

Samþætt líkindamat með tilliti til þrístæðu 21 byggt á lífefnaskimun móður og hnakkþykktarmælingu fósturs við 11-13 vikur

Hildur
Harðardóttir

Ágrip

Hér er sagt frá skimun með tilliti til litningagalla fósturs, með mælingu á lífefnavísunum í blóði móður og ómmælingu á hnakkþykkt fósturs. Aðaláherslan er lögð á aðferð þar sem mælt er frítt β -hCG (β -human chorionic gonadotropin) og PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Samtímis er stærð fósturs og hnakkþykkt mæld með ómskoðun. Á grundvelli þessara lífefnamælinga, ómmælinga og aldurs móður er reiknað líkindamat með tilliti til þrístæðu 13, 18 og 21 hjá fósturi. Kostir við þessa aðferð eru að niðurstaða úr skimun fæst samdægurs, tíðni jákvæðrar skimunar er í lágmarki (6-7%) en greiningarhlutfall litningagalla hátt (95%). Ef skimun er jákvæð má taka fylgjusýni og fæst svar eftir tvo daga. Þannig fæst fósturgreining á fyrsta þriðjungi meðgöngu í stað annars, eins og nú er á Íslandi. Einnig hefur verið lýst aðferð sem felur í sér enn lægri tíðni jákvæðrar skimunar (1%), með ámóta greiningarhlutfalli litningagalla, en sú aðferð felur í

sér fjórar heimsóknir, fyrst vegna blóðprufu, síðan ómskoðun, annarrar blóðprufu og loks heimsókn til túlkunar á niðurstöðum. Samþætt líkindamat er síðan gefið út nokkrum dögum eftir seinni blóðprufuna. Ferlið allt tekur fimm til sex vikur, sem getur verið kvíðavaldandi fyrir verðandi foreldra. Ef færa á fósturgreiningu á Íslandi frá öðrum þriðjungi meðgöngu til fyrsta þriðjungs og til allra sem þess óska, þurfa konur að koma fyrir í mæðravernd en nú er og fagfólk í heislugæslu þarf að kynna sér þessa nýjung til að geta veitt skjólstæðingum sínum sem bestar upplýsingar.

Inngangur

Skimun til greiningar á litningagöllum fósturs með mælingum á lífefnavísunum í blóði móður hófst fyrir um það bil 20 árum, þegar Merkatz uppgötvaði fyrir tilviljun að þrístæðu 21 þungunum fylgir lágt alfa-fetóprótín (AFP) (1). Þá hafði skimun með mælingu á alfa-fetóprótíni í blóði móður verið í gangi um

ENGLISH SUMMARY

Harðardóttir H

Risk assessment for fetal trisomy 21 based on nuchal translucency measurement and biochemical screening at 11-13 weeks

Læknablaðið 2001: 87: 443-5

Screening for fetal aneuploidy during the first trimester using fetal nuchal translucency measurement and maternal serum free β -hCG (β -human chorionic gonadotropin) and PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) is commonly practised. An approach with a one stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies, where pre-test counseling, blood test, ultrasound and post-test counseling is offered in one hour visit is described. Based on maternal age, biochemistry and fetal nuchal translucency measurement an estimated risk for fetal trisomies 13, 18 and 21 is calculated. The main benefit of this approach in screening for fetal aneuploidy is the short turnaround time, with immediate results and a low screen positive rate. This approach leads to diagnosis of the majority (95%) of fetal aneuploidy cases. If screening is positive a diagnostic test is available with chorionic villous

sampling or amniocentesis. In Iceland, fetal karyotyping is offered to women 35 years and older and performed during the second trimester, but by using this approach prenatal diagnosis can be moved to the first trimester and also offered to women of all ages. A screening approach with a series of steps from 10-15 weeks, including maternal blood test at 10 and again at 15 weeks, as well as an ultrasound and nuchal translucency measurement at 11-13 weeks, with integrated results at 15+ weeks has been proposed. This method offers even lower screen positive rate (1%) while detection rates of fetal aneuploides are high (>90%) but it requires four visits instead of one and the prolonged approach is likely to cause excess anxiety for the parents to be. If all women are to be offered prenatal screening in the first trimester the structure of prenatal care in Iceland needs some modifications including scheduling the first prenatal visit at 8-10 weeks and teaching healthcare providers counseling regarding prenatal testing.

Key words: nuchal translucency, biochemical markers, fetal trisomies.

Correspondence: Hildur Harðardóttir. E-mail: hhard@landspitali.is

Fósturgreiningardeild
Kvinnadeildar Landspítala
Hringbraut, Fyrirsþurnir,
bréfaskipti: Hildur
Harðardóttir Kvinnadeild
Landspítala Hringbraut, 101
Reykjavík. Sími: 560 1000 /
560 1158. Netfang:
hhard@landspitali.is

Lykilorð: hnakkþykkt,
lífefnavísar, þrístæður.

nokkurt skeið, til að greina miðtaugakerfisgalla hjá fósturum, en alfa-fetóprótín er þá hækkad. Síðar bættust við aðrir lífefnavísar eins og tengt (unconjugated) estríol (uE3) og β -hCG (β -human chorionic gonadotropin) (2). Þannig varð til svokallað þrípróf sem byggir á mælingu þessara þriggja lífefnavísa í móðurbólóði sem ásamt aldri móður má nota við 15-22 vikna meðgöngu til að reikna líkindamat fyrir litningaþrístæður 13, 18 og 21 (3). Með þessari aðferð má fá vísbendingu um allt að tvo þriðju þrístæðu 21 þungana, miðað við 5% jákvæða skimun (3). Aðalgalli þessarar aðferðar er hve seint á meðgöngu niðurstaða liggur fyrir. Ef jákvæð skimun fæst úr þríprófi við 16-17 vikur, er gerð legvatnsástunga til endanlegrar greiningar og niðurstaða fæst tveimur til þremur vikum síðar. Þá er meðgangin tæplega hálfnuð og móðirin farin að finna meira til þungunarinnar meðal annars fósturhreyfingar. Ef litningagerð fósturs er óeðlileg og verðandi foreldrar óska eftir að enda meðgönguna, þá er það erfið reynsla fyrir þau, bæði líkamlega og andlega. Nýverið hafa komið fram lífefnavísar sem nota má á fyrsta þriðjungi meðgöngu til að reikna líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs (4,5). Að færa fósturgreininguna fram um sex til átta vikur væri því mikilvægt. Ef niðurstaðan er að binda skuli endi á meðgönguna þá er aðferðin einfaldari og ekki eins erfið fyrir móðurina. Hér verður sagt frá samþætту líkindamati með tilliti til litningagalla fósturs sem byggist á ómskoðun og lífefnavísam.

Afturskyggn athugun

Spencer og félagar birtu árið 1999 afturskyggna rannsókn þar sem ómskoðun og hnakkapýkktarmæling við 10-14 vikur var notuð samhliða lífefnavísam til að reikna líkindamat með tilliti til þrístæðu fósturs (6). Notuð var aðferð við lífefnamælingar sem gerir kleift að fá niðurstöður á aðeins 30 mínútum frá blóðtöku (7). Þeir bentu því á þann möguleika að blóðprufa og ómskoðun gætu farið fram í einni heimsókn og verðandi foreldrar þannig fengið niðurstöðu og ráðgjöf strax. Ef líkindamat gefur til kynna auknar líkur á þrístæðu fósturs er gerð legvatnsástunga eða fylgjusýni fengið til endanlegrar greiningar á litningagerð fósturs. Lífefnafræðilegu vísarnir eru frítt β -hCG og PAPP-A, en þeir ásamt hnakkapýkktarmælingunni eru hver um sig óháður vísir um þrístæður hjá fósturi. Saman geta þessir þrjú vísar, ásamt aldri móður, leitt til greiningar á allt að 90% þrístæðu 21 tilfella miðað við 6% jákvæða skimun. Hægt er að lækka jákvæðu svörin niður í 1% en þá lækkar jafnframt greining þrístæðu 21 tilfella niður í 70%. Þarna var sett fram aðferð til skimunar fyrir þrístæðu 21 sem gaf von um góðan árangur, en hafði ekki verið prófuð á framskyggnan hátt.

Framskyggn athugun

Ári síðar birtu Spencer og félagar niðurstöður úr framskyggnri rannsókn, þar sem boðið var upp á skimun fyrir þrístæðum hjá fósturi í einu skrefi með lífefnavísam (frítt β -hCG og PAPP-A) og hnakkapýkktarmælingu (8). Á einu ári var 4190 konum, sem komu í mæðravernd, boðin skimun við 10 vikur og þrjú daga til 13 vikna og sex daga meðgöngu og 4088 (97,6%) þáðu skimunina. Meðal 6,5% kvennanna var meðgangin skemur á veg komin en þær höfðu talið og fengu þær nýjan tíma síðar. Hjá 6,1% kvenna var meðgangin lengra á veg komin en þær höfðu talið og fengu þær tíma í hefðbundinni skimun á öðrum þriðjungi meðgöngu með AFP og β -hCG, (skimun fyrir miðtaugakerfisgöllum og þrístæðu 21 eins og tíðkast í Bretlandi). Heimsóknin tók eina klukkustund og fólst í ráðgjöf vegna rannsóknarinnar, blóðprufu og ómskoðun og túlkun á niðurstöðum með ráðgjafa í lok heimsóknar. Meðalaldur kvennanna var 29 ár og 12,7% voru eldri en 35 ára. Líkindamat var hærra en 1:300 (screen positive) meðal 6,7% (253/3762) kvennanna; þar af voru 5,5% fyrir þrístæðu 21 og 1,2% fyrir þrístæðu 13 eða 18. Eftir ráðgjöf varðandi legvatnsástungu eða fylgjusýni til endanlegrar greiningar á litningagerð fósturs ákváðu 82% kvennanna að fara í slíka rannsókn, langflestar í fylgjusýni. Nítján tilfelli fundust af mislitnun (aneuploidy) fósturs. Samþætт líkindamat byggt á aldri móður, hnakkapýkkt fósturs og fríu β -hCG og PAPP-A í blóði móður leiddi til greiningar á 86% (6/7) þrístæðu 21 tilfellum, 100% (9/9) af þrístæðu 13 og 18 tilfellum og 95% (18/19) af öllum tilfellum með mislitnun. Ellefu fylgjusýni voru gerð til að greina hvert tilfelli af mislitnun. Hjá þeim 253 konum sem voru með jákvæða skimun dóu þrjú fóstur í móðurkviði á 18.-22. viku, fimm voru með nýrnagalla, eitt með vöðvarýrnun (myotonic dystrophy) og 10 voru með hjartagalla.

Hér var staðfest með framskyggnri rannsókn að skimun fyrir litningagöllum á fyrsta þriðjungi meðgöngu stenst fyllilega þær væntingar sem afturskyggna rannsóknin gaf til kynna (6). Til að skimun á fyrsta þriðjungi meðgöngu sé betri en skimun á öðrum þriðjungi, þarf hún að vera nærri 10% betri til að veða á móti fjölda fósturláta sem verða frá náttúrunnar hendi (9). Skimun á öðrum þriðjungi meðgöngu með lífefnavísam leiðir til greiningar á að meðaltali 65% litningaþrístæðna (10), en ofangreind aðferð Spencers og félaga leiðir til greiningar á 95% litningaþrístæðna. Ekki leikur því vafi á yfirburðum skimunar á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Aðrar leiðir við skimun fyrir litningagöllum fósturs

Wald og félagar (11) hafa sett fram tillögu að samþættri skimun með lífefnavísam á fyrsta og öðrum

Þriðjungi meðgöngu, ásamt ómskoðun og hnakkabykkarmælingu. Lífefnavísarnir eru PAPP-A á fyrsta þriðjungi meðgöngu og AFP, uE3, β-hCG og inhibín-A á öðrum þriðjungi meðgöngu. Jákvæð skimun var miðuð við 1:120 eða hærra og þannig leiddi skimunin til greiningar 85% þrístæðu 21 þungana með aðeins 0,9% tíðni jákvæðrar skimunar. Við þetta dregur verulega úr inngripum, það er legvatnsástungum og fylgjuvefssýnum. Þá fækkar þeim sem þurfa að upplifa þann kvíða sem fylgir jákvæðri skimun. Hnakkabykkarmæling hefur einnig verið notuð ásamt aldri móður og β-kjarna í þvagi, (niðurbrotsefni β-hCG) við 16 vikur og var næmi fyrir þrístæðu 21 85,7% en jákvæð svör 4,9% (12).

Umræða

Á Íslandi eru um það bil 4200 fæðingar á ári eða á móta margar og fjöldi prófaðra í hinni framskyggnu rannsókn Spencers (8). Aldursdreifingin er einnig sambærileg við íslenskar mæður. Íslenskar konur koma þó yfirleitt ekki í mæðraskoðun fyrr en eftir 12 vikur, ólíkt því sem tíðkast í Bretlandi. Margar konur fara samt fyrr til læknis til að fá staðfestingu á þungun, en þá gefst tækifæri til fræðslu til verðandi foreldra. Ef bjóða á skimun fyrir litningagöllum á fyrsta þriðjungi meðgöngu þarf að boða konur í fyrstu mæðraskoðun fyrr en nú er, eða við 8-10 vikur. Einnig þurfa ljósmæður og læknar í heilsugæslu að fá upplýsingar um hvað er í boði, svo þau séu í stakk búin að veita skjólstæðingum sínum ráðgjöf. Ljóst er, að ekki hafa allir verðandi foreldrar áhuga á skimun fyrir litningagöllum og mikilvægt er að hlusta á óskir hvers og eins. Skimunin getur líka leitt í ljós önnur vandamál en litningagalla svo sem hjartagalla. Vitneskja um slíkt getur verið mikilvæg svo rétt viðbrögð séu viðhöfð við fæðingu og á nýburaskeiði, til dæmis ef þörf er á skurðaðgerð strax eftir fæðingu. Það er lykilatriði að hlutlaus ráðgjöf sé veitt og að verðandi foreldrar fái greinargóðar upplýsingar sem settar eru fram á skýran hátt, þannig að þau geti tekið sjálfstæða ákvörðun varðandi þungunina.

Heimildir

1. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 866-94.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densen JW, Nanchal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated estriol as an antenatal screening test for Down syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 334-41.
3. Cuckle HS, Wald NJ. HCG, estriol and other maternal blood markers of fetal aneuploidy. In: Elias S, Simpson JL, eds. *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*. New York: Churchill Livingstone; 1992: 87.
4. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338: 955-61.
5. Torfadóttir G, Jónsson JJ. Lífefnaskimun fyrir fósturgöllum. *Læknablaðið* 2001; 87: 431-40.
6. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-7.
7. Mathis G. Probing molecular interactions with homogenous techniques based on energy transfer. *Clin Chem* 1995; 41: 1391-7.
8. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 1271-5.
9. Dunstan FDJ, Nix ABJ. Screening for Down's syndrome; the effect of test date on the detection rate. *Ann Clin Biochem* 1999; 35: 57-61.
10. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire AI. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181-246.
11. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-7.
12. Bahado-Singh RO, Oz AU, Flores D, Cermik D, Acuna E, Mahoney MJ, et al. Nuchal thickness, urine b-core fragment level, and maternal age for Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 91-5.