

# Pärilike haiguste ja kaasasündinud väärarengute ennetamine – rasedate sõeltestprogrammid riskirühma selgitamiseks

Mari Sitska – TÜ Kliinikumi ühendlabori meditsiinigeneetika keskus

sünnieelne diagnostika, rasedate sõeltestimine, Downi sündroom, II trimestri seerumiskriining, I trimestri ultraheliskriining

**Rasedate sõeltestprogrammid võimaldavad invasiivse vahelesegamiseta välja selgitada kõikide sünnitajate hulgast naise, kelle lootel on kromosoomihaiguse või teatud tüüpi kaasasündinud väärarengu suurenenud risk. Riskirühma naise uuritakse edaspidi põhjalikumalt: tehakse korduv ultraheliuuring kvalifitseeritud spetsialisti juures või loote kromosoomianalüüs. Loote patoloogia avastamise korral on võimalik rasedus katkestada ja vältida haige lapse sündi. Artiklis on antud ülevaade sõeltestimise võimalustest nii raseduse I kui ka II trimestril ning käsitletud üksikasjalikumalt, milliseid markereid selleks kasutatakse ja milline on erinevate sõeltestimise strateegiate efektiivsus.**

Mitmesugused sõeltestprogrammid rasedate skriinimiseks leiavad tänapäeval kogu maailmas üha laiemat rakendamist. Kõige vanem sõeltestprogramm on olnud  $\alpha$ -fetoproteiini (AFP) määramine raseda vereseerumis 15.–16. rasedusnädalal kaasasündinud neuraaloru anomaaliate (anentsefaalia, seljaaju avatud song) avastamiseks.  $\alpha$ -fetoproteiin on lootele spetsiifiline  $\alpha$ -globuliin, mille sisaldus neuraaloru avatud defektiga loodet kandvate naiste vereseerumis on suurenenud. Sõeltestimise (skriiningu) tulemusel on kaasasündinud neuraaloru anomaaliate (NTD) sagedus paljudes maades oluliselt vähenenud, eriti drastiliselt Inglismaal. Nimelt oli NTD sagedus Inglismaa teatud piirkondades väga suur, skriiningu tulemusel kahanes see 20 aastaga üle 20 korra (1). Sellisel edukusel oli siiski oma osa ka ultraheli- (UH-) uuringul, mis hiljem lisandus skriininguna AFP määramisele. Praegu ongi NTD avastamisel üha olulisem roll UH-uuringul.

AFP sisaldus raseda vereseerumis on suurenenud ka mitmete teiste loote anomaaliate (köhu esseeina defektid, kongenitaalne nefroos, söögitoru atresia jt), samuti raseduse mitmete komplikatsioonide korral (platsenta hemorraagia, Rh-konflikt, loote surm, oligo- ja polühüdramnion jt). Seletamata põhjusel AFP sisalduse suurenemist peetakse halvaks

prognostiliseks näitajaks, 20–58% tõenäosusega on raseduse edasine kulg ebasoodne (2).

Viimasel aastakümnel on kogu maailmas suurt tähelepanu pälvinud ja praktilist kasutamist leidnud mitmesugused sõeltestid **loote kromosoomihaiguste** (peamiselt Downi sündroomi ja Edwardsi sündroomi) avastamiseks (3, 4). Määrares mitmeid erinevaid markereid, võimaldavad nad invasiivse vahelesegamiseta kõikide rasedate hulgast välja selgitada neid, kellel on suurenenud loote kromosoomihaiguse risk, see on n-ö testi positiivne tulemus ehk positiivne test. Eriti oluline on siinjuures see, et nii on võimalik avastada ka need Downi sündroomiga (DS) lapsed, kes sünniksid noortel emadel; see on ligikaudu 75% kõikidest DS. Olgu siinkohal märgitud, et esimene vereseerumi marker, mida hakati kasutama loote kromosoomihaiguste (DS) skriinimiseks, oli AFP, mille sisaldus on sel puhul raseda vereseerumis vähenenud (5).

Kõige kauem ja laialdasemalt on kasutamist leidnud **rasedate vereseerumi II trimestri sõeltestprogrammid** (3, 4), kus määdrtakse mitut markerit. Raseduse 15.–16. nädalal määdrtakse raseda veres mitmeid biokeemilisi näitajaid:  $\alpha$ -fetoproteiin (AFP), kooriongonadotropiin (hCG), konjugeerumata östriool (uE3), inhibiin-A. Kahe

näitaja määramisel (AFP ja hCG) on tegemist kaksiktestiga (*double test*), kolme näitaja (AFP, hCG ja uE3) korral kolmiktestiga (*triple test*), nelja puhul (AFP, hCG, uE3 ja inhibiin-A) neliktestiga (*quadruple test*). Testide tulemusi tõlgendatakse, kasutades spetsiaalset arvutiprogrammi (enamik programme on kohandatud Downi ja Edwardsi sündroomi jaoks). Kui tuvastatakse suurenenud risk ehk test on positiivne, kutsutakse rase geneetiku konsultatsioonile, kus olukorrast lähtudes määratakse lisauuringud (loote kromosoomianalüüs, UH-uuring jt).

Olenevalt sellest, mitut markerit määratakse, võimaldab selliste skriiningprogrammide rakendamine kõigil rasedatel diagnoosida 50–80% kõigist ohustatud rasedustest. Iga markeri lisandumine suurendab avastamise määra, aga ühtlasi ka testi hinda. Kõige parem avastamise määr (80%) on nelja markeri määramisel (3, 4). Siinkohal tuleb rõhutada, et laboratooriumid, kus määratakse biokeemilisi markereid, peavad olema piisavalt kvalifitseeritud ja vastama rahvusvahelistele normidele. Kogemuse puudumise korral ei ole tulemused arvestatavad. Rahvusvahelised nõuded seerumiskriiningut tegevale laboratooriumile on järgmised:

- määratakse vähemalt 2 markerit,
- riski hindamiseks kasutatakse arvutiprogrammi,
- aastas tehakse vähemalt 1000 analüüsi,
- labor moodustab osa süsteemist, kuhu kuulub geneetiline konsultatsioon koos tsütogeneetika laboratooriumiga (3).

Kõige aktuaalsemad on tänapäeval siiski **sõeluuringud I trimestril**. I trimestri UH-uuring võimaldab avastada 80% kõigist ohustatud rasedustest (loote kromosoomihaigus). Raseduse 11.–13. nädalal tehakse UH-uuring loote teatud morfoloogiliste anomaaliate avastamiseks (kuklapiirkonna ödeem, ingl *nuchal oedema*, *nuchal translucency*, NT). Selle suurenemisel on oluliselt tõusnud loote kromosoomihaiguse tõenäosus (6–8).

Tuleb rõhutada, et UH-uuringu tegemine I trimestril eeldab väga head ultraheliaparatuuri ja seda tohib teha arst, kes on läbinud FMF (*Fetal Medicine Foundation*, Loote Meditsiini Fond) kursuse või saanud koolituse vastava kursuse läbinud spetsialisti käe all. Samuti tuleb uuringu teostamisel jälgida FMFi

kehtestatud nõudeid (kujutise suurendamine, loote õige asend, õige mõõtmistehnika jm (9)).

Kui UH-uuringule lisaks määrata I trimestril (9.–11. rasedusnädalal) veel raseda veeniverest vereseerumi biokeemilisi markereid (vaba  $\beta$ -hCG, PAPP-A (rasedusega seotud plasma proteiin)), on tegemist **I trimestri kombineeritud sõeltestiga**, mis võimaldab avastada isegi kuni 90% kromosoomihaigusega loodetest (9, 10). Sellist skriiningut on võimalik teha isegi ülimalt kiiresti, andes rasedale vastuse ühetunnise visiidi jooksul, mis sisaldab testieelset konsultatsiooni, vereseerumi biokeemilist testi, UH-uuringut ja testijärgset konsultatsiooni (riski hindamine) (OSCAR, *one stop clinic for assessment of risk*) (11). Teatavasti pole OSCAR tavakasutusel, vaid tehakse mõnedes keskustes, kus on selleks spetsiaalsed võimalused.

Mõned aastad tagasi on avastatud uus I trimestri UH-marker: nimelt on kindlaks tehtud, et 60–70% Downi sündroomiga loodetel ei ole UH-uuringul raseduse 11.–14. nädalal ninaluu nähtav. Ka seda tunnust kasutatakse tänapäeval raseda individuaalsel riskihinnangul (12).

Viimastel aastatel on paljudes juhtivates keskustes maailmas hakatud riski hindamiseks kasutama I ja II trimestri sõeltestide tulemuste liitmist. Selliseid teste nimetatakse **integreeritud** või ka **kombineeritud testideks**. Sageli määratakse ühtekokku 6–7 markerit ja DS avastamise määr (suhtarv) on isegi kuni 95% (7). Mõistagi eeldab see piisavate finantside olemasolu. Kuna integreeritud sõeltestide kasutamine laieneb progresseeruvalt kogu maailmas, siis on neid alljärgnevalt lähemalt käsitletud.

Enim kasutatav (kõige levinum) on **I trimestril ultraheliskriining (NT) + II trimestri seerumiskriining** (AFP, hCG, uE3, inhibiin-A), mis võimaldab avastada isegi kuni 85–95% anomaalsetest loodetest. Kokku määratakse 4–5 markerit, tulemused integreeritakse üheks vastuseks, mis saadakse II trimestril. See võimaldab raseda individuaalset riski veelgi täpsustada ja vähendab invasiivsete protseduuride (koorionibiopsia, geneetiline amniotsentees) hulka mitu korda (3, 13).

**Integreeritud seerumiskriiningul** määratakse peamiselt vereseerumi markereid I (PAPP-A, vaba  $\beta$ -hCG) ja II trimestril (AFP, hCG, uE3, inhibin-A). Koos NT-ga I trimestril määratakse ühtekokku 6–7 markerit, ühine vastus riski kohta saadakse II trimestril. Integreeritud riski hindamiseks kasutatakse spetsiaalset arvutiprogrammi, mis on patenteeritud ja väga kallis. Seda meetodit peetakse parimaks skriiningmeetodiks, mida kasutades on Downi sündroomi avastamise suhtarv isegi kuni 95% (14).

Ülaltoodud markereid võib riski hindamiseks kasutada mitmete **erinevate skeemide** järgi. Neist levinumad on järgmised.

**Integreeritud (integrated) skeem.** Kõigile rasedatele tehakse sõeluuring nii I trimestril (NT+seerum) kui ka II trimestril (seerumiskriining: *double/triple/quadruple test*). Risk hinnatakse, kasutades kõiki andmeid. Testi tulemus teatatakse rasedale II trimestril (3, 14). Siia alla võib tegelikult paigutada ka **I trimestri kombineeritud** sõeltesti (NT + seerumiskriining), juhul kui kõigile rasedatele tehakse ainult I trimestri sõeluuring: a) seerumiskriining (PAPP-A ja vaba  $\beta$ -hCG) raseduse 9.–11. nädalal; b) UH-uuring raseduse 12.–13. nädalal. Kombineeritud testi tulemus teatatakse 12.–13. nädalal (3, 14).

**Järjestikune (sequential) skeem.** Kõigile rasedatele tehakse sõeluuring I trimestril (NT + seerumiskriining). Kui test on positiivne (s.o suurenenud loote kromosoomihaiguse risk), tehakse koorionibiopsia loote kromosoomiuuringuks. Testi negatiivse tulemuse puhul järgneb II trimestri seerumiskriining, integreeritud riski hinnatakse I ja II trimestri andmete alusel (3, 14).

**Määratud kontingendi skriining (contingent screening).** Tehakse I trimestri biokeemiline test (vaba  $\beta$ -hCG, PAPP-A) kõigile rasedatele, kuna seda on tsentraliseeritult lihtne teha. NT mõõdetakse ainult teatud riski korral. Näiteks on riski korral 1 : 1000 NT mõõtmine näidustatud ainult 20%-l. Kuna NT mõõtmine nõuab kallist ultraheliaparatuuri ja kvalifitseeritud spetsialiste, siis on see skeem väga oluline kohtades, kus puuduvad võimalused NT mõõtmiseks. Ühtlasi võimaldab see oluliselt vähen-

dada testi hinda (15). Sama skeemi kasutatakse ka rasedate edasisel väljavalimisel II trimestri skriiningu jaoks (*sequential contingent screening*) (16).

II trimestri riski uuematest markeritest on viimastel aastatel elavat tähelepanu pälvinud UH-uuringutel avastatud **Downi sündroomi nn pehmed markerid** (*minor or soft sonographic signs*): kuklavolt (*nuchal fold*), püeloektaasia, lühike reieluu, lühike õlavarreluu, hüperehhogeenne sool, ehhoegenne lookus südames, korioidpleksuse tsüst. Need on II trimestri UH-uuringul avastatavad loote morfoloogilised muutused, mida ei peeta anomaaliateks, kuid nad viitavad DSi suurenenud riskile. Nimelt on leitud, et 70%-l DSiga loodetel esineb neist 1–2, kuid samas esinevad need ka ca 25%-l normaalsetel loodetel. Mitmed tuntud UH-spetsialistid on selle alusel välja töötanud nn geneetilise sonogrammi DSi riski täpsemaks hindamiseks igal konkreetsel juhul. Uut individuaalset riski hinnatakse, võttes arvesse raseda põhiriski (vanus, seerumiskriiningu tulemus) ja rasedal leitud "pehmeid" markereid (defekti tõenäosuse hindamiseks on spetsiaalne tabel). Riski hinnatakse uuesti ka juhul, kui ei leita ühtegi markerit. Näiteks kui 35aastasel rasedal (vanuserisk 1 : 246), kel on seetõttu näidustatud amniotsentees, pole ühtegi DSi "pehmet" markerit, on tema individuaalne risk 1 : 820 ja näidustust amniotsenteesiks pole (17, 18). Tuleb siiski rõhutada, et geneetilise sonogrammi rakendamine eeldab väga suurte kogemustega UH-spetsialiste ja parimat aparatuuri. Juhul kui need nõuded pole täidetud, võib sellel meetodil riski hindamine kasu asemel hoopis kahju tuua ja vähendada DSi sünnieelset diagnoosimist (19).

Pidevalt on huviorbiidis nii I kui ka II trimestri mitmesugused **uued vereseerumi biokeemilised markerid**. Perspektiivikamad neist on ADAM 12 (platsentast pärinev glükoproteiin), hPL (inimese platsentaarne laktogeen) ja h-hCG (hüperglükosüülitud hCG (20–22).

**Sõeltestimise efektiivsust hinnatakse** järgmiste näitajate järgi: valepositiivsete testide hulk (tavaliselt 4–5%) ja sünnieelselt diagnoosi-

tud Downi sündroomiga loodete hulk. Viimase iseloomustamiseks kasutatakse mõistet **avastamise määr** (*detection rate*, DR), mis on Downi sündroomiga loodete protsent, mis on avastatud kindlat sõeltesti või sõeltestide kombinatsiooni kasutades (3). Hea efektiivsusega on sõeltestimine siis, kui DR on vähemalt 60%, s.o kehtiv standard (23), kuid mitmetes maades on järgnevatel aastatel planeeritud, et DR oleks 75% (24).

Oluline on rõhutada, et skriining peab töötama süsteemina, mille tagasiside on kiire ja tõhus: hiljemalt 10–14 päeva jooksul peab rase olema tulemustest informeeritud ja vajaduse korral saadetud põhjalikumale uuringule. Seetõttu on edukaks tööks väga oluline spetsiaalse töötaja olemasolu, kes kohe teavitab rasedat või günekoloogi positiivsest testitulemusest ja kutsub naise kiiresti geneetiku konsultatsioonile (3).

Eelnevat **kokku võttes** võib öelda, et kogu maailmas on kasutusel suur valik erinevaid skriiningustrateegiaid ja detailseid skeeme olenevalt kohalikest võimalustest, oluline on ka testi hind. Varieerub nii testi tegemise aeg (I trimester, I + II, II trimester) kui ka kasutatavate markerite kombinatsioonid (3).

Kõige levinum praktika kuni viimase ajani on olnud II trimestri seerumiskriining: kas kolmik- või kaksiktest. Väga olulise uue markerina, mis tunduvalt suurendab DRi, on lisandunud NT mõõtmine, kuid selle kiiret kasutamist praktikas on oluliselt piiranud nõuetele vastava UH-aparatuuri ja spetsialistide puu-

dumine. Lähtudes erinevatest kohalikest võimalustest, on kasutusel väga mitmesuguseid skriininguskeeme: integreeritud, järjestikune, määratud kontingendi skriining jt. (3, 13, 15).

Eriti tuleb rõhutada, et ainult vanuseriski loote kromosoomiuuringu näidustuseks tänapäeval enam põhjendatuks ei peeta (3, 14, 16). Seetõttu on paljudes maades hakatud sõeltestima kõiki rasedaid ja selle tulemuste alusel rakendama individuaalse riski hindamist loote kromosoomiuuringu näidustuseks. Riski täpsem määramine võib tuua kaasa invasiivsete protseduuride vähenemise isegi kuni 10 korda (3). Seega võib öelda, et sõeltestimise ideaalseks eesmärgiks tänapäeval on, et invasiivne sünnieelse diagnostika protseduur (amniotsentees, koorionibiopsia) loote kromosoomiuuringuks tehakse üksnes **raseda individuaalse riski arvutamise alusel**.

**Eestis** alustati rasedate sõeltestimist 1998. aasta sügisest. **II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltesti** käivitas TÜ Kliinikumi meditsiinigeneetika keskus koostöös naistekliiniku ja ühendlaboriga eeluuringuna Tartus ja Tartumaal. 2000. aastast alustati sellega Lõuna-Eestis ja Pärnumaal. 2001. aastal lisandusid Tallinn ja Harjumaa, 2002. aastal Virumaa ja Lääne-Eesti. 2003. aastast alates tehti testi kogu Eestis, kuigi rasedate hõlmatus on piirkonniti väga erinev.

EA järgmises numbris avaldame kokkuvõtte seni tehtud tööst.

#### Kirjandus

1. Cuckle HS, Wald NJ. The impact of screening for neural tube defects in England and Wales. *Prenat Diagn* 1987;7:91–6.
2. Milunsky A, Canick JA. Maternal serum screening for neural tube and other defects. In: Milunsky A, ed. *Genetic disorders and the fetus*. John Hopkins University Press; 2004. p.719–94.
3. Cuckle HS, Arbusova S. Multimarker maternal serum screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A, ed. *Genetic disorders and the fetus*. John Hopkins University Press; 2004. p.795–835.
4. Wald NJ, Cuckle HS, Densem, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Brit Med J* 1988;297: 883–6.
5. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet* 1984;1:926–9.
6. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–89.
7. Pandya PP, Altman D, Brizot ML, et al. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420–4.
8. Nicolaides KH. The 11–14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Parthenon Publishing; 2003.
9. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308–15.

10. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17: 821–9.
11. Spencer K. Prenatal diagnosis of aneuploidy in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry. In: International Down's Syndrome Screening Group. 6th International Conference Abstracts; 2003 May 19–20; London. p.22.
12. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks' gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.
13. 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.
14. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:769–77.
15. Christiansen M, Larsen SO. An increase in cost-effectiveness of first trimester maternal screening programmes for fetal chromosome anomalies is obtained by contingent testing. *Prenat Diagn* 2002;22:482–6.
16. Wright D, Bradbury I, Cuckle H, et al. Three stage contingent screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006;26:528–34.
17. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2002;22:296–307.
18. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;4:313–21.
19. Caughey AB, Lyell DJ, Washington AE, et al. Ultrasound screening of fetuses at increased risk for Down syndrome. How many missed diagnoses? *Prenat Diagn* 2006;26:22–7.
20. Christiansen M, Spencer K, Laigaard J, et al. ADAM 12 as a second-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:611–5.
21. Christiansen M, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first trimester maternal serum marker of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:1–5.
22. Palomäki G, Neveux LM, Haddow JE, et al. Hyperglycosylated-hCG (h-hCG) and Down syndrome screening in the first and second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007;27:808–13.
23. International Down's Syndrome Screening Group. 6th International Conference Abstracts. 2003 May 19–20; London. p.6–26.
24. Summers AM, Langlois S, Wyalt P, et al. Down's syndrome *Can J Obstet Gynaecol* 2007;29:146–61.

## Summary

### Prevention of some genetic disorders and congenital malformations: maternal screening programmes for risk group detection

Prenatal screening enables to select, without the use of invasive diagnostic methods, from among all pregnant women those who have an increased risk of having a child with chromosomal disorder (Down's syndrome, etc.) or some types of congenital malformations. Women belonging to the group with increased risk are further investigated more thoroughly: ultrasound examinations,

performed by a qualified specialist, or fetal chromosomal analysis.

The article provides an overview of possibilities of prenatal screening in both I and II trimesters with a focus on the markers used for different prenatal screening methods and on the efficiency of different screening strategies in general.

mari.sitska@klinikum.ee