

Ocena wpływu obecności mięśniaków macicy na stężenia markerów biochemicznych testów przesiewowych w I i II trymestrze ciąży

Connection between uterine myomas and biochemical screening results in the first and second trimester of pregnancy

Sieroszewski Piotr, Bober Łukasz, Wierzbicka Dorota,
Baś-Budecka Elżbieta, Perenc Małgorzata

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

Streszczenie

Obecność mięśniaków macicy może wpływać na stężenia parametrów oznaczanych w testach przesiewowych i poprzez to zmieniać szacowane ryzyko aneuploidii chromosomowych u płodu. W przypadkach gdzie ryzyko to wzrasta, często zachodzi konieczność wykonywania większej liczby inwazyjnych badań diagnostycznych, nierzadko trudnych technicznie ze względu na obecność mięśniaków.

Cel pracy: Celem pracy było zbadanie wpływu obecności mięśniaków macicy na wartości stężeń parametrów oznaczanych w teście PAPP-A oraz teście potrójnym, a tym samym ich wpływu na wyniki powyższych testów biochemicznych.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 127 kobiet pomiędzy 11 a 20 tygodniem ciąży z pojedynczą ciążą fizjologiczną. U każdej pacjentki w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność co najmniej jednego mięśniaka o średnicy powyżej 20 mm zlokalizowanego w obrębie trzonu macicy. U 77 pacjentek wykonano test PAPP-A, natomiast u 50 test potrójny. Do oznaczeń hormonalnych użyto aparatu Delfia Xpress. Wszystkie kobiety urodziły zdrowe dzieci.

Wyniki: W grupie kobiet ciężarnych, u których wykonano test PAPP-A stężenia PAPP-A w grupie kobiet z mięśniakami nie różniły się od grupy kontrolnej, natomiast średnia mediana stężenia wolnej β -hCG wynosiła 1,43MoM. W grupie kobiet, u których wykonano test potrójny stwierdzono następujące wartości średnich MoM: 1,18MoM dla α -fetoproteiny, 2,01MoM dla wolnej β -hCG oraz 1,29MoM dla niezwiązanego estriolu.

Wnioski:

1. Obecność mięśniaków w trzonie ciężarnej macicy jest związana ze wzrostem stężenia wolnej β -hCG, zwłaszcza w II trymestrze ciąży.
2. Mięśniaki macicy poprzez wzrost stężenia wolnej β -hCG powodują wzrost odsetka wyników fałszywie dodatnich testu potrójnego.

Słowa kluczowe: **test biochemiczny / badania prenatalne / mięśniaki macicy /**

Adres do korespondencji:

Piotr Sieroszewski
Klinika Medycyny Płodowej i Ginekologii, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
tel./fax.: 42 6860471
e-mail: piotr.sieroszewski@umed.lodz.pl

Otrzymano: 30.09.2009
Zaakceptowano do druku: 15.11.2009

Abstract

Objectives: Uterine myomas may change the concentrations of the screening serum markers and therefore alter the risk calculation of the fetal chromosomal abnormalities. An increased risk leads to invasive diagnostics procedures which in these cases can often be technically difficult due to the presence of myomas.

Aim: The aim of this study was to assess the influence of uterine myomas on the first and second trimester serum markers concentrations and, possibly, on the test results.

Material and methods: The study group consisted of 127 women between 11 and 20 weeks of normal singleton pregnancy. In each case uterine myomas were diagnosed – over 20 mm in the diameter and located in the uterine wall. 77 patients underwent the first trimester screening (PAPP-A & free β -hCG) and 50 patients had the second trimester screening (triple test). The control group consisted of 1020 women between 11 and 20 weeks of normal singleton pregnancy without uterine myomas. Delfia Xpress analyser was used for the serum markers estimations. All pregnant women delivered normal healthy babies.

Results: In the first trimester group the PAPP-A serum concentrations were not different from the controls while the mean median concentration of free β -hCG were significant higher – 1.43 MoM.

In the second trimester group the following mean median values were observed: no significance for the AFP – 1.18 MoM and estriol – 1.29 MoM and significantly higher mean median value for the free β -hCG – 2.01 MoM.

Conclusions:

1. The presence of the uterine myomas is connected with the increased maternal serum concentration of the β -hCG, particularly in the second trimester.

2. The uterine myomas may lead to the increased rate of the false positive results of the prenatal screening test, especially the triple test.

Key words: **biochemical marker / prenatal diagnosis / uterine leiomyoma /**

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój diagnostyki prenatalnej, a zwłaszcza jej metod nieinwazyjnych. Jest to związane ze zmianami demograficznymi w krajach wysoko rozwiniętych, takimi jak starszy wiek matek i mniejsza liczba potomstwa w rodzinie oraz coraz większą edukacją kobiet planujących ciążę.

Podstawowymi badaniami nieinwazyjnymi są przesiewowe testy określające ryzyko wystąpienia aneuploidii chromosomowych u płodu. W ich skład wchodzi badania ultrasonograficzne oraz oznaczenia hormonów i białek syntetyzowanych w jednostce płodowo-łożyskowej.

Obecnie najpopularniejszy jest test PAPP-A oraz starszy i rzadziej stosowany test potrójny. Test PAPP-A wykonywany jest między 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży i opiera się na analizie stężeń PAPP-A (*pregnancy-associated plasma protein A* -osoczowe ciążowe białko A) i wolnej β -hCG w surowicy ciężarnych. Pozwala on na ocenę ryzyka wystąpienia u płodu trisomii chromosomu 21, 18, 13. Czulość testu PAPP-A zwiększa jednoczesowy pomiar ultrasonograficznych markerów aneuploidii, takich jak przezierność karkowa (*nuchal translucency* – NT), kość nosowa, spektrum przepływu w przewodzie żylnym, kąt czołowo-szczękowy oraz ocena niedomykalności zastawki trójdziennej [1, 2, 3]. Test potrójny wykonuje się między 14 a 20 tygodniem ciąży, w badaniu tym ocenia się stężenie AFP (α -fetoproteiny), wolnej lub całkowitej β -hCG oraz niezwiązanego estriolu uE₃ (*unconjugated estriol*) w surowicy ciężarnych.

Następnie dokonuje się kalkulacji ryzyka wystąpienia u płodu trisomii chromosomu 21, 18 oraz otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego. Czulość testu potrójnego podnosi jednoczesne wykonanie tzw. sonogramu „genetycznego” z oceną dużych (*major*) i małych (*minor*) markerów aneuploidii [1].

Stosunkowo często problemem pojawiającym się w obu testach są wyniki fałszywie dodatnie, tj. wskazujące na wysokie ryzyko wystąpienia aneuploidii u płodu o prawidłowym kariotypie.

Nieprawidłowe stężenia markerów biochemicznych odpowiedzialne za fałszywie dodatnie wyniki testów występują u kobiet z niektórymi patologiami położniczymi, między innymi u kobiet z mięśniakami macicy.

Mięśniaki macicy stanowią 95% wszystkich łagodnych nowotworów mięśnia macicy, zbudowane są z mięśni gładkich i tkanki łącznej. Zazwyczaj występują w wieku rozrodczym, a ujawniają się z największą częstością po 35 roku życia i w tej grupie wiekowej stwierdzane są u 30% kobiet rasy białej i 50% kobiet rasy czarnej [4]. Wraz ze wzrostem ciąży po 35 roku życia wzrasta odsetek występowania mięśniaków macicy w ciąży i obecnie częstość ta waha się w granicach 1-4% ciąży [5]. Do najczęstszych powikłań ciąży, związanych z mięśniakami macicy należy: poronienie, poród przedwczesny, przedwczesne oddzielenie się łożyska, krwawienia w pierwszym trymestrze ciąży, krwotoki w trzecim okresie porodu i poporodowe oraz powikłania infekcyjne [6,7,8,9]. W prognozowaniu pomyślnego zakończenia ciąży istotne jest umiejscowienie mięśniaka w odniesieniu do położenia łożyska oraz liczba i wielkość mięśniaków [7].

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie wpływu obecności mięśniaków macicy na wartości stężeń parametrów oznaczanych w teście PAPP-A oraz teście potrójnym, a tym samym ich wpływu na wyniki powyższych testów biochemicznych.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 127 kobiet pomiędzy 11 a 20 tygodniem z ciążą pojedynczą wyłonionych z populacji 1956 ciężarnych, u których przeprowadzono badania w ramach programu badań prenatalnych. Wiek pacjentek zawarty był w przedziale pomiędzy 28 a 43 rokiem życia. Algorytm badań prenatalnych był następujący: pomiędzy 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży wykonywano test PAPP-A zintegrowany z ultrasonograficznym pomiarem NT oraz oceną obecności kości nosowej i spektrum przepływu w przewodzie żylnym.

Ocena wpływu obecności mięśniaków macicy na stężenia markerów biochemicznych ...

Kalkulacji ryzyka dokonywano w oparciu o program FTS version 2.1 z Fetal Medicine Foundation, a za wartość odcinającą przyjęto 1:300. U kobiet, które zgłaszały się na badania prenatalne pomiędzy 14 a 20 tygodniem ciąży wykonywano test potrójny zintegrowany z sonogramem „genetycznym”. Do kalkulacji ryzyka wykorzystano program PRISCA 3.4, a za wartość odcinającą przyjęto 1:250. Kobietom ciężarnym z dodatnim wynikiem testu proponowano wykonanie amniopunkcji.

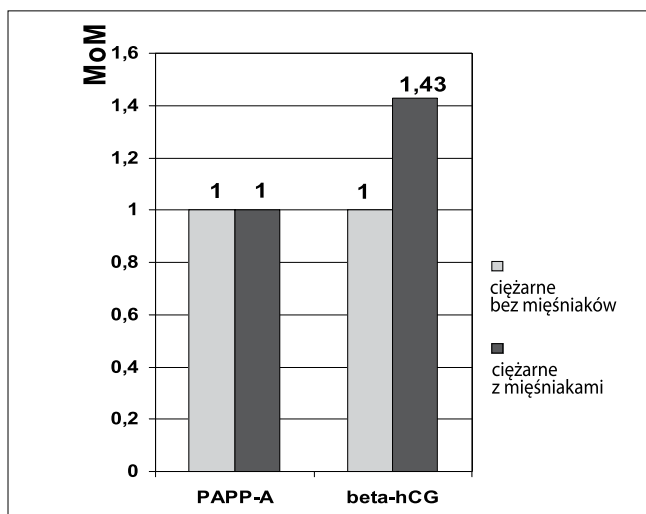
W grupie badanej test PAPP-A wykonano u 77 pacjentek, natomiast u 50 test potrójny. Grupę odniesienia stanowiło 1280 kobiet z ciążą fizjologiczną bez mięśniaków macicy wyłonionych z tej samej populacji 1956 ciężarnych.

Wszystkie oznaczenia biochemiczne: PAPP-A, wolna β -hCG, AFP oraz uE_3 wykonano metodą immunofluorescencji przy użyciu aparatu Delfia Xpress (Perkin-Elmer).

U każdej pacjentki w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność co najmniej jednego mięśniaka o średnicy powyżej 20 mm zlokalizowanego w obrębie trzonu macicy. W całej grupie 127 kobiet prowadzono monitorowanie przebiegu ciąży, wszystkie kobiety urodziły zdrowe dzieci.

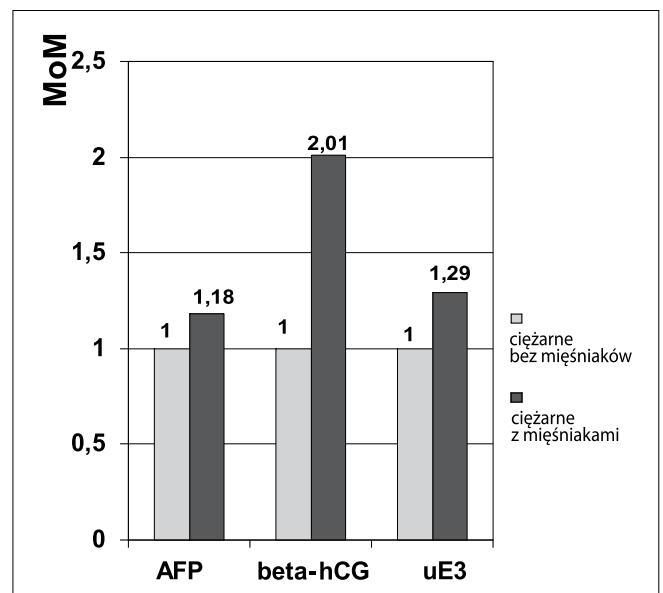
Wyniki

W grupie 77 kobiet ciężarnych, u których wykonano test PAPP-A stężenie PAPP-A, w grupie kobiet z mięśniakami nie różniło się od grupy odniesienia, natomiast średnia wartość mediany stężenia wolnej β -hCG była wyższa o ponad 40% w stosunku do grupy odniesienia i wynosiła 1,43MoM.



Rycina 1. Stężenie PAPP-A i wolnej β -hCG w grupie kobiet ciężarnych z mięśniakami i bez mięśniaków.

W grupie 50 kobiet, u których wykonano test potrójny uzyskano następujące średnie wartości MoM: 1,18MoM dla α -fetoproteiny, 2,01MoM dla wolnej β -hCG oraz 1,29MoM dla niezwiązanego estriolu.



Rycina 2. Stężenie AFP, wolnej β -hCG i niezwiązanego estriolu w grupie kobiet ciężarnych z mięśniakami i bez mięśniaków.

Dyskusja

W piśmiennictwie znajduje się niewiele doniesień opisujących wyniki testów biochemicznych u ciężarnych z mięśniakami macicy. Ciekawe badanie w warunkach *in vitro* przeprowadził Horiuchi i wsp. w 2000 r., zaobserwowali oni silne działanie proliferacyjne β -hCG na komórki mięśniaków macicy [10]. Prawdopodobnie stanowi to przyczynę dość często obserwowanego wzrostu mięśniaków podczas ciąży.

Korczyński i wsp. analizowali przypadki wyników fałszywie dodatnich testu potrójnego. Autorzy zauważyli, że mięśniaki macicy, bliźni macicy (po cięciu cesarskim, wyluszczeniu mięśniaków macicy) oraz patologiczne położenie łożyska są prawdopodobną przyczyną wyższych stężeń hCG i wyników fałszywie dodatnich [11].

Morssink i wsp. badali zależność między stężeniem markerów biochemicznych w II trymestrze ciąży a patologiami łożyska. Badacze stwierdzili dodatnią korelację między podwyższonym stężeniem wolnej β -hCG a takimi defektami łożyska jak: zawał i upośledzone krążenie maciczno-łożyskowe [12].

Przyczyną wzrostu wolnej β -hCG w surowicy ciężarnych z mięśniakami mogą być zmiany w krążeniu maciczno-łożyskowym. Kurjak i wsp. w swoich badaniach krążenia maciczno-łożyskowego we wczesnej ciąży z użyciem przezpochwowej ultrasonografii z kolorowym Dopplerem wykazali spadek impedancji w naczyniach krążenia maciczno-łożyskowego u kobiet z mięśniakami macicy [13].

Podsumowując wyniki badań – zarówno w teście podwójnym jak i potrójnym zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia wolnej β -hCG w surowicy ciężarnych z mięśniakami. Obecność mięśniaków macicy może być przyczyną fałszywie dodatnich wyników testów prenatalnych ze względu na znamienne wyższe stężenie wolnej β -hCG. Przyczyną wyższego stężenia wolnej β -hCG mogą być odmienne warunki implantacji trofoblastu u ciężarnych z mięśniakami – teza ta wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Wnioski

1. Obecność mięśniaków w trzonie ciążarnej macicy jest związana ze wzrostem stężenia wolnej β -hCG, zwłaszcza w II trymestrze ciąży.
2. Mięśniaki macicy poprzez wzrost stężenia wolnej β -hCG powodują wzrost odsetka wyników fałszywie dodatnich testu potrójnego.

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

Piśmiennictwo

1. Sieroszewski P, Perenc M, Baś-Budecka E, [et al.]. Sonographical integrated test for detection of chromosomal aberrations. *Ultraschall Med.* 2008, 29, 190-196.
2. Nicolaidis K, Węgrzyn P. Diagnostyka zaburzeń chromosomalnych w pierwszym trymestrze ciąży. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 1-8.
3. Mandryka-Stankewycz S, Perenc M, Dec G, [i wsp.]. Nieinwazyjny test prenatalny w I trymestrze ciąży (pomiar NT oraz oznaczenia β -hCG i PAPP-A) w diagnostyce wad płodu w populacji polskiej – porównanie biochemicznych norm własnych i danych światowych. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 851-855.
4. Reroń A, Trojnar-Podlesny M. Mięśniaki w ciąży i podczas porodu. *Gin Prakt.* 2003, 11, 8-11.
5. Robak-Chotubek D, Jakiel G. Mięśniaki macicy. *Przegląd Menopauzalny.* 2006, 6, 409-412.
6. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma G, [et al.]. Wytyczne dotyczące leczenia mięśniaków macicy opracowane zgodnie z zasadami EBM. *Med Prakt Ginekol Położ.* 2001/06.
7. Reroń A, Huras H. Etiopatogeneza mięśniaków macicy i ich wpływ na płodność i przebieg ciąży. *Ginekol i Położ.* 2008, 8, 49-57.
8. Witek A, Bojdyś-Szyndlar M. Ciążyza po 40 roku życia – nowa norma w położnictwie. *Przegląd Menopauzalny.* 2006, 5, 306-310.
9. Coronado G, Marshall L, Schwartz S. Complications in pregnancy, labor and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000, 95, 764-769.
10. Horiuchi A, Nikaido T, Yoshizawa T, [et al.]. HCG promotes proliferation of uterine leiomyoma cells more strongly than that of myometrial smooth muscle cells in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2000, 6, 523-528.
11. Korczyński J, Perenc M. False positive maternal serum triple test results. An analysis of the reasons. *Gynecol Endocrin.* 1998, 12, suppl. 2.
12. Morssink L, de Wolf BT, Kornman L, [et al.]. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996, 103, 779-783.
13. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Predanic M, [et al.]. Transvaginal color Doppler assessment of uteroplacental circulation in normal and abnormal early pregnancy. *Early Hum Dev.* 1992, 29, 385



MAZURSKA SZKOŁA USG I GINEKOLOGII

ZAPRASZA NA KURSY:

2010

11-13.03.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla zaawansowanych.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

18-20.03.2010

Diagnostyka prenatalna (11-13 tyg. ciąży) z elementami echokardiografii płodu.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Mirosław Wielgoś

21-26.03.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla początkujących. Teoria i praktyka.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

15-17.04.2010

Patologia ciąży.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

9-14.05.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla początkujących. Teoria i praktyka.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

13-15.05.2010

Choroby sutka z elementami diagnostyki USG.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

20-22.05.2010

Kolposkopia dla początkujących.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Andrzej Malarewicz

10-12.05.2010

Poradnictwo seksuologiczne i antykoncepcyjne.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Grzegorz Jakiel

25-28.08.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla zaawansowanych.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

05-10.09.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla początkujących. Teoria i praktyka.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

30.09-02.10.2010

Kolposkopia dla zaawansowanych
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Andrzej Malarewicz

07-09.10.2010

Doppler w ginekologii i położnictwie.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Mariusz Dubiel

14-16.10.2010

Diagnostyka prenatalna (11-13 tyg. ciąży) z elementami echokardiografii płodu.
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Mirosław Wielgoś

17-20.11.2010

USG w ginekologii i położnictwie dla zaawansowanych
Kierownik naukowy: prof. dr hab. Romuald Dębski

Wszelkie informacje oraz zapisy na kursy:

www.usg.pisz.pl, usg@usg.pisz.pl
tel.: **0 504 075 804**