

# Paradigmaváltás a magzati kromoszóma-rendellenességek szűrésében

**A Down-szindróma (21-triszómia) élve születettek között a leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség. Prenatális felismerésére és az érintett terhességek megszakítására (szekunder prevenció) hazánkban is nagy a társadalmi igény. A diagnosztika magzati sejtek kariotipizálásán alapul, amelyhez a mintavétel invazív beavatkozás útján (amniocentézis, chorionboholy mintavétel) történhet. A fokozott kockázatú terhesek kiemelésére ma már hatékony szűrőtesztek állnak rendelkezésre (biokémiai markerek, magzati ultrahangjelek). 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. A 35 év feletti anyai életkor, továbbá az alacsonyabb szérumszint AFP-szint önmagában nem lehet az amniocentézis indikációja. Az életkoron alapuló kockázatszámítást fel kell váltania az egyénre szabott individuális kockázatszámítás.**

**DR. GARDÓ SÁNDOR**

*Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Szülészeti és Nőgyógyászati osztály, Győr*

A kromoszóma-rendellenességek fogamzást követően a zigóták 75%-ban fordulnak elő. A rendellenes preembriók, illetve embriók túlnyomó része életképtelen és a korai intrauterin élet során elpusztul. A korai vetélések 60%-ában mutatható ki kromoszóma-aberráció. Ezen természetes genetikai szelekció eredményeképpen a kromoszóma-rendellenességek gyakorisága az újszülöttek között 0,6%-ra csökken.

Az élve születettek között a leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség a Down-szindróma (21-triszómia). Prevalenciája 1/700, így Magyarországon szűrés nélkül évente mintegy 140 Down-szindrómás magzat születésére lehetne számítani. A kórkép jellegzetes szomatikus tünetekkel és szellemi visszamaradottsággal társul, amennyiben nem kísérik súlyosabb szervi (szív, béltraktus) fejlődési rendellenességek, életkilátásaik nem túl rossz-

szak, az 50–60 éves kort is megérhetik. Ennél jóval ritkábban fordul elő az Edwards-szindróma (18-triszómia) 1/3000, illetve a Patau-szindróma (13-triszómia) 1/10000 születési gyakorisággal. Ez utóbbiak súlyos multiplex malformációs szindrómák, az érintettek túlnyomó többsége nem éri meg az egyéves kort. A nemi kromoszómák számbeli eltérései (X0, XXY, XXX, XYY) újszülöttek között 3 ezrelékes gyakorisággal fordulnak elő, kevésbé súlyos szomatikus tünetekkel járnak, amelyet egyes esetekben változó súlyosságú mentális retardáció kísérhet.

Tekintettel arra, hogy a rendellenességek primer prevenciójára nincs mód, a megelőzésre csak a szekunder prevenció (a terhesség megszakítása) nyújt lehetőséget. Ma világszerte elfogadott gyakorlat, hogy magzati triszómia esetén a szülők kérésére a terhességet megszakítják. Erre a társadalmi igény hazánkban is meglehetősen nagy. A továbbiakban elsősorban a Down-szindróma prenatális diagnosztikájának a lehetőségeivel foglalkozunk.

## INVAZÍV, DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK

Az elmúlt évtizedekben a prenatális genetikai diagnosztika hatalmas fejlődésének lehetünk tanúi. Az amniocentézis és a chorionboholy-mintavétel segítségével magzati sejtekhez és szövetekhez juthatunk, amelyeknek vizsgálatával a kromoszóma-rendellenességek jelentős része nagy biztonsággal diagnosztizálható (Down-, Edwards- és Patau-kór; a Turner-, a Klinefelter-, a tripla-X vagy a dupla-Y-szindróma). A magzati eredetű sejtek kariotipizálásának a szenzitivitása és specificitása megközelíti a 100%-ot, a tenyésztés és a preparálás azonban időigényes, két-három hetet is igénybe vehet. A molekuláris genetikai technikák (QF-PCR, FISH) jóval gyorsabb eredményt adnak, de az eredményeket itt is kariotipizálásnak kell megerősítenie. Invazív anyagvételi módszerekről lévén szó, a vetelés kockázata nem elhanyagolható, 1-2%-ig terjedhet a beavatkozás típusától, illetve az azt végző orvos gyakorlottságától függően. A nem veszélytelen beavatkozások nyilvánvalóan csak a magas kockázatú terhességekben végezhetőek, ezeknek a kiemelése a terhes populációból (szűrés) viszont nem egyszerű feladat.

**DR. GARDÓ SÁNDOR**



## NEM INVAZÍV SZŰRŐMÓDSZEREK

### A. AZ ANYAI ÉLETKOR ALAPJÁN TÖRTÉNŐ ANEUPLOIDIA-SZŰRÉS

A Down-szindróma gyakorisága és az anyai életkor közötti szoros összefüggés évtizedek óta ismert. Egy 20 éves terhesnek 1/1700, egy 35 éves terhesnek 1/380, egy 40 évesnek pedig 1/100 az esélye, hogy 21-triszómiás magzatot szüljön. A hazai gyakorlatban évek óta a 35 éves korhatár szerepel, amely felett felajánlandó a prenatalis diagnosztika elvégzése.

Az anyai életkor alapján történő aneuploidia-szűrés detekciós rátája azonban mindössze 30%, a 35 éven felüliek ugyanis a Down-szindrómásoknak csupán 30%-át szülik. Mind a szakmai, mind a laikus közvélemény jó része úgy tudja, hogy 35 éves anyai életkor felett az amniocentézis és a magzati kariotipizálás kötelező, automatikusan „jár”, azt követelik, sőt gyakran kieroszakolják. Ez nem állja meg a helyét, egyetlen törvény nem írja elő kötelezően az amniocentézis elvégzését. A Down-kór prenatalis szűrése és diagnosztikája c. szakmai protokoll „az invazív eljárások lehetőségének ismertetését írja elő, a 35. életévüket a szüléskor betöltő anyák számára”. Tévhit, hogy minden 35 éven felüli terhesnél el kell végezni az amniocentézist. Számos fejlett egészségüggyel rendelkező országban önmagában az életkor nem képezi a magzati diagnosztika javallatát, meg sem említik az indikációk között. (1, 2)

Olyan szűrést végezni, amelynek a felismerési aránya 30%-os, nem lenne szabad.

100 000 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 amniocentézis), a 140 kóros terhességből csak 42-ben találnánk meg a Down-kóros magzatokat, 98 esetben nem. Az elvégzett amniocentézisek 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.

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?

### B. AZ „ALACSONY AFP” SZEREPE

Mióta kiderült, hogy Down-szindrómás terhességekben alacsonyabb anyai szérumszintű alfa-fetoprotein (AFP) szintek figyelhetők meg (a Gauss-görbe csúcsa 0,73 MOM), sok helyen ebből Down-kórra következtetnek, és ennek alapján kéri az amniocentézis elvégzését. Ez a gyakorlat teljes mértékben helytelen, nagyon

sok felesleges magzatvízvizsgálatot eredményez. Bár az alacsonyabb AFP, mint kimondottan az amniocentézis indikációja a különböző szakmai ajánlásokban és módszertani levelekben nem szerepel, az ezzel kapcsolatos tévhit keményen tartja magát mind szakmai, mind laikus körökben. Jó lenne ezt határozottan eloszlatni, mert az AFP önmagában a Down-szindróma előrejelzésére nem alkalmas, és nem ok a magzatvíz-mintavételre. Az „alacsony” AFP alapján történő kockázatbecslés detekciós rátáját mindössze 42%-ra becsülik. Ilyen felismerési arány mellett kockázatbecslésre vállalkozni nem szabad, mert az mind szakmailag, mind etikailag megalapozatlan.

Egyébként a már idézett szakmai protokollban az áll, hogy „alacsony szérumszintű 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 a terhesek tízezreit kellene genetikai centrumokba küldeni célzott ultrahangvizsgálatra. (Senki nem foglalkozik azzal, hogy ezzel milyen pszichés terhelést okozunk a várandósoknak, egyben lehetetlen feladat elé állítjuk az amúgy is túlterhelt genetikai centrumokat.)

### C. A BIKÉMIAI MARKEREKKEL TÖRTÉNŐ ANEUPLOIDIA-SZŰRÉS

– Az anyai szérumszintű AFP után további négy magzati eredetű fehérjéről, illetve hormonról mutatták ki, hogy koncentrációjuk az anyai vérben Down-szindrómás magzatok esetén eltér az egészségesekétől:

- humán chorion-gonadotropin (béta-hCG) – magasabb (MOM 2,0),
  - konjugátlan oestriol (uE3) – alacsonyabb (MOM 0,73),
  - inhibin-A (INHA) – magasabb (MOM 1,9),
  - pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) – alacsonyabb (MOM 0,42).
- (MOM=multiple of median, a medián többszöröse.)

(A 18-triszómiára a második trimeszterben a nagyon alacsony hCG, és az alacsony uE3 jellemző, míg az AFP- és az INHA-szint nem tér el az egészségesekétől. A Turner-szindrómára viszont a nagyon magas hCG és INHA szérumszint jellemző, az AFP és az uE3 enyhén csökkent. A 13-triszómia előrejelzésére a fenti szérumszintek nem alkalmasak.)

A fenti markerek kombinációjára több első és második trimeszterbeli szűrőteszt épül.

Hármas (tripla) teszt: a szabad-béta-HCG, az uE3, valamint az AFP mérésén alapuló módszer, optimálisan a terhesség 16. hetében végzendő, a felismerési arány 70% körül van.

Négyes (kvartett) teszt: a tripla teszt kiegészítve az INHA meghatározással növeli a felismerési esélyeit, a detekciós ráta 5%-os álpozitív arány mellett meghaladja a 80%-ot.

### D. AZ ANEUPLOIDIÁRA UTALÓ ULTRAHANGELTÉRÉSEK

Közel két évtizede ismert (3,4), hogy Down-szindrómás magzatokban az első trimeszterben megvastagodott (3,0 mm felett) tarkórédő, vagy nuchalis translucencia (NT) mutatható ki. Azóta beigazolódott, hogy a megvastagodott tarkórédő a Down-szindróma legérzékenyebb előrejelző markere. A 11–13. héten a magzati fej-tető-fartávolsághoz viszonyított tarkórédővastagság igen pontos mérése révén a felismerési arány a 70%-ot is elérheti. (4)

Fentiek mellett a Down-kórnak számos a II. trimeszterben kimutatható maior és minor ultrahanglele ismert, amelyeknek szintén szerepük lehet a 21-triszómia szűrésében. (5)

Ezek közül kiemelhetők a szívfejlődési rendellenességek, a ventriculomegalia, a duodenum atresia, az omphalocele, a végtagrendellenességek és a vastag tarkótáji redő. A cystikus hygroma a Down-kór mellett a 18- és 13-triszómiákra és a Turner-szindrómára is felhívhatja a figyelmet.

### E. AZ ULTRAHANG ÉS A BIKÉMIAI SZŰRÉS KOMBINÁCIÓJA

– 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 álpozitív arány mellett. A Dániában működő, a teljes terhes populációra kiterjedő, kombinált teszten alapuló szűrőprogram detekciós rátája 2006-ban elérte a 93%-ot. (6) A program eredményeként mind a megszületett Down-kóros magzatok, mind az amniocentézisek száma a felére csökkent.

– Integrált szűrés

A jelenleg ismert leghatékonyabb szűrőmódszer, amelynek során a terhesség 12. hete körül elvégezzük a kombinált teszten is előírt ultrahangvizsgálatokat, és az anyai vérből elvégezzük a PAPP-A meghatározást. Ezt követően optimálisan a 16. héten meghatározzuk az AFP, a szabad-béta HCG, az uE3, valamint az INHA markereket (négyes teszt). A kockázatbecslés csak ezután történik. A módszer érzékenysége 5%-os álpozitív arány mellett meghaladja a 90%-ot. (7). Az integrált szűrés változatai a „szérumszintű integrált teszt” (nem áll rendelkezésre első trimeszteri NT-mérés), a „szekvenciális” és a „kontingens teszt”.

A fentiekben ismertetett szűrőtesztet mindegyike figyelembe veszi a kockázatszámolásnál az anyai életkor mellett a testsúlyt és az előzményben szereplő triszómiát is. Ismételt hangsúlyozni kell azonban, hogy a szűrőteszt eredménye csak valószínűségeket jelez, a végleges diagnózis a magzati kariotipizása útján érhető el.

Magyarországon jelenleg a Down-kórosok prenatalis felderítési aránya 50–60% körül van. Ezt kellene fokozni úgy, hogy csökkentjük az

amniocentézisek számát, ezzel az egészséges magzatok veszélyeztetését.

Ma, amikor már rendelkezésre állnak a hatékony ultrahang és biokémiai szűrőtesztek, az életkoron alapuló kockázatszámolást (35 év felett) fel kell váltania az egyénre szabott individuális kockázatszámítás. Amíg ez nem történik meg, továbbra is ezerszámra végezzük a felesleges amniocentéziseket, veszélyeztetve az egészséges magzatokat.

A Down-szindróma szűrésére jelenleg az első trimeszterbeli kombinált teszt látszik a legalkalmasabbnak (nyaki redő vastagsága + PAPP-A, béta HCG-meghatározás), a detekciós ráta elérheti a 90%-ot. Ezt életkortól függetlenül fel kellene ajánlani minden terhesnek, hasonlóan több fejlett egészségüggyel rendelkező országhoz. (1) Ehhez azonban meg kellene oldani mind a biokémiai tesztek, mind az ultrahangvizsgálatok megfelelő finanszírozását, beleértve az ultrahang-laboratóriumok fejlesztését is.

Annak, hogy a 12 héten végzendő ultrahangszűrés valóban korrekten történjék, legalább három feltétele van: jó minőségű, nagy felbontóképességű ultrahangkészülék, nagy tapasztalattal rendelkező és motivált vizsgáló, és elegendő idő. Ezen feltételek együtt inkább csak a magánintézetekben adóttak. Jóllehet a nagy teljesítményű ultrahangkészülékek és a speciális képzéssel rendelkező orvosok száma lassan növekszik, korántsem mondhatjuk el, hogy az első trimeszteri ultrahangszűrés optimális körülmények között történik. Megoldatlan az ultrahangvizsgálatok finanszírozása is. Az első trimeszteri 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. (8)

## A JÖVŐ PERSPEKTÍVÁI

### 1. ÚJABB BIOKÉMIAI MARKEREK

A szűrőtesztekben már használt szűrőmarker mellett intenzív és ígéretes kutatások folynak újabb biokémiai markerek felfedezése és alkalmazása céljából (ADAM12, ITA). Várható, hogy a terhesség alatti szűrőtesztek detekciós rátája ezáltal tovább fog növekedni.

### 2. ÚJABB ULTRAHANGMARKEREK

A már ismert tarkóredőmérés újabb markerekkel egészült ki. Az orrcsont mérésével, továbbá a tricuspídalis billentyű, valamint a ductus venosus áramlásvizsgálatával a detekciós ráta 90% fölé emelhető. Az ultrahangvizsgálatoknak azonban nagy hátránya, hogy rendkívül időigényesek, az eredmény nagyban függ a vizsgáló felkészültsé-

gétől és tapasztalatától. A nuchalis translucencia kivételével hiányzik a standardizáció, és végül nem megoldott a minőségbiztosítás sem.

## 3. PREIMPLANTÁCIÓS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

Napjainkban mind nagyobb az asszisztált reprodukciós technikák segítségével fogant terhességek aránya. Érthető, hogy ezen nagyon nehezen várt és féltett terhességeket nem szeretnék semmiféle, az invazív diagnosztikával járó kockázatnak kitenni. A prenatális diagnosztikával foglalkozó szakembereknek is régi törekvése olyan diagnosztikus értékű vizsgálmódszerek kifejlesztése, amelyek nem veszélyeztetik a magzatot.

Erre nyújt lehetőséget a preimplantációs diagnosztika, amelynek során mesterséges megtermékenyítési eljárást követően, a még szervezeten kívüli preembriók genetikai vizsgálata után csak az egészségesek kerülnek beültetésre. A hat-nyolcsejtes blastocystából egy-két sejt eltávolítható úgy, hogy annak további fejlődése nem károsodik. Az eltávolított sejtekből molekuláris genetikai vizsgálattal (QF-PCR, FISH) megállapítható, hogy a vizsgált preembrió érintett-e egy adott genetikai betegségben, vagy nem. Ilyen típusú vizsgálatokat ma már hazánkban is egyre több helyen végeznek. (9)

## 4. MAGZATI SEJTEK ÉS NUKLEINSAVAK KIMUTATÁSA AZ ANYAI VÉRŐL

A non-invazív vizsgálmódszerek kutatásának egy másik jelentős iránya az anyai keringésben kimutatható magzati sejtek vizsgálata. Ennek lényege az anya vérében igen kis számban fellelhető magzati eredetű sejtek felismerése, izolálása és dúsfása, valamint analízise különböző szenzitív és specifikus vizsgálmódszerek segítségével (QF-PCR, FISH). Az anya keringésében kimutatható magzati sejtek közül három sejtípus alkalmas prenatális diagnosztikai vizsgálatok végzésére: a trophoblastsejtek, a leukociták, valamint a sejtmaggal rendelkező erythrocyták (erythroblastok).

Az anyai keringésben azonban nagyon kevés magzati sejt van, és ezek azonosítása bonyolult módszerekre igényel, ezért nem várható, hogy ezt a közeljövőben rutinszerűen diagnosztikus célból alkalmazzák. A kutatások másik, ígéretes eredményekkel kecsegtető fő iránya az anyai vérplazmában oldott magzati eredetű nukleinsavak (DNS, RNS) kimutatására irányul.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. ACOG Practice Bulletin: Screening for fetal chromosomal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 217-227.
2. Boyd P. A., DeVigan C., Khoshnoo 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.

3. Szabó J., Gellén J.: Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in the first trimester. *Lancet.* 1990;336/2:1133.

4. Nicolaidis K. H.: Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 191:45-67.

5. Nagy S.: Az ultrahangvizsgálatok jelentősége a magzati Down-szindróma szűrésében. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle.* 2008; 10: 179-187.

6. 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.

7. 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.

8. Gardó S.: Gondolatok a Down-szindróma szűréséről. *Orv. Hetil.* 2009; 150:497-502.

9. Bán Z., Papp Z.: Prenatális és preimplantációs diagnosztika. *Magyar Tudomány.* 2006;3:322-326.

