między CRL a beta hCG oraz istnienie dodatniej korelacji między CRL a PAPP-A. Nie wykazano natomiast korelacji między wartościami beta hCG, PAPP-A a wiekiem ciążarnej i szerokością przezierności karkowej. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela IV.

Tabela IV. Test korelacji rang Spearmana.

Korelowane parametry	R Spearman	N = 800	
		t (N-2)	poziom p
Wiek matki & wolne beta-hCG	-0,1198	-1,513	0,1288
Wiek matki & PAPP-A	-0,0397	-0,513	0,5498
NT & wolne beta-hCG	-0,0638	-1,129	0,3002
NT & PAPP-A	0,0933	1,137	0,2511
CRL & wolne beta-hCG	-0,2238	-3,765	0,0001
CRL & PAPP-A	0,3876	7,732	0,0000

Dyskusja

Poziom osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A) oraz wolnej podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej od kilku lat jest w polu intensywnych zainteresowań naukowców.

Jest to związane głównie z wykorzystaniem tych substancji do oceny ryzyka występowania wybranych aberracji chromosomowych. Test oceniający ryzyko wystąpienia trisomii 21, 13 i 18 pary chromosomów na podstawie wieku matki, ultrasonograficznej oceny szerokości przezierności karkowej oraz dwóch opisywanych markerów biochemicznych staje się obecnie najpowszechniej stosowaną nieinwazyjną metodą diagnostyki prenatalnej I trymestru ciąży [1, 2, 3, 4, 5, 6, 11].

Liczne publikacje wykazują, że w ciążach obarczonych trisomią 21 pary chromosomów w badaniach między 11 a 14 tygodniem stwierdzamy wyższą koncentrację wolnej podjednostki beta-hCG (powyżej 2 MoM) oraz niższy poziom PAPP-A (poniżej 0,5 MoM).

W ostatnim czasie pojawiły się również publikacje podkreślające możliwość wykorzystania tych markerów biochemicznych w predykcji wybranych powikłań II i III trymestru ciąży. Ricciardulli i wsp. wskazują na istniejącą korelację między niskimi wartościami PAPP-A a wystąpieniem porodu przedwczesnego [7]. Yaron i wsp. podkreślają w swym doniesieniu istotność dokładnej oceny wartości MoM dla PAPP-A.

W badaniach tych autorzy zaprezentowali pogląd, według którego pacjentki ze stwierdzoną między 11 a 14 tygodniem ciąży wartością MoM dla PAPP-A <0,25 wykazują znamienne statystycznie częstsze występowanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu, nadciśnienia ciążowego oraz spontanicznych poronień. Nie stwierdzono natomiast występowania podobnych korelacji dla poziomów wolnej podjednostki beta hCG i powikłań II i III trymestru ciąży [8, 9].

W przeprowadzonych przez nas badaniach stwierdziliśmy brak istotnych statystycznie różnic między wartościami opisującymi poziomy beta hCG i PAPP-A między pacjentkami z obu grup wiekowych. Podobne wyniki w swojej publikacji zaprezentował Spencer i wsp. [10]. Takie wyniki oraz brak korelacji między wskaźnikami biochemicznymi oraz wartościami szerokości przezierności karkowej (NT) umożliwiają ich zastosowanie jako niezależnych markerów oceniających ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomalnych.

Wyniki naszych badań dotyczące zmian w poziomach beta hCG i PAPP-A w zależności od tygodnia trwania ciąży pokrywają się również z dotychczasowymi obserwacjami innych autorów. Wyniki te wskazują, że poziomy beta hCG w ciąży fizjologicznej maleją wraz z rozwojem ciąży i wykazują przy tym słabą korelację z długością ciemieniowo-siedzeniową. Natomiast z odwrotną sytuacją mamy do czynienia w przypadku stężenia PAPP-A. Wartości tej substancji rosną między 11 a 14 tygodniem ciąży i wykazują korelację z długością ciemieniowo-siedzeniową.

Wnioski

1. Opracowano normogramy dla poziomów wolnej beta-hCG i PAPP-A w ciąży fizjologicznej między 11⁺⁰ a 13⁺⁶ tygodniem w badanej populacji.
2. Wykazano istnienie dodatniej korelacji między wartościami PAPP-A a CRL oraz słabej ujemnej korelacji między wolnej beta-hCG a CRL

Piśmiennictwo

1. Nicolaidis K. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 21, 313-321.
2. Canick J, Kellner L. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol.* 1999, 23, 359-368.
3. Brambati B, Macintosh M, Teisner B, [et al.]. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993, 100, 324-326.
4. Brizot M, Snijders R, Bersinger N, [et al.]. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994, 84, 918-922.
5. Eiben B. On perinatal risk precision in the first trimester of pregnancy in relation to nuchal translucency and biochemical analysis of maternal serum. *Clin Lab.* 2002, 48, 421-423.
6. Gyselaers W, Roets E, Van Holsbeke C, [et al.]. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006, 27, 622-627.
7. Spencer K, Yu C, Cowans N, [et 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.
8. Ong C, Liao A, Spencer K, [et al.]. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000, 107, 1265-1270.
9. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, [et al.]. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002, 22, 778-782.
10. Spencer K. Accuracy of Down syndrome risk produced in a first-trimester screening programme incorporating fetal nuchal translucency thickness and maternal serum biochemistry. *Prenat Diagn.* 2002, 22, 244-246.
11. Nicolaidis K, Węgrzyn P. Diagnostyka zaburzeń chromosomalnych w pierwszym trymestrze ciąży. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 1-8.