

Continguts: www.acclc.cat/ivv_docs.php?any=2015*In vitro veritas*Pàgina web de la revista: www.acclc.cat/ivv.php

Revisió

Coriogonadotropina: una hormona complexa i polifacètica

Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic
Secció de Biomarcadors Oncològics ¹Marta de Ramon Amat ^a, Maria Luisa Granada Ybern ^b, Catrina Colomé Mallolas ^c, Josep Maria Augé Fradera ^d, Xavier Filella Pla ^d, Jaume Trapé Pujol ^e^a Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat^b Servei de Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona^c Laboratori d'Anàlisis Clíniques, CATLAB, Viladecavalls^d Servei de Bioquímica i Genètica Molecular (CDB), Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona^e Servei de Bioquímica Clínica, Departament de Diagnòstic Biològic, Altaïa Xarxa Assistencial de Manresa, Manresa

¹Membres de la Secció de Biomarcadors Oncològics durant la preparació d'aquest document: J.M. Augé Fradera, M.A. Bosch Ferrer, C. Colomé Mallolas, M. de Ramon Amat, X. Filella Pla (coordinador), M. Granada Ybern, J. Trapé Pujol

2016 © Publicat per l'Associació catalana de ciències de Laboratori Clínic

1. Introducció

La coriogonadotropina (d'ara endavant hCG) pertany a la família d'hormones glicoprotèiques juntament amb la lutropina (LH), la fol·litropina (FSH) i la tiotropina (TSH). Totes són molècules heterodimèriques que consten d'una subunitat α comuna i una subunitat β que és la que els hi confereix la seva distinta activitat biològica. Les subunitats β de la LH (LH β) i l'hCG (hCG β) mostren una homologia de més del 85 %. L'hCG β però, conté una regió carboxílica terminal, corresponent als aminoàcids 113 a 145, que no està present en la LH β . Aquesta zona es denomina regió CTP (acrònim de l'anglès *C-terminal peptide*) o hCG β CTP i és, per tant, específica de l'hCG β .

Tant la subunitat α com la β de l'hCG contenen diversos llocs d'unió a glúcids: 2 llocs d'unió "N" per a oligosacàrids a la cadena α i 4 llocs d'unió "O" per a oligosacàrids ubicats a la regió CTP de la cadena β , així com també tenen un diferent grau de sialinització terminal.

L'hCG és l'hormona que conté més glúcids a la seva estructura química, suposant aproximadament el 30 % de la seva massa molar. La proporció i el tipus de glúcids varia en les diferents isoformes existents i això condiciona la seva funció biològica; en l'hCG hiperglicosilada (hCG-H), per exemple, representen un 39 % de la seva massa molar i en la hCG β "lliure" hiperglicosilada un 42 %, on predominen els residus triantenaris i fucosilats en els llocs d'unió "N" i els hexasacàrids en els llocs d'unió "O".

L'hexasacàrid unit a una serina en la posició 132 (Ser 132) de la cadena β és característic de l'hCG-H.

En l'actualitat, és conegut que existeixen cinc formes moleculars distintes (isoformes) d'hCG. Es diferencien per l'origen de la seva síntesi, la funció o acció biològica que realitzen, el receptor a través del qual actuen, pel nombre de subunitats de les quals consten, i pel tipus i nombre de glúcids que presenten a la seva estructura química (Taula 1), però totes comparteixen la mateixa seqüència d'aminoàcids en les dues subunitats (92 aminoàcids a la cadena α i 145 a la cadena β). Aquestes isoformes són l'hCG "intacta" (hCGi), l'hCG sulfatada, l'hCG hiperglicosilada "intacta" (hCG-H), la β -corigonadotropina "lliure" (hCG β L) i la β -corigonadotropina "lliure" hiperglicosilada (hCG β L-H). Es poden classificar en dos grups atenent a la funció biològica que duen a terme: un grup format per l'hCGi i l'hCG sulfatada —que presenten una modulació endocrina i exerceixen la seva acció biològica a través del receptor hCG/LH durant l'embaràs (hCGi) i el cicle menstrual (hCG sulfatada)— i, l'altre grup, format per l'hCG-H, l'hCG β L i l'hCG β L-H —que tenen una modulació autocrina i realitzen la seva funció biològica mitjançant la unió al receptor del factor transformant de creixement β (TGF β) de les pròpies cèl·lules que les produeixen (Taula 1) (1,2).

<http://www.acclc.cat/continguts/ivv193.pdf>

2016 © ACCLC. Tots els drets reservats.

Taula 1. Principals isoformes d'hCG i les seves propietats.

Nom (<i>abreviatura</i>)	Cadenes (nombre d'aminoàcids)	Propietats
Coriogonadotropina (<i>hCG</i>)	$\alpha(92)$ $\beta(145)$	Molècula independent produïda per les cèl·lules sincitiotrofoblàstiques de la placenta. És la forma predominant durant la major part de l'embaràs. Actua a través del receptor hCG/LH. Alta estabilitat. Màxima activitat biològica.
Coriogonadotropina hiperglicosilada (<i>hCG-H</i>)	$\alpha(92)$ $\beta(145)$	Molècula independent produïda per les cèl·lules citotrofoblàstiques de la placenta. Forma predominant durant les tres primeres setmanes de gestació en la que té un paper fonamental en el procés d'implantació. Actua a través del receptor TGF β (antagonista). Important en el cribratge de la síndrome de Down, elevat a les trisomies. Hormona principal produïda en la malaltia trofoblàstica gestacional (mola hidatidiforme i coriocarcinoma).
Coriogonadotropina sulfatada (<i>hCG sulfatada</i>)	$\alpha(92)$ $\beta(145)$	Produïda per la hipòfisi. Actua a través del receptor hCG/LH. Es produeix durant el cicle menstrual normal amb un patró de secreció semblant al de la LH.
Coriogonadotropina (cadena β) "lliure" (<i>hCGβL</i>)	$\beta(145)$	Pot ser producte de la dissociació de la hCG que és molt important a l'inici de l'embaràs i en el cribratge de la síndrome de Down. També es pot produir de manera independent per cèl·lules malignes actuant a través del receptor TGF β . Promou la invasió i creixement de les cèl·lules cancerígenes que la secreten. Es detecta com a fragment β core (<i>βc</i>) en l'orina a la majoria de pacients amb tumors malignes avançats. Produït en la síndrome d'hCG familiar.
Coriogonadotropina (cadena β) hiperglicosilada (<i>hCGβ-H</i>)	$\beta(145)$	Pot ser producte de la dissociació de la hCG-H. També es pot produir de manera independent per cèl·lules malignes. Actua a través del receptor TGF β promovent la invasió i el creixement de les cèl·lules cancerígenes que la secreten. Es detecta com a fragment β core a l'orina a la majoria de pacients amb tumors malignes avançats.

L'hCGi i l'hCG-H són hormones biològicament independents, produïdes per les cèl·lules sincitiotrofoblàstiques i citotrofoblàstiques de la placenta, respectivament. Aquestes dues hormones actuen conjuntament controlant diferents aspectes del desenvolupament de l'embaràs i la seva proporció varia durant tota la gestació. Entre la tercera i la cinquena setmana d'embaràs, l'isoforma predominant és l'hCG-H (un 90 %), en contrast amb el 10 % durant la setmana 10, sent inferior a l'1 % durant el tercer trimestre. L'hCGi estimula la formació del cos luti que sintetitza

progesterona, estimula l'esteroidogènesi placentària, promou l'angiogènesi i la formació de la circulació umbilical.

L'hCG-H és molt important en les primeres setmanes de l'embaràs per la seva funció promotora de la invasió del blastòcit com a conseqüència de la implantació de les cèl·lules trofoblàstiques en el miometri uterí, així com del creixement de les cèl·lules citotrofoblàstiques. El paper d'aquesta isoforma (fruit d'una mutació en l'hCGi dels primats) ha estat crucial en l'evolució dels humans per al desenvolupament del sistema de

placentació hemocorial que va donar lloc a l'augment de la massa cerebral. Tanmateix, aquesta mateixa funció ha conduït a que l'hCG-H i l'hCG β L-H es considerin molècules inductores de la invasió i del creixement de les cèl·lules cancerígenes. Aquest efecte el duen a terme realitzant una acció antagonista sobre el receptor TGF β , bloquejant l'apoptosi, estímulant el creixement de les cèl·lules malignes i produint enzims invasius (metaloproteases i col·lagenases). El mecanisme utilitzat per aquestes isoformes seria semblant al que utilitza l'hCG-H durant la implantació en l'embaràs (3).

Tot i que clàssicament no es considera que l'hCG sigui una hormona pròpiament hipofisària, a nivell hipofisari es produeixen petites quantitats d'hCG sulfatada i de fragment β -core (β fc). Aquesta hCG sulfatada es diferencia de la placentària per un grau de sulfatació major a les cadenes d'oligosacàrids i un menor grau de sialinització (4). La seva concentració varia durant el cicle menstrual amb un patró de secreció semblant al de la LH, però amb valors 50 vegades inferiors, fet que és contrarestat presentant una acció biològica molt més activa. L'hCG hipofisària és sensible a l'estimulació per anàlegs de la gonadorrelina o hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) i s'inhibeix la seva acció pels anticonceptius orals (5, 6).

Durant la menopausa, degut a l'absència de retroalimentació per part de les hormones sexuals, la concentració d'hCG sulfatada en el plasma augmenta. Aquesta concentració pot passar de valors compresos entre <0,01 i 9 UI/L en les dones

premenopàusiques a valors entre 2 i 39 UI/L en les dones durant la menopausa. En els homes "sans" també es produeixen petites quantitats d'hCG sulfatada, la qual cosa explicaria el fet que els valors corresponents al límit inferior de l'interval de referència, per als homes majors de 50 anys, siguin més elevats que en els homes joves.

Les diferents isoformes citades anteriorment, degut al seu metabolisme i la seva degradació proteolítica pels enzims dels macròfags o leucòcits, produeixen altres formes moleculars o bé distints fragments d'aquestes com a conseqüència de la dissociació de les seves dues cadenes, del seu clivatge proteolític sense pèrdua d'aminoàcids o *nicking*, de la seva pèrdua del fragment CTP de la cadena β i del metabolisme final en el ronyó on s'obté el fragment β fc, el qual és eliminat per l'orina (Taula 2). El *nicking* és important ja que provoca un increment en la dissociació de la forma dimèrica, uns canvis en l'estructura que disminueixen la unió al receptor i una disminució del reconeixement immunològic. Les formes moleculars parcialment metabolitzades són biològicament menys actives (7).

Totes les diferents isoformes d'hCG, així com els fragments i les formes moleculars produïdes durant el metabolisme o degradació —més de 200 segons LA Cole (1)— es troben en la sang, en el líquid amniòtic i en l'orina en diferents proporcions, fet que dificulta el mesurament de la concentració d'hCG quan s'empren sistemes de mesura basats en mètodes d'immunoanàlisis.

Taula 2. Principals formes moleculars i fragments d'hCG.

Nom (abreviatura)	Estructura/Funció	Propietats
Coriogonadotropina <i>nicked</i> (hCGn)	Forma parcialment metabolitzada, amb una escissió en les posicions 44-45 o 47-48 de la cadena β , sense pèrdua d'aminoàcids. Pot estar hiperglicosilada (hCGn-H) Producte de degradació biològicament inactiu.	Està present durant l'embaràs, en la sang i en l'orina. Component important després d'un avortament espontani, d'una evacuació d'un embaràs ectòpic i després del part. La forma hCGn-H és la molècula principal produïda en la malaltia trofoblàstica gestacional (mola hidatidiforme i coriocarcinoma).
Coriodonadotropina (cadena β) <i>nicked</i> (hCG β n)	Forma metabolitzada de la β hCG "lliure" amb una escissió en les posicions 47-48 de la cadena β .	L'hCG β n o l'hCG β n-H es troben freqüentment en la sang i en l'orina en tumors malignes avançats.
Coriogonadotropina (cadena β) <i>nicked</i> amb pèrdua d'extrem β -CTP (hCG β -CTP)	Metabòlit de la forma <i>nicked</i> on s'ha perdut l'extrem carboxiterminal de la cadena β a la posició 92-93. Producte de degradació biològicament inactiu.	Es troba freqüentment en la sang i en l'orina en la malaltia trofoblàstica gestacional (mola hidatidiforme i coriocarcinoma). Es detecta en la sang i en l'orina després d'un avortament espontani, d'una evacuació d'un embaràs ectòpic i després del part. Produït en la síndrome d'hCG familiar.
Fragment β core de la subunitat Coriodonadotropina (cadena β) (hCG β fc)	Producte final de degradació de la forma <i>nicked</i> que ha perdut el pèptid C-terminal. Conté residus 6-40 units per enllaços disulfur als residus 55-92.	Forma majoritària en l'orina en neoplàsies avançades. Es detecta en l'orina després d'un avortament espontani, d'una evacuació d'un embaràs ectòpic i després del part.
Subunitat α "lliure" (hCG α L)	Subunitat comú a la LH, FSH i TSH. També existeix una forma hCG α L que està O-glicosilada.	No presenta activitat biològica.

2. Sistemes de mesura basats en mètodes d'immunoanàlisis per al mesurament de la concentració d'hCG en el plasma

Existeixen diferents sistemes de mesura basats en mètodes d'immunoanàlisis (d'ara en endavant immunoanàlisis) que permeten el mesurament de la concentració d'hCG en el plasma que difereixen, principalment, en quina és la traçabilitat dels calibradors emprats, els anticossos i la combinació d'aquests utilitzats i, per tant, en l'especificitat per detectar les diferents formes moleculars de l'hCG.

L'hCG ja és *per se* una molècula molt glicosilada però en alguns casos es pot produir un augment del seu nombre de glúcids. En general, la glicosilació té poc efecte en la composició immunològica dels epítops de l'hCG a excepció dels glicans, que es troben a l'extrem CTP de l'hCG β i en la regió de la tija del bucle 1 de l'hCG β . Alguns immunoanàlisis infraestimen la concentració d'hCG-H o d'hCG β -H, però els resultats que ho avalen s'han obtingut a partir d'una preparació d'hCG-H que estava completament oscada (*nicked*), per tant, probablement sigui degut a una manca de reconeixement de la coriogonadotropina *nicked* (hCGn) més que de l'hCG-H (8).

Pel diagnòstic clínic, actualment hi ha diferents immunoanàlisis automatitzats que permeten detectar les següents isoformes, formes moleculars o fragments d'hCG:

- hCG intacta
- hCG β L
- hCG + hCG β L
- hCG + hCG β L + hCG β cf

2.1. Estandardització dels sistemes de mesura basats en mètodes d'immunoanàlisis

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha preparat diferents patrons de referència d'hCG, que han estat traçables a unitats internacionals (UI) —en base a la seva activitat biològica— i al patró precedent. El tercer i el quart patró, idèntics entre si, van ser preparats l'any 1972 a partir de la purificació de l'orina de dones embarassades. Ambdós contenen la mateixa preparació de la forma principal d'hCG però també petites quantitats de les formes *nicked* i de la subunitat β , anomenats CR119 per l'Institut Nacional de la Salut dels Estats Units (NIH). L'any 1980 aquests van ser adoptats per l'OMS. La majoria dels immunoanàlisis empen materials de calibratge amb valors traçables al tercer patró de referència internacional (3° IS 75/537) i al quart (4° IS 75/589). La traçabilitat d'aquests patrons va ser referida al segon estàndard (1 g d'hCG en el tercer es correspon amb 9,3 UI). Degut a que les subunitats "lliures" no tenen activitat biològica se'ls va assignar valors basats en la massa (1 g corresponent a 1 UI), per tant els valors en UI del tercer i quart estàndard no es corresponen al contingut en massa. La Taula 3 resumeix la relació entre les unitats per l'hCG i les seves variants fent servir el tercer estàndard. Per aquest motiu, l'OMS en col·laboració amb la Federació Internacional de Química Clínica (IFCC) va establir, al 2001, 6 preparacions de reactius de referència (IRR) d'hCG incloent-hi les principals isoformes (hCG, hCGn, hCG β L, hCG β n, hCG β fc, i hCG α), els quals van ser destinats a la investigació i a la caracterització de l'especificitat dels principals immunoanàlisis per a la concentració d'hCG existents (9). Els 6 IRRs contenen isoformes altament purificades de les quals se n'han establert la quantitat de substància (mol) tenint en compte el nombre d'aminoàcids presents (Taula 4). Com que els immunoanàlisis només mesuren immunoreactivitat, l'expressió dels resultats en mol/L és la forma més apropiada d'expressar les concentracions, especialment quan es mesuren diferents isoformes amb diferents masses molars i activitats biològiques.

Taula 3. Factors de conversió d'unitats per l'hCG fent servir el tercer patró de referència internacional de l'OMS (3° IS 75/537).

Isoforma	Massa molar (g/mol)	μ g a UI	pmol a UI
hCG	37500	0,11	2,90
hCG β L	23500	1,00	42,5
hCG α L	14000	1,00	71,4

Taula 4. Patrons de referència per l'hCG i les seves isoformes, formes moleculars i fragments.

Isoforma	Codi OMS	Contingut per vial (nmol)	Contingut per vial (IU)	Contingut per vial (μ g)
hCG	3° IS 75/537 i 4° IS 75/589*	1,88	650	70
hCG	5° IS 07/364	0,39	179	
hCG	1° IRR 99/688**	1,88		
hCGn	1° IRR 99/642	0,78		
hCG β L	1° IRR 99/650	0,84		
hCG β n	1° IRR 99/692	0,88		
hCG β fc	1° IRR 99/708	0,33		
hCG α	1° IRR 99/720	1,02		

*3° IS 75/537 i 4° IS 75/589: 1 UI = 0,11 μ g = 2,9 pmol; 1 μ g = 9,286 UI.

** 1° IRR 99/688 ha estat adoptat com el nou 5° IS 07/364. L'activitat biològica és d'1 a 1,5 vegades la del 3° IS 75/537 i del 4° IS 75/589.

L'any 2009 el Comitè d'Experts de Normalització Biològica o ECBS (acrònim de l'anglès *Expert Committee on Biological Standardization*) de l'OMS va preparar un cinquè patró de referència —codificat com 07/364— per substituir el 4° IS 75/589 que s'havia esgotat. Aquest consisteix en una preparació més pura i, per tant, presenta un major activitat biològica que el 4° IS. Tot i això, actualment, només hi ha un immunoanàlisis —de Beckman-Coulter— que presenta materials de calibratge amb valors traçables al 5° IS 07/364. La resta segueixen emprant materials de calibratge que són traçables al 3° IS 75/537 i al 4° IS 75/589 (Taula 4).

Malgrat els esforços de la IFCC i l'OMS per crear IRR per les diferents formes moleculars d'hCG, encara no existeixen patrons de referència específics per algunes de les formes clínicament més rellevants, com ho és l'hCG-H per la detecció precoç de l'embaràs i en la malaltia trofoblàstica gestacional, o l'hCG β n-CTP per la malaltia trofoblàstica gestacional (mola hidatiforme i coriocarcinoma), després d'un avortament espontani o per un embaràs ectòpic i en la síndrome d'hCG familiar (10).

2.2. Especificitat dels anticossos

El grup de treball de la Societat Internacional d'Oncologia i Biomarcadors o ISOBM (acrònim de l'anglès *International Society of Oncology and Biomarkers*) que es va reunir l'any 2002 (11) i, posteriorment, l'any 2013 (12), va identificar 26 epítops en la molècula d'hCG i les seves isoformes:

- 16 a la regió de l'hCG intacta: α 1- α 5, α 9, β 1- β 5, β 8 i c1-c4

- 7 a la regió de l'hCG α : α 1- α 7
 - 9 a la regió β : β 1- β 9
 - 7 comuns a les regions hCG β i hCG β lliure: β 1- β 5, β 8, i α 9
 - 4 localitzats exclusivament a l'hCG β cf: β 10- β 13
- També va identificar l'especificitat de 69 anticossos monoclonals (*mAbs*) dirigits contra cadascun d'ells (Taula 5).

Taula 5. Especificitat dels principals anticossos monoclonals (*mAbs*) contra els diferents epítops.

Epítop	Especificitat dels <i>mAbs</i>											<i>mAbs</i>
	GPH α	FSH / TSH	LH	LH β	hCG	hCGn	hCG β	hCG β n	hCG β cf	hCG-CTP	hCG β -CTP	
β 1					***	***	***	***	***	***	***	INN-hCG-2
β 2			<1 %	<1 %	***	***	***	***	***	***	***	INN-hCG-22
β 4			<1 %	<1 %	***	***	***	***	***	***	***	INN-hCG-24
β 6							***	?	***		?	INN-hCG-64
β 7							***		***			INN-hCG-68
β 8					***	***	***	***				h54
β 11									***			INN-hCG-104 INN-hCG-106
α 4	***	***	***		***	***				***		INN-FSH-132
α 5	***	***	***		***	***				***		INN-FSH-158
α 6	***											INN-hCG-72 INN-hCG-80
α 7	***	?						?	?			FA36
c2			*		***							INN-hCG-40 INN-hCG-53
c3					***	***		n.a.				INN-hCG-45

GPH α : Subunitat alfa de les hormones glicoprotèiques; hCG-CTP: hCG sense fragment CTP; hCG β -CTP: hCG β sense fragment CTP; ***: Alta reactivitat; *: Reactivitat més feble; ?: Reactivitat no definida; n.a.: No assajat.

Els anticossos contra els epítops β 1– β 5 es denominen *pan hCG-mAbs* perquè reconeixen tant l'hCG intacta com un ampli interval de les seves isoformes, formes moleculars o fragments (hCGn + hCG β + hCG β n + hCG β cf). D'aquests destaquen els anticossos que presenten menys reacció creuada amb l'hLH o l'hLH β , els quals estan dirigits contra l'epítop β 1 (<0,1 %) i els dirigits contra els epítops β 2 i β 4 (<1,0 %).

Els epítops β 8 i β 9 estan localitzats a la regió CTP de l'hCG β i són específics de l'hCG intacta i l'hCG β , però a causa de l'estructura terciària de la molècula, els anticossos que els reconeixen mostren poca afinitat. Els *mAbs* contra els epítops β 6 i β 7 reconeixen l'hCG β i l'hCG β cf; els que van dirigits contra l'epítop β 14 només reconeixen l'hCG β ; i els epítops α 6 i α 7 reconeixen específicament l'hCG α .

Les combinacions més apropiades d'anticossos que haurien d'incloure els diferents immunoanàlisis, segons la utilitat clínica que se'ls hi volgués donar, i, per tant, segons les variants d'hCG, es mostren a la Taula 6.

Els immunoanàlisis que permeten el mesurament de la concentració d'hCGi més hCG β L i, eventualment, d'hCG β cf, haurien de complir 3 criteris:

- Reconèixer l'estructura protèica de tots ells de forma equimolar.
- No tenir reacció creuada amb la LH.
- No tenir interferències per la presència de concentracions elevades de fragments d'hCG com l'hCG β cf.

La combinació d'anticossos més específica seria la d'un anticòs dirigit contra l'epítop β 1 amb un altre dirigit contra l'epítop β 2 o β 4. Aquesta combinació reconeix tant l'hCGi, com l'hCG β L i les seves variants (hCG-H i l'hCG β -H), encara que també presenta afinitat per altres isoformes i, a més, el reconeixement no és equimolar.

L'anticòs B152 no es va incloure en els estudis d'aquest grup de recerca. Aquest té especificitat per l'hexasacàrid en posició Ser 132 de la cadena β (regió CTP) característic de l'hCG-H, sent

important en les primeres setmanes de l'embaràs, tumors trofoblàstics i tumors de cèl·lules germinals (13). Actualment, els procediments de mesura que presenten aquesta especificitat estan basats en l'immunoanàlisis d'immunoadsorció lligat a enzims (ELISA) no automatitzats, la qual cosa limita la seva introducció pràctica al laboratori clínic.

Taula 6. Combinacions més apropiades d'anticossos monoclonals (*mAbs*) per immunoanàlisis tipus sandvitx (1er: *mAbs* de captura + 2on: *mAbs* de detecció) segons la utilitat clínica.

Especificitat	Combinacions de <i>Mabs</i> (1er + 2on) recomanats per immunoanàlisis tipus sandvitx	Utilitat clínica
hCG+hCGβ	β1 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Diagnòstic precoç d'embaràs Cribratge Sd. de Down Oncologia
hCG+hCGn	c3 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Diagnòstic precoç d'embaràs Cribratge Sd. de Down Oncologia (+ <i>hCGβ</i>)
hCG	c1/c2 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Diagnòstic precoç d'embaràs
hCGβ	β7 o β14 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Cribratge Sd. de Down
hCGβ + hCGβcf	β6/β7 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Cribratge Sd. de Down Oncologia (+ <i>hCG</i> + <i>hCGn</i>)
hCGβcf	β11 <i>mAbs</i> + β2 o β4 <i>mAbs</i>	Únicament per mesuraments en l'orina. Utilitat clínica no ben establerta en tumors no trofoblàstics

Hi ha diversos estudis d'intercanviabilitat entre els principals immunoanàlisis comercials, que posen de manifest grans diferències en la capacitat per detectar les diferents isoformes, formes moleculars o fragments d'hCG degudes, fonamentalment, a la presència d'impureses en els patrons de referència i a la combinació d'anticossos utilitzats per cadascun (14, 15, 16) (Taula 7).

Aquests estudis es van basar en l'enviament d'alíquotes, de les diverses isoformes, a diferents concentracions, per al mesurament de la concentració de l'hCG "total" amb diferents immunoanàlisis, per tal d'esbrinar el percentatge de detecció de les isoformes que detectaven de cadascuna d'ells.

Els 2 primers estudis van utilitzar els patrons de referència liofilitzats IRRs aprovats per l'OMS. LA Cole va emprar preparacions pròpies altament purificades, incloent-ne una que contenia H-hCG. El percentatge de recuperació de cada isoforma, forma molecular o fragment d'hCG es va expressar en funció de seu índex respecte al primer IRR 99/688, al 4° IS 75/589 (14, 15) o a l'hCG recombinant obtinguda de cèl·lules CHO (16).

Les conclusions a les que es va arribar van ser les següents:

- Tots els immunoanàlisis utilitzats per al mesurament de la concentració d'hCG "total" detectaven al voltant del 100 %

de l'hCG intacta i, per tant, serien apropiats per al diagnòstic de l'embaràs a partir de la sisena setmana.

- Els immunoanàlisis de Siemens (*hCG* de l'Immulite® 2000), seguit pel de Roche (*hCG*+β de l'Elecsys®), serien els més adequats per totes les indicacions clíniques relacionades amb aquesta magnitud biològica.
- Els immunoanàlisis que detectaven adequadament l'hCG-H, permetrien el diagnòstic precoç de l'embaràs (3-5 setmanes).
- Els immunoanàlisis que no detectaven apropiadament l'hCGβ no serien adequats per al diagnòstic precoç de l'embaràs ni per al seguiment de la malaltia trofoblàstica gestacional i dels tumors no germinals.

S'ha de tenir en compte que en aquests estudis no s'han inclòs els nous immunoanàlisis automatitzats que han sortit darrerament al mercat com l'ADVIA Centaur® XPT (Siemens) o el Cobas® 8000 e602 (Roche). Així, seria necessari dur a terme nous estudis d'intercanviabilitat que incloguessin aquests nous sistemes.

3. Indicacions clíniques del mesurament la concentració d'hCG

Les principals indicacions clíniques del mesurament de la concentració d'hCG són les següents:

1. Diagnòstic de l'embaràs.
2. Diagnòstic d'anomalies de l'embaràs (embaràs extrauterí, predicció d'avortament espontani).
3. Diagnòstic i seguiment de malalties trofoblàstiques gestacionals (mola hidatiforme, invasiva, coriocarcinoma i tumor del llit placentari) i tumors de cèl·lules germinals (testiculars i ovàrics).
4. Diagnòstic i seguiment de tumors malignes no germinals.
5. Cribratge de la síndrome de Down.

La utilitat clínica del mesurament de la concentració d'hCGα en el plasma o d'hCGβcf en l'orina encara no està ben definida. Sembla que el mesurament de la concentració d'hCGα aïllada en el plasma podria ser d'interès en la detecció de tumors hipofisaris secretors de la subunitat α i en el càncer testicular (ambdues malalties molt poc freqüents); mentre que el mesurament de la concentració d'hCGβcf en l'orina podria tenir un paper important en el diagnòstic de tumors no trofoblàstics.

3.1. Mesurament de la concentració d'hCG en la dona embarassada

La principal indicació del mesurament de la concentració d'hCG és el diagnòstic de l'embaràs.

Als embarassos normals, la concentració d'hCG comença a augmentar entre el quart i setè dia després de la implantació de l'òvul fecundat a l'endometri. Durant les primeres 6 setmanes les concentracions d'hCG augmenten de manera exponencial duplicant-se aproximadament cada 2 dies. Des d'aquest moment continuen incrementant-se, fins arribar a concentracions màximes, al final del primer trimestre, que oscil·len entre 20 000 a 100 000 UI/L, amb grans variacions inter-individuals en el ritme d'augment i en les concentracions màximes assolides. Després disminueixen fins a les 13-15 setmanes, tornen a augmentar moderadament fins a les 30-33 setmanes i, a partir d'aquest moment, presenten una disminució moderada fins el moment del part.

Taula 7. Estudis d'intercanviabilitat entre els principals immunoanàlisis.

Sistema de mesura/Equip de reactius (Fabricant)	Especificitat segons el fabricant	Referència	hCG ^a	hCGβL ^b	hCG-H ^c	hCGn-H ^d	hCGn ^e	hCGβn ^f	hCGβ-CTP ^g	hCGβfc ^h
Immolute 2000® (Siemens)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	1	1	1	1	1	1	2
		B		1			1	3		
		C		3			1	1		2
Elecsys 2010® hCG+β (Roche)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i> <i>(hCGn)</i> <i>(hCGβn)</i> <i>(hCGβfc)</i>	A	Adequat	1	1	1	1	1	3	3
		B		1			2	3		
		C		2			1	1		3
Dxl 800® Total hCGβ (Beckman)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	4	1	2	1	2	4	4
		B		2			2	4		
		C		4			1	3		4
Advia Centauro® Total hCG (Siemens)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	1	1	3	1	2	4	4
		B		3			2	4		
		C		1			1	2		4
Architech® Total hCGβ (Abbott)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	1	1	3	1	1	4	4
		B		1			2	4		
		C		1			1	1		4
Vitros ECI® Total hCGβ II (Ortho)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	3	2	1	1	3	4	4
		B		3			1	4		
		C		2			2	2		4
AiA 1800ST® Total hCGβ (Tosoh)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i>	A	Adequat	2	4	2	1	3	3	4
		B		2			4	4		
		C		1			1	2		4
Access® Total hCGβ (5th IS) (Siemens)	<i>(hCG)</i> <i>(hCGβL)</i> <i>(hCGn)</i> <i>(hCGβn)</i>	A	Adequat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
		B		1			1	3		4
		C		4			3	3		4
Dimension® RxL hCG (Siemens)	<i>(hCG)</i>	A	Adequat	4	2	1	1	4	3	4
		B		3			2	4		
		C		4			1	4		4

- 1: Bona detecció: Recuperació entre $\geq 75\%$ i $\leq 125\%$
 - 2: Detecció regular: Recuperació entre $\geq 50\%$ i $< 75\%$ o entre $> 125\%$ i $\leq 150\%$
 - 3: Detecció dolenta : Recuperació entre $\geq 5\%$ i $< 50\%$ o entre $> 150\%$ i $\leq 200\%$
 - 4: Detecció molt dolenta : Recuperació $< 5\%$ o $> 200\%$
- n.a.: No assajat

- A. Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. *Clin Chim Acta* 2010;411(1-2):81-5.
- B. Cole LA. Total hCG tests. *Clin Chim Acta* 2011;412:2216-22.
- C. Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, StenmanU-H. Differences in recognition of the 1st WHO International Reference Reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human Chorionic gonadotropin. *Clin Chem* 2009;55:1484-91.

- a. Whittington i Sturgeon han fet servir el patró de referència internacional WHO 99/688 o el 4° IS; LA Cole ha fet servir, com a patró, hCG recombinant obtinguda de cèl·lules CHO
Tots detecten l'hCG intacta de manera adequada. Segons sigui el patró de referència utilitzat, les concentracions d'hCG poden variar.
- b. Whittington i Sturgeon han fet servir el patró de referència internacional WHO 99/650; LA Cole ha fet servir, com a patró, hCG recombinant obtinguda de cèl·lules CHO.
- c. Degut a la manca de patrons de referència internacionals específics només ha estat avaluat per LA Cole utilitzant, com a patró, cèl·lules de coriocarcinoma mJEG-3 purificades.
- d. Degut a la manca de patrons de referència internacionals específics només ha estat avaluat per LA Cole utilitzant, com a patró, cèl·lules de coriocarcinoma mJEG-3 purificades del lot C5.
- e. Whittington i Sturgeon han fet servir el patró de referència internacional WHO 99/642; LA Cole ha fet servir, com a patró, cèl·lules del lot M4.
- f. Whittington i Sturgeon han fet servir el patró de referència internacional WHO 99/692; LA Cole ha fet servir, com a patró, cèl·lules del lot M4.
- g. Degut a la manca de patrons de referència internacionals específics, només ha estat avaluat per LA Cole utilitzant, com a patró, cèl·lules del lot M2B.
- h. Whittington i Sturgeon han fet servir el patró de referència internacional WHO 99/708; LA Cole ha fet servir, com a patró, cèl·lules del lot P9.

La proporció d'isoformes varia durant l'embaràs. Durant les primeres setmanes la major part d'hCG està produïda per cèl·lules del citotrofoblast i correspon a hCG-H, la qual té un paper fonamental en el procés d'implantació. A partir de la cinquena setmana fins al part, la forma predominant és l'hCG intacta produïda per les cèl·lules del sincitiotrofoblast.

Les concentracions d'hCG augmenten significativament en les dones perimenopàusiques. Aquest fet podria tenir implicacions diagnòstiques en la interpretació dels valors de la concentració d'hCG en el plasma (17). És per aquest motiu que s'ha proposat que, davant d'un valor lleugerament elevat en una dona premenopàusica, caldria fer el mesurament de la concentració de fol·litropina (FSH) en la mateixa mostra per esbrinar si l'origen de l'augment és hipofisari o placentari. L'obtenció de valors elevats per a la concentració de FSH ens permetria descartar l'origen placentari de l'hCG (18).

Es poden realitzar mesuraments de la concentració d'hCG en el sèrum o en el plasma (mesuraments "quantitatius") i en l'orina (mesuraments "quantitatius" i "semiquantitatius"). Existeix cert debat sobre quin és el sistema més adequat, ja que cadascun té avantatges i inconvenients (19).

3.1.1. Mesurament de la concentració d'hCG en el plasma

Els immunoanàlisis que proporcionen valors racionals (valors "quantitatius") per a la concentració d'hCG en el plasma amb un límit de quantificació al voltant de 2 UI/L, permeten realitzar un diagnòstic més precoç de l'embaràs.

Aquests valors es poden fer servir com a referència en el cas que es presentin complicacions i se n'haguessin de monitoritzar les seves concentracions, com és el cas de gestacions anòmales o en la malaltia trofoblàstica.

A més, la utilització d'aquests tipus d'immunoanàlisis permeten una millor detecció de les isoformes d'hCG i són menys susceptibles a l'efecte prozona (efecte hook o efecte "ganxo") que els immunoanàlisis que permeten el mesurament de la concentració d'hCG en l'orina.

3.1.1.1. Interferències en el mesurament d'hCG en el plasma

Es poden obtenir valors falsament elevats deguts a la presència d'anticossos heteròfils (HAMA), factors reumatoides, fàrmacs (anticonvulsius, anti-parkinsonians, hipnòtics, prometazina i fenotiazines), en l'administració exògena d'hCG (en el tractament de pèrdua de pes i per dopatge).

La principal causa d'un resultat fals negatiu en el diagnòstic de l'embaràs és dur a terme el mesurament de la concentració d'hCG molt precoçment, perquè es pot donar el cas que els valors de magnitud obtinguts en el moment del meu mesurament es trobin per davall del límit de quantificació del sistema de mesura. També es poden obtenir falsos negatius degut a un efecte prozona o per la presència de concentracions elevades de certes isoformes d'hCG.

3.1.1.1. Sistemes de mesura basats en mètodes d'immunoanàlisis per al diagnòstic d'embarassos normals

Tots els immunoanàlisis que detecten l'hCG i l'hCG intacta són adequats per al diagnòstic i el seguiment de l'embaràs normal des de la sisena setmana fins al part (Taula 7).

Els immunoanàlisis que detecten l'hCG-H permeten un diagnòstic més precoç de l'embaràs (entre la tercera i la cinquena setmana).

3.1.2. Mesurament de la concentració d'hCG en l'orina

Als laboratoris d'urgències, la magnitud biològica més àmpliament utilitzada per al diagnòstic de l'embaràs és la concentració arbitrària d'hCG en l'orina.

La immunoreactivitat de l'hCG en l'orina de dones embarassades és més heterogènia que en el sèrum i, per tant, els resultats obtinguts depenen de l'especificitat del procediment utilitzat. Les principals isoformes d'hCG en l'orina són la forma intacta, el fragment hCG β fc i la β hCG "lliure", encara que aquesta última és la que presenta una menor proporció en l'orina. Durant les primeres 5-7 setmanes de l'embaràs, l'hCG intacta és la forma predominant però és a partir d'aquest moment quan es produeix un increment de la proporció de hCG β fc en l'orina, el qual esdevé el fragment predominant (arribant a 2 700 000 pmol/L) (20).

3.1.2.1. Interferències i avantatges del mesurament de la concentració d'hCG en l'orina

S'ha descrit que molts sistemes d'anàlisis prop del pacient (*Point of Care* en llengua anglesa) emprats per al mesurament de la concentració d'hCG en l'orina presenten una interferència causada pel fragment β fc, donant lloc a resultats falsos negatius en el diagnòstic de l'embaràs. Aquesta interferència és una variant de l'efecte prozona i es produeix quan un dels anticossos reconeix l'isoforma hCG β fc i l'altre no (21).

Per altra banda, el mesurament de la concentració d'hCG en l'orina té com avantatge que no està sotmesa a interferències per anticossos humans contra immunoglobulines de ratolí o HAMA (*Human anti-mouse antibody* en llengua anglesa) o factors reumatoides els quals, degut a la seva massa molar (>150 kDa), no són filtrats pel glomèrul i és per això, que es pot servir per confirmar o descartar un resultat positiu obtingut en el plasma.

3.2. Diagnòstic d'anomalies de l'embaràs (embarassos extrauterins, predicció d'avortament espontani)

Un 20-30 % de tots els embarassos acaben amb la pèrdua de l'embrió que en la major part dels casos té lloc en els primers dies o setmanes de l'embaràs.

Els mesuraments seriatos de la concentració d'hCG en el plasma s'utilitzen per predir complicacions especialment al començament de l'embaràs, com per exemple la pèrdua del fetus o en l'embaràs ectòpic. Unes concentracions d'hCG anormalment baixes, que no augmentin de manera esperada, o que fins i tot disminueixin, són indicatives d'un embaràs anòmal (22).

3.3. Diagnòstic i seguiment de la malaltia trofoblàstica gestacional i de tumors de cèl·lules germinals

L'hCG l'expressen la majoria de tumors malignes. En la malaltia trofoblàstica gestacional i en les neoplàsies de cèl·lules germinals, l'hCG-H es produeix des de l'inici del tumor com a molècula independent. Aquesta es metabolitza ràpidament per l'elastasa leucocitària a hCGn-H, després a hCG β n-H i, posteriorment, perd el pèptid C-terminal, donant lloc a l'hCG β n-H-CTP, un petit percentatge del qual s'elimina per l'orina com a hCG β cf, que és el producte final del metabolisme.

La metabolització a les formes *nicked* és més ràpida en l'hCG-H i en la β hCG que en l'hCG. Aquest és el motiu pel qual es troba més percentatge de les formes *nicked*, -CTP i β cf, en la malaltia trofoblàstica i en els tumors malignes (germinals i no germinals) que en l'embaràs normal.

La malaltia trofoblàstica gestacional comprèn des de la mola hidatiforme al coriocarcinoma. La concentració d'hCG en el plasma és una de les magnituds biològiques que millor permet dur a terme el diagnòstic, seguiment i detecció de recidives d'aquesta malaltia amb una sensibilitat i especificitat al voltant del 100 %. En pacients amb mola hidatiforme, la proporció d'hCG β -H respecte a l'hCG és més gran que en les dones embarassades, i més gran encara en pacients amb coriocarcinoma.

El càncer testicular representa l'1 % dels tumors malignes en homes, però és el més freqüent en homes de 15 a 35 anys. Aproximadament el 95 % és de cèl·lules germinals i se'n reconeixen 2 tipus: seminomes i no seminomes. La concentració d'hCG en el plasma conjuntament amb la d'alfafetoproteïna (AFP) i L-lactat-deshidrogenasa (LDH) s'utilitzen pel diagnòstic, monitorització, estadiatge i pronòstic dels tumors de cèl·lules germinals. Les concentracions d'hCG poden estar molt augmentades (>1000 UI/L) en els pacients amb tumors no seminomatosos (10 % – 20 % en estadi I, 20 % – 30 % en estadi II i 40 % en fase avançada) i en el 15 % – 20 % dels tumors seminomatosos en fase avançada (concentracions al voltant de 300 UI/L) (23).

La quimioteràpia pot produir un augment transitori dels valors d'aquestes magnituds durant la primera setmana del tractament a causa de la lisi tumoral. Si estan elevades, abans del tractament, aquests han de ser monitorats setmanalment, fins que es normalitzin. Un augment persistent d'aquestes magnituds indica una malaltia residual i ha de ser confirmada per altres eines diagnòstiques.

Els immunoanàlisis més apropiats per al mesurament de la concentració d'hCG pel seguiment d'aquestes malalties són aquells que detecten l'hCG intacta més la subunitat hCGβL, conjuntament amb els que detecten l'hCG-H, l'hCGn-H, l'hCGβn-H i l'hCGβ-CTP (16, 24). La utilització de diferents immunoanàlisis que permetin el mesurament de la concentració d'hCG i d'hCGβ en el plasma podria ser d'utilitat si es vol diferenciar entre les malalties trofoblàstiques benignes i malignes.

3.4. Diagnòstic i seguiment de tumors malignes de cèl·lules no germinals

Els tumors no trofoblàstics poden produir hCGi, encara que és molt infreqüent, mentre que l'hCGβL s'expressa sovint amb concentracions moderades per una gran varietat de tumors, incloent el gastrointestinal, el de bufeta, el de pulmó i el de cap i coll.

Aquests tumors produeixen hCGβL o hCGβL-H un cop el càncer ja està en fase avançada i són capaços d'expressar el gen de l'hCGβ, donant lloc a l'expansió del tumor i a l'aparició de metàstasi.

L'hCGβL es degrada ràpidament a hCGβn, hCGβ-CTP i hCGβcf, i l'hCGβL-H segueix el mateix procés. Diversos estudis mostren que l'hCGβL (hCGβL o hCGβ-H) es detecta en un 30 % dels tumors malignes i el fragment hCGβcf en un 48 %, aproximadament (25).

La majoria dels immunoanàlisis disponibles actualment que permeten el mesurament de la concentració d'hCGβ en el plasma estan destinats al cribratge de la dona portadora d'un fetus amb la síndrome de Down. Aquests estan optimitzats per a valors elevats, fent que la seva utilitat en pacients amb càncer no sigui del tot adequada donat els valors baixos que es presenten en aquesta malaltia (26).

Els immunoanàlisis més apropiats per al seguiment d'aquests tumors són els que detecten tant l'hCGi i l'hCGβL com les seves formes moleculars i fragments, incloent-hi l'hCGβn i l'hCGβn-CTP (16).

3.5. Cribratge de la síndrome de Down

Durant l'embaràs les concentracions d'hCGβ en el plasma es correlacionen amb les d'hCG però la proporció d'hCGβ varia. Inicialment, la proporció d'hCGβL pot arribar a representar el 4 % del total, però disminueix ràpidament fins a menys de l'1 %.

En les dones portadores de fetus amb aneuploidies fetals es poden trobar diferents concentracions d'hCG i de hCGβL en el

sèrum en comparació amb les dones portadores de fetus sense aneuploidies. Estudis de biologia molecular han demostrat que en la trisomia 21 els trofoblastes mostren un marcat augment de l'expressió de l'hCGβ i un menor augment de l'ARNm de l'hCGα, la qual cosa suggereix que una de les causes que explica les concentracions elevades d'hCG en el plasma matern és l'augment de la producció i la secreció d'hCG per la placenta (27), probablement relacionada amb alteracions del sincitiotrofoblast (28).

Entre la setmana 10 i 13, el mesurament de la concentració d'hCGβL en el plasma permet un millor diagnòstic de les trisomies que la concentració d'hCG, i és per aquest motiu que aquesta magnitud s'utilitza en el cribratge del primer trimestre conjuntament amb l'edat materna, la concentració de proteïna A associada a l'embaràs (PAPP-A) en el plasma i l'estudi ecogràfic de la translucència nual. En la trisomia 21 s'observa un increment de la concentració d'hCGβL i una disminució de la de PAPP-A, mentre que en les trisomies 13 i 18 (síndrome de Patau i Edwards, respectivament) tant la concentració d'hCGβL com la de PAPP-A disminueixen respecte a les dones portadores de fetus sans (29).

En el cribratge de la síndrome de Down i altres trisomies és especialment important que el laboratori presenti uns valors de referència adequats per a cada magnitud o eina diagnòstica utilitzada. Degut als canvis diaris que es succeeixen durant l'embaràs, aquests valors es solen expressar com a múltiples de la mediana (MoM) per a cada setmana i dia d'embaràs.

Així, els immunoanàlisis més apropiats pel cribratge de trisomies són els que detecten l'hCGβL.

4. Conclusions

L'hCG és una hormona formada per 5 isoformes, fragments derivats de la seva metabolització i formes moleculars amb distint grau de glicosilació. Es diferencien per l'origen de la seva síntesi, la funció o acció biològica que realitzen i el receptor a través del qual actuen. La seva concentració es troba augmentada en les malalties relacionades amb l'embaràs (embaràs ectòpic, malaltia trofoblàstica gestacional i la síndrome de Down), i en tumors de cèl·lules germinals i tumors malignes avançats de cèl·lules no germinals. A excepció de l'embaràs sense complicacions, on predomina la concentració de l'hCG intacta tant en el plasma com en l'orina (excepte en la primera setmana en què un 80 % és hCG-H), en la resta de malalties es troba un elevat percentatge de les altres formes moleculars o fragments d'hCG.

A la Taula 8 s'especifiquen les cites bibliogràfiques més rellevants de diferents aspectes tractats en aquest document.

Taula 8. Cites bibliogràfiques relacionats amb diferents aspectes de la coriognadotropina.

Aspecte relacionat amb l'hCG	Cita Bibliogràfica
Variants moleculars, metabolisme i funcions biològiques	7, 16
Estudis d'intercanviabilitat entre els principals immunoanàlisis	14, 15, 16
Especificitat dels anticossos monoclonals	11, 12
La concentració d'hCG com a marcador tumoral	23, 24, 25

Els especialistes de les ciències de laboratori clínic i els diferents especialistes clínics que utilitzen els resultats de la concentració d'hCG en diferents contextos diagnòstics, han de conèixer la manca d'intercanviabilitat de resultats que existeix

actualment entre els sistemes de mesura, per poder interpretar adequadament el seu significat.

En relació a la insuficient intercanviabilitat de resultats entre els diferents immunoanàlisis creiem convenient fer les següents recomanacions:

- La indústria del diagnòstic *in vitro* hauria d'oferir en els seus prospectes més informació sobre les característiques del sistema de mesura, particularment pel que fa a la traçabilitat dels valors dels materials de calibratge utilitzats i a l'especificitat dels anticossos emprats per les diferents variants d'hCG, fent servir una nomenclatura clara.
- Les societats científiques haurien de promoure estudis d'intercanviabilitat de resultats entre els diferents sistemes de mesura existents en l'actualitat, recomanant que aquests que són emprats per al diagnòstic clínic presentessin materials de calibratge caracteritzats pels 6 reactius de referència (IRR) adoptats per l'OMS, i traçables a unitats SI (pmol/L). També, conjuntament amb indústria del diagnòstic *in vitro*, haurien d'arribar a un consens sobre la combinació d'anticossos a utilitzar en els immunoanàlisis que es fan servir per al mesurament de la concentració d'hCG, hCG β , i les seves formes moleculars i fragments.

La intercanviabilitat de resultats obtinguts amb diferents immunoanàlisis, permetria un millor aprofitament de la informació publicada i, en definitiva, un major benefici pels pacients.

4. Bibliografia

- (1) Cole LA. hCG, the centerpiece of life and death. *Int J Endocrinol Metab* 2011;9:335-52.
- (2) Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta* 2010;31:653-64.
- (3) Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:8.
- (4) Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1996; 137:1402-11.
- (5) Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: distinguishing unique physiologic roles. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:174-81.
- (6) Odell WD, Griffin J. Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in normal adults. *N Engl J Med* 1987;317:1688-91.
- (7) Cole LA. The hCG assay or pregnancy test. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 617-30.
- (8) Cole LA, Sutton JM, Higgins TN, Cembrowski GS. Between method variation in human chorionic gonadotropin test results. *Clin Chem* 2004;50:874-82.
- (9) Birken S, Berger P, Bidart JM, Weber M, Bristow A, Norman R, *et al.* Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. *Clin Chem* 2003;49:144-54.
- (10) Cole LA. Familial HCG syndrome. *J Reprod Immunol* 2012 ;93:52-7.
- (11) Berger P, Sturgeon C, Bidart JM, Paus E, Gerth R, Niang M, *et al.* The ISOBM TD-7 Workshop on hCG and related molecules. Towards user-oriented standardization of pregnancy and tumor diagnosis: assignment of epitopes to the three-dimensional structure of diagnostically and commercially relevant monoclonal antibodies directed against human chorionic gonadotropin and derivatives. *Tumour Biol* 2002;23:1-38.
- (12) Berger P, Paus E, Hemken PM, Sturgeon C, Stewart WW, Skinner JP, *et al.* Members of the ISOBM TD-7 Workshop on hCG and Related Molecules. Candidate epitopes for measurement of hCG and related molecules: the second ISOBM TD-7 workshop. *Tumour Biol* 2013;34:4033-57.
- (13) Birken S. Specific measurement of o-linked core 2 sugar containing isoforms of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin by antibody b152. *Tumour Biol* 2005;26:131-41.
- (14) Whittington J, Fantz CR, Gronowski AM. The analytical specificity of human chorionic gonadotropin assays determined using WHO International Reference Reagents. *Clin Chim Acta* 2010;411:81-5.
- (15) Sturgeon CM, Berger P, Bidart JM, Birken S, Burns C, Norman RJ, *et al.* Differences in recognition of the 1st WHO International Reference Reagents for hCG-related isoforms by diagnostic immunoassays for human Chorionic gonadotropin. *Clin Chem* 2009;55:1484-91.
- (16) Cole LA, Du Toit S, Higgins TN. Total hCG test. *Clin Chim Acta* 2011;412:2216-22.
- (17) Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, *et al.* Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *Clin Chem* 2005;51:1830-5.
- (18) Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, Sokoll LJ, Wiley CL, Wener MH, *et al.* Use of Serum FSH to identify perimenopausal women with pituitary hCG. *Clin Chem* 2008; 54: 652-6.
- (19) Montagnana M, Trenti T, Aloe R, Cervellin G, Lippi G. Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics. *Clin Chim Acta* 2011;412:1515-20.
- (20) Gronowski AM, Powers M, Stenman UH, Ashby L, Scott MG. False-negative results from point-of-care qualitative human chorionic gonadotropin (hCG) devices caused by excess hCGbeta core fragment vary with device lot number. *Clin Chem* 2009;55:1885-6.
- (21) Nerenz RD, Song H, Gronowski AM. Screening method to evaluate point-of-care human chorionic gonadotropin devices for susceptibility to the hook effect by hCGbeta core fragment: evaluation of 11 devices. *Clin Chem* 2014 ;60:667-74.
- (22) Sokolove PJ, Faix JD. Agreement of intact and beta chain-specific HCG assays in abnormal pregnancy. *J Clin Immunoassay* 1991;14:196-9.
- (23) Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3388-404.
- (24) Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Br nner N, Chan DW, *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
- (25) Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:24. doi:10.1186/1477-7827-10-24.
- (26) Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update*. 2006;12:769-84.
- (27) Eldar-Geva T, Hochberg A, deGroot N, Weinstein D. High maternal serum chorionic gonadotropin level in Down's syndrome pregnancies is caused by elevation of both subunits messenger ribonucleic acid level in trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3528-31.
- (28) Frendo JL, Vidaud M, Guibourdenche J, Luton D, Muller F, Bellet D, *et al.* Defect of villous cytotrophoblast differentiation into syncytiotrophoblast in Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;85:10,3700-7.
- (29) Reis FM, D'Antona D, Petraglia F. Predictive value of hormone measurements in maternal and fetal complications of pregnancy. *Endocr Rev* 2013;23:230-57.