

Емилија ЈАШОВИЌ СИВЕСКА¹, Владимир ЈАШОВИЌ²

СКРИНИНГ МАРКЕРИ НА ГЕНЕТСКИ АНОМАЛИИ ВО ПРВ И ВТОР ТРИМЕСТАР

ВОВЕД

Во секоја бременост постои потенцијален ризик од хромозомски дефект на плодот. Затоа во рамките на антенаталната контрола неопходно е да се одреди индивидуалната генетска загрозеност на плодот и во зависност од истата да се преземат понатаму соодветни постапки. Во предвид треба да се земат анамнестичките оптоварувања (староста на мајката, актуелното траење на бременоста, претходната оптовареност со генетски проблеми итн.), и истите да се мултиплицираат со серија фактори поврзани со скрининг тестови кои се преземаат во текот на бременоста.

Брзиот напредок на перинатологијата овозможува денес да се употребуваат неиванзивни методи (ултразвук и биохемиски маркери одредени од крвта на мајката) за детекција на евентуални генетски аномалии, сведувајќи ја на минимум употребата на инвазивни методи (биопсија на хорионски ресички, кордоцентеза, амниоцентеза), за детекција на истите,

¹Емилија Јашовиќ Сивеска-Висока медицинска школа - Битола

²Владимир Јашовиќ-Висока медицинска школа - Битола

смалувајќи го така ризикот од можен губиток на евентуално здрав плод.

Во долг низ години наназад беа предлагани и испитувани разни протоколи за скрининг на генетски аномалии. Како резултат на широка, национална и мултицентрична студија за скрининг на Down синдромот, од страна на Асоцијацијата за фето-матернална медицина (Society for Maternal-Fetal Medicine) на 24-от Состанокот во Њу Орлеанс во 2004 година, беше презентираан т.н. **FASTER** протокол кој подразбира комбинација на рутински ултразвук и вредности на соодветни биохемиски маркери добиени од мајчината крв [1]. Во оваа студија беа испитани 33.557 трудници со монофетална бременост од 15 центри во САД и добиените резултати беа компарирани во прв и втор триместер како скрининг метода за детекција на Down синдром [2].

2. Крајок историски осврт

Кариотипизацијата на плодовите клетки добиени со амниоцентеза од плодовата вода во 70-тите години на 20-от век кај жени постари од 35 години, детектираше само 30% од најчестата генетска аномалија, Down-овиот синдром. Тоа се покажа недоволно, пред сè заради непокриеноста на општата популација (90-95%) како и заради високата цена на ваквиот тест [3, 4]. Заради тоа во 80-тите години се појавија нови скрининг тестови познати како *биохемиски генетски маркери* или *Триплеј скрининг тест*, што опфаќаше одредување на α -фето протеинот (АФП), слободен бета хуман хорионски гонадотропин (free β HCG) и Естриол (Е3) во серумот на мајката со можност за детекција на околу 60% од афицираните плодови [5]. Усовршувањето на ултрасонографијата овозможи согледување на морфолошките промени кај плодот и нивно поврзување со патолошките вредности на трипл-тестот, што во 90-тите години ја зголеми можноста за детекција на плодот со Down синдром на 75%. Примената на скрининг кој опфаќаше комбинација на анамнестичките податоци на мајката, биохемиските маркери (надополнети со PAPP-A тест- Pregnancy associated plasma protein A), и примената на современи ултрасонографски критериуми ,

Скрининг маркери на генетски аномалии во прв и втор триместар

овозвозможи на крајот на 20-от век можноста за детекција на плод со генетски ризик да изнесува околу 90% [6].

***3. FASTER* протокол- неинвазивна детекција на генетски аномалии**

На 24 Годишен состанок на Здружението за фето-матернална медицина, во Њу Орлеанс во 2004 год. За прв пат беше презентираан т.н. FASTER протокол. Овој импресивен протокол, резултат на опсежна студија, го подразбира следниот начин на испитување на пациентките:

- ***Прв триместар (10-14н.г.):*** ултразвучна детерминација на нухална транслуценца (НТ) комбинирана со 2 серумски маркери PAPP-A и free β HCG
- ***Втор триместар (15-18н.г.):*** ултразвучно испитување комбинирано со АФП, free β HCG, ЕЗ и инхибин [1].

3.1. Биохемиски маркери на генетскиот ризик

Во првиот триместар (10-14н.г.) се одредуваат 2 биохемиски маркери во серумот на мајката: PAPP-A и free β HCG, со тоа што како идеална се смета 11н.г. [1]. Вредностите на АФП, free β HCG, ЕЗ и инхибинот се сметаат за недоволно специфични во овој период и се препорачуваат во вториот триместер [5, 7]. Во лабораториските истражувања вредностите на горенаведените параметри се изразуваат во ***МоМ-мултиплицирана медијана***, што дозволува мерње на ист начин [6].

Во серумот на мајката, после 10н.г., ***слободниот β HCG*** се смалува. Кај тризомија 21, напротив, нивото се зголемува во однос на нормалната гестација и со растот на гестацијата продолжува да расте. Овој пораст може да се пресмета во варијации на среден МоМ, затоа што постојат значајни промени во рангирање на гестациската старост на популацијата која се испитува. Во периодот од 10-14н.г. скрининг стапката од 5% изнесува 2.15 МоМ-и и сензитивност од 35%, а во комбинација со годините на мајката 45% [6, 8, 9]. HCG е хормон произведен во синциотиотрофобластот и е со покачени вредности кај Down-ов

синдром како што се покачени, всушност, и сите други плацентни хормони: SP1, HPL и прогестеронот [10]. Како причина се смета хиперсекрецијата на иматурната плацента кај тризомија 21. Граничната вредност изразена во МоМ-и изнесува 2.5 во втор триместар. Многумина го сметаат за особено добар маркер со можност на детекција на Down-ов синдром во размер 11/17 [6].

ПАПП-А во серумот на мајката, нормално покажува пораст со напредокот на гестацијата. Во бремености зафатени со тризомија 21, нивото во серумот на мајката е смален во однос на очекуваните вредности и покажува понатамошен тренд на опаѓање во натамошниот развој на гестацијата. Во периодот од 10-14 н.г. средната вредност на ПАПП-А во МоМ-И изнесува 0.51 на скрининг (+) стапка од 5%. Степенот на детекција изнесува 40%, а во комбинација со годините на мајката изнесува 50% [1, 2, 6, 8, 10].

Со комбинирање на овие два маркери во прв триместер степенот на детекција изнесува околу 60% за скрининг (+) стапка од 5% [6].

Алфа-фетопројтеинои (АФП) е важен фетален протеин во раната развојна фаза на плодот, продуциран од страна на феталниот хепар и жолчното кесе (yolk sak). Зголемените вредности на АФП во серумот на мајката зборуваат во прилог на оштетувања на невралната цевка (Anencephalia, Spina Bifida, Encerphalocoela), додека ниските вредности, за анеуплоидија. Кај анеуплоидиите вредностите на АФП се ниски од две причини: смалена продукција во хепарот на плодот и жолчното кесе, како и забрзано отстранување од феталната циркулација. Кај Даунов синдром за гранична вредност се зема 0.74 МоМ-и. Доколку е ризикот над граничната вредност, во бременоста преку 15 н.г не се прави друго тестирање туку пациентката се праќа на амниоцентеза како инвазивна метода, а доколку станува збор за бременост под 15 н.г., тестирањето се повторува во период меѓу 15 и 20 н.г. во комбинација со другите маркери и ултразвучно испитување [6, 8, 10].

Неконјугиран серумски естриол (нЕЗ) е стероиден хормон произведен во синциотиотрофобластот [10]. Кај анеуплоидии, слично како и со АФП, производството на овој

хормон е смалено во 25-30% случаи, со гранична вредност изразена во МоМ-и 0.79. Значително ниски вредности на нЕЗ присутни се и кај плодови со недостаток на сулфатаза и аберации врзани за X- хромозомот (ichtiosis). Во 5-10% случаи ниски вредности на нЕЗ врзани се и со делеција на хромозомот со ментална ретардација, хипогонадизам и хондродисплазија. Затоа во случаи на ниски вредности на нЕЗ се препорачува амнио- или кордоцентеза и испитување на дефицитот на стероидна сулфатаза од плодовата вода [5, 6, 10].

АФП, нЕЗ и β -ХЦГ(слободни и целокупни) се независни од годините на мајката, а меѓусебно покажуваат слаба корелација, па како такви во комбинација можат да се употребат како маркери за ризик од Down-ов синдром. Тие треба **РУТИНСКИ** да се советуваат во склоп на антенаталната заштита. Овие маркери се комбинираат со годините на мајката за да се пресмета индивидуалниот ризик од тризомија 21. Во скрининг постапката неопходно е да се земат и телесната маса на мајката (негативната корелација со тестот), расата, нерегулираниот дијабетес, бројот на фетуси, бубрежната функција и паритет (смалување 3% од вредностите на β - ХЦГ за секое родено дете). Треба да се земе во предвид и тоа дека ако мајката во претходните бремености имала позитивен триплет тест, постои можност од повторување и во наредните бремености. Серум маркерите кај близначките бремености се двојно поголеми од монофеталните бремености, додека за нЕЗ се нешто пониски. На крајот, во рамките на анеуплоидиите треба да се напомене дека кај тризомија 18 сите серумски маркери покажуваат снижени вредности со следните гранични вредности изразени во МоМ-и: 0.6 за АФП, 0.5 за нЕЗ и 0.3 за β -ХЦГ [1, 6, 8, 10].

3.2. Ултрасонографска евалуација на хромозомскиите аномалии

Сосем е логично дека ултрасонографското (УС) испитување на плодот, заради дијагностицирање на Down-ов синдром, може да биде само по себе дури и повеќе специфично/сензитивно, отколку годините на мајката или

серумските маркери. Неонатолозите ги користат физичките особености на новороденото за поставување на дијагноза на тризомија 21. Со примена на високо резолутна УС, во последната декада, можна е визуализација на морфолошките знаци на оваа анеуплоидија: краток фемур и/или хумерус, здебелена вратна бразда, хипоплазија на фалангата на малиот прст [7]. Присуство на мајор малформации (вентрикуломегалија, срцеви мани, холопрозенцефалија, гастро-интестинални пореметувања, дефекти на лицето и.т.н.), сами по себе бараат кариотипизација. Иако повеќето фетуси со тризомии 13 и 18 или триплоидии, ги покажуваат овие мултисистемски аномалии, сепак тие УС детектираат само 25-33% од нив. Заради тоа УС евалуација е особено важна во дијагностика на Down-ов синдром. Со примена на УС структурална анализа на мајчините плодови во Франција, во последните 7 години, степенот на детекција на аутозомните анеуплоидии од 52% скокна на 75%, благодарение пред се на пренаталната дијагностика на Down-ов синдром [6].

FASTER- протоколот подразбира УС иследување на плодовите уште во првиот триместар и тоа во периодот меѓу 11-14 н.г., со комбинирање на PAPP-A и free β HCG, со препорака, ова испитување да се спроведе во 11 н.г. [1, 2]. УС евалуација во смисла на детекција на евентуална анеуплоидија подразбира одредување на **нухална транспаруенца** (англ. nuchal translucency-NT), што претставува зголемување (задебелување) на нухалното меко ткиво, што е возможно да се согледа веднаш по 10 н.г. и видно е во првиот триместар. NT со развојот на гестацијата, може да продолжи со растот и да се претвори во цистичен хигром (со септирање) или пак да го задржи обликот на бразда, со тенденција на умерен пораст во текот на втор триместар (вратна бразда), или како трета можност, потполно да инволуира [6, 7].

Здебелената NT најчесто е врзана со појава на анеуплоидии. Кај околу 70% од фетусите со тризомии 21, 18 или 13, како и оние со Turner-ов синдром, постои зголемено собирање на течност во пределот на задниот дел од вратот, кое УС во периодот од 10-14 н.г. се прикажува како проширување со прозирен изглед [11]. За **cutoff** на NT се зема вредноста од 3 mm

Скрининг маркери на генетски аномалии во прв и втор триместар

со важност од крајот на првиот и почетокот на вториот триместер. Вредностите кои ја преминуваат критичната вредност во корелација се со зголемената инциденца на тризомии, за што докажале многубројни студии. Важно е измерената вредност на НТ да биде во корелација со староста на бременоста т.е. со вредностите на CRL (теме -тртица), бидејќи надвор од периодот од 10-14 нг. одредувањето на НТ го губи значењето [6, 11].

Во периодот од 15-19 н.г. како УС тест маркер се користи одредувањето на **вратна бразда** (ВБ) со сензитивност од 40-50% и лажно негативна стапка од 0.1% за здебелување од 6mm, што се смета за критична вредност. Со оглед на фактот дека ВБ расте во текот на бременоста, постојат автори кои критичната вредност ја смалуваат на 5mm, па патолошката вредност за ВБ се дефинира како $\geq 5\text{mm}$ [6, 11, 12].

Со УС скрининг, еднаш констатираното зголемување на НТ или ВБ, а при повторна евалуација, смалувањето на истите вредности, не ја исклучува потребата од инвазивна дијагностика.

Употребата на високо резолутна УС овозможува, покрај мерењата на НТ и ВБ, да се визуализираат и други фенотипски експресији на хромозомските аномалии. Во вториот триместар и понатаму како УС маркери на анеуплоидиите можат да послужат и следните параметри: должина на фемур и/или хумерус, однос BPD/FL (бипариетален дијаметар/ должина на фемур), пиелектаза, хиперехогеност на цревата, интракардијални ехогени фокуси, како и некои минор маркери (аголот на крилата на илијачните коски, должина на илијачната коска, циста на plexus choroideus, брахиоцефаличен облик на главата, помали димензии на малиот мозок итн [12, 13, 14, 15].

Комбинацијата на УС маркери во скринингот на афецирани плодови, дава подобри резултати од употребата на поединечни маркери. Меѓу нив има и такви кои сами посебе, без комбинација со други маркери, бараат кариотипизација. Оттаму се произлезени различните скоринг индекси за детекција на Down синдромот: по Starting, по Likelihood итн. Како пример ќе го наведеме скоринг индексот по Venacerraf и сор.:

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Вратна бразда ≥ 6 | 2 |
| 2. Мајор конгенитални аномалии | 2 |

- | | |
|--|---|
| 3. Краток фемур | 1 |
| 4. Краток хумерус | 1 |
| 5. Пиелектазија (≥ 4 мм во период меѓу 15-20 н.г.) | |
| 1 | |

Скор ≥ 2 бара кариотипизација [12].

4. Заклучок

Од претходно наведената анализа може да се заклучи дека во детекцијата на генетските аномалии, пред се Down-овиот синдром како најчеста анеуплоидија, потребен е индивидуален и мултифакториелен пристап кон секоја трудница. Развојот на медицината и технологиите кои таа ги користи овозможува, со соодветна антенатална грижа во смисла на генетски оштетени плодови, да бидат опфатени ако не сите, тогаш најголем дел од бремените жени со неинвазивни методи (биохемиски и УС маркери).

Употребата на FASTER протоколот во претходно напоменатата студија покажа дека на ваков начин биле откриени близу 90% од афецирани плодови, а 5% од наодите биле лажно позитивни [1]. Меѓутоа важно е да се нагласи дека пациентките биле соодветно испитани и во првиот и во вториот триместар. Биохемиските и УС маркери во прв, не можат да го заземат местото на оние од вториот триместар и обратно. Исто така, важно е да се нагласи дека овие скрининг маркери не ги заменуваат инвазивните дијагностички постапки, но затоа пак со примената на скрининг тестови соодветно ќе бидат обработени пациентките кај кои навистина постои индикација за кариотипизација.

Доброто познавање на проблематиката и оперативноста при прегледите, е неопходен услов за современа контрола на бременоста. Доколку не се располага со знаење, вештина или технологија во оваа проблематика, не треба да се воздржуваме од упатување на пациентките онаму каде овој сегмент може да се разреши во рамките на современите сфаќања.

5. Литература

1. **Bernstein S.P.**. *FASTER Trial*. Highlights From the Society of Maternal-Fetal- Medicine 24th Annual Clinical Meeting, February 2-7, 2004; New Orleans, Louisiana, USA
2. **Dolan M.S.**. *New Approaches to Screening for Down Syndrome*. Medscape Ob/Gyn & Women's Health 9(1), 2004.©2004 Medscape
3. **Radunović N.** *Prenatalna dijagnostika i fetalna terapija*. Medicinska Knjiga Beograd-Zagreb, Beograd, 1989
4. **Antsaklis A.**. *Techniques for early diagnosis of the abnormal fetus*. Knjiga plenarnih predavanja:37-43 IV Jugoslovenski Kongres Perinatalne Medicine, Novembar 1997, Beograd
5. **Lazarević B, Bila S, Radunović N.** *Savremena antenatalna dijagnostika*. Savremena Administracija, Beograd, 1990
6. **Đukić M.** *Ultrasonografski markeri u sekvencionalnom skreningu genetskih anomalija drugog trimestra*. Zbornik radova: 26-30.V Kongres Perinatalne Medicine, 15-18 maj 2003, Budva
7. **Sabbagha E.R.**. *Diagnostic Ultrasound applied to Obstetric and Gynecology*. 3rd edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994
8. **Pergament E.** *Assessment of Fetal Genetics*. In *Diagnostic Ultrasound applied to Obstetric and Gynecology*. 3rd edition. Sabbagha E.R. Ed. 101-112. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994
9. **Tišlarić D, Košec V, Brajenović- Milić B. i ost.** *Biokemijski biljezi za Downov Sindrom i oštećenja neuralne cijevi-uticaj pušenja, pariteta i dobi trudnica na razinu alfa-fetoproteina i beta-podjedinice HCG u serumu*. Gynaecol Perinatol, 2000; 9 (1):28-31.
10. **Lazarević B.** *Hormonska dijagnostika*. Vo *Savremena antenatalna dijagnostika*. Lazarević B. Ed. 37-87. Savremena Administracija, Beograd, 1990
11. **Hafner T. i ost.** *Patoviziološka pozadina povećane nuhalne transparencije fetusa s kromosomskim anomalijama*. Gynaecol Perinatol, 2000; 9 (2): 53-58.
12. **Sabbagha E.R., Chervenak A.F., DalCompo A.S. and Isaacson G.** *Externally Visible Body Abnormalities*. In *Diagnostic Ultrasound applied to Obstetric and Gynecology*. 3rd edition. Sabbagha E.R. Ed. 431-447. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994
13. **Rahemtullah A., McGillivray B., Wilson R.D.**. *Suspected skeletal dysplasias: Femur length to abdominal circumference ratio can be*

used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:864-9.

14. **Pinette G.M. et al.** *Measurement of fetal nasal width by ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:842-5.*
15. **Bryant R.D. et al.** *Limited clinical utility of midtrimester fetal morphometric percentile rankins in screening for birth weight abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 859-63.*
16. **Seeds W.J..** *Ultrasound fetal survey. Contemporary Ob/Gyn 1998; 43 (7): 15-28.*

РЕЗИМЕ

Приближно 4% од сите бремености се генетски афектирани или се со мајор конгенитални малформации. Бидејќи, со ретки исклучоци, ефективна терапија за овие пореметувања не постои, единствена алтернатива претставува нивната рана детекција и селективна терминација. Современиот FASTER протокол, како скрининг метода, подразбира комбинирање на прв и втор триместар, вклучувајќи ултрасонографија и серумски маркери, како и староста на мајката. Ултразвукот меѓу 10-14 н.г. подразбира мерење на нухалното здебелување кое се вика нухална транслуденца (НТ), кое се комбинира со серумските маркери PAPP-A и free β -HCG. Во вториот триместар ултрасонографијата се комбинира со нивоата на HCG, α -фетопротеин, неконјугиран естриол и инхибин-А. Серумските маркери се одредуваат во период меѓу 15-19 н.г. На крај, важно е да се напомене дека скрининг тестовите не ги заменуваат дијагностичките тестови (биопсија на хорион, амниоцентеза, кордоцентеза).

Emilija JASOVIC-SIVESKA, Vladimir JASOVIC

**SCREENING MARKERS FOR GENETICS ABNORMALITY OF THE
FIRST AND SECOND TRIMESTER**

S U M M A R Y

Approximately 4% of all pregnancies are affected by a genetic condition or a major congenital malformation. Because with rare exceptions there is no effective therapy for these disorders, the only alternative at present is early detection and selective termination. The new FASTER trial, like screening test, combines first and second trimester, including ultrasonographic and serum markers, as well as maternal age. Ultrasound between 10-14 weeks assesses the thickness of the nuchal fold of the developing fetus; this measure is called nuchal translucency (NT), and NT is combined with the PAPP-A and free β -HCG. In the second trimester, ultrasonography is combined with the HCG, α -fetoprotein, unconjugated estriol and inhibin-A levels. The serum markers are performed on maternal serum drawn between 15 and 19 weeks. Finally, an important point to remember is that these new developments augment and enhance the options for screening, but screening tests, no matter how well they perform, are not a substitute for diagnostic test (chorion villus sampling, amniocentesis, cordocentesis).