

A Down-kór biokémiai szűrésének magyarországi tapasztalatai

Bakos Magdolna¹, Rákos Márta², Veszprémi Béla³, Tihanyi Mariann⁴, Tankó András⁵, Bakos László⁶,
Andréka Bertalan⁷, Benedek Klára⁸, Rétfalvi Teofil⁹, Schuman Ádám¹⁰

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Nukleáris Medicina osztály¹ és Szülészeti-Nőgyógyászati osztály², Gyula, PTE ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs³, Zala Megyei Kórház, Genetikai Laboratórium, Zalaegerszeg⁴, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati osztály, Kecskemét⁵, SOTE II. sz. Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika⁶ és Kútvölgyi Klinikai Tömb⁸, Budapest, Petz Aladár Megyei Kórház, Nukleáris Medicina osztály, Győr⁷, Heves Megyei Markhot Ferenc Kórház, Genetikai Laboratórium és Tanácsadó, Eger⁹, Laborexper Kft., Budapest¹⁰

Experiența din Ungaria referitor la screeningul prin analiza biochimică în sindromul Down

De la sfârșitul anului 2002 în opt centre din Ungaria, au fost inițiate screeninguri prin analiza biochimică a serului matern pentru boala Down și alte anomalii cromozomiale numerice. În practică se folosesc două modalități de screening: screeningul combinat precoce (între săptămânile a 10-a și a 13-a de sarcină) respectiv screeningul triplu (între săptămânile a 15-a și a 18-a de sarcină). Screeningul precoce combinat se derulează în cinci instituții, în care până în prezent s-au efectuat în total aproape 10000 de testări la gravide. Testul precoce combinat a crescut semnificativ eficiența screeningului precoce de depistare a anomaliilor cromozomiale pe baza măsurării pilului nuchal, în timp ce proporția cazurilor fals-pozitive, la gravidele sub 35 de ani, nu a depășit 3%. Testul triplu se realizează în opt instituții, în care până în prezent s-a efectuat screeningul la peste 33000 de gravide. În cazul testului triplu proporția rezultatelor fals-pozitive, la gravidele cu vârsta sub 35 de ani, nu a depășit 5%.

The experiences of biochemical screening for Down syndrome in Hungary

The biochemical screening from maternal serum for Down syndrome and other chromosomal anomalies has been introduced in 8 centers in Hungary since 2002. In practice basically two types of screening are applied: the early combined screening (10-13 weeks of gestation) and the triple test (15-18 weeks of gestation). The early combined screening has been applied in 5 Hungarian centers, where testing has been carried out in 10000 pregnancies. The early combined test significantly increased the effectiveness of screening for chromosomal defects as compared to the measurement of nuchal translucency, while the false positive rate in the case of pregnant women under 35 years of age was not higher than 3%. The triple test was carried out in 8 centers where altogether more than 33000 pregnancies were screened. In the case of the triple test in pregnant women under 35 years of age the false positive rate was not higher than 5%.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (1): 28-31

www.emeogysz.ro

A kromoszóma-rendellenességek (aneuploidiak) a perinatalis mortalitás és a terhesség alatti magzati veszteség jelentős tényezői, illetve a megszületést követően súlyos szellemi és testi fogyatékossgal járnak. Ebből következően sok házaspár szeretné kizárni az esetleges magzati aneuploidia lehetőségét. A veszélyeztetett csoportba tartoznak a 35 év feletti terhesek, mivel az anyai életkor előrehaladtával a magzati kromoszóma-rendellenességek kockázata fokozódik és 35-37 éves kor között eléri az 1%-ot. Ismert azonban az is, hogy a leggyakoribb aneuploidia, a 21-es triszómia (Down-kór) csak mintegy 20-25%-a kerülhet felismerésre még akkor is, ha minden 35 év feletti terhesnél invazív vizsgálatot végzünk magzati kariotipizálás céljából, mivel a szüléseknek csak mintegy 5%-a történik e korosztályban. Természetes volt tehát a törekvés, hogy a 35 évnél fiatalabb (tehát az életkor alapján „kis kockázatú”) terhespopulációban is azonosítsák mindazokat, akik Down-szindrómás magzatot hordoznak [7].

Az 1990-es években történt bevezetése óta a Down-szindróma első trimeszteri szűrése a magzati tarkóredő vastagságának (NT, nuchal translucency) ultrahangvizsgálattal történő mérése alapján napjainkra összetettebb kockázatbecsléssé fejlődött. Az utóbbi években, a kockázatszámítások az NT mellett figyelembe veszik az anyai szérummarkerek (pregnancy-associated plasma protein-A [PAPP-A], humán choriogonadotropin szabad béta-alegység [béta-hCG]) meghatározásának eredményeit. Irodalmi adatok szerint az első trimeszteri kombinált szűrés a Down-szindrómás esetek mintegy 80%-át képes azonosítani, 5%-os tévesen pozitív arány mellett. Napjainkban azonban a második trimeszterben végzett négyes teszt a Down-szindróma szűrésének legnépszerűbb módja az Egyesült Államokban. A becslések szerint az anyai szérummarkerek – alfa-fetoprotein

(AFP), össz-hCG, nem konjugált ösztriol (uE3) és inhibin-A – meghatározásával a Down-szindrómás magzatok 67-81%-a szűrhető ki (a tévesen pozitív leletek 5%-os előfordulása mellett) [1-8].

Betegek és módszer

2002 vége óta Magyarországon a Down-kór és egyéb számbeli kromoszóma-rendellenességek anyai szérumból történő biokémiai szűrése nyolc centrumban került bevezetésre. Jelen dolgozat célja a nyolc szűrőcentrum eredményének összefoglalása a szűrés kezdetétől 2006 augusztusáig. Cél volt továbbá a szűrési módszerek helyi sajátosságainak összehasonlítása, a szűrések hatékonyságának meghatározása a beavatkozási szint függvényében (detekciós ráta, álpozitivitás), illetve a biokémiai értékek regionális eltéréseinek elemzése. A gyakorlatban alapvetően két szűrési módszert alkalmaznak: a korai kombinált szűrést (terhesség 10-13. hete, szérum szabad beta-hCG és PAPP-A, valamint magzati nyaki redő vastagság mérése), illetve a tripla szűrést (terhesség 15-18. hete, szérum AFP, hCG és szabad ösztriol mérése). A laboratóriumi mérések minden esetben RIA-mat 280 radioimmunoassay automatán történnek, Immunotech reagens készletekkel. Az anyai szérummintákat a mérésig -20 °C-on tárolták, majd azt követően legalább egy évig archiválták. Az eredmények statisztikai értékelése és a kockázatbecslés PRISCA (Prenatal Risk Calculation) szoftverrel történt (Typolog software, Németország). A szoftver és az általa készített szűrési lelet magyar nyelvű. A MoM (multiples of the median) értékek meghatározásához szükséges medián értékeket minden szűrőcentrum a saját eredmé-



Dr. Bakos Magdolna
5700 Gyula, Ecsedi u. 20., Magyarország - Hungary
e-mail: bakosmagdolna@freemail.hu

1. táblázat. A korai kombinált tesztet végző magyarországi centrumok és a szűrt populáció statisztikai adatai

Intézmény	Szűrés kezdete	Esetszám					35 év alattiak aránya, %
		2003	2004	2005	2006 1-8. hónap	Összesen	
Pécsi Szülészeti Klin.	2003. 03. 01.	616	1624	1883	1178	5301	75
Bács-Kiskun Megyei Kh.	2005. 05. 01.	0	0	1225	1208	2433	90
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	2005. 10. 01.	0	0	161	804	965	90
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	2005. 12. 20.	0	0	3	656	659	90
SOTE II. sz. Szülészet-Nőgyógyászati Kl.	2005. 12. 01.	0	0	44	345	389	90

2. táblázat. Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékei a terhesség 11-12. hetében

Intézmény	Medián értékek 11. hét		Medián értékek 12. hét	
	PAPP-A U/I	szabad béta-hCG ng/ml	PAPP-A U/I	szabad béta-hCG ng/ml
Pécsi Szülészeti Klin.	2,35	27,6	3,4	22,4
Bács-Kiskun Megyei Kh.	2,3	30	3,47	20,3
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	2,1	26,8	2,9	19,7
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	2,82	40,7*	3,21	36,6*
SOTE II. sz. Szülészet-Nőgyógyászati Kl.	2,2	28,5	2,8	22,7

* más módszerrel mért

3. táblázat. A szűrési módszer ál-pozitív rátája a beavatkozási szint függvényében az 1. trimeszterben

Intézmény	Határérték 1:150		Határérték 1:250	
	Ál-pozitivitás teljes populáció	Ál-pozitivitás 35 év alattiak	Ál-pozitivitás teljes populáció	Ál-pozitivitás 35 év alattiak
Pécsi Szülészeti Klin.	3,4	1,6	5,2	2,4
Bács-Kiskun Megyei Kh.	1,8	1,1	2,8	1,7
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	3,4	2,4	5,5	3,5
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	1,7	1,2	3,3	2,7
SOTE II. sz. Szülészet-Nőgyógyászati Kl	2	1,3	3,2	2,4

neyi alapján határozta meg, illetve rendszeresen frissítette. A napi medián értékek meghatározása regressziós illesztéssel történt [$y = \exp(a+bx)$]. A statisztikai értékeléseket elvégeztük a szakkollégium által hazánkban jelenleg ajánlott 1:150, illetve az irodalomban széles körben alkalmazott 1:250 beavatkozási szintek mellett is.

Eredmények

1. trimeszteri szűrés

Szűrt populáció

A kombinált tesztet jelenleg öt hazai intézményben végzik, melyekben eddig összesen közel 10000 terhes 1. trimeszteri szűrését végezték el. A szűrt populáció életkor szerinti megoszlása az intézmények zömében hasonló; a 35 évnél fiatalabb terhesek aránya körülbelül 90%. A korai kombinált tesztet végző intézményeket, illetve a szűrt populáció statisztikai adatait az **1. táblázat** mutatja. 2003 és 2006 között a szűrésben részt vett terhesek számát az **1. ábra** demonstrálja (2006 becsült érték).

Medián értékek

Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékeit minden intézményben 2-3 havonta ismételtén meghatároztuk, egy intézményen belül jelentős változást nem tapasztaltunk.

Az intézmények között sem találunk szignifikánsan eltérő értékeket. Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékeit a terhesség 11-12. hetében a **2. táblázat** mutatja.

Ál-pozitivitás

35 év feletti anyáknál törvény írja elő a genetikai vizsgálat felajánlását, ezért a ál-pozitivitás meghatározásának alapvetően a 35 év alatti anyák esetében van jelentősége. A szűrési módszer ál-pozitivitási (tévesen kiszűrt esetek) rátáját a beavatkozási szint függvényében a **3. táblázat** mutatja.

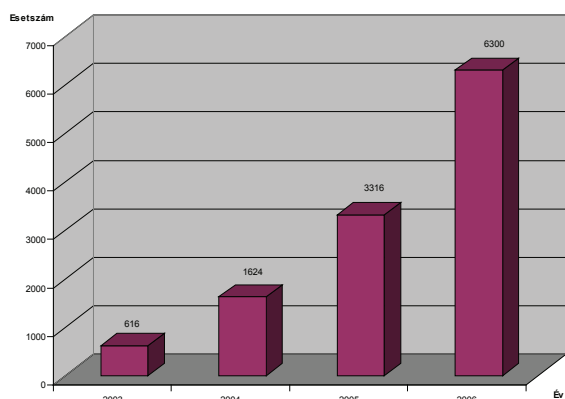
Detekciós ráta

A detekciós ráta meghatározása szempontjából csak egy intézményben fordult elő a statisztikai értékeléshez elegendő Down-szindrómás és egyéb számbeli kromoszóma-rendellenességben szenvedő magzat (összesen 38), amelyet a **4. táblázat** mutat.

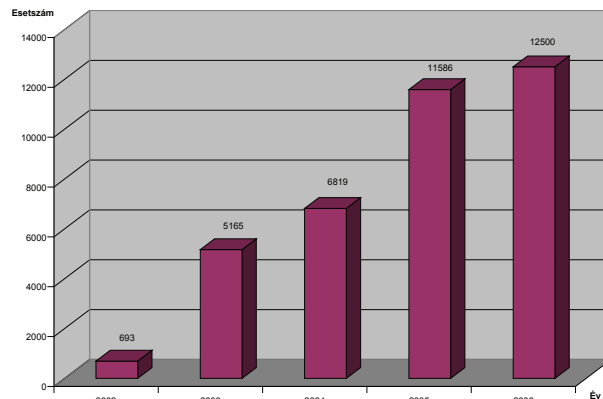
2. trimeszteri szűrés

Szűrt populáció

A tripla tesztet jelenleg nyolc hazai intézményben végzik, amelyekben eddig összesen több, mint 33000 terhes 2. trimeszteri szűrését végezték el. A szűrt populáció életkor szerinti megoszlása az intézmények zömében hasonló; a 35 évnél fiatalabb terhesek aránya kb. 90%. A tripla tesztet végző intézményeket, illetve a szűrt populáció statisztikai adatait az **5. táblázat** mutatja. 2002 és 2006 között a szűrésben részt vett terhesek számát a



1. ábra. Az első trimeszteri szűrésben részt vett terhesek száma



2. ábra. A második trimeszteri szűrésben részt vett terhesek száma

4. táblázat. A kromoszóma-rendellenességek detekciós rátája a beavatkozási szint függvényében az 1. trimeszterben

Intézmény	Esetszám		Detekciós ráta (határérték 1:150)		Detekciós ráta (határérték 1:250)		Detekciós ráta (NT $\geq$ 3 mm)	
	21 triszómia	összes krom. rendell.	21 triszómia	összes krom. rendell.	21 triszómia	összes krom. rendell.	21 triszómia	összes krom. rendell.
Pécsi Szülészeti Klin.	23	38	67%	65%	74%	71%	48%	43%

2. ábra mutatja (2006 becslést érték).

Medián értékek

Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékeit minden intézményben 2-3 havonta ismételt meghatároztuk, egy intézményen belül jelentős változást nem tapasztaltunk. Az intézmények között azonban vannak jelentős eltérések. Figyelemreméltó, hogy Pécsen szignifikánsan magasabb AFP koncentrációt mértek a többi centrumhoz képest, míg a hCG esetében Gyulán és Egerben határozottan alacsonyabb értékeket. A medián értékek különbségében szerepet játszanak az egyes intézményekben alkalmazott eltérő gesztációs életkor meghatározási módszerek. Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékeit a terhesség 15-17. hetében a 6. táblázat mutatja.

Ál-pozitivitás

A szűrési módszer ál-pozitivitási (tévesen kiszűrt esetek) arányát a beavatkozási szint függvényében a 7. táblázat mutatja.

Detekciós ráta

A detekciós ráta meghatározása szempontjából két intéz-

ményben fordult elő a statisztikai értékeléshez elegendő Down-szindrómás és egyéb számbeli kromoszóma-rendellenességben szenvedő magzat (összesen 32, illetve 23 eset), melyet a 8. táblázat mutat.

Megbeszélés és következtetések

Magyarországon a 35 év feletti anyáknál törvény írja elő a genetikai vizsgálat felajánlását, ezért az ál-pozitivitás meghatározásának alapvetően a 35 év alatti anyák esetében van jelentősége. Ha beavatkozási szintnek az 1:150 kockázati értéket tekintjük, akkor a kiszűrt egészséges terhességek aránya az első trimeszterben 1-2%, a második trimeszterben 2-4%, míg 1:250 beavatkozási szint mellett az első trimeszterben 2-3%, a második trimeszterben 4-6%, ami megfelel az irodalmi adatoknak [1-8].

Az NT mérés önmagában (határérték: 3 mm) a Down-

5. táblázat. A tripla tesztet végző magyarországi centrumok és a szűrt populáció statisztikai adatai

Intézmény	Szűrés kezdete	Esetszám/év						35 év alattiak aránya, %
		2002	2003	2004	2005	2006 1-8. hónap	Összesen	
Zala Megyei Kh.	2002. 10. 01.	693	4124	3914	3908	849	13488	90
Pécsi Szülészeti Klin.	2003. 03. 01.	0	1041	2003	2246	1441	6731	80
SOTE Kútvölgyi Klin. Tömb	2004. 04. 01.	0	0	902	1536	1001	2941	85
Bács-Kiskun Megyei Kh.	2005. 05. 01.	0	0	0	745	308	1053	90
Petz Aladár Megyei Kh.	2005. 02. 01.	0	0	0	2968	2955	5923	90
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	2005. 10. 01.	0	0	0	143	858	1001	90
SOTE II. sz. Szülészeti-Nőgyógyászati Klin.	2005. 12. 01.	0	0	0	18	302	320	95
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	2005. 12. 20.	0	0	0	22	1341	1363	90
Összesen		693	5165	6819	11586	8438	32701	

6. táblázat. Az alkalmazott biokémiai markerek medián értékei a terhesség 15-17. hetében

Intézmény	Medián értékek 15. hét			Medián értékek 16. hét			Medián értékek 17. hét		
	AFP U/ml	hCG U/ml	uE3 ng/ml	AFP U/ml	hCG U/ml	uE3 ng/ml	AFP U/ml	hCG U/ml	uE3 ng/ml
Zala Megyei Kh.	25,6	36,7	0,7	28,5	30,9	0,85	31,8	26,1	1,03
Pécsi Szülészeti Klin.	36,4	37,8	0,76	38,7	32,2	0,95	41,2	27,5	1,2
SOTE Kótvölgyi Klin. Tömb	28,6	36,0	0,8	31,8	32,5	0,97	35,3	29,3	1,17
Bács-Kiskun Megyei Kh.	29,6	41,8	0,82	31,7	37	0,95	33,9	32,7	1,1
Petz Aladár Megyei Kh.	23,9	41,5	0,59	26,9	36,3	0,76	30,3	31,8	0,97
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	23,9	26,7	0,6	25,8	23,4	0,7	27,8	20,4	0,8
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	30,7	28,7	1,01	33,1	26,5	1,13	35,7	24,4	1,26

7. táblázat. A szűrési módszer ál-pozitív rátája a beavatkozási szint függvényében a 2. trimeszterben

Intézmény	Határérték 1:150		Határérték 1:250	
	Ál-pozitivitás teljes populáció	Ál-pozitivitás 35 év alattiak	Ál-pozitivitás teljes populáció	Ál-pozitivitás 35 év alattiak
Zala Megyei Kh.	4,3	2,4	7,8	4,6
Pécsi Szülészeti Klin.	5,5	2,2	10,2	4,9
SOTE Kótvölgyi Klin. Tömb	5,8	3,0	10,2	5,9
Bács-Kiskun Megyei Kh.	6,2	3,5	9,6	6,4
Petz Aladár Megyei Kh.	5,7	3,2	10,6	6,3
Békés Megyei Pándy Kálmán Kh.	5	2,5	9,7	5,7
Heves Megyei Markhot Ferenc Kh.	3,2	1,8	6,3	3,6

8. táblázat. A kromoszóma rendellenességek detekciós rátája a beavatkozási szint függvényében a 2. trimeszterben

Intézmény	Esetszám		Detekciós ráta (határérték 1:150)		Detekciós ráta (határérték 1:250)	
	21 triszómia	összes krom. rendell.	21 triszómia	összes krom. rendell.	21 triszómia	összes krom. rendell.
Zala Megyei Kh.	23	32	61%	56%	70%	72%
Pécsi Szülészeti Klin.	16	23	50%	48%	69%	65%

szindrómás esetek, illetve az összes kromoszóma-rendellenesség kisebb hányadát szűri ki. 1:150 beavatkozási szint mellett a Down-szindrómás esetek 67%-át, illetve az összes kromoszóma-rendellenesség 65%-át tudtuk kiszűrni, míg 1:250 beavatkozási szint mellett 74, illetve 71%-át. A kombinált teszt jelentősen növeli a korai kromoszóma-rendellenesség szűrésének határfokát az NT méréshez képest, miközben a tévesen pozitív esetek aránya 35 év alatti terheseknél még nem haladja meg a 3%-ot.

A második trimeszterben végzett méréseknél 1:150 beavatkozási szint mellett a Down-szindrómás esetek átlagosan 55%-át, illetve az összes kromoszóma-rendellenesség 52%-át tudtuk kiszűrni, míg 1:250 beavatkozási szint mellett 70, illetve 68%-át. A tripla teszt esetében megfelelő detekciós rátát csak 1:250 beavatkozási szint esetében lehet elérni, ahol a tévesen pozitív esetek aránya 35 év alatti terheseknél még nem haladja meg az elfogadható körülbelül 5%-ot.

Következtetésként levonható, hogy a magas színvonalú ultrahangdiagnosztika kritériumainak megfelelő NT meghatározás, valamint az első trimeszterbeli biokémiai tesztek együttes alkalmazása a 21-es triszómia hatékony szűrőmódszerét jelenti. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy e protokoll találati pontosságát tovább emeli, ha a vizsgálatot második trimeszterbeli biokémiai tesztekkel is kiegészítjük [1-8].

Irodalom

1. Cicero S., Bindra R., Rembouskos G. et al. - *Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks*, Prenat Diagn, 2003, 23:306-310.
2. D'Alton M., Cleary-Goldman J. - *A FASTER tanulmány eredményeinek átültetése a klinikai gyakorlatba*, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2006, 8:269-277.
3. Malone F. D., Canick J. A., Ball R. H. et al. - *First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome*, N Engl J Med, 2005, 353:2001-2011.
4. Meier C., Huang T., Wyatt P. R. et al. - *Accuracy of expected risk of Down syndrome using the second-trimester triple test*, Clinical Chemistry, 2002, 48:653-655.
5. Messerlian G. M., Canick J. A. - *Recent advances in maternal serum screening for Down syndrome*, Med Health R I, 2002, 85:362-365.
6. Muller F., Forestier F., Dineon B. et al. - *Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854,902 patients*, Prenat Diagn, 2002, 22:925-929.
7. Papp Cs. - *Genetikai szűrések a terhesség során*, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2005, 7:256-265.
8. Sancken U., Bahner D. - *Comparison of triple-risk assessment of fetal trisomy 21 including total human chorionadotropin (hCG) or its free beta-subunit (free betahCG)*, Fetal Diagn Ther, 2003, 18:122-127.