

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwo

Interpretacja fałszywie dodatnich wyników biochemicznych testów prenatalnych

Interpretation of false positive results of biochemical prenatal tests

Sieroszewski Piotr, Słowakiewicz Katarzyna, Perenc Małgorzata

Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii I Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Współczesna, nieinwazyjna diagnostyka prenatalna oparta na ocenie biochemicznych oraz ultrasonograficznych markerów wad płodu pozwala z dużą czułością oraz swoistością ocenić ryzyko wystąpienia aneuploidii chromosomowych u płodu.

Wraz z szerokim wprowadzeniem biochemicznych testów przesiewowych okazało się, że stosunkowo często spotykamy się z wynikami fałszywie dodatnimi, tj. wskazującymi na wysokie ryzyko wystąpienia aneuploidii u płodu, w których diagnostyka inwazyjna nie potwierdza ich obecności. Jednakże w analizie prospektywnej przebiegu takich ciąż często stwierdzano różne powikłania w trzecim trymestrze ciąży.

Słowa kluczowe: **biochemiczne testy prenatalne / hipotrofia płodu /
/ nadciśnienie indukowane ciążą**

Summary

Modern, non-invasive prenatal diagnostics based on biochemical and ultrasonographic markers of fetal defects allows us to calculate the risk of fetal chromosomal aneuploidies with high sensitivity and specificity.

An introduction of biochemical, non-invasive prenatal tests turned out to result in frequent false positive results of these tests in cases when invasive diagnostics does not confirm fetal defects. However, prospective analysis of these cases showed numerous complications in the third trimester of the pregnancies.

Key words: **biochemical prenatal test / PIH / IUGR /**

Adres do korespondencji:

Piotr Sieroszewski
Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii
I Katedra Ginekologii i Położnictwa w Łodzi
94- 029 Łódź, ul. Wileńska 37
e-mail : piotr.sieroszewski@umed.lodz.pl
tel. 42 686 84 21

Otrzymano: 10.11.2009
Zaakceptowano do druku: 20.02.2010

Rozwój współczesnej diagnostyki prenatalnej uległ przyspieszeniu dzięki szerokiemu wprowadzeniu nieinwazyjnych badań przesiewowych łączących ze sobą oznaczenia biochemiczne z badaniami ultrasonograficznymi. Obecnie stosowane są dwa testy: test podwójny wykonywany pomiędzy 11 a 13,6 tygodniem ciąży oraz test potrójny wykonywany pomiędzy 14 a 20 tygodniem ciąży. Test podwójny polega na oznaczaniu w surowicy kobiety ciężarnej białka PAPP-A oraz wolnej podjednostki β gonadotropiny kosmówkowej (wolna β -hCG). Ukierunkowany jest on na wykrywanie trisomii chromosomu 21, 13 i 18 oraz triploidii [1, 2].

Stężenie wolnej β -hCG w surowicy krwi ciężarnej prawidłowo spada wraz z czasem trwania ciąży, natomiast w ciążach z trisomią 21 jej stężenie jest zwiększone ($>2,0\text{MoM}$). Stężenie PAPP-A prawidłowo rośnie wraz z wiekiem ciążowym, natomiast w trisomii 21 stężenie tego białka jest niższe ($<0,5\text{MoM}$). W trisomiach 18 i 13 stężenia markerów biochemicznych w surowicy krwi ciężarnej są obniżone: wolna β -hCG $<0,4\text{ MoM}$, PAPP-A $<0,3\text{MoM}$. W aberracjach chromosomów płciowych stężenie β -hCG jest prawidłowe, natomiast PAPP-A obniżone. W triploidii pochodzenia ojcowskiego stężenie wolnej β -hCG jest znacznie podwyższone podczas gdy stężenie PAPP-A nieco obniżone. Triploidia pochodzenia matczynego wiąże się ze znacząco obniżonymi stężeniami zarówno wolnej β -hCG i PAPP-A [3, 4].

Szacowanie ryzyka wady genetycznej płodu w oparciu o wiek ciężarnej oraz markery biochemiczne I trymestru umożliwia zidentyfikowanie tylko ok. 65% zaburzeń chromosomalnych. Znacząco przewyższa współczynnik wykrywalność wad w oparciu o sam wiek ciężarnej, który kształtuje się w granicach 30%. Jednak dopiero połączenie oznaczenia stężeń markerów biochemicznych (wolna β -hCG + PAPP-A) z wiekiem ciężarnej i ultrasonograficznym pomiarem szerokości przezierności karkowej płodu (NT) pomiędzy 11 a 13, 6 tygodniem ciąży pozwala na wykrycie blisko 90% aberracji chromosomowych płodu przy odsetku wyników fałszywie dodatnich rzędu 5% [5, 6].

Test potrójny wykonywany w drugim trymestrze ciąży (pomiędzy 14 a 20 tygodniem), oparty jest na pomiarach stężeń alfa-fetoproteiny (AFP), całkowitej β -hCG (β -hCG) oraz niezwiązanego estriolu (uE_3) w surowicy kobiet ciężarnych. Znajduje zastosowanie w wykrywaniu trisomii chromosomu 21 i 18, a także otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego oraz wad powłok jamy brzusznej [7, 8].

W teście potrójnym wykorzystuje się zjawisko zmian stężeń poszczególnych markerów biochemicznych w ciążach z aberracjami chromosomalnymi u płodu w stosunku do ciąży prawidłowej. Dla trisomii 21 stężenia markerów kształtują się następująco: AFP $<0,6\text{MoM}$, β -hCG $>2,5\text{MoM}$, uE_3 $<0,6\text{ MoM}$, natomiast w przypadku trisomii 18 AFP $<0,5\text{ MoM}$, β -hCG $<0,4\text{MoM}$, uE_3 $<0,4\text{MoM}$. Dodatkową zaletą testu potrójnego jest możliwość wykrywania wad strukturalnych powłok brzusznych oraz otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego, dzięki AFP, której stężenia są wtedy bardzo wysokie $>2,5\text{MoM}$ [9, 10].

Na wynik testu potrójnego mają wpływ: masa ciała ciężarnej, palenie przez nią papierosów, rasa, cukrzyca insulinozależna, ciąża wielopłodowa, oraz ciąża uzyskana przy pomocy technik wspomaganego rozrodu.

Ze względu na dużą dynamikę zmian stężeń markerów biochemicznych w kolejnych tygodniach ciąży, przed wykonaniem testów niezbędne jest precyzyjne określenie wieku

ciąży w oparciu o pomiar CRL z pierwszego trymestru ciąży [11]. Z uwzględnieniem wieku ciężarnej test potrójny posiada czułość 66%-69% [9, 12]. W 2003 r. odbyły się dwa duże, wielośrodkowe badania: SURUSS przeprowadzone w Wielkiej Brytanii oraz FASTER w Stanach Zjednoczonych. Porównanie ich wyników wypadło następująco: w badaniu SURUSS czułość testu potrójnego wynosiła 74%, w FASTER 70% [10, 13].

Połączenie oznaczeń biochemicznych pierwszego i drugiego trymestru ciąży z badaniami ultrasonograficznymi ukierunkowanymi na ocenę markerów wad płodu charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością w wykrywaniu aneuploidii chromosomowych u płodu. Stosunkowo często spotykamy się jednak z fałszywie dodatnimi wynikami testów prenatalnych (20-30% w grupie ciężarnych powyżej 35 r. ż.) [14, 15], gdzie stężenia markerów biochemicznych I i II trymestru ciąży wskazują wysokie ryzyko aneuploidii chromosomowej u płodu, jednak amniopunkcja genetyczna potwierdza wadę jedynie w niewielkim odsetku dodatnich wyników testów biochemicznych. Wskaźnikiem, który określa w ilu dodatnich wynikach testów biochemicznych potwierdzono aneuploidię płodu jest OAPR (*odds of being affected given a positive result*). W doniesieniach z literatury wskaźnik ten jest różny w zależności od wieku ciężarnych. Jego wartości dla testu potrójnego kształtują się od 1:58 w grupie ciężarnych do 20 roku życia, poprzez 1:49 u ciężarnych 35-letnich oraz 1:28 u ciężarnych 40-letnich. W grupie wiekowej 45 lat i więcej wskaźnik OAPR osiąga wartości od 1:11 do 1:7 [15]. Według doniesienia Walda z 1999r OAPR dla testu wykonanego w pierwszym trymestrze ciąży (PAPP-A, wolna β -hCG, NT) wyniósł 1:45, przy odsetku wyników fałszywie dodatnich (*FPR-false positive rate*) $\text{FPR}=4,9\%$. Dla testów biochemicznych drugiego trymestru ciąży wyniki przedstawiały się następująco: test podwójny (AFP, β -hCG) OAPR 1:200, $\text{FPR}=22,1\%$, test potrójny (AFP, β -hCG, uE_3) OAPR 1:131, $\text{FPR}=14,5$.

Najbardziej zadawalające wyniki osiągnięto dla testu zintegrowanego (PAPP-A, NT, AFP, β -hCG, uE_3 , inhibina A): OAPR 1:9, $\text{FPR}=0,9\%$. W grupie ciężarnych powyżej 35 roku życia dla testów biochemicznych drugiego trymestru ciąży uzyskano następujący odsetek wyników fałszywie dodatnich: dla testu potrójnego 19%, dla testu zintegrowanego 3,3%. Stosunkowo często obserwuje się dodatnie wyniki testu potrójnego w ciążach z prawidłowym kariotypem płodu. Najczęściej występuje wówczas wzrost stężenia α -fetoproteiny i/lub całkowitej β -hCG [16, 17] albo spadek stężenia niezwiązanego estriolu [18]. Takie wahania stężeń badanych parametrów mogą wiązać się z powikłaniami trzeciego trymestru ciąży. Okazuje się, że stężenia markerów biochemicznych odzwierciedlają prawidłowe funkcjonowanie jednostki maciczno-łożyskowo-płodowej [20, 21]. Fałszywie dodatnie wyniki nieinwazyjnej diagnostyki biochemicznej w pierwszym trymestrze ciąży to według doniesień z piśmiennictwa ekstremalnie niskie stężenia badanych markerów biochemicznych [19, 22].

Poszukiwania przyczyn fałszywie dodatnich wyników testów prenatalnych wskazują na ich związek z wieloma poważnymi powikłaniami dalszego przebiegu ciąży takimi jak: nadciśnienie indukowane ciążą (PIH), wewnątrzmaciczne opóźnione wzrastanie płodu (IUGR), poród przedwczesny, niewyjaśnione wewnątrzmaciczne obumaranie płodu (IUFD), cholestaza, cukrzyca ciężarnych (GDM), przedwczesne oddzielenie się łożyska prawidłowo usadowionego, mięśniaki macicy [19, 23].

Doniesienia z literatury światowej wskazują, iż fałszywie dodatnie wyniki testów prenatalnych mogą stać się ważnym wskaźnikiem prognostycznym wyżej wymienionych patologii w dalszym przebiegu ciąży.

Osoczone ciążowe białko PAPP-A jest wielkocząsteczkową, zawierającą cynk, glikoproteiną wydzielaną przez syncytiotrofoblast. Należy do grupy metaloproteinaz. Stężenie PAPP-A w krwioobiegu ciężarnej zaczyna wzrastać od 6 tygodnia ciąży i rośnie aż do momentu porodu. Prócz komórek trofoblastu PAPP-A może być produkowane również przez fibroblasty, osteoblasty oraz komórki mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych [24, 25]. Główną rolę PAPP-A w ciąży upatruje się w immunosupresji. Wzrastające stężenie PAPP-A stwarza sytuację nierozpoznawalności trofoblastu jako ciała obcego przez ustrój matki.

PAPP-A jest również proteazą białek wiążących insulinozależne czynniki wzrostu IGF-I i IGF-II w łożysku. W płynach ustrojowych IGF-I i IGF-II krążą w formie nieaktywnego kompleksu powiązane z globuliną wiążącą czynniki wzrostu (kompleks IGFBP-IGF-I oraz IGFBP-IGF-II). Dzięki proteolitycznej funkcji PAPP-A dochodzi do ich uwolnienia. IGF-I reguluje przepływ substancji odżywczych w łożysku, IGF-II stymuluje prawidłowy rozwój zarodka oraz wpływa na strukturę i funkcję tworzącego się łożyska. IGF-I oraz IGF-II odgrywają również istotną rolę w procesie inwazji trofoblastu w doczesnowo zmienioną błonę śluzową macicy. Niewystarczająca ekspresja czynników wzrostu IGF-I oraz IGF-II w trakcie ciąży, wynikająca z niskiego stężenia PAPP-A, może prowadzić do niewydolności łożyska, niedostatecznej podaży substancji odżywczych, może zaburzać proces embriogenezy jak i wpływać niekorzystnie na rozwój i wzrastanie płodu [26, 27]. Teoria ta tłumaczy podkreślany w doniesieniach z literatury światowej związek pomiędzy nieprawidłowym niskim stężeniem PAPP-A, poniżej 5 procentyla, co odpowiada wartości $<0,4\text{MoM}$ w pierwszym trymestrze, a wieloma powikłaniami dalszego przebiegu ciąży, takimi jak: PIH, IUGR, stan przedzrzuawkowy, cukrzyca ciężarnych, poród przedwczesny, przedwczesne odpłynięcie wód płodowych.

W wielu pracach podkreśla się również związek niskiego stężenia PAPP-A z poronieniem, zgonem wewnątrzmacicznym płodu oraz patologiami dotyczącymi łożyska: łożyskiem przodującym oraz przedwczesnym oddzieleniem łożyska prawidłowo usadowionego [19, 28].

Kolejnym biochemicznym markerem ocenianym w biochemicznych nieinwazyjnych testach prenatalnych jest stężenie gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy matki. Gonadotropina kosmówkowa należy do grupy hormonów glikoproteinowych, do której zaliczamy również produkowane przez przysadkę: LH, FSH oraz TSH. Wszystkie hormony glikoproteinowe są heterodimerami zbudowanymi z podjednostki α oraz podjednostki β połączonych niekowalentnie. Podjednostkową strukturę hCG odkryli Asheim i Zondek w 1927 r. Gonadotropina kosmówkowa występuje fizjologicznie w surowicy krwi i w moczu [29]. Jest podstawowym hormonem wczesnej ciąży odpowiedzialnym za rozwój zapłodnionego jaja do czasu uzyskania pełnej wydolności łożyska w zakresie steroidogenezy. Synteza hCG przebiega w zespólni kosmków. Komórki trofoblastyczne podejmują produkcję hormonu już w pierwszych dniach po zapłodnieniu. Stężenie hCG w surowicy kobiety ciężarnej zaczyna wzrastać około 7-10 dnia po okołoolulacyjnym skoku stężenia LH lub 4-7 dni po implantacji.

Podczas wczesnej ciąży stężenie hCG podwaja się co 1,5-2 dni osiągając szczyt (od 20 000 do 100 000 IU/l) pomiędzy 7 a 10 tygodniem ciąży. Następnie spada, osiągając stałą wartość (około 10-20% wartości szczytowej), około 13-15 tygodnia ciąży. Nieznacznie wzrasta około 30-33 tygodnia, po czym stopniowo obniża się aż do terminu porodu. Charakterystyczne zmniejszenie syntezy hCG po 10 tygodniu ciąży nie jest do końca jasne. Prawdopodobnie czynnikiem hamującym są hormony steroidowe produkowane przez łożysko [29, 30]. Podobnie jak w tkance łożyskowej, w surowicy kobiety ciężarnej stwierdza się obecność wolnych podjednostek hCG. Wolna podjednostka β -hCG występuje w surowicy kobiet ciężarnych głównie w I trymestrze ciąży. Jest jej znacznie więcej niż całej cząsteczki hCG oraz podjednostki α . Stężenie wolnej β -hCG wzrasta od początku ciąży i osiąga wartość szczytową pomiędzy 8 a 12 tygodniem, jej produkcja systematycznie maleje w II i III trymestrze ciąży. Stężenie wolnej podjednostki α -hCG, nieobecnej we wczesnej ciąży, narasta po 16-20 tygodniu jej trwania [11, 29]. Od wielu lat poszukiwano zależności pomiędzy nieprawidłowym stężeniem β -hCG a różnymi patologiami ciąży. Już w 1930 r. Smith i współpracownicy zwrócili uwagę na występowanie nieprawidłowego stężenia β -hCG w III trymestrze u ciężarnych ze stanem przedzrzuawkowym [31]. Przez wiele kolejnych lat udoskonalano metody oznaczania gonadotropiny kosmówkowej i odkrywano jej znaczenie kliniczne.

W 1987 r. Bogart opublikował pracę, która zapoczątkowała użyteczność β -hCG jako markera biochemicznego w wykrywaniu aneuploidii chromosomowych u płodu [32]. Szybko zauważono, że oznaczanie gonadotropiny kosmówkowej w nieinwazyjnych prenatalnych testach biochemicznych I i II trymestru może stać się dodatkowym narzędziem diagnostycznym w prognozowaniu późniejszych patologii ciąży. Obecnie wielu autorów podkreśla związek pomiędzy wysokim $>2,0\text{MoM}$ lub $>2,5\text{MoM}$ stężeniem całkowitej β -hCG oznaczanej w drugim trymestrze ciąży, a późniejszym występowaniem PIH, IUGR oraz stanu przedzrzuawkowego [33, 34]. Dokładny związek podwyższonego ciśnienia tętniczego w ciąży i wysokiego stężenia β -hCG nie jest do końca jasny. Częściowo tłumaczy go teoria nieprawidłowej implantacji trofoblastu. Prawdopodobnie wysokie stężenie całkowitej β -hCG w drugim trymestrze ciąży jest wynikiem wczesnej, nieprawidłowej inwazji trofoblastu w maciczne tętnice spiralne i odpowiedzi rozwijającego się trofoblastu na przewlekłe niedotlenienie [35].

Z patomorfologicznego punktu widzenia w łożyskach ciężarnych ze stanem przedzrzuawkowym, w następstwie stałej hipoperfuzji, dochodzi do zwiększonej aktywności mitotycznej komórek cytotrofoblastu z szybkością (do 72 godzin) zdolnością do przekształcania się w syncytiotrofoblast. Zaburzenie równowagi pomiędzy niszczeniem starych komórek syncytiotrofoblastu a pojawianiem się nowych, mających zdolność produkowania gonadotropiny kosmówkowej, prowadzi do wyższego stężenia β -hCG w surowicy kobiet ciężarnych ze stanem przedzrzuawkowym [36]. Również wiele innych poważnych powikłań dalszego przebiegu ciąży stwierdzano u ciężarnych z wysokim stężeniem całkowitej β -hCG oznaczanej w II trymestrze ciąży.

Należą do nich: poród przedwczesny, niewyjaśniony wewnątrzmaciczny zgon płodu, przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego oraz przedwczesne oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego [17, 34].

Alfa-fetoproteina (AFP) jest płodową glikoproteiną o masie cząsteczkowej około 68 kDa złożoną z pojedynczego polipeptydowego łańcucha złożonego z 590 aminokwasów. Podczas ciąży jedynym źródłem AFP jest płód. W okresie wczesnozarodkowym, do 12 tygodnia ciąży, jest syntetyzowana w endodermie pęcherzyka żółtkowego, później wyłącznie w wątrobie płodu. Jej stężenie u płodu wynosi od 1 do 10mg/ml i rośnie intensywnie do 14-15 tygodnia ciąży, następnie pomimo stale zwiększającej się syntezy spada w związku ze zwiększającą się objętością płynu (dużych ilościach do wód płodowych) oraz surowicy matki. W płynie owodniowym stężenie AFP jest najwyższe około 16 tygodnia ciąży, następnie sukcesywnie obniża się. Do płynu owodniowego AFP przedostaje się poprzez skórę, oskrzela, jelita, ale głównie z moczem wydalany przez płód. Stężenie AFP w surowicy kobiety ciężarnej jest około 300 razy niższe niż w surowicy płodu. Jest wykładnikiem jej produkcji w wątrobie płodu oraz przepuszczalności łożyska i rośnie stale wraz z czasem trwania ciąży. Stężenie AFP w surowicy noworodka gwałtownie spada po porodzie, w drugim miesiącu życia niemowlęcia można wykryć jedynie śladowe ilości AFP w surowicy krwi. W surowicy krwi kobiet nieciężarnych oraz mężczyzn można stwierdzić niewielkie stężenie AFP pochodzenia wątrobowego. Stężenie białka znacznie rośnie w przypadku obecności pierwotnego raka wątroby. Inne patologie wątroby: guzy, zapalenia, marskość oraz niektóre inne nowotwory złośliwe, np. jajnika lub jąder również mogą powodować wzrost stężenia AFP [29, 37].

Do wzrostu stężenia AFP w surowicy kobiety ciężarnej dochodzi w przypadku następujących wad płodu: otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego [38], ubytków ścian brzucha (*omphalocele*, *gastroschisis*), atrezji przewodu pokarmowego, również w przypadku ciąży mnogiej, ciąży obumarłej, ciąży bliźniaczej oraz ekotopowej [39], wad łożyska lub pępowiny, immunizacji Rh. Wielu autorów opisuje wysokie stężenia AFP $>2,0$ MoM oraz $>2,5$ MoM w drugim trymestrze w ciążach bez wad strukturalnych i genetycznych płodu, powiązane z IUGR (RR=2,5), stanem przedzucawkowym (RR=4,5), porodem przedwczesnym (RR=1,7), poronieniem (RR=12,5), wewnątrzmacicznym obumarciem płodu (RR=3,5), przedwczesnym oddzieleniem łożyska prawidłowo usadowionego (RR=4,8) [40, 41].

Kolejne doniesienia z literatury zwracają uwagę na silny związek stężeń AFP ($>3,0$ MoM) z porodem przedwczesnym [42]. Dokładny mechanizm patologicznego wzrostu stężenia AFP w surowicy ciężarnej nie został wyjaśniony. Niektórzy badacze uważają, że jest on spowodowany zmianami naczyniowymi powodującymi zniszczenie łożyskowej bariery, co skutkuje przeciekaniem AFP do krwioobiegu matki [43]. Potwierdzeniem tej hipotezy może być zwiększona częstość patologii łożyska znajdowanych podczas badań ultrasonograficznych u ciężarnych ze wzrostem stężenia AFP [44, 45]. Prawdopodobnie te same zmiany naczyniowe w łożysku, powodujące wzrost stężenia AFP w surowicy matki, mają wpływ na wystąpienie w dalszym przebiegu ciąży PIH i IUGR. W ciążach z podwyższonym stężeniem AFP w surowicy matki wykrywano patologiczne zmiany naczyniowe łożyska w terminie porodu pod postacią ognisk zakrzepicy wewnątrzkosmkowej, obszarów zawału oraz objawów histologicznych przewlekłego zapalenia kosmków. Zmiany te korelowały jednocześnie z hipotrofią u płodów [46].

Biochemicznym markerem, którego rola w znaczeniu fałszywie dodatnich wyników testu potrójnego została najmniej

poznana jest niezwiązany estriol (uE_3). W ciąży fizjologicznej dochodzi do zwiększenia syntezy hormonów steroidowych, szczególnie estronu, 17- β -estradiolu, estriolu, progesteronu oraz aldosteronu. Estriol powstaje w łożysku z 16-alfa-hydroksy-DHEA, którego synteza zachodzi tylko w tkankach płodu z powodu braku 16-alfa-hydroksylazy w łożysku. Prekursorem estriolu jest siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-s) powstający w nadnerczach płodu, którego produkcja w końcowym okresie ciąży wynosi około 75mg/dobę.

Jest on również wytwarzany przez nadnercza matki, ale w znacznie mniejszych ilościach. Udział matczynego DHEA-s w produkcji estriolu maleje w miarę zaawansowania ciąży, pod koniec trzeciego trymestru wynosi jedynie 10%. Kolejnym etapem w syntezie estriolu jest hydroksylacja DHEA-s zachodząca prawie całkowicie w wątrobie płodu, jej wynikiem jest powstanie 16-alfa-hydroksydihydroepiandrosteronu, który przechodzi do łożyska gdzie pod wpływem sulfatazy łożyskowej jest hydrolizowany do wolnego alfa-hydroksydihydroepiandrosteronu, który również w łożysku podlega ostatecznej aromatyzacji do estriolu [11, 16]. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku oznaczanie stężenia estriolu w surowicy matki pomiędzy 30 a 40 tygodniem ciąży używane było w celu oceny dobrostanu płodu oraz wykrywania różnych patologii ciąży. Jednak z czasem zostało wyparte przez inne, tańsze oraz bardziej skuteczne metody skringingu. W latach dziewięćdziesiątych oznaczanie niezwiązanego estriolu (uE_3) zostało wprowadzone do nieinwazyjnej diagnostyki biochemicznej wad płodu w drugim trymestrze ciąży (test potrójny). Jednocześnie zauważono, że dość często dochodzi do spadku stężenia uE_3 w ciążach nieobarczonych wadą genetyczną ani strukturalną płodu. Jest to spadek izolowany, bądź powiązany ze wzrostem stężenia AFP i β -hCG [26, 47]. Niskie stężenie uE_3 $<0,5$ MoM z jednoczesnym wysokim $>2,0$ MoM lub $>2,5$ MoM stężeniem AFP i β -hCG w doniesieniach z piśmiennictwa wiązane jest z PIH, IUGR, porodem przedwczesnym, zwiększonym ryzykiem poronienia oraz wewnątrzmacicznego obumarcia płodu [18, 23]. Według innego doniesienia izolowany spadek stężenia uE_3 z punktem odcięcia $<0,75$ MoM wiązał się ze zwiększonym ryzykiem IUGR, niską masą urodzeniową noworodków oraz małowodziem [47]. Mechanizm niskiego stężenia uE_3 w wyżej wymienionych patologii ciąży nie jest do końca wyjaśniony. Estriol stanowi ponad 90% wszystkich estrogenów produkowanych podczas ciąży. W jego powstawanie zaangażowane są głównie płód oraz łożysko, udział organizmu matki jest znikomy. Utrzymujące się w normie stężenie tego estrogenu podczas ciąży świadczy zatem o dobrej kondycji płodu oraz prawidłowej funkcji łożyska.

Nie należy zapominać, że niskie stężenie estriolu w surowicy kobiety ciężarnej może być również spowodowane schorzeniami matki: odmiedniczkowym zapaleniem nerek, niedokrwistością z niedoboru żelaza oraz cukrzycą [26].

Pomocna w interpretacji fałszywie dodatnich wyników testów prenatalnych może okazać się również nieinwazyjna diagnostyka krążenia maciczno-łożyskowego czyli badanie Dopplerskie przepływu krwi w tętnicach macicznych.

U kobiety nieciężarnej spektrum przepływu krwi w tętnicy macicznej ma charakterystyczny kształt z wczesnorozkurczowym wcięciem (*notch*), prędkości przepływu są niskie, a opór wysoki (RI, PI o bardzo wysokich wartościach). W przebiegu ciąży przepływ krwi przez tętnice maciczne zwiększa się, *notch*

Interpretacja fałszywie dodatnich wyników biochemicznych testów prenatalnych.

zanika, przepływ rozkurczowy znacznie się rozszerza, widoczne jest znaczne zwiększenie szybkości przepływu krwi w tętnicy. Pozostanie niezmiennego spektrum przepływu z widocznym objawem *notch* oraz podwyższonymi wartościami jakościowych wskaźników przepływu (S/D, RI, PI) pomiędzy 20 a 24 tygodniem ciąży związane jest w licznych doniesieniach w literaturze z późniejszym wystąpieniem PIH i IUGR [48, 49, 50].

Ocena Dopplerowskiego spektrum przepływu krwi w tętnicach macicznych okazuje się dodatkowym badaniem pomocnym w interpretacji fałszywie dodatnich wyników testów biochemicznych jako prognostyk PIH i IUGR.

Każdy dodatni wynik testu biochemicznego jest ogromnym stresem dla kobiety ciężarnej oraz problemem dla lekarza prowadzącego. Z reguły wiąże się z przeprowadzeniem dalszej diagnostyki inwazyjnej niosącej ze sobą ryzyko utraty ciąży. W efekcie wyniki badania kariotypu płodu potwierdzają aneuploidię chromosomową jedynie w niewielkim odsetku dodatnich wyników testów biochemicznych. Dlatego też niezwykle istotne jest wyselekcjonowanie z puli wszystkich dodatnich testów biochemicznych tych przypadków, w których istnieje podejrzenie, że są to wyniki fałszywie dodatnie – często związane z zagrożeniem PIH bądź IUGR.

W badaniach biochemicznych charakteryzują się one najczęściej izolowanym wzrostem (AFP lub β -hCG) bądź spadkiem (PAPP-A, niezwiązanego estriolu) stężenia jednego z markerów. Natomiast w badaniach Dopplerowskiego spektrum przepływu w tętnicach macicznych ciąży zagrożone PIH i IUGR charakteryzują się obecnością *notch* oraz podwyższonymi wartościami wskaźników przepływu (S/D, RI, PI).

Zatem połączenie Dopplerowskiego badania spektrum przepływu krwi w tętnicach macicznych z oceną biochemicznych markerów wad płodu pierwszego i drugiego trymestru ciąży mogłoby nie tylko zmniejszyć liczbę amniopunkcji wykonywanych na podstawie fałszywie dodatnich wyników testów biochemicznych, ale również stanowić schemat wczesnego wykrywania oraz wdrożenia wczesnej profilaktyki PIH i IUGR.

Praca wykonana w ramach finansowania z funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – nr rej. grantu: N406 044 31/1354.

Piśmiennictwo

1. Breathnach F, Malone F, Lambert-Messerlian G, [et al.]. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007, 110, 651-657.
2. Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, [et al.]. First-trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin. *Prenat Diagn.* 2004, 24, 445-450.
3. de Graaf I, Pakjrt E, Bilardo C, [et al.]. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 1999, 19, 458-462.
4. Nicolaidis K, Węgrzyn P. Badanie ultrasonograficzne między 11 a 13,6 tygodniem ciąży. *Fetal Medicine Foundation.* Londyn, 2004.
5. Bindra R, Heath V, Liao A, [et al.]. One stop Clinic for Assessment of Risk for Trisomy 21 at 11-14 weeks. A prospective study of 15.030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002, 20, 219-225.
6. Snijders R, Noble P, Sebire N, [et al.]. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998, 352, 343-346.
7. Muller F. Prenatal biochemical screening for neural tube defects. *Childs Nerv Syst.* 2003, 19, 433-435.
8. Saller D Jr, Canick J, Palomaki G, [et al.]. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG levels in pregnancies with ventral wall defects. *Obstet Gynecol.* 1994, 84, 852-855.
9. Wald N, Kennard A, Hackshaw A, [et al.]. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997, 4, 181-246.
10. Wald N, Rodeck C, Hackshaw A, [et al.]. SURUSS in perspective. *Semin Perinatol.* 2005, 29, 225-235.

11. Słomko Z, Drews K, Niemiec K. Profilaktyka w położnictwie ginekologii i neonatologii. Poznań: *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne*, 2005.
12. Wald N, Huttly W, Hackshaw A. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet.* 2003, 361, 835-836.
13. Canick J, MacRae A. Second trimester serum markers. *Semin Perinatol.* 2005, 29, 203-208.
14. Antsaklis A, Papantoniou N, Mesogitis S, [et al.]. Pregnant women of 35 years of age or more: maternal serum markers or amniocentesis? *J Obstet Gynaecol.* 1999, 19, 253-256.
15. Benn P. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. general principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta.* 2002, 323, 1-16.
16. Baron J. Zarys endokrynologii ginekologicznej i położniczej. Warszawa: *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, 1996.
17. Lieppman R, Williams M, Cheng E, [et al.]. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 168, 1852-1856, discussion 1856-1857.
18. Yaron Y, Cherry M, Kramer R, [et al.]. Second trimester maternal serum marker screening: maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181, 968-974.
19. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, [et al.]. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTERtrial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1446-1451.
20. Palacio M, Jauniaux E, Kingdom J, [et al.]. Perinatal outcome in pregnancies with a positive serum screening for Down's Syndrome due to elevated levels of free β -human chorionic gonadotropin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999, 13, 58-62.
21. Williams M, Luthy D, Zingheim R, [et al.]. Urinary gonadotropin peptide levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Obstet Invest.* 1998, 45, 24-28.
22. Krantz D, Goetzl L, Simpson J, [et al.]. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. 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.
23. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, [et al.]. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obst. Gynecol.* 2005, 106, 260-267.
24. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski J. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2009, 203, 346-352.
25. Güçlü E, Coskun A, Tokmak A, [et al.]. Does pregnancy-associated plasma protein A have a role in allergic rhinitis? *Am J Rhinol.* 2008, 22, 219-222.
26. Bręborowicz G.H. Położnictwo i ginekologia. Wyd. I. Warszawa: *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, 2005.
27. Irwin J, Suen L, Martina N, [et al.]. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999, 14, Suppl 2, 90-96.
28. Smith G, Stenhouse E, Crossley J, [et al.]. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 1762-1767.
29. Klimek R. Położnictwo. Warszawa: *Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich*, 1988.
30. Stenman U, Tiitinen A, Alfthan H, [et al.]. The classification, functions and clinical use of different isoforms of hCG. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 769-784.
31. Smith G, Smith O. Excessive anterior-pituitary like hormone and variations in oestrin in toxemias of late pregnancy. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1933, 30, 918-919.
32. Bogart M, Pandian M, Jones O. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987, 7, 623-630.
33. Ashour A, Lieberman E, Haug L, [et al.]. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 176, 438-442.
34. Tanaka M, Natori M, Kohno H, [et al.]. Fetal growth in patients with elevated maternal serum hCG levels. *Obstet Gynecol.* 1993, 81, 341-343.
35. Vaillant P, David E, Constant I, [et al.]. Validity in nulliparas of increased beta-human chorionic gonadotropin at mid-term for predicting pregnancy-induced hypertension complicated with proteinuria and intrauterine growth retardation. *Nephron.* 1996, 72, 557-563.
36. Jones C, Fox H. An ultrastructural and ultrahistochemical study of the human placenta in maternal pre-eclampsia. *Placenta.* 1980, 1, 61-76.
37. Gillespie J, Uversky V. Structure and function of alpha-fetoprotein: a biophysical overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000, 1480, 41-56.
38. Dembert M, Harisiades J. Prenatal diagnosis of neural tube defects. *Am Fam Physician.* 1983, 27, 241-244.
39. Grosskinsky C, Hage M, Tyrey H, [et al.]. hCG, progesterone, alpha-fetoprotein and estradiol in the identification of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993, 81, 705-710.
40. Wenstrom K, Owen J, Davis R, [et al.]. Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1996, 87, 213-216.
41. Williams M, Hickok D, Zingheim R, [et al.]. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 167, 1032-1037.
42. Gordon Y, Grudzinskas J, Kitau M, [et al.]. Fetal wastage as a result of an alpha fetoprotein screening programme. *Lancet.* 1978, 1, 677-678.
43. Los F, De Bruijn H, Van Beek Calkoen-Carpay, [et al.]. AFP transport across the fetal membranes in the human. *Prenat Diagn.* 1985, 5, 277-281.
44. Boyd P, Kelling J. Raised Maternal serum alpha-fetoprotein. In the absence of fetal abnormality-placenta findings: a quantitative morphometric study. *Prenat Diagn.* 1986, 6, 369-373.
45. Jauniaux E, Moscoco G, Campbell S, [et al.]. Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990, 37, 219-230.
46. Salafia C, Silberman L, Herrera N, [et al.]. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol.* 1988, 158, 1064-1066.
47. Kowalczyk T, Cabaniss M, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1998, 91, 396-400.
48. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol.* 1993, 82, 78-83.
49. Sieroszewski P, Guzowski G, Sosnowski D, [i wsp.]. Badanie Dopplerowskie tętnic macicznych w diagnostyce ciąży wysokiego ryzyka położniczego (powikłanych nadciśnieniem i/lub hipotrofią płodu). *Ginekol Pol.* 2005, 76, 342-347.
50. Sieroszewski P, Guzowski G. Wartość prognostyczna badania dopplerowskiego tętnic macicznych w 20-24 tygodniu ciąży dla wystąpienia nadciśnienia indukowanego ciążą i hipotrofii płodu. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 348-357.