

Η σημασία των επιπέδων της AFP και της hCG στον ορό της εγκύου κατά το 2^ο τρίμηνο, για την πρόγνωση της δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης

Ανδρουτσόπουλος Γ.¹, Γκόγκος Π.¹, Τσιβεριώτης Κ.¹, Παπαδόπουλος Β.¹, Δεκαβάλας Γ.¹

¹Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ιατρική Σχολή, Ρίο.

Αλληλογραφία: Γεώργιος Ανδρουτσόπουλος, Λέκτορας Μαιευτικής - Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Πατρών
Νικολάου Αποστόλη 21, Πάτρα, 26332, τηλ. +306974088092
E-mail: androutsopoulosgeorgios@hotmail.com

Περίληψη

Η α εμβρυική πρωτεΐνη (AFP) και η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) στον ορό της εγκύου, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την ανίχνευση της τρισωμίας 21 και των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Όμως, σε απουσία ανευπλοειδίας ή ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, η αύξηση των επιπέδων τους (μεμονωμένη ή σε συνδυασμό), σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι εγκυμοσύνες με ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της AFP και/ή της hCG στον ορό της εγκύου κατά το 2^ο τρίμηνο, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης, κυρίως λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας.

Επίπεδα της AFP ή της hCG >2.5 MoM στον ορό της εγκύου κατά το 2^ο τρίμηνο, πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν διαταραχές στην πλακουντογένεση και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης όπως: υπέρταση στην εγκυμοσύνη, προεκλαμψία, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο. Στις περιπτώσεις συνδυασμένης ανόδου των επιπέδων της AFP και της hCG κατά το 2^ο τρίμηνο, η συσχέτιση με τις ανωτέρω επιπλοκές της εγκυμοσύνης είναι πιο αυξημένη. Παρά ταύτα, η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία των επιπέδων της AFP και/ή της hCG στον ορό της εγκύου κατά το 2^ο τρίμηνο, όσον αφορά τις επιπλοκές στην κύηση, είναι χαμηλές. Για το λόγο αυτό, η μεμονωμένη χρήση τους ως δοκιμασίας ελέγχου δεν ενδείκνυται. Είναι όμως δυνατόν η ανίχνευση τους να αποτελέσει έναυσμα για περαιτέρω έλεγχο της πλακουντιακής λειτουργίας κατά το 2^ο τρίμηνο (Doppler μητριαίας αρτηρίας και μορφολογία του πλακούντα) και μπορεί να επιτρέψει την αναγνώριση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας και επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες απαιτούνται πάντως για να επιβεβαιωθεί η προγνωστική σημασία του πολυπαραγοντικού ελέγχου της πλακουντιακής λειτουργίας κατά το 2^ο τρίμηνο.

Λέξεις κλειδιά: δείκτες στον ορό της εγκύου, AFP, hCG, δυσμενής έκβαση της εγκυμοσύνης

Εισαγωγή

Η α εμβρυική πρωτεΐνη (AFP) και η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) στον ορό της εγκύου, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την ανίχνευση της τρισωμίας 21 και των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα.

Όμως, η εισαγωγή της αυχενικής διαφάνειας και των αντίστοιχων βιοχημικών δεικτών (β-hCG + PAPP-A) κατά το υπερηχογράφημα του 1^{ου} τριμήνου (11-14 εβδομάδες), μείωσε σημαντικά την ανάγκη για προληπτικό έλεγχο της AFP (ms-AFP) και της hCG (ms-hCG) στον ορό της εγκύου κατά το 2^ο τρίμηνο.^{1,2} Έτσι στις μέρες μας η ms-AFP και η ms-hCG δε χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα, καθώς ο προγεννητικός έλεγχος των χρωμοσωμικών ανωμαλιών πραγματοποιείται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης.

Σε απουσία ανευπλοειδίας ή ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, τα επίπεδα της ms-AFP και/ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο, σχετίζονται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης.³ Οι εγκυμοσύνες με ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP και/ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας [ενδομήτριο καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), προεκλαμψία, ενδομήτριο θάνατο (IUFD)].⁴

2. Δομή, σύνθεση και λειτουργία της AFP και της hCG

2.1. AFP

Η AFP είναι γλυκοπρωτεΐνη και ανήκει στην οικογένεια του γονιδίου της αλβουμίνης [AFP, albumin (ALB), alpha albumin (αALB), vitamin D binding protein (DBP)].^{5,6}

Στους ενήλικες η έκφραση της AFP συχνά σχετίζεται με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, όγκους από βλαστικά κύτταρα και καρκίνους του γαστρεντερικού.⁶ Όμως, μπορεί να βρεθεί και σε μη νεοπλασματικές καταστάσεις όπως η ηπατίτιδα, η κίρρωση και η εγκυμοσύνη.^{5,6} Κατά την εγκυμοσύνη η AFP συντίθεται από το έμβryo.^{5,6}

Στην αρχόμενη εγκυμοσύνη, η AFP παράγεται κυρίως από το εμβρυικό ήπαρ και το λεκιθικό ασκό.^{7,8} Επίσης παράγεται σε μικρότερη έκταση από το εμβρυικό γαστρεντερικό σύστημα.^{7,8} Καθώς ο λεκιθικός ασκός υποστρέφει την 9^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, το εμβρυικό ήπαρ αποτελεί την κύρια πηγή της AFP.^{7,8} Η σύνθεση της AFP από το αναπτυσσόμενο εμβρυικό ήπαρ αυξάνει μέχρι την 20^η εβδομάδα και εν συνεχεία παραμένει σχετικά σταθερή μέχρι την 32^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.^{7,9}

Η AFP αποβάλλεται με τα εμβρυικά ούρα και μεταφέρεται στον ορό της εγκύου μέσω του πλακούντα ή

με διάχυση μέσω των εμβρυικών μεμβρανών.^{5,10} Η διαπλακουντιακή δίοδος της AFP περιλαμβάνει επιπρόσθετους και πιο πολύπλοκους μηχανισμούς.⁵ Είναι ασύμμετρη και μονόδρομη, εμφανίζοντας ταχύτερο ρυθμό μεταφοράς από την εμβρυική προς την μητρική κυκλοφορία.⁵ Μικρές ποσότητες AFP μεταφέρονται και μπορούν να μετρηθούν στον ορό της εγκύου.⁶

Παρά την μείωση της AFP στον ορό του εμβρύου (fs-AFP) κατά το 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η ms-AFP συνεχίζει να αυξάνεται μέχρι και την 32^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.^{7,9} Ύστερα από την 32^η εβδομάδα, η ms-AFP αρχίζει να μειώνεται μέχρι τον τοκετό.⁹

Η AFP εμπλέκεται στην οντογενετική και στην ογκογόνο ανάπτυξη.^{5,6} Μπορεί να δεσμεύσει και να μεταφέρει πλήθος ουσιών (χολερυθρίνη, λιπαρά οξέα, ρετινοειδή, στεροειδή, βαρέα μέταλλα, χρωστικές, φλαβονοειδή, φυτοοιστρογόνα, διοξίνη και διάφορα φάρμακα).⁵ Επίσης, μπορεί να ρυθμίσει την ανάπτυξη γεννητικών, αιμοποιητικών, πλακουντιακών, ηπατικών, φλεγμονωδών και λεμφικών κυττάρων.⁵ Ωστόσο, ο ρυθμιστικός ρόλος της AFP κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει αμφιλεγόμενος και σχετικά άγνωστος.¹¹ Επίσης είναι άγνωστη, η συμβολή της στην ρύθμιση της ανάπτυξης του πλακούντα.

2.2. hCG

Η hCG ανήκει στην οικογένεια των γλυκοπρωτεϊνικών ορμονών [hCG, Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Thyroid Stimulating Hormone (TSH)].¹² Όλες τους είναι διμερή αποτελούμενα από μία κοινή α-υποομάδα και διαφορετικές β-υποομάδες που συνδέονται ετεροπολικά.¹²⁻¹⁴ Οι β-υποομάδες εμφανίζουν βιολογική δραστηριότητα και έχουν διάφορους βαθμούς ομοιότητας.¹²

Στους ενήλικες η έκφραση της hCG συχνά σχετίζεται με εγκυμοσύνη. Όμως, μπορεί να βρεθεί και σε άλλες καταστάσεις όπως η τροφοβλαστική νόσος της κύησης και οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα.^{14,15}

Κατά την εγκυμοσύνη η hCG παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από την συγκυτιοτροφοβλάστη του πλακούντα.¹⁴ Επίσης συντίθεται από το εμβρυικό νεφρό και το εμβρυικό ήπαρ.¹⁶ Το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας hCG μεταβολίζεται στο ήπαρ.¹⁷ Επίσης, το 20% της κυκλοφορούσας hCG εκκρίνεται από τους νεφρούς.¹⁷

Ωστόσο, η hCG εμφανίζεται νωρίς κατά την εγκυμοσύνη.¹⁴ Η συγκέντρωσή της αυξάνεται βαθμιαία φτάνοντας τη μέγιστη τιμή την 8^η έως 10^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.^{3 4 14} Εν συνεχεία, βαθμιαία μειώνεται και σταθεροποιείται την 18^η έως 20^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.^{3 4 14}

Κατά την αρχόμενη εγκυμοσύνη, η κύρια λειτουργία της hCG είναι η διατήρηση του ωχρού σωματίου.^{3 4} Επικρατεί της LH διεγείροντας την παραγωγή προγεστερόνης από τα κύτταρα του ωχρού σωματίου της ωοθήκης και παρεμποδίζει την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως.¹³ Διεγείρει την παραγωγή προγεστερόνης για 3-4 εβδομάδες, μετά την εμφύτευση της βλαστοκύστης.¹³

Το γονίδιο του υποδοχέα της hCG εκφράζεται στις σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας και η hCG δρα σε αυτές διεγείροντας την αγγειογένεση των αγγείων και την αύξηση του μεγέθους της μήτρας αντίστοιχα με την εμβρυική ανάπτυξη.¹³ Κατά την εγκυμοσύνη η hCG διεγείρει επίσης: τη διαφοροποίηση της κυτταροτροφοβλάστης, την ανοσοκαταστολή και την παρεμπόδιση της φαγοκυττάρωσης των τροφοβλαστικών κυττάρων.^{13 18}

3. Κλινική σημασία της ms-AFP και της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης

3.1. Άνοδος της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο

Τα αυξημένα επίπεδα της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο, σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες, δυσλειτουργία του πλακούντα και δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης.^{3 9} Παρόλο που υπάρχουν διάφορα όρια τιμών, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα όρια είναι μεταξύ 2 και 2,5 MoM.¹⁹ Ωστόσο δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.^{20 21}

Σε απουσία χρωμοσωμικών ή δομικών ανωμαλιών του εμβρύου, επίπεδα της ms-AFP >2.5 MoM κατά το 2^ο τρίμηνο πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν μία διαταραχή στην πλακουντογένεση [αποκόλληση πλακούντα, προδρομικός πλακούντας, ανώμαλη πρόσφυση πλακούντα (συμφυτικός, σφιγρός και διεισδυτικός πλακούντας)].^{3 22 23} Επίσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης όπως: καθυστερημένη εμβρυική απώλεια [OR 10.1 (95% CI: 7.5-13.5)], υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη [OR 1.6 (95% CI: 1.3-2.1)], IUGR [OR 2.3 (95% CI:

1.8-2.9)], πρόωρο τοκετό [OR 1.8 (95% CI: 1.5-2.3)] και IUFD [OR 5.3 (95% CI: 3.8-7.3)].^{3 4 9 24-28}

Πιθανοί μηχανισμοί για τα αυξημένα επίπεδα της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο σε φυσιολογικό έμβρυο είναι: η διάσπαση του εμβρυο-μητρικού πλακουντιακού φραγμού, η αγγειακή βλάβη του πλακούντα από πρόωρη αποκόλληση, η εμβρυο-μητρική αιμορραγία και η ισχαιμία του πλακούντα.^{3 22 29-31}

Παθολογοανατομικές μελέτες του πλακούντα δείχνουν ότι η ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο σχετίζεται με φλεγμονή των λαχνών και με αγγειακές βλάβες του πλακούντα.³² Είναι άγνωστο αν τα αυξημένα επίπεδα της ms-AFP, είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα αυτών των βλαβών. Πιθανότατα ο παράγοντας που οδηγεί στη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης αυξάνει και την ms-AFP.^{3 27}

3.2. Μείωση της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο

Τα μειωμένα επίπεδα της ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο <0.25 MoM σχετίζονται με καθυστερημένη εμβρυική απώλεια [OR 15.1 (95% CI: 9.3-24.8)], πρόωρο τοκετό [OR 2.2 (95% CI: 1.3-3.8)], θνησιγένεια [OR 4.0 (95% CI: 1.0-16.0)] και μακροσωμία.^{3 24 27 33}

3.3. Άνοδος της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο

Τα αυξημένα επίπεδα της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο, σχετίζονται με συγγενείς ανωμαλίες, δυσλειτουργία του πλακούντα και δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης.³ Παρόλο που υπάρχουν διάφορα όρια τιμών, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα όρια είναι μεταξύ 2 και 2,5 MoM.¹⁹ Ωστόσο δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.^{20 34}

Σε απουσία χρωμοσωμικών ή δομικών ανωμαλιών του εμβρύου, επίπεδα της ms-hCG >2.5 MoM κατά το 2^ο τρίμηνο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης όπως: καθυστερημένη εμβρυική απώλεια [OR 2.2 (95% CI: 1.3-3.0)], υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη [OR 1.4 (95% CI: 1.1-1.8)], προεκλαμψία [OR 1.19 (95% CI: 0.88-1.61)], IUGR [OR 1.3 (95% CI: 0.9-1.7)], πρόωρο τοκετό [OR 1.7 (95% CI: 1.4-2.1)] και IUFD [OR 2.7 (95% CI: 1.8-4.0)].^{3 4 24-26 35 36} Ο κίνδυνος για τη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης αυξάνεται καθώς αυξάνονται τα επίπεδα της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο.^{3 24 36}

Πιθανοί μηχανισμοί για τα αυξημένα επίπεδα της

ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο σε φυσιολογικό έμβρυο είναι: η ισχαιμία του πλακούντα και η ανεπαρκής διαμόρφωση της τροφοβλάστης.^{35 37-39} Σε καλλιέργειες τροφοβλαστικών κυττάρων in vitro φαίνεται ότι η υποξία αυξάνει την παραγωγή της hCG.⁴⁰

Παθολογοανατομικές μελέτες του πλακούντα δείχνουν ότι η ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο σχετίζεται με φλεγμονή των λαχνών, αγγειακές βλάβες του πλακούντα (έμφρακτο, ισχαιμικές αλλαγές, θρόμβωση μεταξύ των λαχνών), υμενώδη έκφυση του ομφάλιου λώρου και μωσαϊκισμό του πλακούντα.^{35 37-39 41 42} Είναι άγνωστο αν τα αυξημένα επίπεδα της ms-hCG, είναι η αιτία ή το αποτέλεσμα της φλεγμονής των λαχνών και των αγγειακών βλαβών του πλακούντα.

3.4. Μείωση της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο

Τα μειωμένα επίπεδα της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο <0.5 MoM δεν έχουν καμία συσχέτιση με τη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης.^{3 43}

3.5. Συνδυασμένη άνοδος της ms-AFP και της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο

Παρόλο που η μεμονωμένη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης, ο κίνδυνος αυξάνει περισσότερο όταν συνδυάζονται.^{3 4 25 26 44}

Ο κίνδυνος για δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης επίσης αυξάνει όταν τα επίπεδα της ms-AFP και/ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο γίνονται εξαιρετικά υψηλά.³

Σε απουσία χρωμοσωμικών ή δομικών ανωμαλιών του εμβρύου, η συνδυασμένη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP και της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο αντικατοπτρίζει μία πιο σύνθετη διαταραχή του πλακούντα και έχει ισχυρότερη συσχέτιση με επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως: καθυστερημένη εμβρυική απώλεια [OR 7.05 (95% CI: 1.18-29.88)], προεκλαμψία [OR 6.67 (95% CI: 3.84-11.58)], IUGR [OR 3.54 (95% CI: 1.26-9.14)], πρόωρο τοκετό [OR 3.20 (95% CI: 1.49-6.61)] και IUFD [OR 6.87 (95% CI: 1.71-22.93)].^{3 4 24-26 28 44 45}

Παθολογοανατομικές μελέτες του πλακούντα δείχνουν ότι η συνδυασμένη ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP και της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο,

σχετίζεται με φλεγμονή των λαχνών και με αγγειακές βλάβες του πλακούντα.⁴⁶

4. Σημασία της ms-AFP και της ms-hCG για την πρόγνωση της δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης

Τα μεμονωμένα επίπεδα της ms-AFP και/ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο, δεν μπορούν να ανιχνεύσουν όλες τις εγκύους με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης.^{20 21 47 48} Παρά το γεγονός ότι αρκετές από τις συσχετίσεις ανάμεσα στα επίπεδα της ms-AFP και/ή της ms-hCG κατά το 2^ο τρίμηνο και τη δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης, είναι στατιστικά σημαντικές, η ευαισθησία, όπως και η θετική προγνωστική τους αξία τους είναι πολύ χαμηλές για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά σαν δοκιμασίες προληπτικού ελέγχου.³

Το βέβαιο είναι ότι όλες οι έγκυες γυναίκες με ανεξήγητη αύξηση των επιπέδων της ms-AFP και/ή της ms-hCG θα πρέπει να έχουν στενή ιατρική παρακολούθηση, αν και δεν υπάρχουν καθιερωμένα πρωτόκολλα για τη διαχείρισή τους.^{3 24 26} Η συχνή υπερηχογραφική παρακολούθηση παραμένει ο προσφορότερος τρόπος παρακολούθησης.^{3 4}

Η αιματική ροή στις μητριάιες αρτηρίες κατά το 2^ο τρίμηνο, μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά με την doppler υπερηχογραφία.^{3 49} Οι μετρήσεις με doppler στις μητριάιες αρτηρίες, δείχνουν ότι η αντίσταση στην αιματική ροή των μητριάιων αρτηριών μειώνεται με την ηλικία κύησης.^{49 50} Η ανεύρεση αυξημένων αντιστάσεων σχετίζεται με την ανάπτυξη επιπλοκών που χαρακτηρίζονται από αγγειοπάθεια των σπειροειδών αρτηριών (προεκλαμψία, IUGR, IUFD).^{3 50 51} Επίσης, τυχόν ανωμαλίες στο σχήμα ή την υφή του πλακούντα σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα ms-AFP κατά το 2^ο τρίμηνο, σχετίζονται με δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης.⁴⁶

Η υπερηχογραφική παρακολούθηση ή η μέτρηση του όγκου του πλακούντα (3D υπερηχογραφία) μπορεί να βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση του όγκου του πλακούντα την 11^η έως 13^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, σχετίζεται με την πλακουντιακή λειτουργία και έχει ευθεία συσχέτιση με τη γέννηση SGA ή LGA νεογνών.⁵² Επίσης η 3D power Doppler αγγειογραφία κατά το 1^ο τρίμηνο,

μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της πλακουντιακής λειτουργίας και στην πρόβλεψη της εμφάνισης IUGR.⁵³

Με την δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης έχουν συσχετισθεί και οι βιοχημικοί δείκτες του 1^{ου} τριμήνου (β-hCG + PAPP-A).⁵⁴ Οι συγκεκριμένοι βιοχημικοί δείκτες χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε συνδυασμό με την αυχενική διαφάνεια, για τον προγεννητικό έλεγχο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών κατά το 1^ο τρίμηνο.⁵⁵ Σε απουσία χρωμοσωμικών ή δομικών ανωμαλιών του εμβρύου, τα μειωμένα επίπεδα β-hCG + PAPP-A σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης.³

Συνεπώς η μελέτη της αιματικής ροής των μητριάων αρτηριών και της μορφολογίας του πλακούντα θα μπορούσε να συνδυαστεί με τον βιοχημικό έλεγχο του 1^{ου} (β-hCG + PAPP-A) ή/και του 2^{ου} τριμήνου (β-hCG + AFP), για την πρόγνωση της δυσμενούς έκβασης της εγκυμοσύνης. Ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, για να τεκμηριωθεί η κλινική σημασία του συνδυασμού των συγκεκριμένων εξετάσεων.

5. Συμπέρασμα

Ο πολυπαραγοντικός έλεγχος της πλακουντιακής λειτουργίας κατά το 2^ο τρίμηνο (έλεγχος ms-AFP και ms-hCG, Doppler της μητριάας αρτηρίας και μορφολογία του πλακούντα) μπορεί να επιτρέψει την αναγνώριση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας και επιπλοκών της εγκυμοσύνης.^{4 20 21 46 47 56} Όμως χρειάζονται μελλοντικές προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί η προγνωστική σημασία ενός τέτοιου ελέγχου.^{20 47 57}

The significance of mid-trimester maternal serum AFP and hCG levels, in the prediction of adverse pregnancy outcome

Androutsopoulos G.¹, Gkogkos P.¹, Tsiveriotis K.¹, Papadopoulos V.¹, Decavalas G.¹

¹Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Patras, Medical School, Rion 26500, Greece.

Correspondence: Androutsopoulos G., Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Patras, Medical School 21 N. Apostoli str., Patra 26332, Tel.: +306974088092 E-mail: androutsopoulosgeorgios@hotmail.com

Summary

Maternal serum Alpha Fetal Protein (AFP) and human Chorionic Gonadotropin (hCG) were originally introduced for the detection of trisomy 21 and neural tube defects. However, in the absence of aneuploidy or neural tube defects, the increase in their levels (isolated or in combination) associated with adverse pregnancy outcomes. Pregnancies with unexplained mid-trimester elevation in maternal serum AFP and/or maternal serum hCG, are at increased risk for pregnancy complications mainly due to placental insufficiency.

Mid-trimester maternal serum AFP or hCG levels >2.5 MoM are thought to reflect defects in placentation and associated with an increased risk for pregnancy complications including: gestational hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restriction, preterm delivery and intrauterine fetal death.

In cases of combined mid-trimester elevation in maternal serum AFP and hCG levels, the correlation with these pregnancy complications is stronger. However, the sensitivity and positive predictive value of mid-trimester maternal serum AFP and/or hCG levels, regarding pregnancy complications, are too low. For that reason, their individual use is not indicated as screening test. But it is possible to detect the trigger for further testing of placental function in mid-trimester (uterine artery Doppler and placental morphology) and may allow us to identify women with increased risk to develop severe placental insufficiency and pregnancy complications. However, future prospective studies are needed to confirm the prognostic significance of multiparameter testing of placental function in mid-trimester.

Key words: maternal serum markers, AFP, hCG, adverse pregnancy outcome.

Βιβλιογραφία

1. Morrow R, McNay M, Whittle M. Ultrasound detection of neural tube defects in patients with elevated maternal serum alpha-feto-protein. *Obstet Gynecol* 1991;78(6): 1055-7.
2. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by ma-

- ternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352 (9125):343-46.
3. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1052-61.
 4. Yaron Y, Cherry M, Kramer R, O'Brien J, Hallak M, Johnson M, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):968-74.
 5. Mizejewski G. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(5):377-408.
 6. Gitlin D, Boesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-G-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* 1966;45(11):1826-38.
 7. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin G. Synthesis of α -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972;32(5):979-82.
 8. Jones E, Clement-Jones M, James O, Wilson D. Differences between human and mouse alpha-fetoprotein expression during early development. *J Anat* 2001;198(Pt 5):555-59.
 9. Mizejewski G. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(12):804-26.
 10. Los F, De Bruijn H, van Beek Calkoen-Carpay T, Huisjes H. AFP transport across the fetal membranes in the human. *Prenat Diagn* 1985;5(4):277-81.
 11. Mizejewski G. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232 (8):993-1004.
 12. Pierce J, Parsons T. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem* 1981;50:465-95.
 13. Cole L. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:102.
 14. Alfthan H, Schroder J, Fraser R, Koskimies A, Halila H, Stenman U. Choriogonadotropin and its beta subunit separated by hydrophobic-interaction chromatography and quantified in serum during pregnancy by time-resolved immunofluorometric assays. *Clin Chem* 1988;34 (9):1758-62.
 15. Nakamura H, Makino K, Kochi M, Ushio Y, Kuratsu J. Evaluation of neoadjuvant therapy in patients with nongerminomatous malignant germ cell tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(4):431-8.
 16. McGregor W, Kuhn R, Jaffe R. Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 1983;220(4594):306-8.
 17. Nisula B, Blithe D, Akar A, Lefort G, Wehmann R. Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J Steroid Biochem* 1989;33(4B):733-7.
 18. Shi Q, Lei Z, Rao C, Lin J. Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinology* 1993;132(3):1387-95.
 19. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah P. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(2):142-53.
 20. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, Adonakis G, Tsapanos V, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36(4):237-40.
 21. Gkogkos P, Androutsopoulos G, Vassilakos P, Panayiotakis G, Kourounis G, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum AFP levels in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35(3):208-10.
 22. Hung T, Shau W, Hsieh C, Chiu T, Hsu J, Hsieh T. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):545-50.
 23. Zelop C, Nadel A, Frigoletto F, Jr., Pauker S, MacMillan M, Benacerraf B. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1992;80(4):693-4.
 24. Gagnon A, Wilson R, Audibert F, Allen V, Blight C, Brock J, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):918-49.
 25. Dugoff L, Hobbins J, Malone T, Vidaver J, Sullivan L, Canick J, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):260-67.
 26. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):775-81.
 27. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Norgaard-Pedersen B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome(1). *Obstet Gynecol* 2001;97(2):277-82.
 28. McPherson E, Thomas G, Manlick C, Zaleski C, Reynolds K, Rasmussen K, et al. Extreme values of maternal serum analytes in second trimester screening: looking beyond trisomy and NTD's. *J Genet Couns* 2011;20(4):396-403.
 29. Berkeley A, Killackey M, Cederqvist L. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal-maternal-placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(7):859-61.
 30. Perkes E, Baim R, Goodman K, Macri J. Second-trimester placental changes associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(8):935-8.
 31. Spong C, Ghidini A, Walker C, Ossandon M, Pezzullo J. Elevated maternal serum midtrimester alpha-fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1085-7.
 32. Salafia C, Pezzullo J, Lopez-Zeno J, Simmens S, Minior V, Vintzileos A. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1097-105.
 33. Baschat A, Harman C, Farid G, Chodirker B, Evans J. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):531-36.
 34. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Vassilakos P, Panayiotakis G, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum hCG levels in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36(3):173-5.
 35. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester ma-

- ternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80(1):83-86.
36. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1354-59.
 37. Morssink L, deWolf B, Kornman L, Beekhuis J, vanderHall T, Mantingh A. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses. *Brit J Obstet Gynaec* 1996;103(8):779-83.
 38. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Volodarsky M, Peled R, Segal S. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2002;22(7):579-82.
 39. Liu D, Dickerman L, Redline R. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Clin Pathol* 1999;111(2):209-15.
 40. Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107(7):1058-64.
 41. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Velamentous umbilical cord insertion may be suspected from maternal serum alpha-fetoprotein and hCG. *Brit J Obstet Gynaec* 1996;103(3):209-13.
 42. Morssink L, Sikkema-Raddatz B, Beekhuis J, De Wolf B, Mantingh A. Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels. *Prenat Diagn* 1996;16(9):845-51.
 43. Endres L, Krotz S, Grobman W. Isolated low second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):755-57.
 44. Chitayat D, Farrell S, Huang T, Meier C, Wyatt P, Summers A. Double-positive maternal serum screening results for down syndrome and open neural tube defects: An indicator for fetal structural or chromosomal abnormalities and adverse obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):758-63.
 45. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30(5):471-77.
 46. Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, Malik A, Anastasiades C, Sroka H, et al. Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):821-7.
 47. Androutopoulos G. Marcadores séricos como predictores de mala evolución durante el segundo trimestre de embarazo. *Salud (i) Ciencia* 2012;18(8):729-31.
 48. Androutopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum hCG and AFP levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11(2):[Article in Press].
 49. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin D, Cohen-Overbeek T, Pearce J, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1(8326 Pt 1):675-7.
 50. Papageorghiou A, Yu C, Nicolaides K. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(3):383-96.
 51. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(11):989-94.
 52. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides K. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther* 2011;30(1):23-8.
 53. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci M, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein A levels. *J Ultrasound Med* 2009;28(12):1615-22.
 54. Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaides K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000;107(10):1265-70.
 55. Kagan K, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides K. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human reproduction (Oxford, England)* 2008;23(9):1968-75.
 56. Papageorghiou A, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(2):103-9.
 57. Tuuli M, Odibo A. The role of serum markers and uterine artery Doppler in identifying at-risk pregnancies. *Clin Perinatol* 2011;38(1):1-19, v.