

## Comportements particuliers des marqueurs sériques d'évaluation du risque de trisomie 21

Annales de Biologie Clinique. Volume 56, Numéro 4, 439-44, Juillet - Août 1998, Revues générales

■ [Résumé](#) ■ [Summary](#)

**Auteur(s) :** S. Guibaud, C.Boisson, V. Chambon, A.Simplot, .

**Résumé :** Le dépistage sérique de la trisomie 21 est basé sur la détermination d'un risque statistique calculé à l'aide des résultats des marqueurs sériques. Un risque augmenté de trisomie 21 est associé à une augmentation de concentration de l'hCG et à un abaissement de concentration de l'AFP. En pratique, l'utilisation combinée de ces deux marqueurs conduit à observer d'autres possibilités d'interprétation. Les auteurs présentent ces différentes situations à la lumière des données de la littérature et de leur propre expérience. Il apparaît que si certaines de ces situations sont déjà bien documentées (défaut de fermeture du tube neural, trisomie 18...), d'autres mériteraient d'être approfondies. L'étude du comportement des marqueurs de risque de la trisomie 21 se heurte actuellement à de nombreuses difficultés : absence de consensus concernant leur définition analytique, difficultés d'interprétation, absence de dispositions réglementant leur utilisation.

**Mots-clés :** Alpha-foetoprotéine maternelle – Hormone gonadotrophine chorionique humaine maternelle – Dépistage sérique – Trisomie 21.

■ [Illustrations](#)

### ARTICLE

Si l'on considère les deux marqueurs d'évaluation de risque de la trisomie 21 que sont la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et l'alpha-foetoprotéine (AFP), on observe dans une population de femmes porteuses d'un fœtus trisomique 21 une concentration, exprimée en multiples de la médiane (*multiples of median*, MoM) voisine de 2 pour l'hCG, proche de 0,75 pour l'AFP. Ce profil est actuellement parfaitement connu et est à la base du calcul de risque de trisomie 21 réalisé à l'aide de logiciels conçus spécialement à cet effet.

L'expérience accumulée avec ces deux marqueurs permet aujourd'hui de s'intéresser à d'autres comportements de l'hCG et de l'AFP que celui pris en compte pour l'évaluation du risque de trisomie 21. Selon les résultats (normaux, diminués ou augmentés), ce sont 9 situations que l'on peut rencontrer, dont 7 (autres que profil normal et profil à risque de trisomie 21) sont hors du champ de la pratique actuellement autorisée, mais souffrent de l'absence de consensus sur l'intervalle de variations normales de l'hCG et de l'AFP et sur les seuils limites inférieurs et supérieurs, chez la femme enceinte aux différents âges gestationnels.

Ce sont ces situations particulières que nous nous proposons de présenter à la lumière des données de la littérature et de notre expérience personnelle. Celle-ci repose sur une pratique de dépistage de la trisomie 21, réalisée selon des dispositions réglementaires en vigueur en France, qui porte sur près de 18 000 cas de grossesses monofoétales ([tableau 1](#)) ayant donné lieu au dosage couplé de l'hCG et de l'AFP (système immunoanalyseur/réactifs/logiciel Chiron Diagnostics).

### Concentration d'AFP élevée, concentration d'hCG normale

La situation caractérisée par une élévation isolée de la concentration sérique d'AFP, la concentration d'hCG étant normale, est probablement celle la mieux documentée à l'heure actuelle. En effet, Brock [1], en 1973, rapportait l'élévation de l'AFP dans le sérum maternel dans un cas de grossesse avec anencéphalie. L'étude collaborative internationale publiée en 1977 [2], portant sur l'estimation du risque de défaut de fermeture du tube neural basée sur le dosage de l'AFP, a permis de préciser qu'une valeur supérieure à 2,5 MoM était observée dans 88 % des cas avec anencéphalie et 79 % des cas avec spina bifida. Depuis cette étude, le seuil de 2,5 MoM est communément retenu en pratique de dépistage de défaut de fermeture du tube neural. Cependant, une élévation de l'AFP peut être observée en dehors des défauts de fermeture du tube neural, ce qui explique qu'on dispose aujourd'hui d'une base de données très fournie pouvant être utilisée lorsqu'on se trouve confronté à un résultat supérieur au seuil.

Bien que ces données aient été établies avec l'AFP seulement, il convient, dans la pratique actuelle de dépistage de risque de la trisomie 21 combinant AFP et hCG, d'individualiser les cas où l'élévation de l'AFP est associée à une concentration d'hCG considérée comme normale. Certains logiciels de calcul de risque de trisomie 21 prennent en compte le risque de défaut de fermeture du tube neural, si la valeur d'AFP est supérieure à 2,5 MoM.

On peut envisager deux mécanismes possibles à l'origine de l'augmentation d'AFP : soit un passage de sang fœtal dans le sang maternel (la concentration d'AFP du sang fœtal étant beaucoup plus forte que celle du sang maternel), soit un transfert augmenté de l'AFP du liquide amniotique vers le sang maternel lorsque le compartiment amniotique présente une concentration anormalement élevée.

Le premier mécanisme rend compte des élévations survenant lors d'un certain nombre de complications d'une grossesse à risque : saignements vaginaux, mort fœtale *in utero*, hématome rétro-placentaire, oligoamnios, retard de croissance *in utero*... La positivité du test de Kleihauer fréquemment observée dans le sang des patientes affectées par ces complications témoigne de l'hémorragie fœto-placentaire.

Le deuxième mécanisme correspond, quant à lui, aux cas où une malformation fœtale est à l'origine de l'augmentation de l'AFP dans le liquide amniotique. Les malformations fœtales qui s'accompagnent d'une telle augmentation sont aujourd'hui parfaitement répertoriées. Il s'agit le plus souvent de défauts de fermeture du tube neural (anencéphalie ou spina bifida), moins souvent de défauts de la paroi abdominale (omphalocèle, laparoschisis), exceptionnellement d'anomalies rénales (néphrose congénitale, sclérose mésentérique diffuse...). Une diffusion de liquide pathologique (liquide d'hygroma, liquide de bulles épidermiques...) par voie transépithéliale peut enfin expliquer quelques cas d'élévation d'AFP du liquide amniotique, dans la mesure où le liquide anormal est plus riche en AFP que le liquide amniotique et si la collection liquidienne est importante.

Dans notre expérience, la fréquence du profil associant concentration élevée d'AFP (AFP > 2,5 MoM) et concentration normale d'hCG (0,5 à 2 MoM) est de 1,17 %. Sur 212 cas individualisés et suivis, 24 ont donné lieu à une amniocentèse. L'étude biochimique du liquide amniotique (dosage d'AFP et recherche électrophorétique de l'acétylcholinestérase), associée à l'examen échographique, a permis la mise en évidence de 6 cas de spina bifida et de 2 cas de laparoschisis. En outre, grâce au suivi de ces 24 cas, nous avons pu observer que l'élévation de l'AFP était associée à diverses anomalies : 1 cas d'agénésie rénale, 1 cas de nanisme, 1 cas de kyste des plexus choroïdes, 1 cas de dilatation pyélique, 1 cas de mort fœtale *in utero* survenue 5 semaines après le dosage des marqueurs, 1 cas d'hématome rétroplacentaire. C'est à propos de ce dernier cas que nous avons observé la plus forte élévation d'AFP, soit 19,7 MoM.

## Concentrations élevées d'AFP et d'hCG

La situation caractérisée par une élévation portant de façon concomitante sur l'AFP et l'hCG a attiré l'attention de Beekhuis [3] en 1992. Sur la base de valeurs supérieures à 2 MoM pour ces deux marqueurs, cet auteur rapportait que, sur 11 cas observés, un seul n'avait pas présenté de complications. Remarquant en outre que l'élévation de l'AFP ne s'était accompagnée d'aucun défaut de fermeture du tube neural et que aucun cas de trisomie 21 n'était observé malgré l'élévation de l'hCG, même dans les cas avec risque élevé (5 cas avec risque > 1/250), Beekhuis soulignait la valeur pronostique péjorative de ce comportement des marqueurs en suggérant comme cause possible une augmentation du volume placentaire par ischémie ou nécrose.

Les résultats de Beekhuis ont été par la suite confirmés par d'autres équipes utilisant ces mêmes marqueurs dans le cadre du dépistage de risque de la trisomie 21, successivement Walters [4], Schmidt [5], Whitehead [6] en 1993, Valerio [7] et Gross [8] en 1994 soulignaient la fréquence des issues défavorables associées au profil précisé par Beekhuis. Zimmermann [9] en 1995, Paulyson [10] et Grolli [11] en 1996 rapportaient l'existence d'une trisomie 16 confinée au placenta, dans plusieurs cas avec association à l'élévation des deux marqueurs d'un retard de croissance *in utero*, d'un oligoamnios et d'une mort fœtale *in utero*. Cependant, l'absence d'examen cytogénétique systématique des villosités chorionales dans la plupart des cas observés ne permet pas de connaître la fréquence de cette anomalie chromosomique strictement placentaire. Il semble donc que des anomalies placentaires puissent être responsables de ce profil, affectant parfois d'autres autosomes que le chromosome 16, tels les chromosomes 13 ou 22, ou puissent se traduire par des triploïdies [7].

Précisons cependant que l'élévation concomitante de l'AFP et de l'hCG ne doit pas conduire à écarter systématiquement une double atteinte du fœtus par trisomie 21 et défaut de fermeture du tube neural. Lacroix [12] en rapporte 2 cas. Enfin, Schmidt [5] signale les cas de 5 patientes sur 16 avec défaut de la paroi abdominale du fœtus.

Dans notre expérience, la fréquence du profil précisé par Beekhuis est de 1,42 % après élimination des grossesses multiples. Il faut souligner les valeurs très élevées susceptibles d'être observées, qui se sont situées dans notre étude à 49,2 MoM pour l'hCG, à 61,8 MoM pour l'AFP. Le suivi de 68 des 256 cas associant valeurs d'AFP et d'hCG > 2 MoM n'a montré aucun défaut de fermeture du tube neural, ni trisomie 21. Sur 13 cas avec un risque de trisomie 21 > 1/250, 2 correspondaient à une triploïdie. Si, dans les autres cas, l'évolution et l'issue de la grossesse se sont avérées en général normales, il faut néanmoins noter 13 cas de grossesses compliquées dont 7 avec mort fœtale *in utero*.

## Concentrations faibles d'AFP et d'hCG

La situation associant des valeurs inhabituellement basses d'AFP et d'hCG a également retenu l'attention des équipes pratiquant le dépistage de risque de la trisomie 21, sachant que le risque calculé de trisomie 21 est, dans cette situation, généralement très faible. L'intérêt porté à ce profil se focalise essentiellement sur son association possible à une trisomie 18 fœtale, dans les cas où celle-ci ne s'accompagne d'aucune malformation, type omphalocèle ou spina bifida, susceptible d'augmenter la concentration d'AFP. Le [tableau 2](#) rapporte les valeurs médianes d'AFP et d'hCG publiées dans la littérature [13-16]. On constate que les valeurs d'AFP se situent à moins de 0,80 MoM et celles d'hCG à moins de 0,40 MoM.

Dans notre expérience, les données de 12 cas de trisomie 18, ne présentant pas de malformations associées type défaut de fermeture du tube neural ou défaut de la paroi abdominale, confirment ces résultats tout en montrant une grande variabilité des valeurs d'AFP et d'hCG dont certaines sont supérieures à 1 MoM ([tableau 3](#)).

La définition d'un seuil d'alerte se pose donc. Benn [17] et Kellner [18] ont proposé les seuils à 0,75 MoM pour l'AFP et 0,55 MoM pour l'hCG. Certains logiciels de calcul de risque de trisomie 21, dans leur forme actuelle, attirent l'attention sur le caractère inhabituel de l'abaissement de ces deux facteurs ou estiment un risque spécifique de trisomie 18.

En considérant les cas avec des valeurs d'AFP < 0,50 MoM et d'hCG < 0,35 MoM, la fréquence de cette situation est de 0,12 %. Pour 17 cas sur 21 observés où l'issue de la grossesse est connue, 3 correspondent à une trisomie 18, un à une trisomie 13.

Le mécanisme à l'origine de l'abaissement constaté de façon générale en cas de trisomie 18 n'est actuellement pas expliqué.

## Concentration d'AFP élevée, concentration d'hCG diminuée

Cette situation a été beaucoup moins bien analysée que les précédentes, d'autant qu'elle est associée à un risque de trisomie 21 particulièrement faible.

En l'absence de consensus pour les seuils d'alarme, nous avons retenu pour l'AFP, 2,5 MoM (recommandations de l'étude collaborative internationale de 1977) et avons arbitrairement choisi 0,35 MoM comme seuil-limite inférieur de l'hCG. Avec ces critères, il nous a été donné d'observer ce comportement dans 0,05 % des grossesses. Cette faible fréquence explique

l'intérêt limité porté à ce profil qui, bien que rare, constitue néanmoins une situation particulière qu'il conviendrait d'approfondir pour en connaître la signification.

En effet, le caractère péjoratif de ce profil a été évoqué par Walters [19], à propos d'une observation qui associe ce profil à une mort fœtale récente. Dans notre expérience, pour 9 patientes présentant ce profil et dont l'issue de la grossesse est connue, 4 cas de mort fœtale *in utero* ont été observés 2 à 4 semaines après le prélèvement pour dosage des marqueurs (tableau 4).

### **Concentration d'AFP normale, concentration d'hCG diminuée**

La situation associant une valeur d'AFP normale à une valeur d'hCG diminuée n'a jusqu'ici pas suscité grand intérêt. Dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, elle s'accompagne en effet habituellement d'un risque faible de trisomie 21. Il faut néanmoins rapporter les observations de Kohn [20] et de Mason [21] signalant des concentrations très faibles d'hCG en cas de triploïdie. Mason précise qu'en retenant comme limite inférieure 0,1 MoM pour l'hCG, le risque de triploïdie serait de 1/50.

Nous avons individualisé ce profil (AFP entre 0,5 et 2,5 MoM, et hCG < 0,35 MoM) dans 1,94 % des grossesses. Son interprétation est en fait celle d'une concentration d'hCG anormalement faible. Dans la mesure où la synthèse de l'hCG se situe au niveau du syncytiotrophoblaste placentaire, toute diminution de concentration sérique d'hCG doit en priorité évoquer une insuffisance de synthèse. Diverses situations pathologiques ont été décrites, associées à une diminution d'hCG, notamment grossesses ectopiques et avortements spontanés, situations observées plutôt au cours du premier trimestre, donc avant la période de dépistage (début du deuxième trimestre).

Dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, on ne dispose pas des données cinétiques de l'hCG, ce qui gêne l'interprétation d'une valeur isolée, trouvée anormalement basse au deuxième trimestre. Les informations recueillies jusqu'ici sur l'issue de certaines des 349 grossesses, concernées par ce comportement, ne l'ont pas éclairé.

### **Concentration d'AFP diminuée, concentration d'hCG normale**

Le profil caractérisé par une diminution de l'AFP concomitante d'une concentration normale d'hCG, n'a pas, sous cette forme combinée, donné lieu à étude. En effet, mesurée isolément, la diminution de concentration de l'AFP a été décrite dans sa relation au risque de trisomie 21 [22].

La fréquence de cette situation, définie sur les bases d'une concentration d'AFP < 0,50 MoM et d'une concentration d'hCG comprise entre 0,5 et 2 MoM, est de 1,16 %. Sur 209 cas répertoriés, 71 présentaient un risque de trisomie 21 > 1/250 ; la réalisation du caryotype fœtal a permis le diagnostic de trisomie 21 dans 3 de ces 71 cas. Les valeurs d'hCG dans ces 3 cas se situaient à 1,38, 1,70, 1,73 MoM. Nous n'avons pas eu connaissance d'autres anomalies en dehors de la trisomie 21 pour ces 71 cas. Le mécanisme de l'abaissement de l'AFP, dans les cas de trisomie 21, reste discuté : diminution de synthèse hépatique fœtale ou diminution de transfert fœto-maternel ?

### **Concentration d'AFP normale, concentration d'hCG augmentée**

Le comportement des marqueurs peut enfin retenir l'attention en cas d'augmentation isolée de l'hCG, la concentration d'AFP étant normale.

La relation entre élévation de l'hCG et trisomie 21 [23, 24] est une des composantes principales ayant servi à la mise en place du dépistage de la trisomie 21, en associant ensuite AFP et autres marqueurs. En ce qui concerne les causes d'élévation isolée de l'hCG, il faut citer les tumeurs trophoblastiques susceptibles d'affecter n'importe quelle femme, et la possibilité d'une grossesse molaire toujours associée à une forte augmentation de l'hCG. Des concentrations élevées d'hCG ont été également rapportées en cas de risque de toxémie par Hsu [25] et Muller [26], et chez des patientes avec anticoagulant lupique [27], mais également à l'occasion de diverses anomalies chromosomiques type triploïdie [28] ou syndrome de Turner [29]. Plus rares sont les études prenant en compte la combinaison AFP et hCG. Il faut citer un cas de syndrome de Klippel-Trenaunay-Weber [30] et un cas de syndrome de Turner avec omphalocèle [31].

En utilisant les limites suivantes : concentration d'hCG > 2 MoM, concentration d'AFP comprise entre 0,5 et 2,5 MoM, la fréquence de ce profil a été dans notre expérience de 12,7 %, après élimination des grossesses multiples. En raison de leur nombre élevé, nous n'avons pu suivre les 2 297 cas répertoriés et nous sommes limités aux 900 cas appartenant à la population à risque accru (risque > 1/250), en précisant que pour 358 d'entre eux seulement nous connaissons à ce jour l'issue de la grossesse, soit 7 cas de trisomie 21 et 2 cas de néphropathie (l'un d'entre eux entrant dans le cadre d'un Hellp syndrome).

### **Commentaires**

La description de comportements particuliers des marqueurs sériques de risque de trisomie 21 (marqueurs limités ici à AFP et hCG) susceptibles d'être observés en pratique de dépistage, mérite discussion, en raison de leur fréquence, 18,56 % dans notre expérience personnelle.

Deux questions sont posées : est-il légitime d'individualiser les profils de marqueurs sériques en dehors de celui à risque de trisomie 21 ? Quels sont leurs intérêts dans le domaine d'un dépistage prénatal ?

La réponse à la première question est apportée par les textes réglementaires (arrêtés du 23 janvier 1997 et du 27 mai 1997) qui régissent l'utilisation des marqueurs sériques. Leur appellation même, la qualification des réactifs destinés à leur dosage, la formulation du résultat en risque probabiliste de trisomie 21 soulignent bien l'objectif essentiel de ces marqueurs. « Objectif essentiel » à l'évidence... mais comment réagir si, dans la pratique, il apparaît que certains comportements se présentent comme « signes d'appel » d'anomalies autres que la trisomie 21 et dès lors retiennent l'attention. Les biologistes autorisés n'ignorent pas le risque de défaut de fermeture du tube neural associé à une élévation de l'AFP, le risque de trisomie 18 possible en cas d'abaissement simultané de l'AFP et de l'hCG. Chacun a l'expérience d'une ou plusieurs observations de spina bifida ou de trisomie 18 dépistées indirectement suite à la réalisation des marqueurs sériques.

L'intérêt de certains profils apparaît aujourd'hui réel dans le cadre du dépistage prénatal, en dehors de la trisomie 21. Il faut néanmoins remarquer que, pour parvenir à un diagnostic précis, des examens complémentaires sont nécessaires, dont le coût sur le plan économique et le caractère invasif doivent être pris en compte. Confronté à un profil particulier, hors risque

de trisomie 21, le médecin prescripteur responsable de la transmission du résultat de risque à la patiente, ne dispose en effet d'aucune modalité pour gérer ce problème. À l'heure actuelle, on ne peut que constater l'intérêt que ces profils atypiques commencent à susciter. Leur prise en compte par quelques logiciels en témoigne. De leur définition analytique va dépendre la fréquence des profils envisagés.

Dans le cas de l'estimation du risque de trisomie 21, divers facteurs susceptibles d'affecter la concentration sérique de marqueurs sont ou peuvent être pris en compte, facteurs liés à la patiente elle-même (poids, ethnie, parité...), au fœtus (sexe, poids...), à l'environnement (tabagisme...). De tels facteurs devraient donc affecter les seuils décisionnels des autres profils, de même que l'informativité d'autres marqueurs ( $\beta$ hCG libre, œstriol...). On peut espérer que le fruit d'une expérience cumulative, par exemple au sein de l'Association des biochimistes agréés pour le dépistage sérique maternel de la trisomie 21, sera utile pour progresser dans ce domaine, ce qui nécessite non seulement une approche biologique, mais aussi réglementaire et éthique, à réaliser dans l'intérêt même des patientes soumises au dépistage.

Article reçu le 9 février 1998, accepté le 9 avril 1998.

## REFERENCES

1. Brock DJH, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1973 ; 2 : 923-4.
2. Report of UK. Collaborative study on Alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1977 ; 1 : 1323-32.
3. Beekhuis JR, Lith JMM, De Wolf BTHM, Mantingh A. Increased maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in compromised pregnancies other than for neural tube defects or Down syndrome. *Prenat Diagn* 1992 ; 12 : 643-7.
4. Walters CP. Poor pregnancy outcome associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein in combination with increased risk for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 221-2.
5. Schmidt D, Rose E, Greenberg F. An association between fetal abdominal wall defects and elevated levels of human chorionic gonadotropin in mid-trimester. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 9-12.
6. Whitehead N, Mac Mahon W, Fernhoff PM. Elevated maternal serum human chorionic gonadotropin increases the chance of adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 1359-60.
7. Valerio D. Maternal serum screening and triploidy. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 413-4.
8. Gross SJ, Phillips OP, Shulman LP, *et al.* Adverse perinatal outcome in patients screen-positive for neural tube defects and fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 609-13.
9. Zimmermann R, Streicher A, Huch R, Huch A. Elevated alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin as a marker for placental trisomy 16 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1995 ; 15 : 1121-4.
10. Paulyson KJ, Sherer DM, Christian SL, *et al.* Prenatal diagnosis of an infant with mosaic trisomy of paternal origin. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 1021-6.
11. Grolli C, Tarantini M, Bellotti D, *et al.* Maternal serum screening and trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 685-9.
12. Lacroix I, Hamida F, Bazin A, Szpiro-Tapia S. Abnormal biological profiles detected using the triple test. Congress on « Recent advances in prenatal diagnosis for aneuploidy ». May 1-3, 1996, Amsterdam.
13. Staples AJ, Robertson EF, Ranieri E, Ryall RG, Haan EA. A maternal serum screening for trisomy 18 : an extension for maternal serum screening for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1991 ; 49 : 1025-33.
14. Blitzer M, Carmi R, Blakemore K, Andrews J, Romem I, Schwartz S. Low maternal serum human chorionic gonadotropin (MS-hCG) in second trimester trisomy 18 pregnancies. 8<sup>th</sup> International congress human genetics, Sept 13-18, 1991, Washington.
15. Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Zer T, Cuckle H. Expanding multiple markers screening for Down's syndrome to including Edward's syndrome. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 843-50.
16. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, *et al.* Risk based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995 ; 15 : 713-23.
17. Benn PA, Horne D, Briganti S, Grennstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 : 496-501.
18. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, *et al.* The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 831-6.
19. Walters CP, McKinnon W. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein, very low unconjugated oestriol and very low chorionic gonadotropin associated with recent fetal death. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 423-6.
20. Kohn G, Zamir R, Zer T, Amiel A, Fejgin M. Significance of very low maternal serum human chorionic gonadotropin in prenatal diagnosis of triploidy. *Prenat Diagn* 1991 ; 11 : 277-8.
21. Mason G, Linton G, Cuckle H, Holding S. Low maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol in a triploidy pregnancy. *Prenat Diagn* 1992 ; 12 : 545-7.
22. Merkatz JR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal

chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 148 : 886-94.

**22.** Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987 ; 7 : 623-30.

**24.** Muller F, Boue A. A single chorionic gonadotropin assay for maternal serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1990 ; 10 : 389-98.

**25.** Hsu CD, Chan DW, Iriye B, Johnson TRB, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1135-8.

**26.** Muller F, Savey L, Le Fiblec B, *et al.* Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen week is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 37-40.

**27.** Clark F, Dickinson JE, Walters BNJ, Marshall LR, O'Leary PC. Elevated mid-trimester hCG and maternal lupus anticoagulant. *Prenat Diagn* 1995 ; 15 : 1035-40.

**28.** Eiben B, Hammans W, Goebel R. Triploidy, imprinting and hCG levels in maternal serum screening. *Prenat Diagn* 1996 ; 16 : 377-8.

**29.** Saller DN, Canick JA, Schwartz S, Blitzer MG. Multiple marker screening in pregnancies with hydropic and non hydropic Turner syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1021-4.

**30.** Hayashi M, Kurishita M, Sodemodo T, Kozu H, Kumasaka T, Saiki S. Prenatal ultrasonic appearance of the Klippel-Trenaunay-Weber. *Prenat Diagn* 1993 ; 13 : 1162-3.

**31.** Saller DN, Dailey JV, Doyle DL, Carr SR, Canick JA, Rogers BB. Turner syndrome associated with an omphalocele. *Prenat Diagn* 93 ; 13 : 424-6.