



CORATA Belgique
3^{ème} Congrès de Biologie Clinique
23 - 24 septembre 2015, Beaune



Elevation faible d'hCG en dehors d'un contexte gravidique : à propos de deux cas et revue de la littérature

Benjamin De Backer¹, Frédéric Goffin², Michelle
Nisolle², Jean-Marc Minon¹

¹ Service de Biologie Clinique, CHR de la Citadelle Liège

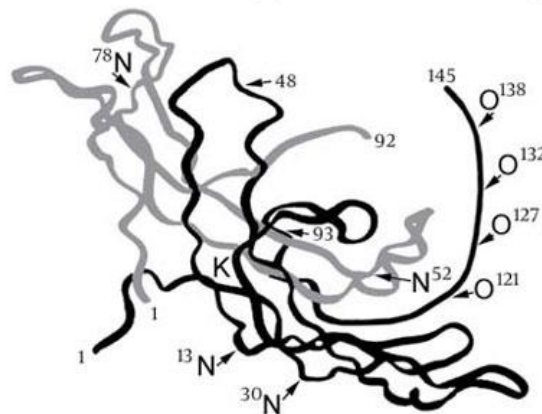
*² Service d'obstétrique et de gynécologie, Unité d'oncologie
gynécologique, Université de Liège, CHR de la Citadelle Liège*

Annales de Biologie Clinique 2013 ; 71 (4) : 496-502

Introduction

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG)

- Ç Hétérodimère de 37 kDa
- Ç Sous-unités α et β liées de manière non covalente
- Ç Famille des glycoprotéines hormonales hypophysaires/placentaires (LH, FSH, TSH)
- Ç Sous-unités α identiques, β différentes => fonctions spécifiques



Cole LA. hCG, the centerpiece of life and death.
Int J Endocrinol Metab. 2011;9(2):335-352.

Figure 1. Crystal Structure of Deglycosylated **Regular hCG**, as Shown by Laphorn, et al. The unfolded β -subunit C-terminal peptide is added (missing in crystal structure). It is inferred that this structure is not folded since the sequence comprises primarily a polymer of proline and serine residues. The symbol N indicate the site of attachment of N-linked oligosaccharides, and the symbol O the attachment site of O-linked oligosaccharides. Residue β 48 is indicated, the site of nicking of hCG (β 47-48), and residue β 93, the site of cleavage of the β -subunit C-terminal peptide (β 92-93). The symbol K indicates the site of the cystine knot structure, 4 peptides β 1-15, β 30-45, β 80-100, and β 50-65 linked by 3 disulfide bridges, β 34-88, β 9-57 and β 38-90. The α -subunit is shown in grey, and β -subunit in black.

Introduction

L'hCG

- Ç = **LES hCGs** : plusieurs variants de masse moléculaire variable avec des fonctions biologiques distinctes
- Ç Structure glucidique varie selon tissu producteur

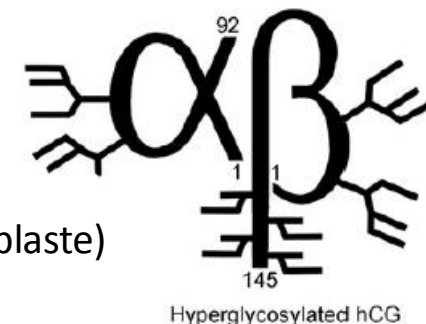
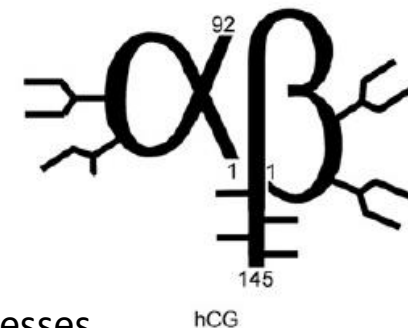
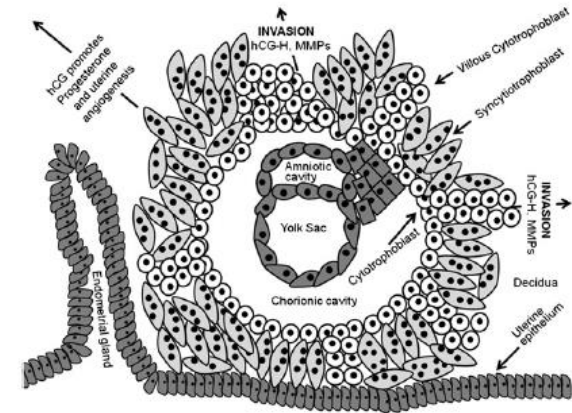
■ hCG placentaires :

Ç hCG « régulière » / intacte

- Rôle dans le maintien de la grossesse
- Produite par les cellules syncytiotrophoblastiques placentaires
- Produite tant lors de grossesses normales que pathologiques (grossesses ectopiques, mûles hydatiformes, tumeurs)

Ç hCG « hyperglycosylée »

- Produite par les cellules cytotrophoblastiques
- Principal variant en tout début de grossesse
- Activité biologique distincte (action autocrine : invasion du trophoblaste)
- ++ dans certaines tumeurs trophoblastiques (choriocarcinomes)



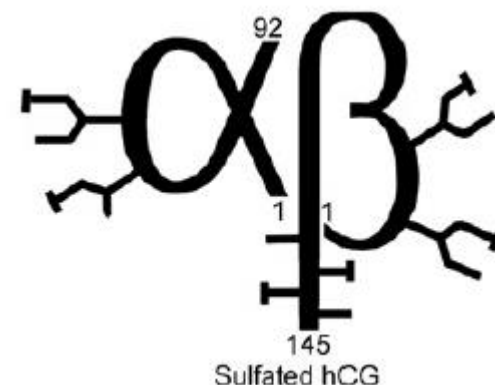
Introduction

Ç hCG hypophysaire : présence d'oligosaccharides sulfatés.

- Produite en faibles quantités par les cellules gonadotropes de l'hypophyse
- Se lie au même récepteur que l'hCG régulière et la LH
- Sécrétion physiologique varie avec âge et sexe
=> Augmentation à la ménopause

Ç En dehors de la grossesse :

Concentrations d'hCG circulantes très faibles, aux alentours de la LOD des méthodes de dosage (ζ et ϵ)



Cole LA, Gutierrez JM. *J Reprod Med* 2009 ; 54 : 245-50

Ç 277 patientes

Ç Production moyenne d'hCG pituitaire de $1,54 \pm 0,90$ UI/L en milieu de cycle menstruel

Introduction

Les hCGs...

- **Sous-unité β libre** ($\pm$ hyperglycosylée) :

Produite en faible proportion par les cellules placentaires (<5%)

En excès dans les mûles, tumeurs trophoblastiques

+ variant principal dans différents types de cancers avancés
(autres que trophoblastiques et tumeurs germinales)

- Sous-unité α libre

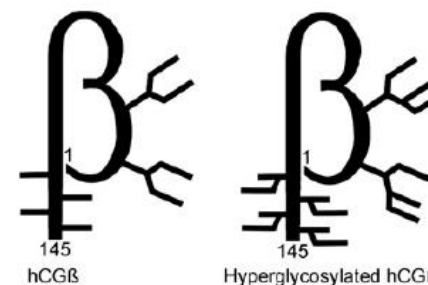
- + **produits de dégradation** :

formes clivées/tronquées de l'hCG dimérique et de la sous-unité β

($\pm$ hyperglycosylées)

fragment β core urinaire

...



⇒ Nombreux variants circulants
dans le sérum...

Introduction

Lorsque toute forme de grossesse est écartée,
la positivité de l'hCG évoque généralement un contexte tumoral
(en particulier si ATCD de MTG, avortement spontané...)

Néanmoins, il existe de nombreuses causes de persistance de
faibles concentrations d'hCG...

Leur reconnaissance est essentielle : nombreux cas de patientes
traitées inutilement dans la littérature

Cas n° 1

Patiente de 25 ans, adressée en février 2011

Persistance d'hCG positive à des concentrations faibles

Aucune plainte, hormis cycles irréguliers

Examen clinique et gynécologique normal

ATCD :

Fausse couche spontanée et complète en 2005 (pas de curetage)

Cas n° 1

Octobre 2010 : hystéroscopie => muqueuse endométriale épaisse

Biopsie : pas de signe histologique de grossesse ou de persistance trophoblastique

Février 2011 : échographie endovaginale sans particularité.

Nouvelle biopsie : idem

Mars-avril 2011 : bilan radiologique complet – pelvien, thoracique et abdominal : aucune lésion suspecte, aucun signe de maladie trophoblastique

Juin 2011 : IRM ne montrant aucune pathologie de l'encéphale ni du tronc cérébral (pas de micro-adenome hypophysaire)

Cas n° 1

Tableau 1. Evolution des concentrations d'hCG et méthodes utilisées – cas 1.

Date	hCG (UI/L)	Technique
08/2005	8	NC ¹ (laboratoire extérieur A)
01/01/2010	7	NC (laboratoire extérieur B)
08/01/2010	7	NC (laboratoire extérieur B)
21/01/2010	15	NC (laboratoire extérieur C)
03/09/2010	8	NC (laboratoire extérieur B)
25/10/2010	7	Roche Elecsys HCG+ β ²
22/02/2011	6,9	Roche Elecsys HCG+ β
	8	Siemens Centaur HCG totale ³
	10,5	Beckman Access β HCG totale ⁴
27/06/2011	10	Roche Elecsys HCG+ β
24/01/2012	8	Roche Elecsys HCG+ β
01/06/2012	9,4	Roche Elecsys HCG+ β
	18	Siemens Immulite 2000 HCG ⁵
11/09/2012	11	Roche Elecsys HCG+ β

Cas n° 1

Laboratoire :

Eventualité d'un faux positif écartée (échantillon 22/02/11) :

La détection de l'hCG est confirmée par **plusieurs kits commerciaux** utilisant des couples **d'anticorps de différentes origines animales**

L'analyse de **dilutions en série** donne des **résultats linéaires** concordants :
6,9 UI/L, 3 UI/L (1/2) et 1,5 UI/L (1/4)

=> Absence d'interférence par des anticorps hétérophiles

Cas n° 1

Fonction rénale : normale

Résultats normaux pour le dosage des **autres gonadotrophines** hypophysaires (LH, FSH), de la prolactine, des hormones thyroïdiennes et de la SHBG

⇒ **Diagnostic :**

Maladie trophoblastique quiescente (MTQ)

=> Suivi clinique et biologique régulier

Cas n° 2

Patiente de 29 ans

Marocaine, réside en Belgique depuis quelques mois

Insuffisance rénale chronique depuis 10 ans

⇒ Épuration extrarénale

Patiente aménorrhéique

Hyperparathyroïdie secondaire

β -thalassémie mineure

Hépatite C avec cryoglobuline

Cas n° 2

Septembre 2010 :

Se présente aux urgences

hCG = 26 UI/L

Avis demandé par les néphrologues

⇒ Dix dosages seront réalisés sur une période de deux ans avec le test Roche Elecsys HCG+ β

⇒ Positivité vérifiée avec le kit Siemens Immulite

⇒ L'ensemble des résultats obtenus est faiblement positif et non évolutif

Les investigations gynécologiques et par imagerie médicale sont négatives

Cas n° 2

Tableau 2. Evolution des concentrations d'hCG et méthodes utilisées – cas 2.

Date	hCG (UI/L)	Technique
23/09/2010	26	Roche Elecsys HCG+ β
24/09/2010	22	
28/09/2010	24	
30/09/2010	22	
05/10/2010	35	
12/10/2010	22	
26/10/2010	21	
26/04/2012	11	
01/06/2012	6	
01/06/2012	12	Siemens Immulite 2000 HCG
12/10/2012	7	Roche Elecsys HCG+ β

Cas n° 2

Diagnostic retenu =

Elévation de l'hCG (hypophysaire) consécutive à l'IRCT de la patiente

Discussion

Persistance de faibles taux d'hCG

Lorsque éventualité d'une grossesse et d'une néoplasie non gestationnelle est écartée, les hypothèses suivantes doivent être soulevées :

1. Résultat faussement positif
2. Production pituitaire augmentée
3. Anomalie du métabolisme de l'hCG
4. Maladie trophoblastique quiescente (MTQ)
- 5 Tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP)
- 6 ...

Discussion

1. Résultat faussement positif

Anticorps du patient interférant avec les anticorps d'origine animale du test hCG

Ç Anticorps hétérophiles, anticorps anti-animaux (HAMAs), facteur rhumatoïde...

Une des 1ères causes de faiblesse de positivité de l'hCG

Les kits contiennent des agents bloquants mais l'efficacité n'est pas absolue

Cole et al. *J Reprod Immunol* 2012 ; 93 : 52-57 (USA hCG Reference Service) :

Ç « hCG » = 5,6 à 1010 UI/L (médiane = 38 UI/L)

Ç 108 patientes

Discussion

1. Résultat faussement positif

Solutions :

- Tester l'échantillon avec des méthodes utilisant des anticorps de différentes origines animales
- Analyse de dilutions en série pour évaluer la linéarité
- Agents bloquants : ajout immunoglobulines animales (même espèce que Ac de révélation si 2 espèces différentes?), tubes HBT (heterophilic binding tube) ...
- Vérifier la présence d'hCG dans l'urine : pas toujours fiable (si concentrations sériques faibles, < 50 UI/L p ex)
(! Fragment β core peu ou pas détecté par la plupart des tests)

Discussion

2. Production pituitaire augmentée

- Ç Ménopause
- Ç Insuffisance ovarienne primaire
- Ç Oophorectomie
- Ç Hommes : hypogonadisme
- Ç Dysfonctionnement gonadique post chimio

Diminution du rétrocontrôle
négatif des cellules
gonadotropes par les
stéroïdes sexuels

Discussion

- ❖ Les valeurs normales de l'hCG dépendent donc du statut hormonal des patientes.

Snyder et al. proposent (Roche Elecsys et Siemens Centaur) :

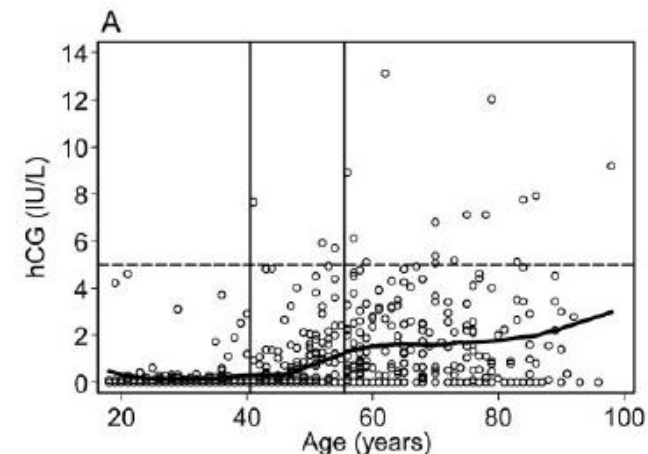
- 5 UI/L chez les patientes en âge de procréer, 18-40 ans (n=240 ; <2 - 4,6 UI/L)
- 8 UI/L lors de la périménopause, 41-55 ans (n=240 ; <2 - 7,7 UI/L) + FSH > 20...
- 14 UI/L après la ménopause, > 55 ans (n=240 ; <2 - 13,1 UI/L)

Snyder JA et al. *Clin Chem* 2005 ; 51 : 1830-5.

- ❖ Cole et al. *J Reprod Immunol* 2012 ; 93 : 52-57

Taux jusqu'à 39 UI/L (oophorectomie bilatérale)

- ❖ L'origine pituitaire peut être confirmée par l'utilisation d'un traitement hormonal de substitution ou un contraceptif



Discussion

3. Anomalie du métabolisme / de l'élimination de l'hCG

Ç Dégradation/élimination de l'hCG par le foie et le rein

Ç Altération fonction rénale :

modification de la clairance de l'hormone et de ses sous-unités

=> élévation de leurs concentrations sériques

Fahy BG et al. *J Clin Anesth* 2008 ; 20 : 609-13

Spencer K et al. *Prenat Diagn* 2009 ; 29 : 1045-9.

Ç Production accrue de gonadotrophines (régulation perturbée) ?

Schwarz A et al. *Nephron* 1985 ; 39 : 341-3

Hubinont CJ et al. *Am J Nephrol* 1988 ; 8 : 57-61

Discussion

3. Anomalie du métabolisme de l'hCG

Lévesque-Rouleau M et al. *Ann Biol Clin Qué* 2005 ; 42 : 15-9

- Ç 170 patients hémodialysés

- Ç Prévalence de l'obtention de résultats faiblement + (>5UI/L, Siemens Centaur) :

 - Ç 16,7% (n = 15 sur 90) chez les femmes

 - Ç 1,2% (n = 1 sur 80) chez les hommes

- Ç Concentrations = de 5,5 à 16,5 UI/L (Centaur) // de 11 à 23,8 UI/L sur 10 ech, Elecsys hCG+β

Fahy BG et al . *J Clin Anesth* 2008 ; 20 : 609-13

- Ç Patiente de 19 ans

- Ç Concentrations entre 33 et 47 UI/L sur une période 3 mois

Schwarz A et al. *Nephron* 1985 ; 39 : 341-3.

- Ç 19 femmes et 4 hommes

- Ç Taux max : 116 UI/L (RIA)

Discussion

4. Maladie trophoblastique quiescente (MTQ)

- Ç Entité rare, d'identification récente
- Ç Par définition, persistance de l'hCG durant des mois ou années
- Ç Dans les suites d'un avortement, d'une môle, d'une grossesse ectopique... : après traitement, régression puis persistance de l'hCG
- Ç Examen clinique et imagerie ne peuvent mettre en évidence une tumeur
- Ç Les patientes **ne répondent pas au traitement** par chimiothérapie ou chirurgie

Discussion

4. Maladie trophoblastique quiescente (MTQ)

Ç Cole *et al.* rapportent des concentrations de 1 à 207 UI/L chez 137 patientes (médiane= 14 UI/L)

Cole et al. *J Reprod Immunol* 2012 ; 93 : 52-57

Ç Evolution en général favorable vers négativation spontanée hCG

Mais **complications possibles** vers néoplasie trophoblastique (10-25% des cas décrits par Cole et al.), 5 mois à 10 ans après la découverte initiale...

⇒ nécessité d'un suivi clinique et biologique au long terme,
au minimum jusqu'à la négativation confirmée de l'hCG

Discussion

4. Maladie trophoblastique quiescente (MTQ)

- Ç MTQ caractérisée par absence de cellules cytotrophoblastiques invasives (formation villosités choriales + processus cancéreux)
- Ç Absence d'hCG hyperglycosylée (= promoteur de l'implantation placentaire en début de grossesse et de l'invasion trophoblastique dans le choriocarcinome)
- Ç Selon Cole, le dosage de l'hCG hyperglycosylée (hCG-H) serait utile dans la différenciation d'une MTQ et la détection précoce d'une évolution vers une pathologie invasive

Discussion

5 Tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP)

- Ç Associées à des concentrations faibles d'hCG (< 250 UI/L généralement), n'augmentant pas rapidement au cours du temps
- Ç Masse infiltrant le myomètre; en général peu agressif mais variable... (cellules évoquant du trophoblaste intermédiaire extravilleux)
- Ç Diagnostic souvent posé à distance (3 ans en moyenne) d'une grossesse normale, d'une môle ou d'un avortement (analyse histologique d'un prélèvement utérin)

=> confusion possible entre MTQ et TTSP + autres tumeurs produisant peu d'hCG (tumeurs germinales, cancers non trophoblastiques)

Cole LA et al. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 457-64.

Papadopoulos AJ et al. *J Reprod Med* 2002 ; 47 : 460-4

Discussion

5 Tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP)

⇒ Sous-unité β libre sérique + fragment β core urinaire



principal variant de l'hCG (30-100% de l'hCG totale)

dans les TTSP et certaines tumeurs **non** trophoblastiques

Cole LA et al. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 457-64

Rinne K et al. *Gynecol Oncol* 1999 ; 74 : 302-3

➔ Attention à la sensibilité du test... (concentrations ↓ vs dépistage trisomie)

Dans certains cas de séminomes, augmentation de la sous-unité β de l'ordre de 2 à 15 pmol/L = max 5 UI/L hCG ! (Lempiainen A et al. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 1840-3)

Discussion

6 Autres causes

L.A. Cole / *Journal of Reproductive Immunology* 93 (2012) 52–57

53

Table 1

Data from the USA hCG Reference Service, summarizing 424 cases of positive hCG, with no history of gestational trophoblastic disease or cancer, and pregnancy excluded. History date is August 1, 2011. PSTT is placental site trophoblastic tumor.

USA hCG Reference Service Diagnosis from multiple testing	Number of cases	Total hCG median (range), mIU/ml
1. Quiescent gestational trophoblastic disease	137	13.8 (1–207)
A. History of ectopic pregnancy	10	43 (6–82)
B. History of spontaneous abortion	127	13.4 (1–207)
2. False positive serum hCG	108	38 (5.6–1010)
3. Pituitary sulfated hCG	96	7.7 (1–39)
A. Pre-menopause	38	7.2 (1.8–29)
B. Post menopause	49	8.0 (2.5–33)
C. Bilateral oophorectomy	9	6.3 (2.3–39)
4. Non-trophoblastic neoplasm or PSTT	65	39 (<1–564)
A. Then screened by MRI/CT, cancer found	25	31 (<1–249)
B. Then screened by MRI/CT, PSTT	29	94 (1–564)
C. Then screened by MRI/CT, no cancer/PSTT	11	29 (<1–216)
C1. Of the 10 no cancer/PSTT cases, cases shown to be Familial hCG Syndrome	10	21 (<1–216)
C2. Of the 10 no cancer/PSTT cases, cases still without diagnosis	1	
5. Gestational trophoblastic neoplasm	10	740 (27–11,700)
6. Sportsmen, positive in doping test	4	42 (15–230)
7. Munchausen's syndrome	3	44,150 (7900–80,400)
8. Women using hCG as a diet aid	2	227 (106–333)

Familial hCG syndrome :

Ç profil similaire chez 10 patients index + 14 parents au 1^{er} degré (24/32)

Ç hCG β + hCG/hCG β sans peptide C-terminal ++ (pas d'autres variants) : formes biol. inactives

Ç Anomalie génétique? Tissu producteur??

Conclusion

- Ç Compréhension des causes d'élévation de l'hCG
- Ç Dialogue clinico-biologique => éviter mauvaises interprétations
- Ç Démontrer la présence d'une tumeur avant d'entamer une thérapie agressive (même si ATCD de MTG)
- Ç Connaissance des limitations des tests de laboratoire
=> interférences + variabilité interméthodes :
 - Ç Spécificité des Ac. variable, certains variants parfois mal détectés (rarement mentionné correctement dans les inserts)
 - Ç Composition et pureté variable des calibrateurs des kits, eux-mêmes calibrés contre des IS qui ne sont pas purs

Ç Spécificité des tests

J. Whittington et al. / Clinica Chimica Acta 411 (2010) 81–85

Table 3

Mean percent recovery for the IRRs by hCG assay.

hCG assay	Variant specificity per manufacturers' package insert	Mean percent recovery (95% CI)				
		hCG ^a (99/688)	hCGn ^b (99/642)	hCGβ ^b (99/650)	hCGβn ^b (99/692)	hCGβcf ^b (99/708)
Immulite 2000 hCG	hCG, hCGβ	108.3 (93.2–123.4)	102.5 (89.5–115.5)	111.9 (97.9–125.9)	105.3 (65.4–145.2)	68.3 (47.2–89.4)
Elecsys 2010 hCG+β	hCG, hCGn, hCGβ, hCGβn, hCGβcf	91.8 (85.1–98.5)	95.8 (90.1–101.5)	107.7 (99.0–116.4)	92.5 (75.4–109.6)	38.6 (28.9–48.3)
Dxl Total βhCG	hCG, hCGβ	73.6 (69.6–77.6)	109.1 (101.7–116.5)	219.6 (191.8–247.4)	166.4 (137.2–195.6)	0.2 (0–0.7)
ADVIA Centaur Total hCG	hCG, hCGβ	90.9 (83.6–98.3)	89.6 (78.2–101.0)	85.3 (78.7–91.9)	68.3 (49.1–87.4)	0.0 (0–0)
Architect Total β-hCG	hCG, hCGβ	81.2 (70.6–91.9)	90.5 (83.5–97.5)	96.8 (82.1–111.5)	76.7 (64.5–88.9)	0.0 (0–0)
Vitros ECI Total β-hCG II	hCG, hCGβ	115.6 (105.0–126.1)	85.7 (77.9–93.5)	38.9 (25.0–52.8)	30.3 (22.2–38.4)	0.0 (0–0)
AIA-1800 ST Total β-hCG	hCG, hCGβ	117.7 (88.5–146.9)	90.6 (69.9–111.3)	66.3 (49.3–83.3)	59.0 (46.1–71.9)	0.0 (0–0)
Dimension Rxl hCG	hCG	107.6 (97.4–117.8)	93.0 (77.1–108.9)	0.3 (0.1–0.5)	0.4 (0.2–0.6)	0.0 (0–0)
All-assay mean		98.3 (92.4–104.2)	94.6 (90.9–98.3)	103.8 ^c (86.3–121.3)	85.5 ^c (71.6–99.4)	53.4 ^c (47.0–59.8)
All-assay CV (%)		18.8	12.1	52.8 ^c	51.0 ^c	37.5 ^c

^a Recovery relative to expected activity ratio of 482 IU/nmol.

^b Recovery relative to assay-specific activity ratio of IRR 99/688 (see Table 2).

^c Excludes non-detected variants.

Reconnaissance de 5 formes d'hCG en testant les stds de réf. de l'OMS (1st IRR) / ~~hCG-H~~

Tous les kits ont détecté l'hCG intacte et clivée correctement, mais avec **CV de 19%** pour hCG

7/8 kits ont détecté la sous-unité β mais variabilité ++ (équimolaire pour 4/8 kits)

2/8 kits ont détecté le fragment βcore (sous-estimation)

Utilisation de standards purs des différents variants ($\neq$ OMS)

Testés dans plusieurs laboratoires avec 12 kits différents « hCG totale » + RIA

Table 3

Detection of serum hCG-related molecules by different automated total hCG tests. β CTP is β -subunit C-terminal peptide, RIA is radioimmunoassay. Percentage values are the result in nmol/l expressed as a percentage of the actual concentration of the standard (Table 2). A poor detection, $<75\%$ or $>125\%$ of standard concentration is shown by bold underlined numbers. Under recommended use, 3 refers to poor test, poor recognition of hCG β -related molecules, 2 to limited use test, limited recognition of hCG β -related molecules, and 1 to good test, good recognition of hCG-related molecules.

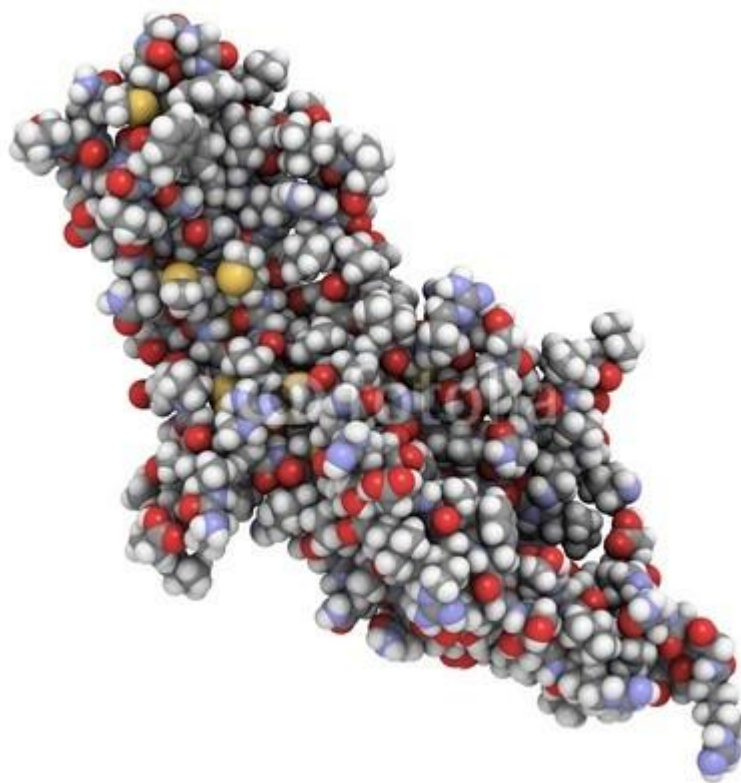
	Architect	AxSYM	Access 2	Dxl 800	Vitros ECIQ	Elecsys hCG + β	ACS180	Centaur	Dimension	Immulite 2000	Stratus	A1A	Manual hCG β RIA
<i>Serum standards</i>													
hCG	96%	103%	103%	100%	112%	109%	105%	104%	96%	96%	92%	95%	99%
Hyperglycosylated hCG	86%	85%	120%	98%	68%	78%	102%	81%	67%	105%	66%	nd	92%
Nicked hCG	70%	99%	84%	71%	80%	69%	85%	66%	65%	115%	8%	nd	98%
Nicked hCG missing CTP	0%	0%	0%	0%	0%	12%	0%	0%	10%	109%	28%	16%	95%
Nicked hyperglycosylated hCG	40%	46%	46%	51%	80%	100%	70%	40%	80%	103%	88%	70%	70%
Asialo hCG	35%	69%	48%	46%	85%	46%	81%	39%	65%	114%	73%	59%	126%
hCG β	87%	94%	142%	136%	47%	102%	126%	47%	47%	111%	73%	66%	86%
Nicked hCG β	33%	51%	56%	63%	19%	53%	72%	19%	41%	107%	70%	60%	80%
β -core fragment	1%	1%	1%	1%	1%	16%	0%	1%	1%	35%	1%	1%	76%
Bold underline poor detection	6 of 9	5 of 9	6 of 9	7 of 9	5 of 9	5 of 9	5 of 9	7 of 9	7 of 9	1 of 9	7 of 9	6 of 7	2 of 9
Score, number of poor detections	2	2	2	3	2	2	2	3	3	1	3	3	1
LH cross-reactivity	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.32%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.04%	0.53%	0.01%	0.36%
<i>Urine standards</i>													
Urine hCG	103%	118%	69%	85%	58%	100%	106%	108%	91%	107%	88%	103%	101%
Urine hCG β	84%	80%	119%	111%	11%	86%	nd	44%	35%	120%	70%	63%	nd
<i>Application (based on detection)</i>													
Pregnancy (6 weeks—term)													
Early (3/4/5 weeks) pregnancy													
Abnormal pregnancy													
Down syndrome screening													
Non trophoblastic cancer													

Certains tests ne sont pas adaptés au domaine de l'oncologie...

Mauvaise détection de la β libre et d'autres formes clivées...

Fragment β core détecté correctement par technique RIA uniquement

Merci pour votre attention



Differences in Recognition of the 1st WHO International Reference Reagents for hCG-Related Isoforms by Diagnostic Immunoassays for Human Chorionic Gonadotropin

Catharine M. Sturgeon,^{1*} Peter Berger,² Jean-Michel Bidart,³ Steven Birken,⁴ Chris Burns,⁵ Robert J. Norman,⁶ and Ulf-Håkan Stenman,⁷ on behalf of the IFCC Working Group on hCG

Clinica Chimica Acta 439 (2015) 61–67

Performance characteristics of the Beckman Coulter total β hCG (5th IS) assay

Dina N. Greene^{a,*}, Matthew S. Petrie^a, Amy L. Pyle^b, Sandy M. Kamer^a, David G. Grenache^{c,d}

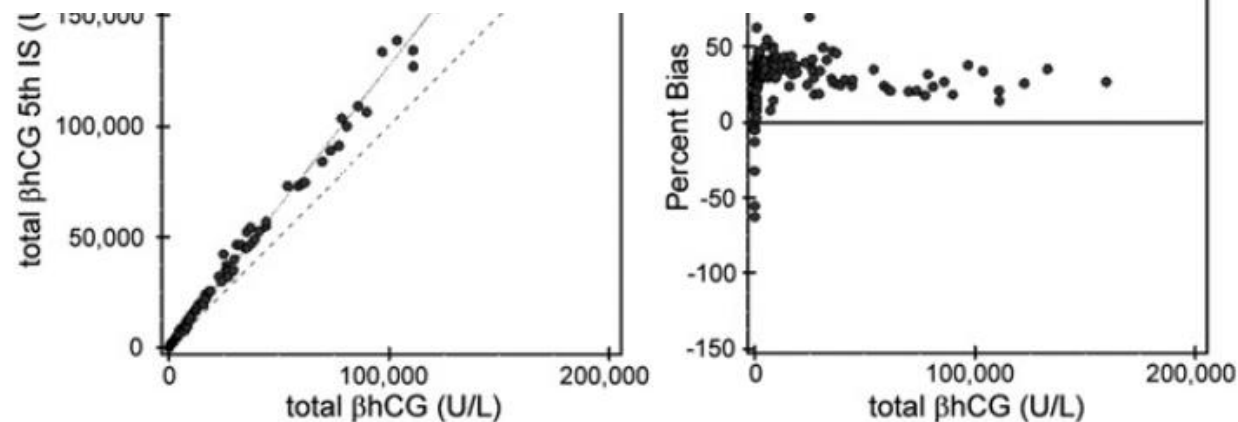
^a Kaiser Permanente, TPMG Northern California Regional Laboratory, Berkeley, CA, United States

^b Nationwide Children's Hospital, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Columbus, OH, United States

^c University of Utah School of Medicine, Department of Pathology, Salt Lake City, UT, United States

^d ARUP Laboratories, Salt Lake City, UT, United States

Performance characteristics of the Beckman Coulter total β hCG (5th IS) assay



630

G.E. Palomaki, G. Lambert-Messerlian / Clinical Biochemistry 47 (2014) 629–631

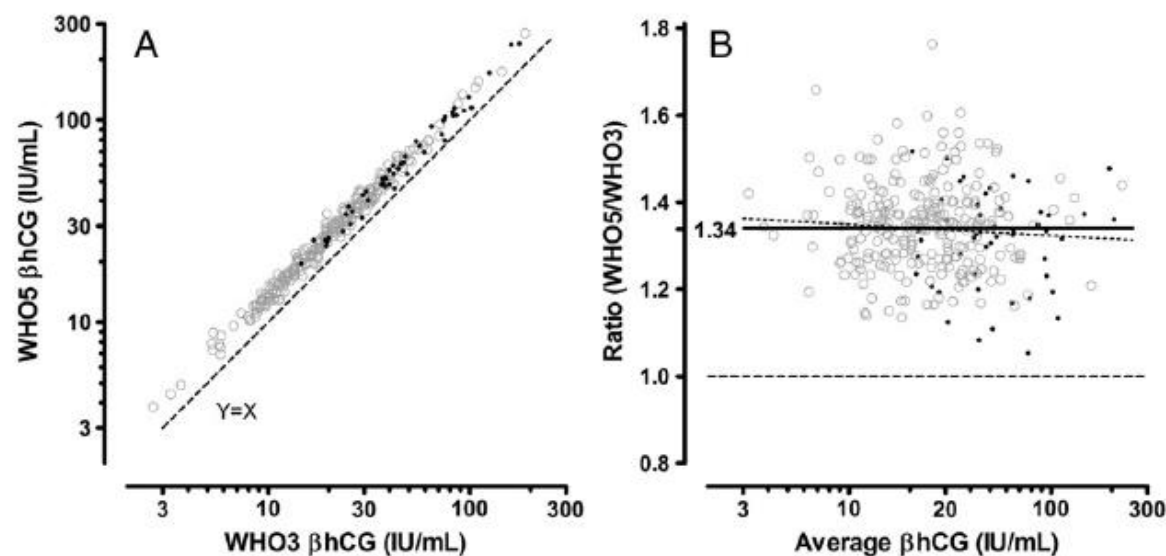


Fig. 1. Scatterplot of hCG values in fresh maternal serum samples using WHO3 and WHO5 standardized assays. A (left) shows a scatterplot of the paired hCG values in stored samples (255 controls as open circles, 51 cases as filled circles). B (right) shows the Bland Altman plot with a consistent ratio of 1.34 across the range of values measured. The line of equality (ratio = 1) is shown by the horizontal dashed line. The thin dashed line is the regression line, but that slope is not statistically significant.

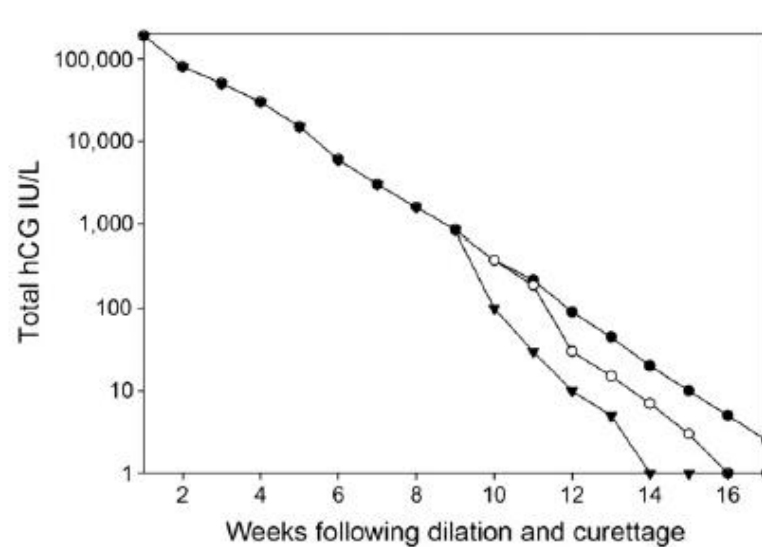


Fig. 1. Example of limitation of assay poorly detecting nicked hCG and nicked hCG missing the β -C-terminal peptide, following weekly the dilation and curettage of a complete hydatidiform mole. Black circles are the Siemens Immulite 1000 total hCG assay. Open circles are the AxSym total hCG assay (does not appropriately detect nicked hCG missing the C-terminal peptide). Black triangles are the B109 hCG assay (does not appropriately detect nicked hCG).

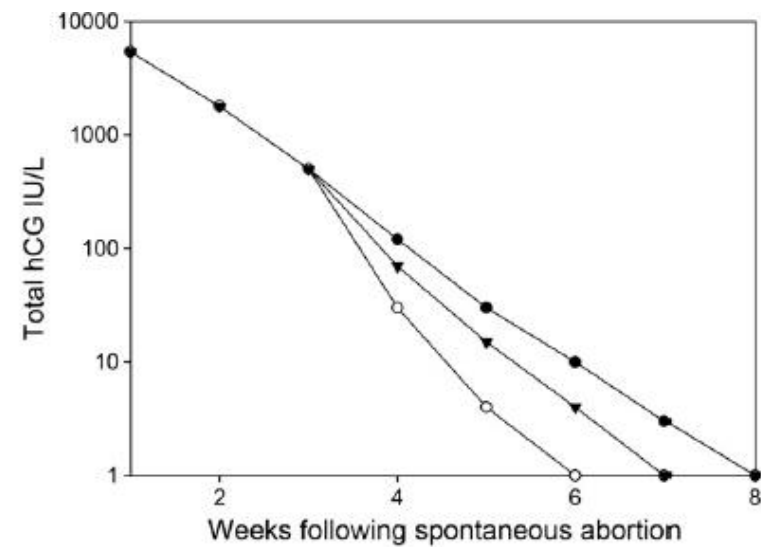


Fig. 2. Example of limitation of assay poorly detecting nicked hCG and nicked hCG missing the β -C-terminal peptide, following weekly the spontaneous abortion of pregnancy in the first trimester. Black circles are the Siemens Immulite 1000 assay. Open circles are the AxSym total hCG assay (does not appropriately detect nicked hCG missing the C-terminal peptide). Black triangles are the B109 hCG assay (does not appropriately detect nicked hCG).

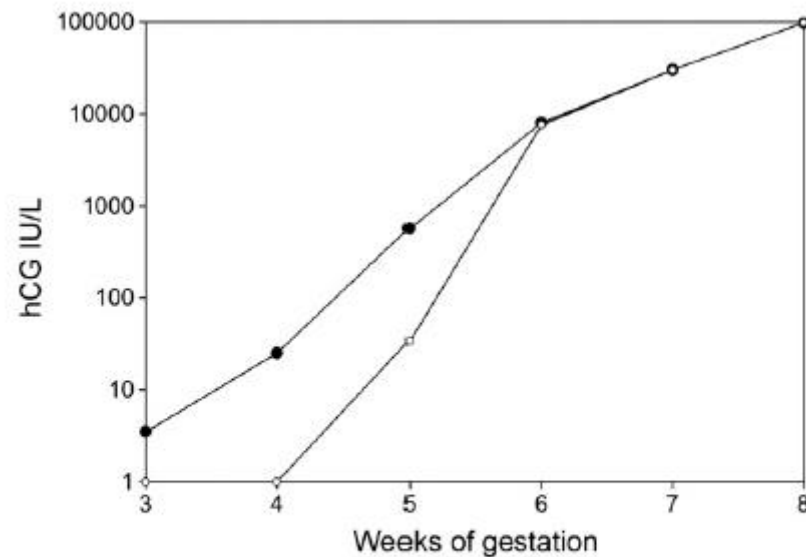


Fig. 3. Example of limitation of assay poorly detecting hyperglycosylated hCG, following weekly the advancement of a normal term pregnancy. Black circles are the Immulite 1000 assay. Open circles are the Serono MAIAclone assay (does not appropriately detect hyperglycosylated hCG).

Table 1Multiple hCG-related molecules, occurrence and biological function [2,6,9–13]. β CTP is β -subunit C-terminal peptide.

Molecule	Relationship to total hCG	Detection in serum and urine
hCG	Independent molecule with separate biological functions. It promotes progesterone production, uterine angiogenesis during pregnancy, uterine quiescence, umbilical cord growth, fetal growth, and uterine growth during pregnancy [1].	1. Produced during the length of pregnancy
Hyperglycosylated hCG	Independent molecules, separate biological functions. It promotes invasion as in implantation and growth of cytotrophoblast cells [6].	1. Principal hCG molecule in early pregnancy 2. Elevated in trisomy pregnancies 3. Principal molecule produced in choriocarcinoma, gestational trophoblastic neoplasm, and persistent hydatidiform mole. 4. Critical in Down syndrome screening
Nicked hCG	hCG cleaved by macrophage or leukocyte enzymes such as elastase, cleavage at β 47–48. Biologically inactive degradation product of hCG.	1. Present in pregnancy serum and urine. 2. Significant component of hCG following evacuation of an ectopic pregnancy or spontaneous abortion, or parturition.
Nicked hyperglycosylated hCG	Hyperglycosylated hCG is rapidly nicked by macrophages or leukocyte enzymes such as elastase, cleavage at β 47–48 [10].	1. Principal molecule produced in choriocarcinoma, gestational trophoblastic neoplasm, and persistent hydatidiform mole.
Nicked hCG missing β CTP	Further cleavage of nicked hCG by macrophage or leukocyte enzymes such as elastase. C-terminal peptide is cleaved from β -subunit at 92–93. Biologically inactive degradation product of hCG [10].	1. Commonly detected in serum and urine of patients with hydatidiform mole or choriocarcinoma. 2. Detected in serum and urine following evacuation of an ectopic pregnancy or spontaneous abortion, or parturition. 3. Produced in Familial hCG syndrome.
Asialo hCG	Recombinant hCG standard incubated with Neuraminidase to remove sialic acid.	1. hCG with variable sialic acid content produced in pregnancy and gestational trophoblastic disease. Standard hCG has full complement of sialic acid, this has none representing other extreme of normality.
hCG β	Dissociation product of hCG and independent molecule with separate biological functions produced by cancer cells. It promotes growth and invasion of cancer cells producing this molecule [8] [13].	1. Dissociation product is critical in early pregnancy and in Down syndrome screening. 2. hCG β or hyperglycosylated hCG β produced by most advanced malignancies, detected as β -core fragment in urine. 3. Detected in Familial hCG syndrome.
Nicked hCG β	hCG β cleavage enzymes such as elastase, cleavage at β 47–48. Rapid cleavage occurs in blood. Degradation product of hCG β [8,10,13].	1. Nicked hCG β or nicked hyperglycosylated hCG β present in serum and urine of most cases with advanced malignancies.
β -core fragment	A urine terminal degradation product of nicked hCG missing C-terminal peptide. β -core fragment comprises hCG β residues 6–40 disulfide linked to residues 55–92 [10].	1. β -core fragment detected in urine of most cases with advanced malignancies. 2. Detected in urine following evacuation of an ectopic pregnancy or spontaneous abortion, or following parturition.

Table 1

Properties of 5 independent variants of hCG. Amino acid content, molecular weight and sugar contents determined from published structures as determined by Elliott et al. for hCG and hyperglycosylated hCG [1], Birken et al. for sulfated pituitary hCG [2] and Valmu et al. for hyperglycosylated hCG β [3]. The molecular weight of common hCG dimer amino acid backbone is that as determined by Morgan et al. [4]. Molecular weight of N- and O-linked sugar side chains is added to these values. Isoelectric points are those published by Sutton et al. [5] and metabolic clearance rate are those established by Wehmann et al. [6]. Modes of action are sites of action are as published [7,13,15].

Parameter	hCG	Sulfated hCG	Hyperglycosylated hCG	hCG β	Hyperglycosylated hCG β
Source cell for synthesis	Syncytiotrophoblast	Gonadotrope	Cytotrophoblast	Advanced malignancy	Advanced malignancy
Mode of action	Endocrine	Endocrine	Autocrine	Autocrine	Autocrine
Total molecular weight	37,180	36,150	42,800	23,300	27,600
Site of action	LH/hCG receptor	LH/hCG receptor	TGF β antagonism	TGF β antagonism	TGF β antagonism
Amino acids α -subunit	92	92	92	-	-
Amino acids β -subunit	145	145	145	145	145
Peptide molecular weight	26,200	26,200	26,200	16,000	16,000
O-linked sugar units	4	4	4	4	4
N-linked sugar units	4	4	4	2	2
Molecular weight sugars	10,980	9950	16,600	7300	11,600
Percentage sugars	30%	28%	39%	31%	42%
Isoelectric point (pI), principal peak	3.5	Not known	3.2	Not known	3.5
Metabolic clearance rate	36 h	20 h	Not known	0.72 h	Not known