

A 21-es triszómia szűrése napjainkban

Az anyai életkor valóban olyan fontos?

Szabó Andrea dr.¹ ■ Alasztics Bálint dr.²
Bánhid Ferenc dr.¹ ■ Valent Sándor dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,
Szülészeti, Nőgyógyászati és Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: A leggyakrabban előforduló kromoszóma-rendellenesség a 21-es triszómia, ezért szűrésére és diagnosztikájára világszerte nagy hangsúlyt fektetnek. Előfordulása az anyai életkorral nő, 35 év felett lényegesen gyakoribb. Hatékony szűrőmódszere a kombinált szűrés, amely az anyai életkoron, ultrahangjeleken és biokémiai markereken alapul, és ezekből történik az egyedi kockázatszámítás. **Célkitűzés:** A Down-szindrómával érintett esetekben a praenatalis diagnózis elmaradásának felderítése a Semmelweis Egyetem, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika betegeinek körében. **Módszer:** Retrospektív vizsgálat során azon várandósok kórlapjait és szűrővizsgálatról szóló adatait gyűjtötték össze, akiknek Down-szindrómás magzatuk született 2008 és 2012 között a klinikán. **Eredmények:** A Down-szindróma praenatalis diagnózisa leginkább azért marad el, mert az anya nem vett részt a szűrővizsgálaton, vagy nem vállalta az invazív mintavételt a karyotipizálás elvégzéséhez. **Következtetések:** Az invazív diagnosztikát elutasítók számára megoldást jelenthet az anyai vérből történő magzati DNS kimutatásán alapuló módszer alkalmazása, amelynek érzékenysége magas és álpozitivitása nagyon alacsony. Az Egyesült Államokban 2011 végétől, hazánkban 2012 ősze óta érhető el térítés ellenében. *Orv. Hetil., 2013, 154, 1026–1030.*

Kulcsszavak: Down-szindróma, szűrés, praenatalis diagnosztika

Screening of trisomy 21 nowadays

Is maternal age so important?

Introduction: Trisomy 21 is the most common chromosomal abnormality, therefore, screening and diagnosis of this disorder is in the centre of attention worldwide. An efficient screening method is the combined test based on maternal age, ultrasound signs, biochemical markers, and a risk ratio can be calculated based on these data. **Aim:** The aim of the authors was to determine the causes of missed prenatal diagnosis of Down's syndrome at the 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University. **Method:** A retrospective study was carried out by collecting data from medical records of mothers who had delivered a newborn with Down's syndrome in the Department between 2008 and 2012. Each medical record was analyzed individually. **Results:** In most cases the missed diagnosis of Down's syndrome occurred when the expectant mother failed to attend the first trimester screening or did not take the risk of invasive diagnostic procedures needed for fetal karyotyping. **Conclusions:** Analysis of fetal DNA circulating in maternal plasma can be a solution for those who refuse invasive fetal diagnostics. This test has high sensitivity and very low false positive rate. It has become available since the end of 2011 in the United States and, since the autumn of 2012, in Hungary, too. The test, however, is not reimbursed by national health insurance. *Orv. Hetil., 2013, 154, 1026–1030.*

Keywords: Down's syndrome, screening, prenatal diagnostics

(Beérkezett: 2013. március 10.; elfogadva: 2013. május 11.)

Rövidítések

β -hCG = humán choriongonadotropin β -alegysége; CVS = (chorionic villus sampling) chorionboholy-biopszia; GAC = genetikai amniocentesis; MPS = (massively parallel sequencing) több szálon futó szekvenálás; NT = (nuchal translucency) tarkóredő; NB = (nasal bone) orrcsont; PAPP-A = pregnancy-associated plasma protein-A; VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

Az elmúlt évtizedekben a fejlődési, illetve a kromoszóma-rendellenességek szűrése óriási fejlődésen ment keresztül. Az ultrahang-diagnosztikának köszönhetően a magzati medicina mára önálló tudományággá nőtte ki magát. Korábban sokszor csak a megszületést követően derült ki, hogy a magzatnak van-e fejlődési rendellenessége. Csak a természetes szelekciónak volt köszönhető, hogy egy fejlődési vagy kromoszóma-rendellenességgel rendelkező magzat nem született meg. Az 1950-es években vezették be a karyotipizálási technikákat. *Lejeune* 1959-ben írta le, hogy a Down-szindrómát a 21-es kromoszóma triszómiája okozza. *Penrose* 1954-ben figyelte meg, hogy az anyai életkorral együtt nő a Down-szindróma előfordulási gyakorisága és 35 év felett jelentősen emelkedik. Sokáig a 35 év feletti anyai életkor volt a karyotipizálás (amniocentesis vagy chorion frondosum biopszia) egyetlen indikációja, így megfelelő szűrés hiányában a 21-es triszómiás gyermek születése gyakrabban fordult elő a fiatalabb nők populációjában. Az 1980-as évek vége felé kezdett az ultrahangvizsgálat a szülészet-nőgyógyászatban is teret hódítani. Az 1990-es évek elején magyar orvosok figyelték meg elsőként, hogy a tarkóredő vastagsága egyenes arányban áll a Down-szindróma előfordulási gyakoriságával [1]. Nagyszámú terhes populáción is bizonyítást nyert, hogy vastag tarkóredő esetén nagyobb a 21-es triszómia kockázata [2]. A vastag tarkóredőre különböző határértékeket adtak meg, jellemzően 3 és 3,5 mm között. Ez azonban nem jelenti azt, hogy minden olyan esetben, ahol ennél vastagabb a tarkóredő, a magzat 21-es triszómiával rendelkezik. Az 1990-es években a tarkóredő mérése az első trimeszteri szűrés alapvető pillére lett. A következő nagy előrelépés a Down-szindróma szűréseivel kapcsolatban a kockázatbecslés alkalmazása volt, amely először az anyai életkoron és a tarkóredő-vastagság mérésén alapult. E módszer szenzitivitása (találati pontossága) 80% volt [3]. Később ezt kiegészítették a biokémiai markerek és egyéb ultrahangjelek vizsgálatával (orrcsont, tricuspidaalis áramlásmérés, ductus venosus áramlásmérés), és így a szenzitivitás a 93–96%-ot is elérheti. A legújabb kutatások az anyai vérben megjelenő magzati szabad DNS kimutatásával foglalkoznak, amely nemcsak a 21-es triszómia, hanem egyéb genetikai rendellenességek szűrésére is alkalmas [4]. 1997-ben felfedezték, hogy az anyai vér szabad (sejtmentes) DNS-tartalmának körülbelül 3–6%-a magzati eredetű, ezáltal a magzat genetikai rendellenességei közvetlenül, noninvaszív módon vizs-

gálhatóak [5]. 2008-ban sikerült először a magzati 21-triszómiát az anyai vér szabad DNS-ének szekvenálásával (massively parallel sequencing – MPS; más néven: új generációs DNS-szekvenálás) kimutatni. Szekvenálással a DNS-fragmentumok eredeti kromoszomális elhelyezkedése megállapítható. Amennyiben a magzat sejtjei három 21-es kromoszómával rendelkeznek, a 21-es kromoszóma eredetű DNS-töredékek mennyisége megemelkedik az anya vérében. *Palomaki és munkatársai* nemzetközi, nagy esetszámú vizsgálatuk keretében 1683, a Down-szindróma tekintetében magas kockázatú csoportba tartozó várandósta vizsgáltak. Az anyai vér szabad DNS szekvenálásán alapuló tesztet hasonlították össze az invazív magzati diagnosztikával. Az eredmények tükrében minden eddigi szűrőmódszernél jobb a találati pontossága (98,6%, 209/212) és alacsonyabb az álpozitivitása (0,2%, 3/1471) [6].

A 21-es triszómia szűrése napjainkban

A 2000-es évek eleje óta a Down-szindróma szűrését továbbfejlesztették, új ultrahangjelekkel és biokémiai markerekkel egészítették ki. Az *1. táblázat* is jól mutatja, hogy a leghatékonyabb szűrés a kombinált teszt és további ultrahangjelek együttes vizsgálata (anyai életkor, NT, PAPP-A, β -HCG+NB, tricuspidaalis vagy ductus venosus áramlásmérés) [7]. A szűrés szenzitivitása erre szakosodott szűrőcentrumokban ily módon 93–96% is lehet 2,5%-os álpozitivitás mellett, míg a kombinált teszt önmagában 85–95%-os szenzitivitású 5%-os álpozitív aránnyal. Az integrált teszt szenzitivitása is magas (90–95%), de a kombinált teszt időben hamarabb jelzi az eltérést. A fenti adatok mérésével kockázatot lehet számolni különböző algoritmusok alapján (Nicolaidis, Wald), és így három csoport jön létre: alacsony, közepes és magas kockázat [8].

Ha az első trimeszterben az elérhető legmegbízhatóbb módszert alkalmazzuk, akkor elérhető a 93–96%-os szenzitivitás [7]. A második trimeszteri ultrahangvizsgálatnak is lehet jelentősége a 21-es triszómia szűrésében, főleg azon terhesek esetében, akik később jelentkeztek a terhesgondozásra vagy nem jelentek meg az első trimeszteri szűrésen. Softmarkereknek nevezzük azokat a gyanújeleket, amelyek felhívhatják a figyelmet a kórkép előfordulására. A Down-szindrómás magzatok jelentős hányada mutat egy vagy több gyanújelet [9], azonban ezeket a gyanújeleket euploid magzatok is mutathatják. A második trimeszterbeli ultrahangjeleken alapuló szűrés szenzitivitása alacsony (átlagosan 70%), a fals pozitív ráta pedig magas (5–15%) [10]. A major jelek közül a legerősebb második trimeszteri gyanújel az 5 mm-nél vastagabb tarkópárna, hypoplasiás vagy hiányzó orrcsont, szívfejlődési rendellenesség, amely utóbbi legtöbbször kamrai sövényhiány vagy endocardialis párnadefektus. Továbbá kiszélesedett csípőszög, duodenumatresia, cystás hygroma, és a hydrodrops foetalis

1. táblázat | A 21-es triszómia különböző szűrő módszereinek hatékonysága [2, 10]

Szűrő módszer	Szenzitivitás (%)	Álpozitivitás (%)
MA (anyai életkor)	30	5
<i>Első trimeszter</i>		
MA+NT	75–80	5
MA+NT+szabad β -hCG+PAPP-A (kombinált teszt)	85–95	5
Kombinált teszt+NB+tricuspidalis vagy ductus venosus áramlásmérés	93–96	2,5
<i>Második trimeszter</i>		
MA+szérum-AFP+hCG (kettős teszt)	55–60	5
MA+szérum-AFP+szabad β -hCG (kettős teszt)	60–65	5
MA+szérum-AFP, hCG, uE3 (hármasteszt)	60–65	5
MA+szérum-AFP, szabad β -hCG, uE3 (hármasteszt)	65–70	5
MA+szérum-AFP, hCG, uE3, inhibin A (négyesteszt)	65–70	5
MA+szérum-AFP, szabad β -hCG, uE3, inhibin A (négyesteszt)	70–75	5
MA+NT+PAPP-A (11–13. hét)+négyesteszt (integrált teszt)	90–94	5
Második trimeszterbeli ultrahangjelek	70	5–15

MA = (maternal age) anyai életkor; NT = (nuchal translucency) tarkóredő; NB = (nasal bone) orrcsont; β -hCG: β -human choriongonadotropin; PAPP-A = pregnancy-associated plasma protein-A

is a major gyanújelek közé sorolható. A minor jelek közé tartozik az enyhe fokú ventriculomegalia, rövid csöves csontok (femur és humerus), amely nem specifikus jel, mert utalhat skeletalis displasiára, illetve korai IUGR jele is lehet. A szívkamrai echogén csomó általában árthatatlan elváltozás, amely a környező bordákkal megegyező echogenitású. A hyperechogén belek – főleg a jobb felső kvadránsban –, amelyek az ultrahangképen echogénebbek, mint a csont, e jelenséget a csökkent bélmotilitás okozta fokozott vízvisszaszívás, a meconium kisebb víztartalma magyarázhatja, de magzati infekció, illetve cystás fibrosis is állhat a háttérben. A pyelectasia is lehet a 21-es triszómia egyik gyanújele (a pyelon anteroposterior átmérője nagyobb, mint 4 mm), továbbá a kéz 5. ujj közepes perc hypoplasiája, a szandálrés-jel, amely az I–II. lábujjak közti rés kiszélesedését jelenti. A plexus chorioideus cysta önmagában többnyire árthatatlan elváltozás, a normálpopuláció 1–3%-ában is előfordul, egyéb rendellenességekkel társulva 18-triszómiában gyakori (30–50%) [9, 11].

A praenatalis szűrés fontos célja az invazív diagnosztikus beavatkozások számának csökkentése. Az anyai vér szabad DNS-ének szekvenálása a 21-es triszómia detektálására a kimagasló validitás ellenére nem nevezhető diagnosztikusnak, és a pozitív teszt megerősítésre szorul amniocentesis vagy chorionboholó-biopszia által, azonban a nagyon kis álpozitivitás következtében az indokolatlan invazív vizsgálatok száma és az ezzel kapcsolatos magzati veszteség minimálisra csökkenthető [6].

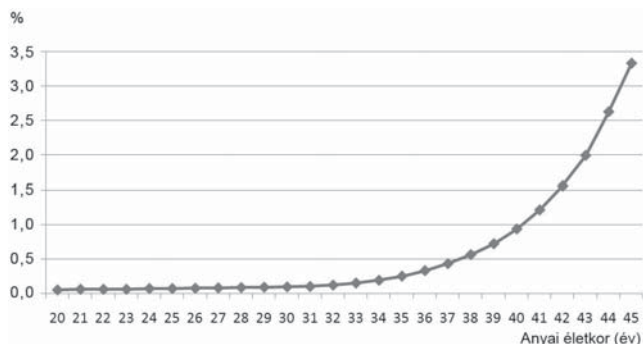
Felmérésünk célja annak megválaszolása, hogy mi volt az oka annak, hogy nem kerültek praenatalisan felfedezésre a 21-triszómiával született magzatok. Az anyai életkor hogyan alakult ezen esetekben?

Módszer

A fenti kérdések megválaszolásának céljából retrospektív kutatást végeztünk. Összegyűjtöttük a klinikánkon megszületett Down-szindrómás magzatok, illetve Down-szindróma miatt vetélésindukciót kérő gravidák terhességvizsgálatainak adatait a klinikánkon megtalálható kórlapokból. Nem minden esetben történt a klinikánkon a szűrővizsgálat, néhány esetben más intézményben végezték a szűrést, ezért a rendelkezésre álló adathalmaz inhomogén. Az eseteket egyenként elemezve és rendszerezve határoztuk meg a praenatalis diagnózis elmaradásának legvalószínűbb okait. Az elmúlt négy évben, azaz 2008 januárjától 2012 augusztusáig 22 Down-szindrómával érintett várandósság volt. Ebből kilenc postnatalisan, valamint 13 praenatalisan került felismerésre, amely terheségeket a szülők kérésére befejezték a 24. hét előtt.

Eredmények

A 22 eset életkor szerinti eloszlása a következőképpen alakult: 11 terhes 35 év alatti, a másik 11 pedig 35 év feletti volt. A kilenc megszületett Down-szindrómás esetből három gravida későn vagy egyáltalán nem jelentkezett terhességvizsgálásra. Közülük egynek felajánlották volna az amniocentesis az anyai életkor miatt. További három terhesnél már az első trimeszterben felmerült a kombinált vagy az integrált teszt alapján a 21-es triszómia lehetősége, de ők nem egyeztek bele a karyotipizálás elvégzésébe. Három esetben álnegativitás miatt nem került felismerésre praenatalisan a Down-szindróma: mindhárom várandós 35 év alatti volt, az



1. ábra | Az anyai életkor és a Down-szindróma előfordulásának összefüggése [14]

első trimeszteri szűrés keretében csak a tarkóredő mérése történt, a biokémiai markerek vizsgálatát nem végezték el. Sem az életkor, sem az NT alapján nem merült fel a Down-szindróma gyanúja.

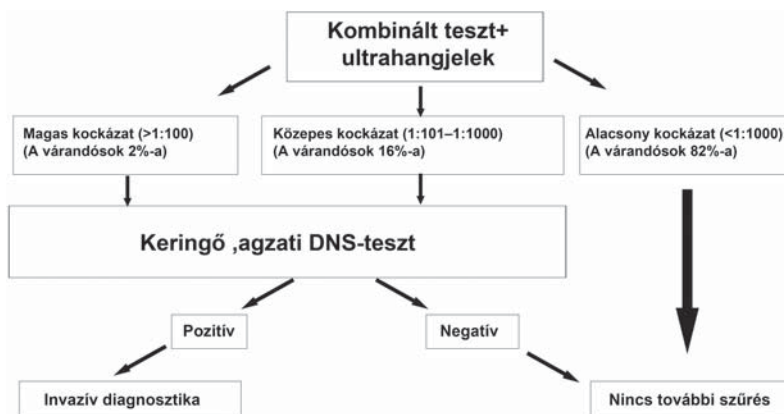
Megbeszélés

Magyarországon még nem terjedt el az egységes Down-szindróma-szűrés, azonban egyre többen veszik igénybe a hatékony, részletes (NT, orrcsont, ductus venosus flow és tricuspidalis regurgitatio mérésén alapuló) ultrahangvizsgálatot, amelyet biokémiai markerekkel kombinálnak. A *VRONY* adatai is igazolják, hogy az elmúlt években hazánkban is folyamatosan nőtt a praenatalisan diagnosztizált 21-es triszómiával érintett magzatok aránya, míg 2008-ban 45%-os, 2011-ben már 71%-os volt a praenatalisan diagnosztizált magzatok aránya. E növekedés elsősorban a hatékonyabb első trimeszteri szűrésnek köszönhető, amelyre 2009-től országos szinten lehetőség volt először ingyenesen, később pedig a biokémiai markerek meghatározása lett önköltséges. Korábban kizárólag a 35 évnél idősebb anyai életkor és az alacsony AFP jelentette a szűrést, amelynek alacsony a szenzitivitása.

Egyes nyugat-európai országokban (például: Nagy-Britannia, Dánia) már az államilag finanszírozott nem-

zeti szűrőprogram része a kombinált teszt [3, 12]. Hazánkban ez jelenleg önköltséges, így nem mindenki számára elérhető. A nyugat-európai tapasztalatok és javuló statisztikai adatok miatt célszerű lenne, ha Magyarországon is bevezetnék a kromoszóma-rendellenességek egységes szűrésének gyakorlatát. Ehhez megfelelő felbontású ultrahangkészülék, kellő jártasságú szakember és akkreditált laboratórium szükséges.

Valójában mennyire fontos az anyai életkor? A Down-szindróma előfordulási gyakorisága 13/10 000 az összes felismert terhességre vonatkoztatva, de korosztályonként változó (20 éves korban 0,1%, 35 éves korban 0,3%), és az anyai életkor emelkedésével exponenciálisan növekszik (1. ábra). Napjainkban a nők egyre később vállalnak gyereket, így módon növekszik a 21-es triszómiával érintett terhességek száma. Korábban hazánkban az anyai életkor (35 év feletti) és az első trimeszterben mért vastagabb (3 mm feletti) NT alapján javasolták a karyotipizálást (chorionboholy-biopsziát vagy amniocentesist). Sajnos, ezek a beavatkozások nem veszélytelenek, körülbelül 1% a vetélés kockázata. A magasabb anyai életkor alapján történő szűrés azt eredményezte, hogy a megszületett Down-szindrómások nagy része 35 év alatti anyától származott. 2010 óta már nem 35, hanem 37 év feletti anyai életkor esetén ajánljuk fel az invazív diagnosztikát [13]. Ma a részletes ultrahang-diagnosztikának és szérumbiomarkereknek köszönhetően már nem az anyai életkoron alapuló szűrés számít, hanem sokkal inkább a személyre szabott kockázatbecslés. Az álpozitív és álnegatív esetek száma is csökken, ha a szelekciós kritérium már nem csupán az anyai életkor, hanem az egyénre szabott kockázatbecslés. Ezáltal főleg azok vehetik igénybe az invazív diagnosztikai módszereket, akik a magas kockázatú csoportba esnek, így kevesebb lesz az álpozitív csoportban végzett invazív beavatkozások (CVS, amniocentesis) miatti magzati veszteség is [7]. Ráadásul költséghatékonyabb is a kombinált teszt, mint az anyai életkor alapján történő szűrés, mert csökkenti az invazív diagnosztikai beavatkozások számát és az általuk okozott vetéléseket. Manapság egyre kevesebb 21-triszómiás magzat nem kerül



2. ábra | A Down-szindróma lehetséges jövőbeli szűrése [8]
(invazív diagnosztika: chorionboholy-biopszia, genetikai amniocentesis)

praenatalisan felismerésre. Leginkább akkor fordul ez elő, ha a várandós későn vagy egyáltalán nem jelentkezik terhesgondozásra, illetve ha nem járul hozzá magas kockázat esetén az invazív diagnosztikai eljárás elvégzéséhez. Azonban bármennyire is hatékony a kombinált teszt, fontos, hogy tájékoztassuk a várandósokat, hogy ez egy körülbelül 85–95%-os érzékenységgű szűrővizsgálat és nem 100%-ban szűri ki a 21-triszómiás magzatokat.

A jövőben, ha az anyai vérből történő magzati DNS-kimutatás elérhető áron, széles körben alkalmazhatóvá válik, akkor elképzelhető, hogy a fent említett szűrési módszerek helyébe léphet. Az ultrahang-diagnosztikának azonban továbbra is fontos szerep jutna a morfológiai eltérések detektálásában. Kellő tapasztalat birtokában az sem elképzelhetetlen, hogy a kromoszóma-rendellenességek modern, noninvazív diagnosztikája háttérbe szorítaná a hagyományos invazív eljárásokat (2. ábra).

Irodalom

- [1] Szabó, J., Gellén, J.: Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*, 1990, 336, 1133.
- [2] Nicolaides, K. H.: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.*, 2011, 31, 7–15.
- [3] Snijders, R. J., Noble, P., Sebire, N., et al. for the Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet*, 1998, 352, 343–346.
- [4] Verweij, E. J., de Boer, M. A., Oepkes, D.: Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: no paradigm shift, just better testing... and it is already here! *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2012, 40, 484–485.
- [5] Lo, Y. M., Corbetta, N., Chamberlain, P. F., et al.: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997, 350, 485–487.
- [6] Palomaki, G. E., Kloza, E. M., Lambert-Messerlian, G. M., et al.: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet. Med.*, 2011, 13, 913–920.
- [7] Bátorfi, J., Kónya, M., Hajdu, K., et al.: Experiences about the screening of Down's syndrome based on 18 thousand combined tests in 7 years. [Hét év tapasztalata a Down-kór szűrésében 18 ezer kombinált teszt kapcsán.] *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2012, 75, 16–22.
- [8] Nicolaidis, K. H., Spencer, K., Avgidou, K., et al.: Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005, 25, 221–226.
- [9] Bethune, M.: Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas. Radiol.*, 2007, 51, 218–225.
- [10] Nyberg, D. A., Souter, V. L.: Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J. Ultrasound Med.*, 2001, 20, 655–674.
- [11] Benacerraf, B. R.: The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin. Perinatol.*, 2005, 29, 386–394.
- [12] Ekelund, C. K., Jørgensen, F. S., Petersen, O. B., et al.: Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ*, 2008, 337, a2547.
- [13] Guideline of the Ministry of Health for the prenatal screening and diagnostics of Down's syndrome (First modified version). [Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a Down-kór prénatalis szűréséről és diagnosztikájáról (1. módosított változat).] *Egészségügyi Közlöny*, 2010, 4, 1170–1176. [Hungarian]
- [14] Hook, E. B., Cross, P. K., Schreinemachers, D. M.: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*, 1983, 249, 2034–2038.

(Szabó Andrea dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: dr.szabo.an@gmail.com)

A MÁJKUTATÁSI ALAPÍTVÁNY TÁJÉKOZTATÓJA

Ezúton értesítjük a Májkutatási Alapítvány adományozóit, hogy a 2011. évi személyi jövedelemadó 1%-ának átutalásából a **2012. évben befolyt 72 369 Ft, azaz hetvenkettőezer-háromszázhatvan kilenc forint** támogatást szakmai továbbképzésen való részvételre (*Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2013. évi 55. Nagygyűlése – Tihany, 2013. május 31–június 4.*) fordítottuk.