

Gondolatok a Down-szindróma szűréséről

GARDÓ SÁNDOR DR.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Győr

A szerző röviden összefoglalja a Down-szindróma fontosabb klinikai tüneteit és a megelőzés lehetőségeit. Ismerteti a szűrésre használt módszereket (biokémiai markerek, magzati ultrahangjelek) és a legfontosabb szűrőteszteket (kombinált teszt, integrált teszt). Ezt követően a Down-szűrés hazai helyzetét elemzi, és hangsúlyozza, hogy a 35 év feletti anyai életkor, továbbá az alacsonyabb szérumszintű alfa-fetoprotein szint önmagában nem lehet az amniocentesis indikációja. Elsőrendű feladat a betegség felismerési arányának növelése és az amniocentesisek számának csökkentése. A jelenleg ismert leghatékonyabb szűrőmódszer az első trimeszteri kombinált teszt. Ennek országos bevezetéséhez az ultrahang-diagnosztika személyi és tárgyi feltételeinek javításán és a megfelelő finanszírozás megoldásán át vezethet az út.

Kulcsszavak: Down-szindróma, 21-triszómia, prae-natalis diagnosztika, Down-szűrés, amniocentesis, biokémiai szérumszűrés, nuchalis translucencia, kombinált teszt, integrált szűrés, idősebb anyai életkor, anyai szérumszűrés

Meditation about the screening of Down syndrome

The more important clinical manifestations and the opportunities of screening of Down syndrome are shortly summarized in this paper. The methods used for screening (biochemical markers, fetal ultrasound signs) and the most important screening tests (combined screening, integrated screening) are shown. Afterwards the author analyses the situation of screening in Hungary, and he underlines that the maternal age over 35 years, as well as the lower level of alfa-fetoprotein in the serum cannot be the only indication of amniocentesis. The first aim should be to increase the detection rate of disease diagnostics and to decrease the number of amniocenteses. Nowadays the most effective screening method is the combined test in the first trimester. The nationwide introduction of this method requires the improvement of personal and material environment of ultrasound diagnostics and the corresponding financial background.

Keywords: Down syndrome, 21 trisomy, prenatal diagnosis, Down screening, amniocentesis, biochemical serum screening, nuchal translucency, combined screening, integrated screening, advanced maternal age, maternal serum AFP

(Beérkezett: 2009. január 19.; elfogadva: 2009. január 29.)

Rövidítések

AC = amniocentesis; AFP = alfa-fetoprotein; hCG = humán choriongonadotrop hormon; INHA = inhibin-A; IQ = intelligent quotient; MOM = (multiple of the median) a középérték többszöröse; NT = nuchalis translucencia; PAPP-A = pregnancy-associated plasma protein-A; UE = konjugálatlan (unconjugated) oestriol

A Down-szindróma a leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség. Születési prevalenciája 1/700, így Magyarországon szűrés nélkül évente mintegy 140 Down-szindrómás magzat születésére lehetne számítani. A Down-szindrómás esetek 95%-ának hátterében egyszerű 21-triszómia áll, amely meioticus non-disjunctio eredménye. A fennmaradó rész oka transzlokációs triszó-

mia, illetve kisebb részben mozaikosság lehet. A szindrómához jellegzetes arcberendezés társul: brachycephalia, mongolredő, kis orr, benyomott orrgyök, egymástól távol ülő szemek, nagyobb, a szájból kissé kilógó nyelv. Jellemző az alacsony születési súly, az alacsony növekedés, a rövid végtagok, a négyujjas barázda a kézen és a rövid ujjak. A fentiekhez szervi elváltozások is társulhatnak, az esetek 30-50%-ában fordul elő szívfejlődési rendellenesség, ennél jóval ritkább a bélcsatorna veleszületett elzáródása (5-7%). Mozgásfejlődésük elmarad az egészségesekétől, szellemileg visszamaradottak, IQ-juk 30-80 között változhat, de ritkán haladja meg a 60-at. Korábban 50%-uk egy éven belül meghalt, elsősorban azok, akik súlyosabb szervi rendellenességgel születtek [1].

Rehabilitációjuk terén az utóbbi években jelentős eredményeket értek el. Amennyiben szeretetteljes családi környezetben nevelkednek, speciális óvodába, iskolába járnak, írni, olvasni, számítógépet használni is megtanulhatnak, kifejezetten jó a ritmus- és zenei érzékük, sportolhatnak is (úszás, jóga). Ha nincs súlyosabb szervi rendellenességük, az 50-60 éves kort is megérhetik. Önmagukat ellátják, sőt hasznos tevékenységek végzésére is képesek. Beszámoltak olyan betegekről, akik főiskolát, egyetemet is elvégeztek. A szindróma prognózisa nagyon változó, ezért nem szabad „egy kalap alá venni” az összes beteget, minden páciens számára meg kell találni a legmegfelelőbb, rehabilitációval kiegészített gondozást. Többségükben nyitott, barátságos, ragaszkodó, környezetükhöz pozitívan viszonyuló emberek, akik nagyon sok szeretetet igényelnek, egyben adnak is. Állapotukat nem élik meg szenvedésként.

Tekintettel arra, hogy a rendellenesség primer megelőzésére nincs mód, a megelőzésre csak a szekunder prevenció (a terhesség megszakítása) nyújt lehetőséget. A fentiekben leírtak miatt azonban sokakban felmerülhet a kérdés, hogy vajon valóban indokolt-e Down-szindróma esetén a terhesség megszakítása, és egyre gyakrabban találkozunk azzal a nagyon tiszteletreméltó szülői döntéssel, hogy igazolt triszómia esetén a terhesség kihordása mellett döntenek. Pontos hazai adataink ezzel kapcsolatban nincsenek, az Egyesült Királyságban azonban 21-triszómiás magzat esetén a szülők 8-10%-a vállalja a terhesség kihordását, és a laikus közvéleménynek csupán 65%-a ért egyet a betegség általános szűrésével, amely egyébként több etikai problémát vet fel [2]. A European Surveillance of Congenital Anomalies 18 európai országból származó legújabb adatai szerint a praenatalisan igazolt Down-szindrómák 88%-a végződik terhességmegszakítással [3].

Ettől függetlenül ma világszerte elfogadott gyakorlat, hogy magzati triszómia esetén a szülők kérésére a terhességet megszakítják. Erre a társadalmi igény hazánkban is meglehetősen nagy. Aki elmulasztja a terheseket tájékoztatni a szűrés lehetőségéről, az szinte biztosan jogi következményekre számíthat. Az ettől való félelem azonban igen sok problémának, felesleges vizsgálatnak, illetve invazív beavatkozásnak a forrása.

A Down-szindróma praenatalis diagnosztikája

Invazív, diagnosztikus módszerek

A 21-triszómia és más aneuploidiák praenatalis diagnosztikája magzati eredetű sejtek kromoszómavizsgálata útján lehetséges. A vizsgálatra alkalmas sejtek amniocentesis vagy chorionboholymintavétel, kivételesen cordocentesis útján nyerhetők. Ezek invazív beavatkozások, amelyeket követően a terhesség megszakadásának a kockázata 1-2% is lehet. Már csak ezért is elképzelhetetlen – a költségektől és a kapacitás hiányától függetlenül –

minden terhesnél elvégezni a vizsgálatot. Erre a világon sehol nem vállalkoznak. Az egyetlen járható út a teljes terhespopulációból kiemelni a magzati kromoszómarendellenesség fokozott kockázatával bíró gravidákat (szűrés) és náluk elvégezni a magzati kariotipizálást.

Nem invazív szűrőmódszerek

Történelmileg az első szelekciós kritérium az *anyai életkor* volt. Jól ismert, hogy a Down-szindróma gyakorisága és az anyai életkor között szoros összefüggés van. Egy 20 éves terhesnél 1/1700, egy 35 éves terhesnél 1/380, egy 40 évesnél pedig 1/100 a valószínűsége, hogy 21-triszómiás magzatot szüljön. Amikor jó két évtizeddel ezelőtt Magyarországon is elkezdődtek szélesebb körben a praenatalis vizsgálatok, az akkori nemzetközi gyakorlatnak megfelelően 40 éves kortól tartottuk indokoltnak az invazív beavatkozás elvégzését. Ez az az életkor, amikor a rendellenesség kialakulásának kockázata (1/100) és a beavatkozás kockázata (1%) arányban van egymással. Az évek múltával előbb 38 évre, majd 35 évre szállítottuk le ezt a korhatárt. Ezen életkorban a triszómia valószínűsége 0,3%, a vetélésé pedig 1%, azaz 3 egészséges magzat elvesztése árán fedezünk fel egy beteget.

Az anyai életkor alapján történő aneuploidiaszűrés detekciós rátája mindössze 30%, a 35 éven felüliek ugyanis a Down-szindrómásoknak csupán 30%-át szülik. Joggal merül fel a kérdés az életkoron alapuló kiválasztással kapcsolatban, hogy mi lesz a 35 évnél fiatalabb terhesekkel, akiknek terhességeiből származik a Down-szindrómások 70%-a?

A *biokémiai markerekkel történő aneuploidiaszűrés* több mint két évtizedes múltra tekint vissza. Először az alfa-fetoproteinről (AFP) mutatták ki, hogy Down-kóros magzat esetén az eloszlási görbéje valamivel alacsonyabb a normálterhességeknél. Ezt követően további négy magzati eredetű fehérjéről, illetve hormonnál derült ki, hogy koncentrációjuk az anyai vérben egészséges, illetve Down-szindrómás magzat esetén különböző: humán chorion-gonadotropin (béta-hCG), konjugátlan oestriol (uE3), inhibin-A (INHA), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). Ezen markerek kombinációjára több második trimeszterbeli (15–18. hét) szűrőteszt épül („hármasteszt”, „négyesteszt”), amelyek felismerési aránya eléri vagy meghaladja a 70%-ot [4].

Az *aneuploidiára utaló ultrahangeltérések* felismerése ugyancsak két évtizedes múltra tekint vissza. Szabó és Gellén [5], majd Nicolaidis és mtsai [6] írták le Down-szindrómás magzatokban az első trimeszterben a megvastagodott (3,0 mm feletti) tarkóredőt vagy nuchalis translucenciát (NT). Azóta beigazolódtott, hogy a megvastagodott tarkóredő a Down-szindróma legérzékenyebb előre jelző markere. A 11–13. héten a magzati fejtető–far távolsághoz viszonyított tarkóredő-vastagság tizedmilliméter pontosságú mérése révén a felismerési arány a 60-70%-ot is elérheti. Ha emellett elvégez-

zük az orrcsont mérését, továbbá a tricuspidalis billentyű, valamint a ductus venosus áramlásvizsgálatát, a detekciós ráta 90% fölé emelhető [7]. A fentiek mellett a Down-kórnak számos, a II. trimeszterben kimutatható major és minor ultrahangjele van, amelyeknek szintén szerepük lehet a 21-triszómia szűrésében [8].

Az ultrahang- és a biokémiai szűrés kombinációja révén a felismerési arány tovább növelhető [9, 10].

Kombinált teszt: A terhesség 11–13. hetében a magzat ülőmagasságának és a nyaki redő vastagságának, valamint a szabad béta-hCG és a PAPP-A szérumszintjének meghatározásán alapuló szűrés hatékonysága 85% körül van, 5%-os tévesen pozitív arány mellett. A Dániában működő, a teljes terhespopulációra kiterjedő, kombinált teszten alapuló szűrőprogram detekciós rátája 2006-ban elérte a 93%-ot [11]. A program eredményeként mind a megszületett Down-kóros magzatok, mind az amniocentesisek száma a felére csökkent.

Integrált szűrés: Lényegében az első trimeszteri kombinált teszt és a második trimeszteri négyes teszt kombinációja. Teljesíthetősége a 90%-ot is elérheti. Az integrált szűrés változatai az úgynevezett „szérum integrált teszt” (amennyiben nem áll rendelkezésre első trimeszteri NT-mérés), a *szekvenciális teszt* és a *kontingens teszt* [10].

A fentiekben ismertetett szűrőtesztek mindegyike figyelembe veszi az anyai életkor mellett a testsúlyt és az előzményben szereplő triszómiát is a kockázatszámolásnál.

Ismételten hangsúlyozni kell azonban, hogy a szűrőtesztek eredménye nem diagnózis, csak a gyanút veti fel, a végleges diagnózis a magzat kariotipizálása útján érhető el.

A magyarországi helyzet néhány jellemzője

A Down-szűrés hazai helyzetét röviden a kaotikus jelzővel lehetne jellemezni.

A genetikai tanácsadáson jelentkezők többsége napjainkban is a 35. évét betöltött terhes. Ezeknek a terheseknek a jó része úgy véli, hogy a vizsgálat számukra automatikusan „jár”, azt követelik, sőt gyakran kieroszakolják. A szülész-nőgyógyászok többsége is úgy tudja, hogy 35 év felett az amniocentesis elvégzését törvény írja elő. Ez nem állja meg a helyét, egyetlen törvény sem foglalkozik a kötelezően elvégzendő amniocentesissel. A Down-kór praenatalis szűrése és diagnosztikája című szakmai protokoll *az invazív eljárások lehetőségének ismertetését írja elő, mégpedig a 35. életévüket a szüléskor betöltő anyák számára*. A lehetőséget e terhes nők úgy értelmezik, hogy a vizsgálat elvégzése kötelező, annál is inkább, mert erre biztatja őket a nőgyógyászuk, a védőnőjük, ilyen ismereteket szereznek az internetről és az ismerősök köréből is. Előfordul, hogy a genetikai tanácsadáson megjelenő terhes semmiféle tanácsra nem kíváncsi, csupán időpontot kér az amniocentesis elvégzésére. Ennek egyik rosszabb változata, hogy meg sem

jelenik személyesen, hanem telefonon próbál időpontot kérni az invazív beavatkozás elvégzésére. Olyan szűrést végezni, amelynek a felismerési aránya 30%-os, nem lenne szabad, ezért felülvizsgálatra szorul a 35 éves anyai életkor, amely felett magzati kromoszómavizsgálatot kell felajánlani. Tévhit, hogy minden 35 éven felüli terhesnél el kell végezni az amniocentesist. Számos, fejlett egészségüggyel rendelkező országban (Egyesült Államok, Anglia, Svájc, Dánia) önmagában az életkor nem képezi a magzati diagnosztika javallatát, meg sem említik az indikációk között. Franciaországban, Norvégiában és Finnországban pedig csak 38 éves kor felett jön szóba az amniocentesis felajánlása [3, 12].

Százezer terhességre mintegy 140 Down-kóros terhesség esik, jelenleg közel 8 százalék a 35 év felett terhességet vállalók száma. Ha Magyarországon minden 35 éven felüli terhesnél elvégeznék a magzati kromoszómavizsgálatot (8000 amniocentesis), a 140 kóros terhességből csak 42-ben találnánk meg a Down-kóros magzatokat, 98 esetben nem. Az elvégzett amniocentesisek szövődményeként minimálisan 80 vetélés következne be. Az életkor szerinti kiválasztás esetén tehát 8000 kromoszómavizsgálat és 80 vetélés árán felfedezzük a betegek 30%-át és nem találjuk meg a 70%-át, miközben közel 8000 amniocentesist végzünk feleslegesen.

Ezzel kapcsolatban felmerül egy komoly etikai probléma is, amely érezhetően keveseknek okoz fejtörést. Amennyiben például a 35 éves terhesek mindegyikénél elvégeznék a vizsgálatot, 380 amniocentesis árán fedeznénk fel egy beteg magzatot. A beavatkozás szövődményeképpen pedig vetélés áldozata lenne legalább 4 egészséges magzat, de még 40 éves korban is 1:1 az arány. Vajon megengedhető-e olyan szűrővizsgálat, ahol egészséges magzat(ok) veszélyeztetése révén derítünk fel egy beteget? Nem véletlenül jelennek meg mind gyakrabban a szakirodalomban olyan vélemények, amelyek az invazív praenatalis vizsgálatok végzését etikai szempontból aggályosnak tartják és sürgetik a jelenlegi gyakorlat felülvizsgálatát [13, 14].

A genetikai tanácsadáson jelentkezők másik nagy csoportját azok a terhesek képezik, akiket „alacsony AFP” miatt utal be kezelőorvosuk. Magyarországon több mint negyed százada került bevezetésre a 16. terhességi héten az anyai szérum-AFP-szűrés, elsődlegesen az idegcsőzáródási zavarok praenatalis diagnosztikájára. Az emelkedett, 2,0 MOM feletti AFP-szint ugyanis többek között spina bifidára, az ennél is magasabb pedig anencephaliára is utalhat több egyéb rendellenesség mellett. Mióta kiderült, hogy Down-szindrómás terhességekben alacsonyabb AFP-szintek figyelhetők meg (a Gauss-görbe csúcsa 0,76 MOM), ebből sok helyen Down-kórra következtetnek és ennek alapján kérik az amniocentesis elvégzését. Ez a gyakorlat teljes mértékben helytelen, nagyon sok felesleges magzatvízvizsgálatot eredményez. Az „alacsony” AFP önmagában nem ok a magzatvíz-mintavételre. Egyébként a már idézett szakmai protokollban az áll, hogy „*alacsony szérum-AFP esetén*

haladéktalanul kockázatelemzésre és célzott ultrahangvizsgálatra felkészült intézetbe küldendő a terhes”. A terhesek felében az AFP alacsonyabb az 1,0 MOM-nál, ennek alapján terhesek tízezreit kellene genetikai centrumokba küldeni célzott ultrahangvizsgálatra. (Senki nem foglalkozik azzal, hogy ezzel milyen pszichés terhelést okozunk a terheseknek, egyben lehetetlen feladat elé állítjuk az amúgy is túlterhelt genetikai centrumokat.) Az „alacsony” AFP alapján történő kockázatbecslés detekciós rátája mindössze 40% körül van (az érintettek és az egészségesek Gauss-görbéje jórészt fedi egymást). Ilyen felismerési arány mellett nem szabad kockázatbecslésre vállalkozni, mert az mind szakmailag, mind etikailag megalapozatlan [1, 12]. Bár az alacsonyabb AFP mint kimondottan az amniocentesis indikációja nem szerepel a különböző szakmai ajánlásokban és módszertani levelekben, az ezzel kapcsolatos tévhit keményen tartja magát mind szakmai, mind laikus körökben. Jó lenne ezt határozottan eloszlatni, mert az AFP önmagában nem alkalmas a Down-szindróma előrejelzésére. Érdeemes lenne elgondolkozni azon is, hogy az ultrahang-diagnosztika mai fejlettségi szintjén indokolt-e az AFP-szűrést továbbra is fenntartani, vagy annak költségeit lehetne valami hasznosabbra is fordítani.

Előfordul, hogy sem az életkor, sem az elvégzett szűrőteszt eredménye nem indokolja a magzati vizsgálatot, a terhes mégis határozottan kéri annak elvégzését, mivel „nem tud megnyugodni”, „úgy döntöttek a párjával”, a végső érv pedig az, hogy „fizeti a tb-t”. Az „anyai aggodalom” nem képezheti az amniocentesis indikációját. Ez ugyanis az a kiskapu, amelyen át minden módszertani ajánlást meg lehet kerülni, nem kell hozzá más, csupán aggódni. Amennyiben a gravida kellőképpen „határozott”, a tanácsadó orvos előbb-utóbb teljesíti az indokolatlan kérést („jobb a békesség” alapon), a terhes tehát lényegében maga indikálja az invazív vizsgálatot. Amennyiben valaki a negatív szűrőteszt ellenére is „ragaszkodik” az AC elvégzéséhez, tehesse ezt a saját költségére és felelősségére.

Végezetül egyre többen jelennek meg a tanácsadón különböző magánszolgáltatók által végzett pozitív szűrőteszt eredményével az amniocentesis elvégzését kérve. A magánszolgáltatók – tisztelet a kivételnek – csak a biokémiai vizsgálatokat végzik, a kockázatbecsléshez az állami intézményekben, illetve magánrendeléseken történő, sokszor tisztázatlan körülmények között végzett ultrahangvizsgálatok eredményét használják (NT, CRL). Ezután a gravida pozitív szűrőteszt esetén elindul intézetet keresni, ahol felvállalják az amniocentesis elvégzését, a kariotipizálást és kóros kariotípus esetén a sokszor már betöltött 20 hetes terhesség megszakítását. Ez nem mindig megy problémamentesen. A fővárosban több genetikai laboratórium megszűnt, az amniocentesis, a kromoszóma vizsgálatot, valamint a szükségessé váló terhességmegszakítást elvállaló intézetek külön teljesítményvolument erre a célra nem kapnak, az amniocentesis egy napos sebészet körében nem végezhető, így

a beavatkozásokat nőgyógyászati műtétek terhére kénytelenek végezni.

Mi lenne a teendő?

Magyarországon jelenleg a Down-kórosok prae-natalis felderítési aránya 60% körül van. Ezt kellene fokozni úgy, hogy csökkentsük az amniocentesisek számát, ezzel az egészséges magzatok veszélyeztetését. Ennek megvalósítása azonban nem egyszerű, több akadályba ütközik.

Ma, amikor már rendelkezésre állnak a hatékony ultrahangos és biokémiai szűrőtesztok, a 35 éves korhatárt és az alacsony AFP-t el kell törölni a szakmai ajánlásokból és módszertani levelekből. *Az életkoron alapuló kockázatszámolást fel kell hogy váltsa az egyénre szabott, individuális kockázatszámítás.* Amíg ez nem történik meg, továbbra is ezerszámra végezzük a felesleges amniocentesiseket, veszélyeztetve az egészséges magzatokat is.

A Down-szindróma szűrésére jelenleg az első trimeszterbeli kombinált teszt látszik a legalkalmasabbnak (nyakiredő-vastagság + PAPP-A, béta-hCG-meghatározás), a detekciós ráta elérheti a 90%-ot. Ezt életkortól függetlenül fel kellene ajánlani minden terhesnek több, fejlett egészségüggyel rendelkező országhoz hasonlóan [12]. Ehhez azonban meg kellene oldani mind a biokémiai tesztek, mind az ultrahangvizsgálatok megfelelő finanszírozását, beleértve az ultrahang-laboratóriumok fejlesztését is.

A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Ultrahang Társaság 2004-ben megtette az első lépést, amikor kötelezővé tette tagjai számára a 12. heti tarkóredőmérést. Annak, hogy ez valóban korrektül, tizedmilliméter pontossággal történjék, legalább három feltétele van: jó minőségű, nagy felbontóképességű ultrahangkészülék, nagy tapasztalattal rendelkező, motivált vizsgáló és elegendő idő. Ezen feltételek együtt inkább csak a magánintézetekben adóttak. Jóllehet a nagy teljesítményű ultrahangkészülékek és a speciális képzéssel rendelkező (Fetal Medicine Foundation akkreditációja) orvosok száma lassan növekszik, korántsem mondhatjuk el, hogy az első trimeszterbeli ultrahangszűrés optimális körülmények között történik. Megoldatlan az ultrahangvizsgálatok finanszírozása, egy transvaginalis terhességi ultrahang elvégzéséért alig több mint 1000 forintot fizet az Országos Egészségbiztosítási Pénztár. Az első trimeszterbeli szűrés gondos elvégzése legalább 20-40 percet venne igénybe, ez az állami egészségügy által működtetett hihetetlenül túlterhelt és zsúfolt laboratóriumokban elképzelhetetlen. A szűréshez szükséges ultrahangvizsgálatokat célszerű lenne valamilyen fokban centralizálni, megfelelően finanszírozni és a rutin szülészeti és nőgyógyászati ultrahangvizsgálatoktól elkülönítve végezni. Ez esetben a minőségbiztosítás is könnyebben megvalósítható lenne.

A szűréshez hasonlóan megoldásra vár a kórházi ellátás (amniocentesis, kromoszóma vizsgálatok, terhes-

ségmegszakítás) finanszírozása is (az invazív és műtéti beavatkozások ne terheljék a teljesítményvolument).

A szűrőtesztek finanszírozásával kapcsolatban talán nem haszontalan néhány külföldi példa ismertetése. Dániában jól szervezett, központilag finanszírozott nemzeti szűrőprogram működik. Lengyelországban a genetikai tanácsadás, az ultrahangvizsgálatok és a biokémiai szűrőtesztek a fokozott kockázatú terhesek (életkor, terhelő anamnézis) számára ingyenesen hozzáférhetők. Ausztriában a szűrés költségeit a terhes fizeti, Svájcban hasonló a helyzet, a szűrőteszt pozitivitása esetén azonban a biztosító a költségeket visszatéríti. Az EU-tagállamok többségében tehát a várandós a szűrés költségeit részben vagy egészben maga viseli, az indokolt amniocentesis és kromoszóma vizsgálat költségeit viszont a biztosítók vállalják. Hazai vonatkozásban az ideális egy, a terhesgondozás részét képező szűrőprogram bevezetése lenne. Félő azonban, hogy a jelenlegi helyzetben erre még sokáig kell várni. Áthidaló megoldást jelentene a lengyel gyakorlat átvétele, miszerint a fokozott kockázatú terhesek (35 éves életkor felett, terhelő anamnézis) számára a szűrést finanszírozzák. Biztató kezdeményezések már hazánkban is vannak. Tudunk olyan önkormányzatokról, amelyek átvállalják a területükön élő várandósok szűrésének költségeit. Mindenesetre egy központilag kidolgozott hazai szűrőprogram költségeihez, az ultrahang- és a citogenetikai laboratóriumok fejlesztéséhez részben fedezetet nyújthatna a feleslegessé váló AFP-szűrések költsége, a több ezer feleslegesen elvégzett amniocentesis és magzati kariotipizálás költsége, nem beszélve az amniocentesisek szövődményeként elvesztett magzati életek pénzben ki nem fejezhető értékéről.

Irodalom

- [1] Papp Z.: Klinikai genetika. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995.
- [2] Tóth A., Szabó J.: A Down-szindróma prae-natalis szűrésének néhány etikai vonatkozása. Orv. Hetil., 2000, 141, 2293–2298.
- [3] Boyd, P. A., DeVigan, C., Khoshnood, B. és mtsai: Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. Brit. J. Obstet. Gynecol., 2008, 115, 689–696.
- [4] Wald, N. J., Watt, H. C., Hackshaw, A. K.: Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimester. N. Engl. J. Med., 1999, 341, 461–467.
- [5] Szabó, J., Gellén, J.: Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in the first trimester. Lancet, 1990, 336, 1133.
- [6] Nicolaidis, K. H., Snijders, R. J. M., Gosden, C. M.: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosome abnormalities. Lancet, 1992, 340, 704–707.
- [7] Nicolaidis, K. H.: Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 191, 45–67.
- [8] Nagy, S.: Az ultrahangvizsgálatok jelentősége a magzati Down-szindróma szűrésében. Nőgyógy. Szül. Továbbk. Szle, 2008, 10, 179–187.
- [9] Saller, D. N., Canick, J. A.: Current methods of prenatal screening for Down syndrome and other fetal anomalies. Clin. Obstet. Gynecol., 2008, 51, 24–36.
- [10] Berkowitz, R. L., Cuckle, H. S., Wapner, R. és mtsai: Aneuploidy screening: What test should I use? Obstet. Gynecol., 2006, 107, 715–718.
- [11] Ekelund, C. K., Jorgensen, F. S., Petersen, O. B. és mtsai: Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. BMJ, 2008, 337, 2547–2554.
- [12] ACOG Practice Bulletin: Screening for fetal chromosomal anomalies. Obstet. Gynecol., 2007, 109, 217–227.
- [13] Reynolds, T. M.: Down's syndrome screening is unethical: view of today's research ethics committees. J. Clin. Pathol., 2003, 56, 268–270.
- [14] Buckley, F., Buckley, S.: Wrongful deaths and rightful lives – screening for Down syndrome. Down Syndr. Res. Pract., 2008, 12, 79–86.

(Gardó Sándor dr.,
Győr, Pf. 92., 9002
e-mail: gardo@petz.gyor.hu)

Szerkesztőségi kommentár

Gardó Sándor dr. Gondolatok a Down-szindróma szűréséről című dolgozatához

Gardó Sándor professzor kitűnő tanulmánya igen fontos kérdésekre, mielőbbi megújítást szükségessé tevő gyakorlatra hívja fel a figyelmet, és ezekre tesz konkrét ajánlásokat. A szerkesztőség kérésére összeállított vélemény csak hangsúlyozhatja a dolgozat megállapításait és megerősítheti a javaslatok szükségességét.

A téma egyik sarkalatos pontja a Down-szindróma prae-natalis diagnosztikája, amely csak invazív eljárásokkal, chorionbiopsziával vagy amniocentesissel kapott sejtekből állapítható meg. Ezek a módszerek nem teljesen veszélytelenek a várandósra sem, de a komolyabb veszély a beavatkozásokkal kapcsolatos vetélés, ami 1-2%-os gyakoriságú minden prospektív tanulmány szerint. Nem könnyű elfogadni azt a gyakorlatot, amelyben egészséges magzatok esnek a szűrőprogram áldozatául. Alapvető fontosságú kérdés tehát, hogy kiknél, milyen javallatok alapján kell az invazív módszereket alkalmazni.

A leggyakoribb ma is használatos szelekciós kritérium az *anyai életkor*. Ha csak a 35 éven felülieknél történik invazív diagnosztika, a Down-kóros magzatoknak csak a 30%-át ismerhetjük fel, a többi 70% a fiatalabb korosztályból adódik. Ebben a nagy csoportban a fokozott kockázatú esetek kiszűrése a nuchalis translucencia mérésével és az alábbi biokémiai markerekkel történik:

- alfa-fetoprotein (AFP),
- humán chorion-gonadotropin (béta-hCG),
- konjugátlan ösztrogén (uE3),

- inhibin-A,
- pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A).

Ezeknek az anyai vérből kimutatható kémiai anyagoknak az átlagostól eltérő értéke szükségessé teszi (teheti) a chorionbiopsziát vagy az amniocentesist.

A kezdeti idők szűrési gyakorlatában az AFP-nek jutott kitüntetett szerep a második trimeszterben, mindezekelőtt a velőcső-záródási rendellenességek feltárásában (az átlagosnál magasabb értékek), de kisebb hangsúllyal a Down-kóros magzatok kiemelésében is, miután sok esetben az átlagosnál alacsonyabb AFP-értékeket lehet mérni.

Az AFP mérése napjainkra mindkét magzati rendellenesség felismerésében elvesztette jelentőségét, ugyanis nagyon alacsony a specificitása. Emiatt a Down-szindróma szűréséhez a legtöbb szakember alkalmatlannak tartja, a velőcső-záródási rendellenességek felismerésében pedig a korszerű ultrahangkészülékek kiszorították a gyakorlatból.

Egyáltalán nem közömbös, hogy a várandósok hány százalékának (jelenlegi gyakorlatunkban minden 34 év felettinél) okozunk lelki traumát a hosszú ideig tartó várakozással, amíg tisztázódik, hogy egészséges-e a magzat, és hány esetben okozunk fizikai-lelki ártalmat, ha a vizsgálat eredménye magzati megbetegedést igazol. Mai gyakorlatunkban a 18–20. héten derül ki, hogy a magzat triszómiás. Ha a várandós (a pár) a terhesség megszakítása mellett dönt, az orvosi beavatkozás annál nagyobb traumával és kockázattal jár, minél idősebb a magzat.

Nagy jelentőségű lépés volt ezek után az első trimeszteri szűrések megszervezése a már említett markerekkel az utóbbi évtizedben, különösen azzal, hogy kiegészítettek a tarkóeredő mérésével, ami a korszerű ultrahangkészülékekkel tizedmilliméter pontossággal lehetővé vált. Nem mellőzhető annak hangsúlyozása, hogy a nyaki tarkóeredőt és annak jelentőségét a világon először Szabó János és Gellén János szegedi professzorok közölték 1990-ben.

A modern ultrahangtechnika lehetővé teszi további értékelhető jelek felismerését is. Ezek között a legfon-

tosabbnak tűnik az orrcsont hiánya, illetve hiányos fejlődése.

Az orrcsont fejlődési zavarát triszómiás betegekben Langdon Down már 1866-ban leírta. Megfigyelte, hogy az orr gyakran rövidebb az átlagosnál. Radiológiai vizsgálat ezen esetek 50%-ában hiányzó vagy csökevényesen fejlett orrcsontot igazolt. Számos tanulmány bizonyítja, hogy az orrcsont ultrahangvizsgálattal már az első trimeszterben, a 11–13. héten kimutatható, illetve hiánya észrevehető.

Cicero és mtsai több mint 15 000 terhes vizsgálatával 97,4%-ban mutatták ki az orrcsontot, és ezek 98,6%-ában nem fordult elő jelentősebb genetikai rendellenesség. Ugyanakkor Down-szindrómás kollektíva 69%-ában a 11–14. hét között nem lehetett orrcsontot kimutatni.

Az eddigiek mind megerősítik Gardó professzor állásfoglalását és javaslatait.

1. Reális az a javaslat, hogy az AFP-szűrést ki kellene vonni a gyakorlatból, miután detekciós értéke nem több mind 40%, ugyanakkor a sok álpozitív eredmény lelki traumát okoz, hetekig izgalomban tartja az érintett várandóst és annak családját, továbbá igen sok felesleges invazív beavatkozást tesz „megalapozottá”, ezzel nem kevés egészséges magzat elvesztését.
2. Az első trimeszteri szűrés (kombinált teszt) legyen a mindennapi gyakorlat, ha kell, kiegészítve az integrált szűréssel, annak változataival.
3. Megoldandó feladat a centrumok felszerelése korszerű ultrahangkészülékekkel.
4. További teendő az anyagi feltételek előteremtése, bizonyos szempontból a mai körülmények átrendezése.
5. Az állami és a magánrendelők jogait és kötelességeit is tiszta lapra kell átirni.
6. Legalább ilyen sürgős és fontos a lakosság, elsősorban a várandósok felvilágosítása, megnyugtató tájékoztatása.

Valamennyi tennivaló fontos és sürgős megoldást igényel a döntéshozóktól.

Lampé László dr.

A rendezvények és a kongresszusi híryananyagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryananyagokat a következő címre kérjük:

Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu

Akadémiai Kiadó Zrt.