

## Kromoszomális aneuploidiák szűrése a terhesség második trimeszterében

TÖRÖK OLGA DR.

*Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája, Debrecen*

Penrose 1933-ban írta le azt a megfigyelését, hogy az anya életkorának emelkedésével nő a Down syndromás újszülöttek születésének gyakorisága. Azóta ezt az összefüggést egyéb autoszomális triszomiák és kromoszomális aneuploidiák vonatkozásában is igazolták. Ez a tény indokolja a 35 év feletti terhesek prenatális kromoszóma analízisének ma már mintegy két évtizedes gyakorlatát. Mivel a 35 év feletti a Down syndromás újszülötteknek mindössze 25-30%-át szülik, ez a gyakorlat azonban nem csökkentette jelentős mértékben a Down syndroma születéskori prevalenciáját.

Merkatz és mtsai figyelték meg, hogy a Down syndromás magzatot viselő terhesek szérumban a második trimeszterben a szérumban AFP koncentráció szignifikánsan alacsonyabb, mint az egészséges magzatokat viselő nők koncentráció értékei. Ezen összefüggés ismeretében Cuckle és mtsai egy matematikai modellt készítettek, amelynek segítségével az anyai életkor és a szérumban AFP koncentráció figyelembe vételével becsülhető a Down syndroma születéskori kockázata. Amennyiben a prenatális kromoszóma analízis javallatát már ezen két változó együttes figyelembe vételével végezzük, a szűrés hatékonysága csaknem kétszeresére emelhető. (Ahhoz, hogy a Down syndromás esetek 28%-a felismerésre kerüljön, a populáció 4,3%-ában kell elvégezni a prenatális kromoszóma analízist, ha a vizsgálat indikációját kizárólag az anya életkora képezi, míg az életkor és AFP koncentráció együttes figyelembe vétele esetén csak 2,8%-ban.) Ez a módszer azonban még mindig nem bizonyult elég hatékonynak.

Canick és mtsai 1988-ban írták le, hogy a Down syndromás magzatokat viselő terhesek szérumban a szabad oestriol koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb az egészséges magzatokat viselő terhesek koncentráció értékeinél. A Down syndromás magzatok esetében az egészségesekéhez hasonlóan logaritmikus normál eloszlást mutatnak a koncentráció értékek (ld. 1. ábra), a görbe csúcsa azonban 0,73 MoM-nek felel meg. A három változó együttes értékelése révén a Down syndroma kockázatbecslése tovább javítható, így 5,2%-os fals

pozitív ráta mellett a Down syndromás eseteknek már 45%-a felismerésre kerülhet.

Bogart és mtsai 1987-ben közölték, hogy a terhesség második trimeszterében a szérumban hCG koncentráció szignifikánsan magasabb a Down syndromás magzatok esetében, mint az egészséges magzatokat viselő nők szérumban. A koncentráció értékek csakúgy, mint az oestriol koncentrációk, lognormál eloszlást mutatnak, a görbe csúcsa 2,1-2,2 MoM értékre esik.

Wald és mtsai keresték az összefüggést a terhes életkora, a második trimeszterben vett szérumban AFP, szabad oestriol és hCG koncentrációja között. Ezen statisztikai adatok alapján olyan matematikai formulát dolgoztak ki, amelynek felhasználásával a Down syndroma születéskori kockázatának becslése a négy paraméter együttes figyelembe vételével végezhető. Amennyiben minden olyan terhesnél megtörténik a prenatális kromoszóma analízis, akinél a Down syndromás újszülött születésének kockázata meghaladja az 1:250-et, a Down syndromás esetek 61%-a kerülhet felismerésre, a fals pozitív esetek aránya pedig 5%. Ily módon 65 prenatális cytogenetikai vizsgálat során 1 Down syndromás magzat diagnosztizálható. A szűrés szenzitivitásának és specifitásának további javításában egyéb szérumban markerek (SP1, szabad béta hCG, PAPP-A) szerepére vonatkozó irodalmi adatok ellentmondóak.

Az életkor mellett az ún. triple teszt (szérumban AFP, szabad oestriol és hCG koncentráció) eredményének figyelembe vételével történő kockázatbecslésen alapuló szűrőmódszert ma már több munkacsoport alkalmazza, így több 10 ezres elemszámon alapuló prospektív tanulmányok adatai is rendelkezésünkre állnak (I. táblázat). Wald és mtsai eredményei elmaradnak az előzetes várakozástól, hiszen a Down syndromás eseteknek mindössze 48%-a került a rizikócsoportba 4,1%-os fals pozitív ráta mellett. Meglepően jók viszont Cheng és mtsai [4] eredményei, akik 1:195 rizikó fölött végezték a vizsgálatokat, a Down syndromás esetek 91%-át felismerték és a fals pozitív esetek aránya mindössze 6% volt.

I. táblázat

Kromoszómális aneuploidiak szűrése biokémiai markerekkel  
(Prospektív tanulmányok)

Szerzők	Cut-off kockázat	Felismert Down esetek aránya	Fals pozitív esetek aránya
Wald (UK)	1:250	48%	4,1%
Cheng (USA)	1:195	91%	6%
Phillips (USA)	1:274	57%	3,2% (7,2%)
Haddow (USA)	1:190	58%	3,8%

Több szerző végzett költség-haszon vizsgálatokat, amelyek egyértelműen igazolják, hogy a szűrés költségei hosszú távon megtérülnek. Wald és mtsai számításai szerint egy Down syndromás újszülött születésének megelőzése mintegy 38 000 Fontot igényelt, és ez az összeg egyértelműen kevesebb, mint egy Down syndromás beteg egészségügyi és szociális ellátásának költségei. Shackley és mtsai adatai szerint a szűrés valamennyi költségkihatását figyelembe véve egy Down syndromás újszülött születésének megelőzése mintegy 50 ezer Fontot igényel. Seror és mtsai [12] kizárólag hCG meghatározásra alapozzák szűrésüket. Ezen szűrés során 100 ezer terhes vizsgálatának költségkihatása mintegy 8,3 millió \$, de a Down syndromás betegek születésének megelőzése révén hosszú távon megtakarítható költségek több mint 32 millió \$-t tesznek ki.

Ezek a költségek azonban így is igen jelentősek, ugyanis a fals pozitív esetek aránya viszonylag magas.

Ma már jól ismert az összefüggés az igen alacsony AFP, hCG koncentráció és Edwards syndroma között is. Egyéb kromoszóma rendellenességek szűrésére a triple teszt azonban nem alkalmas.

Mindezek olyan érvek, amelyek a kromoszóma rendellenességek szűrésére egyéb módszerek igénybevételét indokolják.

A multiplex strukturális malformációk hátterében igen gyakran kromoszóma rendellenességek állnak. Ezen malformációk jelentős része ultrahangvizsgálat során prenatálisan felismerhető. Prenatálisan diagnosztizált strukturális anomáliák esetén a kromoszóma rendellenességek gyakorisága különböző tanulmányok adatai szerint az anomália típusától függően mintegy 11-35%. Ez jóval magasabb gyakoriság, mint az újszülöttekben talált 6-7%. Ez a különbség három tényezőre vezethető vissza: 1. a súlyos anomáliával súlytott magzatok gyakran már születés előtt elhalnak, 2. a prenatális tanulmányok adatai gyakran magas kockázatú populációra vonatkoznak, 3. számos minor malformáció, amely jóval kisebb gyakorisággal társul kromoszóma rendellenességgel, a prenatális ultrahangvizsgálat során nem kerül felismerésre.

Az izolált malformációk általában multifaktoriálisan öröklődnek, de bármilyen rendellenesség prenatális felismerése feltétlenül indokolja esetleges társuló anomáliák kutatását. Ezek igazolása esetén a háttérben álló kromoszóma rendellenesség esélye jóval nagyobb. Ennek megfelelően meglehetősen nehéz pontosan meghatározni, hogy egyes malformációk esetén mi a kromoszóma rendellenességek gyakorisága, és különböző tanulmányok eredményei meglehetősen nagy szórást mutatnak. A II—V. táblázatok a rendellenességek típusa szerinti csoportosításban mutatják ezen eredményeket.

II. táblázat

Craniospinalis malformációk és társuló kromoszóma rendellenességek

Malformáció típusa	Leggyakoribb kromoszóma rendellenességek	Kromoszóma rendellenességek gyakorisága (%)
Holoprosencephalia	13, 18 trisomia triploidia 5p+, 13q-, 18p-	43-59
Dandy-Walker sy.	18, 13 trisomia	29-50
Corpus callosum agenesia	18, 13, 8 trisomia triploidia	14-20
Plexus chorioideus cysta	18 trisomia	(20-71% 18 trisomiás magzatokban)
Hydrocephalus	18, 13 trisomia triploidia, 21 trisomia	3-8
HC + spina bifida	mint fent	8-15

III. táblázat

Faciális malformációk és társuló kromoszóma rendellenességek

Malformáció típusa	Leggyakoribb kromoszóma rendellenességek	Kromoszóma rendellenességek gyakorisága (%)
Arc és szájpadahasadékok	13, 18 trisomia	<1 izolált esetekben
Cyclopia, hypohypertelorismus	18, 13 trisomia	
Micrognathia	triploidia	
Promineáló occiput	18 trisomia	

IV. táblázat

Cervicothoracalis malformációk és társuló kromoszóma rendellenességek

Malformáció típusa	Leggyakoribb kromoszóma rendellenességek	Kromoszóma rendellenességek gyakorisága (%)
Cystikus hygroma	45, X, 18, 21	75

Non-immun hydrops	21 trisomia 11, 22 part. tris.	14-18
Hydrothorax	45, X, 21 trisomia	9-33
Cardiovascularis malformatio	18, 13, 21 trisomia 45, X, 9 trisomia	13 (postnatalis) 22-32 (prenat.)
Hernia diaphragmatica	18, 13, 21 trisomia 45, X, 13q-	6 (postnatalis) 4,2-25 (prenat.)

V. táblázat

*Abdominalis, urogenitalis malformációk és társuló kromoszóma rendellenességek*

Malformáció típusa	Leggyakoribb kromoszóma rendellenességek	Kromoszóma rendellenességek gyakorisága (%)
Duodenum atresia	21 trisomia	20-30
Omphalocele	18, 13, 21 trisomia 45, X, triploidia	30-40 (magasabb, ha csak beleket tartalmaz)
Urethrovesicalis obstructio	18, 13 trisomia	23
Ureteropelvicus junctio obstructio	18, 13 trisomia 4q+	4-12,5

A fentiekén kívül különböző végtagrendellenességek (talipes equinovarius, polydactylia, syndactylia, végtag redukciók, rövid végtagok stb.) is gyakran észlelhetők kromoszóma anomáliával sújtott magzatokban. Ezen rendellenességek azonban prenatálisan többnyire csak egyéb malformációk diagnózisát követően kerülnek felismerésre.

Az egyes malformációkra jellemző ultrahangleleteken kívül egyéb jelek (VI. táblázat), ugyancsak gyakrabban észlelhetők a magzat kromoszóma anomáliája esetén. Ezek indokolják esetleges nehezebben diagnosztizálható major rendellenességek (vitiumok, facialis malformációk stb.) céltzott keresését.

VI. táblázat

*Magzati kromoszóma rendellenességre gyanús ultrahangjelek*

Súlyos fokú intrauterin retardatio
Polyhydramnion, oligohydramnion
Placentaris cysták
Arteria umbilicalis singularis
Nuchalis oedema
Rövid femur/humerus
Echogen belek

Benacerraf és mtsai vizsgálatai alapján ezen jelek közül a Down syndromás magzatok 69%-ában a nuchalis oedema a 6 mm-t meghaladja, a fals pozitív arány mindössze 0,34. A femur/humerus hossz mérés (aktualis/várt hossz 0,91), mint

szűrőmódszer szenzitivitása 53%-nak bizonyult, a fals pozitív ráta 3,9%. Ezen eredményekre támaszkodva a kromoszóma rendellenességek ultrahangszűrésének gyakorlatában jól hasznosítható pontrendszert dolgoztak ki (VII. táblázat). A score érték az Edwards és Patau syndromás magzatok 100%-ában, a Down syndromás magzatok 78%-ában nagyobb vagy egyenlő 2-vel.

VII. táblázat

*Ultrahangleletek értéke a kromoszóma rendellenességek prenatális szűrésében (Benacerraf BR és mtsai: J. Ultrasound Med. 1992, 9:449-58.)*

Nuchalis oedema 6 mm	= 2
Major rendellenesség	= 2
Rövid femur/humerus	= 1
Pyelectasia	= 1

Az ultrahangszűrés effektivitását a kromoszóma rendellenességek prenatális diagnosztikájában a különböző tanulmányok, csaknem kizárólag magas kockázatú populációban vizsgálták. Így az említett ultrahangjelek prediktív értékének pontos megítélése egyelőre nem lehetséges és ez felhívja a figyelmet ilyen jellegű prospektív vizsgálatok fontosságára.

Átlagos kockázatú populációban az ultrahangszűrés hatékonysága meglehetősen alacsony. Saját gyakorlatunk ezért a két szűrőmódszer kombinációján alapszik. A rutin szérumban AFP és hCG szűrés alapján kiemelt rizikó csoportban céltzottan keressük a kromoszóma rendellenességre utaló ultrahangjeleket. Prenatális kromoszóma analízist azon terheseknek ajánlunk, akik mind a biokémiai, mind az ultrahangvizsgálat alapján a rizikó csoportba esnek. Ily módon a prenatális kromoszóma vizsgálatok számának komolyabb emelése nélkül az elmúlt másfél év alatt 5 olyan terhesnél diagnosztizáltunk Down syndromát, akinek életkora nem haladta meg a 30-at, és a magzatnál major malformáció nem, csak minor anomalia volt kimutatható.

Véleményem szerint a jövőben az előrelépés egyik lehetőségét minden bizonnyal újabb biokémiai markerek bevezetése jelenti. Másik ígéretes módszer a magzati eredetű vörösvérteteknek anyai vérmintából történő szeparálása, majd ezen mintákban in situ hibridizációs technikával a leggyakoribb trisomiákban és monosomiákban érintett kromoszómákra specifikus próbák alkalmazása. A vizsgálat szűrőmódszerként történő alkalmazásának azonban egyelőre nem megoldott alapfeltétele a vörösvértetek szeparálásának automatizálása.