

Tomasz Milewicz¹
Marta Bałajewicz²
Magdalena Pulka²
Katarzyna Gosztyła²
Agata Kamińska²
Anna Kluczevska²
Małgorzata Lurzyńska²
Józef Krzysiek¹

¹Klinika Endokrynologii Ginekologicznej,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
²Studenckie Towarzystwo Naukowe
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Józef Krzysiek

Słowa kluczowe:

ludzka gonadotropina kosmówkowa
ciąż wczesna

Key words:

human chorionic gonadotropin
early pregnancy

Znaczenie oznaczeń ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy krwi w diagnostyce prawidłowego rozwoju i powikłań wczesnej ciąży

The role of serum human chorionic gonadotropin assessment in the evaluation of normal and abnormal course of early pregnancy

Przedstawiono rolę oznaczeń bhCG w surowicy krwi jako czynnika monitorującego dobrostan ciąży wczesnej oraz zmiany stężeń bhCG w przypadkach powikłań ciąży występujących w I trymestrze jej trwania.

The aim of paper was to present the role of serum bhCG assessment as a marker of early pregnancy well-being. The changes in bhCG serum concentration during complications of early pregnancy were also discussed.

I. Biochemiczna diagnostyka prawidłowego rozwoju ciąży wczesnej

Każda pacjentka w wieku prokreacyjnym zgłaszająca się do szpitalnego oddziału ratunkowego z objawami ostrego brzucha lub silnym bólem podbrzusza, nieprawidłowym krwawieniem z narządów rodnych, wymiotami lub omdleniami powinna być wstępnie traktowana jako będąca we wczesnej ciąży aż do wykluczenia. Dlatego w diagnostyce różnicowej objawów należy mieć na uwadze wszystkie powikłania związane z wczesną ciążą [1]. Jedynym oznaczeniem wyczerpującym wymóg najwyższej dostępnej staranności diagnozowania i leczenia zawarty w ustawie o zawodzie lekarza jest oznaczenie stężenia hCG w surowicy [2]. Wytwarzany przez trofoblast hCG jest podstawą immunologicznych testów ciążowych. Wydaje się to oczywistą prawdą jednak często jest to interpretowane jak równość jakości testów do oznaczeń bhCG w moczu i w surowicy. Opieranie decyzji klinicznych takich jak włączenie do leczenia antybiotyków toksycznych dla zarodka, skierowanie pacjentki do badań obrazowych przy użyciu promieni rentgenowskich jedynie na wykluczeniu ciąży poprzez wykonanie tzw. „testu ciążowego z moczu” często okazuje się fałszywie ujemne [1]. Badania te często wykonywane są przez samą pacjentkę a więc osobę w większości przypadków bez przeszkolenia, a nawet wykonującą takie

badanie pierwszy raz w życiu. Ponadto badanie takie wykonywane jest w płynie ze zbiornika β hCG czyli w moczu z pęcherza, a nie z płynu do którego β hCG jest pierwotnie wydzielane. Tak więc nie może być równie czułe jak badanie z surowicy tj. nie może równie wcześnie wykryć obecność jaja płodowego w organizmie kobiety. Prowadzić to może do narażenia zarodka na teratogenne wpływy leków lub metod diagnostycznych, a lekarz może być pociągnięty do odpowiedzialności za brak wystarczającej staranności diagnostycznej, nawet po zleceniu wykonania testu ciążowego „z moczu”, który dał wynik negatywny [2]. Inną sytuacją kliniczną, w której oznaczanie bhCG w surowicy, a nie w moczu wykazuje swoją przewagę jest monitorowanie efektów leczenia niepłodności przy użyciu sztucznych technik prokreacji. Z trofoblastu hCG uwalniana jest do krążenia matki i wydalana przez nerki. W surowicy hCG jest wykrywalne w 9 do 11 dnia po owulacyjnym szczycie stężenia LH, czyli w 8 dni po jajeczkowaniu i w 1 dzień po zagnieżdżeniu zarodka. Ma to istotne znaczenie kliniczne u pacjentek leczonych z powodu niepłodności z zastosowaniem sztucznych technik prokreacji. Oznaczanie stężenia hCG w surowicy należy wykonać nie wcześniej niż w 7 dni po transferze blastocysty w technice zapłodnienia pozaustrojowego czy też w 11 dni po podaży nasienia w technice sztucznego unasienniania. Wcześniejsze wykonanie takiego badania może prowadzić do

Adres do korespondencji:
Dr n.med. Tomasz Milewicz
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
CM UJ
ul. Kopernika 23
31-501 Kraków
Tel. 0604-952-405
e-mail: endomil@interia.pl

wyników fałszywie ujemnych, a brak jego wykonania przed krwawieniem miesięczkowym w spodziewanym terminie może prowadzić do fałszywych wniosków o całkowicie nieudanym zabiegu sztucznej prokreacji, podczas gdy doszło do zapłodnienia, a nawet do implantacji i do niestety następnego bardzo wczesnego poronienia. Oczywiście dla pacjentki nie ma to większego znaczenia, ale dla lekarza jest w stanie wskazać na etap, w których dochodzi do utraty ciąży. Nie należy jednak zapominać o fałszywie dodatnich wynikach tych oznaczeń mogących wynikać z zastosowania domięśniowej podaży hCG w celu wywołania owulacji czy też podtrzymania czynności ciała żółtego [1].

Poziom bhCG stanowi ważny element w algorytmie diagnostycznym powikłań wczesnej ciąży. Osoczowe bhCG < 1 IU/l wyklucza ciążę.

W przypadku podejrzenia nieprawidłowego przebiegu ciąży w diagnostyce różnicowej bierzemy pod uwagę:

1. ciążę ekotopową (pozamaciczną);
2. obumarcie ciąży;
3. puste jajo płodowe;
4. zaśniad groniasty.

Należy zaznaczyć, że proces diagnostyczny z użyciem bhCG jest procesem dynamicznym i pojedynczy wynik posiada małą wartość kliniczną. Z trofoblastu hCG uwalniana jest do krążenia matka i wydalana przez nerki już kilka dni po implantacji. Najwyższe wartości w moczu osiąga hCG w 60 do 90 dni po pierwszym dniu ostatniej miesiączki. Fakt ten także jest istotny w praktyce klinicznej. Często zdarza się seryjne oznaczenie hCG (kilkukrotnie w I trymestrze ciąży) zwłaszcza w ciążach powikłanych poronieniem zagrażającym [3]. W kolejnych oznaczeniach obserwuje się stabilizację poziomu, a nawet spadek stężenia hCG w surowicy. Może to wzbudzać niepokój tak pacjentek jak i lekarzy. Jeśli opisany brak ciągłego wzrostu lub nawet spadek poziomu pojawia się po 80 dniu od daty ostatniej miesiączki, a biofizyczne monitorowanie dobrostanu płodu (np. nadanie USG) nie ujawnia nieprawidłowości to należy uspokoić ciężarną i zapewnić ją o prawidłowym rozwoju jej dziecka. W prawidłowo rozwijającej się ciąży, do 10 tygodnia jej trwania, wzrost stężenia podjednostki bhCG tak zwany czas podwojenia jej stężenia odbywa się w czasie 48 h. Jest to jeden z bardzo ważnych wskaźników dobrostanu ciąży w I trymestrze

jej trwania. *Chung i Allen* wykazali iż najmniejszy wzrost stężenia β hCG w surowicy, który pozwala przewidywać prawidłowy rozwój ciąży wczesnej wynosi 53% w ciągu 48 godzin [4]. Nie należy jednak absolutnie opierać się tylko na tym jednym parametrze i podejmować decyzji dotyczących losów ciąży [5]. Istnieją bowiem doniesienia iż u 10% pacjentek z prawidłowo rozwijającą się ciążą występuje nieprawidłowa dynamika wzrostu gonadotropiny. Dopiero łączna interpretacja danych biochemicznych (seryjne oznaczenia stężeń hCG), biofizycznych (USG endowaginalne) oraz klinicznych pozwala prawidłowe podjęcie odpowiedniej decyzji co pozwoli na brać pewności co do stanu i prognozy rozwojowej ciąży [6]. Trudno jest też jednoznacznie określić czas trwania ciąży na podstawie jednego oznaczenia β hCG w surowicy. Mimo iż podawane są zakresy norm dla określonych tygodni ciąży nie powinno się podejmować decyzji o losach ciąży na podstawie jednostkowego oznaczenia, a zwłaszcza już definitywnie informować pacjentki o rokowaniu na podstawie odniesienia pojedynczego wyniku do podanych norm. Nie wynika to nawet z bardzo szerokich norm dołączonych do wyniku oznaczenia β hCG dla danego przedziału czasu trwania ciąży ale z często występujących, a nie w pełni uświadomionych przez pacjentkę trudności w ustaleniu rzeczywistego czasu trwania danej ciąży [1].

II. Diagnostyka powikłań ciąży wczesnej

Ciąża pozamaciczną

Diagnostyka ciąży ekotopowej wymaga połączenia oceny poziomu β -hCG oraz przezpochwowe badania ultrasonograficznego, w niektórych ośrodkach również punkcji zatoki Douglasa. Typowy obraz kliniczny to ból brzucha, zatrzymanie miesiączki, krwawienia, nudności, wymioty, omdlenia. Jeżeli w badaniu USG obserwujemy żywą ciążę w jamie macicy, ciąża ekotopowa jest mało prawdopodobna choć współwystępowanie obu tych typów ciąż zdarza się 1/30000 ciąż [7]. Ciążę pozamaciczną możemy rozpoznać gdy widzimy jamę macicy bez struktur jaja płodowego torbielowato-lite guzy w rzucie przydatków, poszerzone jajowody o pogrubiałej ścianie, wolny płyn w jamie otrzewnowej oraz zlokalizowany poza jamę macicy pęcherzyk ciążowy z pęcherzykiem żółtkowym z/lub bez zarodka. Taki obraz badania USG oraz po-

ziom beta hCG powyżej 1500 UI/l jest podstawą rozpoznania ciąży pozamaciczej [8]. W przypadku niecharakterystycznego obrazu USG (brak zmian w przydatkach, brak płynu w zatoce Douglasa) zalecane jest postępowanie wyczekujące połączone z obserwacją w warunkach szpitalnych, niemniej jednak przy stężeniu β hCG przekraczającym 2000 IU/l występuje duże prawdopodobieństwo ciąży ekotopowej, które zwiększa się jeżeli w kolejnych dniach obserwuje się wzrost stężenia oraz zlokalizowany poza jamę macicy pęcherzyk ciążowy z pęcherzykiem żółtkowym z/bez zarodka [A]. *Chung i Allen* wykazali iż spadek stężenia β hCG mniejszy niż 21 do 35% w ciągu 48 godzin stanowić może dodatkowe potwierdzenie obecności ciąży ekotopowej [4].

Reasumując – jeśli β hCG osiąga w surowicy wartości 1500 mIU/ml przezpochwowe badanie USG powinno uwidocznić w jamie macicy pęcherzyk ciążowy. W przeciwnym razie należy rozważyć występowanie ciąży ekotopowej, które powinno być podtrzymywane do momentu jej wykluczenia. Łączne oznaczenie poziomu hCG w surowicy i wykonanie badania USG przezpochwowe go pozwala potwierdzić lub wykluczyć ciążę ekotopową [9]. Stawiania pewnego rozpoznania ciąży ekotopowej przy braku obrazu pęcherzyka ciążowego w jamie macicy i stężeniu hCG poniżej 1500 U/l wydaje się być działaniem przedwczesnym narażającym pacjentkę na stres.

Ciąża obumarła

Podobnie łączne oznaczenie stężenia w surowicy bhCG i przezpochwowe badanie USG wykorzystywane jest w diagnostyce ciąży obumarłej w I trymestrze jej trwania. Ciążę obumarłą rozpoznaje się w przypadku gdy w badaniu USG przezpochwowym nie udaje się uwidocznienie akcji serca zarodka, a poziom bhCG w surowicy przekracza 6500 IU/l. Jeśli poziom hCG jest wyższy od 6500 IU/l to w prawidłowo rozwijającej się ciąży powinno się stwierdzić obecność akcji serca zarodka. W przeciwnym razie należy rozważyć występowanie ciąży obumarłej. Podejrzenie zwiększają takie objawy jak krwawienie z narządów rodnych, rozwarcie kanału szyjki macicy i obniżenie napięcia piersi [5]. Istotnym czynnikiem ryzyka jest także wiek pacjentki poniżej 25 lat lub powyżej 35 lat [5]. Jeżeli nie występują opisane powyżej kliniczne objawy poronienia w toku i w kolejnych

dniach nie obserwujemy akcji serca zarodka w badaniu USG, a stężenie β hCG w surowicy nie narasta lub obniża się wykonujemy łyżeczkowanie jamy macicy jako zabieg terapeutyczny.

Puste jajo płodowe

Sytuację gdy w badaniu USG obserwujemy pęcherzyk ciąży bez elementów zarodka nazywamy ciążą bezzarodkową lub pustym jajem płodowym. Główną przyczyną tej patologii są zaburzenia chromosomalne zarodka. Obraz kliniczny odpowiada objawom wczesnej ciąży – opóźnienie lub brak krwawienia miesięcznego, dodatni test ciążowy, skąpa ostatnia miesiączka, napięcie piersi. Puste jajo płodowe należy różnicować z poronieniem zatrzymanym, obumarciem ciąży, zaśnadem groniastym. W krótkim czasie może dojść do poronienia samoistnego, które jeśli wystąpi w terminie miesiączki może być potraktowane jako bardziej obfite krwawienie miesięczne. Algorytm diagnostyczny polegający na ocenie dynamiki zmian stężenia β hCG w osoczu w kolejnych dniach pozwala na podjęcie działań terapeutyczno-diagnostycznych. W przypadku braku objawów poronienia samoistnego oraz stwierdzeniu zbyt małej dynamiki (braku wzrostu lub obniżaniu się) zmian stężenia β hCG w osoczu oraz nadal obrazu pustego jaja płodowego w badaniu USG wykonujemy zabieg diagnostyczno-terapeutyczny wyłyżeczkowania jamy macicy.

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Do ciąży choroby trofoblastycznej zaliczamy cztery jednostki chorobowe: zaśniad groniasty całkowity i częściowy, zaśniad niszczący, rak kosmówki oraz guz płyty podstawowej łożyska. Ciążowa choroba trofoblastyczna występuje w Polsce z częstością 1:100 - 1:2000 ciąż. Markerem biochemicznym wszystkich rozrostów i nowotworów trofoblastu jest głównie podjednostka β hCG. Wysokie wartości β hCG, nadmiernie powiększo-

na macica w stosunku do wieku ciążowego, krwawienie z pochwy oraz wykluczenie ciąży mnogiej w badaniu USG nasuwają podejrzenie zaśniadu groniastego. Dla potwierdzenia diagnozy wykonujemy USG przezpochwowe, w którym obserwujemy typowo powiększoną macicę wypełnioną obrzękniętymi kosmkami (obraz zamieci śnieżnej), w większości przypadków brak płodu, brak prawidłowej kosmówki i łożyska oraz w części przypadków torbiele tekaluteinowe jajników. Po zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy i usunięcia mas zaśniadu z jamy macicy wykonujemy kolejne oznaczenie poziomu β hCG celem potwierdzenia wykonalności zabiegu oraz monitorowania ewentualnych przerzutów. Oznaczamy poziom β hCG co 7-14 dni przez pierwsze 2 miesiące, następnie co miesiąc przez pół roku i co 2 miesiące w drugim półroczu. Wzrost poziomu hCG lub utrzymywanie się wysokiego stężenia w 3-krotnym oznaczeniu stanowi wskazanie do chemioterapii.

Następnie oznaczanie hCG w surowicy krwi po chirurgicznym usunięciu mas zaśniadu stanowi podstawowy wskaźnik prawidłowego wykonania zabiegu usunięcia zaśniadu oraz jeden z pierwszych sygnałów ewentualnych przerzutów w chorobie trofoblastycznej. Jeśli ewakuacja mas zaśniadu jest doszczętna to obserwuje się spadek poziomu β hCG w surowicy aż do wartości nieoznaczalnych. Jeśli natomiast doszło do powikłań lub złośliwego jego przekształcenia obserwuje się utrzymywanie poziomu β hCG w surowicy czy nawet jego wzrost [6,10]. Rzetelne monitorowanie poziomu całkowitej hCG w surowicy (z uwzględnieniem nienaruszonej hCG, zubożonej hCG, wolnej podjednostki β hCG i zubożonej podjednostki β HCG) jest konieczne w przypadku chorych po usunięciu zaśniadu groniastego. Oznaczenia tego typu minimalizują nieuzasadnione stosowanie chemioterapii u osób pozostających w remisji oraz dostarczają wczesnych

wskazań do wdrożenia dodatkowej terapii w przypadku ponownego pojawienia się HCG lub utrzymywania się hCG na oznaczalnym poziomie [11]. Zastosowanie w monitorowaniu wyników leczenia testów, które nie są w stanie oznaczyć zmodyfikowanych cząsteczek hCG lub fragmentów tych cząsteczek, a kierowanie się tylko tzw. złotym standardem testów wykorzystujących przeciwciała poliklonalne przeciw β -podjednostce hCG prowadzić może do fałszywych wyników. Naraża to pacjentki i pacjentów na niepotrzebne procedury lecznicze lub ich zaniechanie [11]. Po wykluczeniu powyższych stanów powinno się mieć na uwadze również rzadkie jednostki chorobowe takie jak nowotwory zarodkowe, których markerem nowotworowym jest beta hCG.

Piśmiennictwo

1. **Spaczyński M.** Postępy w ginekologii i położnictwie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań 2006; 351-356.
2. Ustawa o zawodzie lekarza i lekarza dentystry. Dz.U. z 2008, nr 136 poz 857. z późn zm.
3. Medycyna Praktyczna Położnictwo i Ginekologia. Położnicze stany nagłe w pierwszym trymestrze ciąży 2003; 3: 49-59.
4. **Chung K, Allen R.** The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. Semin Reprod Med 2008; 26: 383-390.
5. **Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT.** Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. Obstet Gynecol 2005; 106: 993-999.
6. Medycyna Praktyczna-Ginekologia i Położnictwo. Leczenie ciąży choroby trofoblastycznej małego ryzyka 2004; 5: 53-74.
7. **Garrett PE, Kurtz SR, Hurd J.** False-positive results for choriogonadotropin in serum. Clin Chem 1983; 29: 1871-1874.
8. **Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van der Veen F, Hemrika DJ, Bossuyt PM.** Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. Fertil Steril 1998; 70: 972-981.
9. **Sturgeon CM, McAllister EJ.** Analysis of hCG clinical applications and assay requirements. Ann Clin Biochem 1998; 35: 460-491.
10. Medycyna Praktyczna-Ginekologia i Położnictwo. Zaśniad groniasty 2004; 3: 64-69.
11. **Cole LA.** Immunoassay of Human Chorionic gonadotropin. Is free subunits and metabolites of clinical importance. Clin Chem 1997; 43: 2233-2243.