

Kombinált-teszt

a Down-kór és egyéb más számbeli
kromoszóma-rendellenességek kiszűrésére



FML • Fetal Medicine Laboratory

Komplex megoldások
a Down-kór szűrésében



A szűróvizsgálatot a Fetal Medicine Laboratory biztosítja.

Általános információk

A Kombinált-teszt, a Down-kórral sújtott terhességek 85%-át szűri ki átlagosan, ha 1:250 vagy a feletti kockázat esetén pozitívnak minősítjük a szűrővizsgálat eredményét és a magzati kromoszómavizsgálat elvégzésre kerül. E határérték alkalmazása mellett a várandósok mintegy 5%-nál pozitív eredmény várható.

A szűrővizsgálat célja, hogy az adott várandósnál, a lehető legpontosabban becsüljük a Down-kór és egyéb más számbeli kromoszóma-rendellenességek előfordulásának kockázatát.

A szűrővizsgálat eredménye irányadó lehet a további, diagnózist adó, beavatkozással járó (invazív) vizsgálatok elvégzésének szükségességére.

A szűrővizsgálat kockázatmentesen, az anyai vérből és ultrahangvizsgálat által nyert információk alapján, az anyai életkorból kiindulva határozza meg a rendellenesség előfordulásának kockázatát.

A szűrővizsgálat elvégzése minden várandós számára javasolt, mert a kockázat meghatározásának módszeréből adódóan, jó hatékonysággal találja meg az alacsony életkor ellenére magas kockázatú várandósokat és segítséget nyújt a magasabb életkoruk miatt nagyobb kockázatú csoportba sorolt várandósoknál az invazív vizsgálat szükségességének megítélésében.

A Kombinált-teszt a Down-kór kiszűrésének a várandósság első trimeszterében végezhető módszere. A várandósság 11. hetétől a 14. hetéig (magzati ülőmagasság (CRL) – 45–80 mm tartományban) optimálisan a 12. héten, az anyai vérben és ultrahanggal vizsgálható jelek kerülnek számbavételre.

Együttműködő partnerünk, az angol Wolfson Betegségmegelőzési Intézet világvezető a Down-kór várandósság alatti szűrésének széleskörű alkalmazásában illetve fejlesztésében. A szakterületen végzett munkája, kutatási eredményei kiemelkedő nemzetközi elismertségűek.

Down-kór (21-es triszómia)

A Down-kór (régén hibásan mongolizmusnak vagy mongol idiocizmusnak nevezték) a 21. kromoszóma többletére vezethető vissza és jellemző küllemmel járó értelmi fogyatékossgot okoz.

Az anyai életkor előrehaladtával a Down-kór kialakulásának gyakorisága növekszik. Míg 30 éves korban a kockázat a rendellenesség előfordulására kb. egy ezrelék, 40 éves terheseknél már több mint 1%-ra nő.

A Down-kór gyakorisága hazánkban korábban 0,12% volt, tehát 800 születésre esett 1 Down-kór. Az elmúlt években számuk emelkedett és elérte a 0,17%-ot.

A Down-kórral sújtott embereknek különböző fokú tanulási nehézséggel kell szembenéznük, de gyakorta visszamaradottságuk még súlyosabb. Egy részük képes közel független életet élni, míg többségük gondozásra szorul. A Down-kórral sújtott terhességek kb. 30%-a spontán vetéléssel végződik, azonban a születést követően az e rendellenességgel sújtott újszülöttek 90%-a túléli az első, kritikus évet.

A Down-kórosok egyharmada súlyos szívrendellenességgel születik. Jelenleg a Down-kórral sújtott emberek várható életkora kb. 60 év, 40 év fölött bizonyos esetekben az Alzheimer-kórhoz hasonló agyi elváltozások fejlődnek ki.

Edwards-kór (18-as triszómia)

Az Edwards-kór ritka és általában az étellel összeegyeztethetetlen rendellenesség, amely a magzat 18-as kromoszómájának számbeli többletére vezethető vissza. A rendellenesség minden 7000. terhességben fordul elő.

A Kombinált-teszt

A Kombinált-teszt elvégzésével, a várandósság első trimeszterében végzett ultrahangvizsgálat során mért magzati tarkóredővastagság értékét kiegészítve kettő, a 11. és 14. terhességi hét között (magzati ülőmagasság (CRL) 45-80 mm tartományban) – optimális a 12. héten, anyai vérben mérhető biokémiai jelző (marker) értékével – az anyai életkorból kiindulóan – átlagosan 85%-os biztonsággal szűrhetjük ki a Down-kóros magzatokat. A szűrővizsgálat révén a hatékonyabban és hamarabb találjuk meg a rendellenesség előfordulására magas kockázatúakat, és ezáltal célirányosabban javasolható az invazív, diagnózist adó vizsgálat alkalmazása.

A Kombinált-teszt jelzői

A Kombinált-teszt az anyai vérben, a terhességgel összefüggő plazmafehérjét (PAPP-A) és a human chorionicgonadotropin szabad β -egységet (free β -hCG) vizsgáljuk, amelyeket a placenta termel.

A vizsgálat biokémiai jelzők mellett az ultrahanggal mérhető tarkóredővastagság (NT) értékével egészül ki, ezek komplex, súlyozott értékelésével kerül a rendellenesség előfordulásának kockázata kidolgozásra.

A vizsgálat elvégzésének ideje

A vizsgálat a terhesség 11. és a betöltött 14. hete között (magzati ülőmagasság CRL 45–80 mm tartományában) bármikor elvégezhető, optimális ideje a 12. terhességi hét. A várandósnál vérvétel történik a PAPP-A és a szabad β -hCG szintjének vizsgálatára, továbbá ultrahangvizsgálattal a magzat tarkóredővastagságának szakszerű, tizedes milliméteres pontosságú mérésére kerül sor, a terhesség pontos korának a magzat fej-tető–far távolsága (CRL) alapján történő megállapítása mellett.

Az Eredmény értékelése

A vizsgálat a kidolgozott kockázati eredmény alapján két csoportra osztja a vizsgált várandósokat.

Amennyiben a kockázat relatív magas a rendellenesség előfordulására (1:250 vagy a feletti), a vizsgálat eredménye pozitívként kerül meghatározásra.

Azoknál a várandósoknál, akiknél alacsony a kockázat (1:250 alatti), a szűrővizsgálat eredménye negatív.

Pozitív eredmény

A szűrővizsgálat eredménye akkor pozitív, ha a kockázat magas a Down-kór előfordulására, az anyai életkor, az anyai vérben vizsgált két jelző és az ultrahangvizsgálattal mért magzati tarkóredő vastagságának értékelésével. Amennyiben az 1:250 vagyis 0,4% vagy a feletti kockázatu terheségeket minősítjük pozitívnak, a Kombinált-teszt átlagosan 85%-os találattal, 5%-os pozitívítási arány mellett szűri ki a rendellenességgel sújtott terheségeket. Pozitív szűrővizsgálati eredmény esetén a magzati kromoszóma-vizsgálat elvégzése javasolt. A magzati kromoszómavizsgálat elvégzéséhez magzati sejt gyűjtése szükséges, amely 12–16. terhességi hétben magzat burokból mintavételezéssel (chorion biopsia – CVS), a 16–20. terhességi hétben magzatvíz mintavételezéssel (amniocentesis – GAC) végezhető.

Negatív eredmény

A vizsgálat eredménye negatív, ha a kockázat a Down-kór előfordulására alacsony, kisebb, mint 1:250.

A szűrővizsgálat a rendellenesség jelenlétét kizárni nem tudja.

A vizsgálati eredmény kidolgozásának módszere

Anyai életkor

A kockázatbecslés alapja minden esetben a várandós szülészor betöltött életkora. Előrehaladottabb korú várandósoknál gyakoribb a pozitív eredmény, mivel az anyai életkorral nő a Down-kór előfordulásának kockázata.

A Down-kór kialakulásának kockázata az anyai életkor függvényében

Anyai életkor a születéskor év	A Down-kór kockázata		Anyai életkor a születéskor év	A Down-kór kockázata		Anyai életkor a születéskor év	A Down-kór kockázata	
	arány	%		arány	%		arány	%
25 alatt	1:1500	0,066	33	1:570	0,175	42	1:65	1,54
25	1:1350	0,074	34	1:470	0,212	43	1:50	2,00
26	1:1300	0,077	35	1:380	0,263	44	1:35	2,86
27	1:1200	0,083	36	1:310	0,322	45	1:30	3,33
28	1:1100	0,091	37	1:240	0,416	46	1:20	5,00
29	1:1000	0,100	38	1:190	0,526	47	1:15	6,66
30	1:910	0,110	39	1:150	0,666	48	1:11	9,09
31	1:800	0,125	40	1:110	0,909	49	1:8	12,50
32	1:680	0,147	41	1:85	1,17	50	1:6	16,66

Forrás: A Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásának (VRONY) 25 éves adatbázisa.

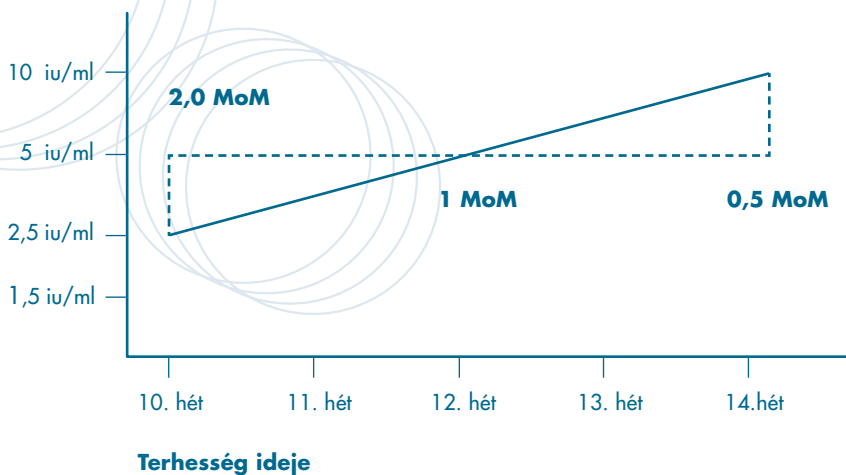
A szűrővizsgálatban értékelt jelzők

A Down-kórral sújtott terhességek esetében, az első trimeszterben (11–14. terhességi hét között);

- az anyai vérben vizsgált PAPP-A-szint általában alacsony – körülbelül fele az egészséges terhességeknél tapasztaltaknak.
- az ultrahangvizsgálattal mért magzati tarkóredő vastagsága általában nagyobb – körülbelül kétszerese az egészséges terhességeknél tapasztaltaknak.

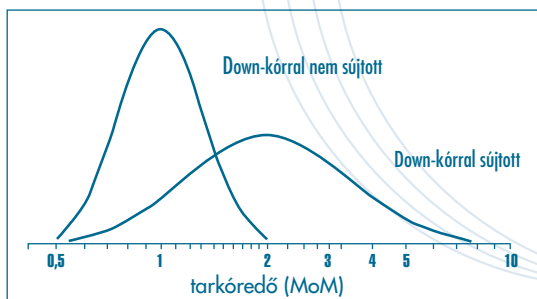
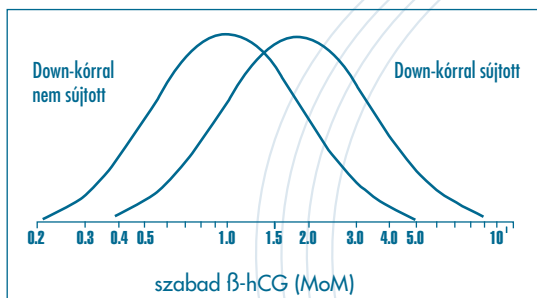
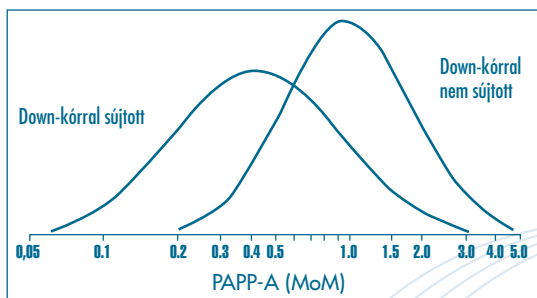
Az anyai vérben vizsgált jelzők koncentrációja és a magzati tarkóredő vastagsága is változik a terhességi korrall. Az első trimeszterben a PAPP-A szintje és a tarkóredő vastagsága növekszik.

Annak érdekében, hogy ezek a változó értékek a terhesség minden szakaszában értelmezhetőek legyenek, a jelzők az azonos terhességi korú, rendellenességgel nem sújtott terhességeknél megfigyelt mediánérték szorzataként (MoM) kerülnek kifejezésre. Az alábbi diagramon a mediánérték 2,5 iu/ml a 10. terhességi héten, 5 iu/ml a 12. terhességi héten és 10 iu/ml a 14. héten. Ezek az értékek jelentik az adott terhességi korokban az 1 MoM-t. Ha 5 iu/ml-t mérünk a 10. terhességi héten a fent említett markerből, ez kétszerese a mediánnak (5/2,5), tehát 2 MoM a marker értéke. Ha ugyanezt a 14. terhességi héten mérjük, akkor csak fele a mediánnak (5/10), tehát 0,5 MoM az értéke.



A Down-kór kockázatának alakulása a markerek ismeretében

A grafikonok a rendellenességgel sújtott, illetve nem sújtott terhességek eloszlását mutatják a különböző markerek értékeinek tükrében. A két görbe metszéspontja az az érték, ahol a Down-kór előfordulásának kockázata megfelel a népességre vetített átlagos előfordulási értéknek. A grafikonokat megfigyelve látható, hogy ha a szabad- β -hCG-értékek 1,35 MoM fölött, a PAPP-A-érték 0,6 MoM alatt, míg a tarkóeredő vastagságának értéke 1,5 MoM fölött vannak, a Down-kór kockázatának emelkedését, míg az értékek ellentétes irányban való elhelyezkedése a kockázat csökkenését jelenti.



A vizsgálat eredményét befolyásoló tényezők

Terhesség kora

A terhesség korának hibás megállapítása pontatlan eredményt ad a két marker MoM-értékének meghatározásakor. Így tehát fontos a terhesség korának pontos meghatározása, lehetőleg ultrahangvizsgálat segítségével.

Anyai testsúly és etnikai csoport

A vérmarkerek szintje általában alacsonyabb a nagyobb testsúlyú, míg emelkedettebb a vékonyabb nők esetében.

A szabad- β -hCG-értékek általában 10%-kal magasabbak az afrikai eredetű asszonyoknál, mint az európaiaknál.

Ikerterhesség

A szabad β -hCG emelkedettebb ikerterhességeknél. Hármás, illetve többes terhességeknél a kockázatbecslés nem kivitelezhető.

Dohányzás

A szabad β -hCG 20%-kal emelkedett dohányzó várandósok esetében.

IVF+ET

A szabad β -hCG 10%-kal emelkedett asszisztált úton fogant terhességek esetében.

A MoM-értékek megállapítása ezen tényezők figyelembevételével történik.

Korábbi, Down-kórral sújtott terhesség

Amennyiben a várandósnak korábbi terhességében Down-kór vagy idegcsőzáródási rendellenesség fordult elő, a vérvizsgálat eredménye pozitívnak minősül, függetlenül a vizsgálati értékek és a körülmények számbavételével megállapított kockázati értéktől.

A vizsgálat hatékonysága

A vizsgálat találati aránya (DR)

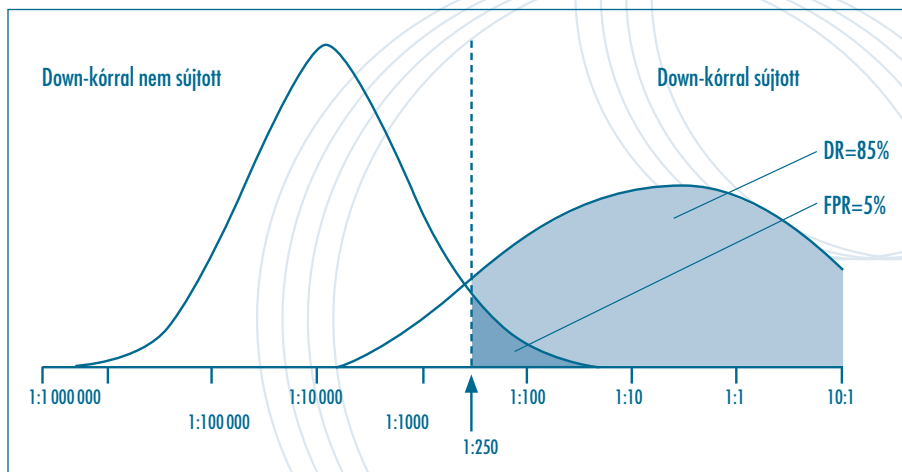
A rendellenességgel sújtott terhességek azon százaléka, ahol a szűrővizsgálat eredménye pozitív – átlagosan 85% a Down-kórra.

Az álpozitivitás aránya (FPR)

A rendellenességgel nem sújtott terhességek azon százaléka, ahol a szűrővizsgálat eredménye pozitív.

Amennyiben a Kombinált-tesztnél az álpozitivitás aránya 5% a Down-kórra, és az 1:250 vagy a feletti kockázatot minősítjük pozitívnak, az átlagos találati arány 85%.

Annak valószínűsége, hogy a szűrővizsgálat pozitívítása esetén, a magzati kromoszóma vizsgálat valóban rendelleneséget igazol (OAPR) 1:20.



Az anyai életkor hatása a teszt eredményére

A magasabb életkorú várandósok esetében nagyobb a pozitív szűrővizsgálati eredmény valószínűsége, mivel életkorukból adódó alapkockázatuk magasabb, mint a fiatalabb anyák esetében.

A szűrővizsgálat eredmény kidolgozásának alapja az életkorból adódó kockázat. Ebből az is adódik, hogy a szűrővizsgálat nagyobb hatékonysággal szűri ki a Down-kórral sújtott terhességeket a magasabb életkorúak esetében.

Az alábbi táblázat mutatja 1:250 határértéket használva a különböző életkorú csoportokban a pozitív eredmény valószínűségét, illetve a Kombinált-teszt találati arányát.

Életkori csoportok	Pozitív eredmény valószínűsége	Találati arány Down-kórral sújtott terhessegre
25 év alatt	1:65	71%
25–29	1:50	74%
30–34	1:30	79%
35–39	1:10	88%
40–44	1:4	95%
45 év felett	Nagyobb, mint 1:2	97%
Összes	1:30	85%



Összefoglalás

A Down-kór előfordulásának kockázata a várandós életkorának előrehaladtával növekszik. Míg 30 éves korban a Down-kórral sújtott terhességek előfordulása minden 1000-dik várandósnál várt, 40 éves korra ennek gyakorisága már több mint 10-szeresére növekszik.

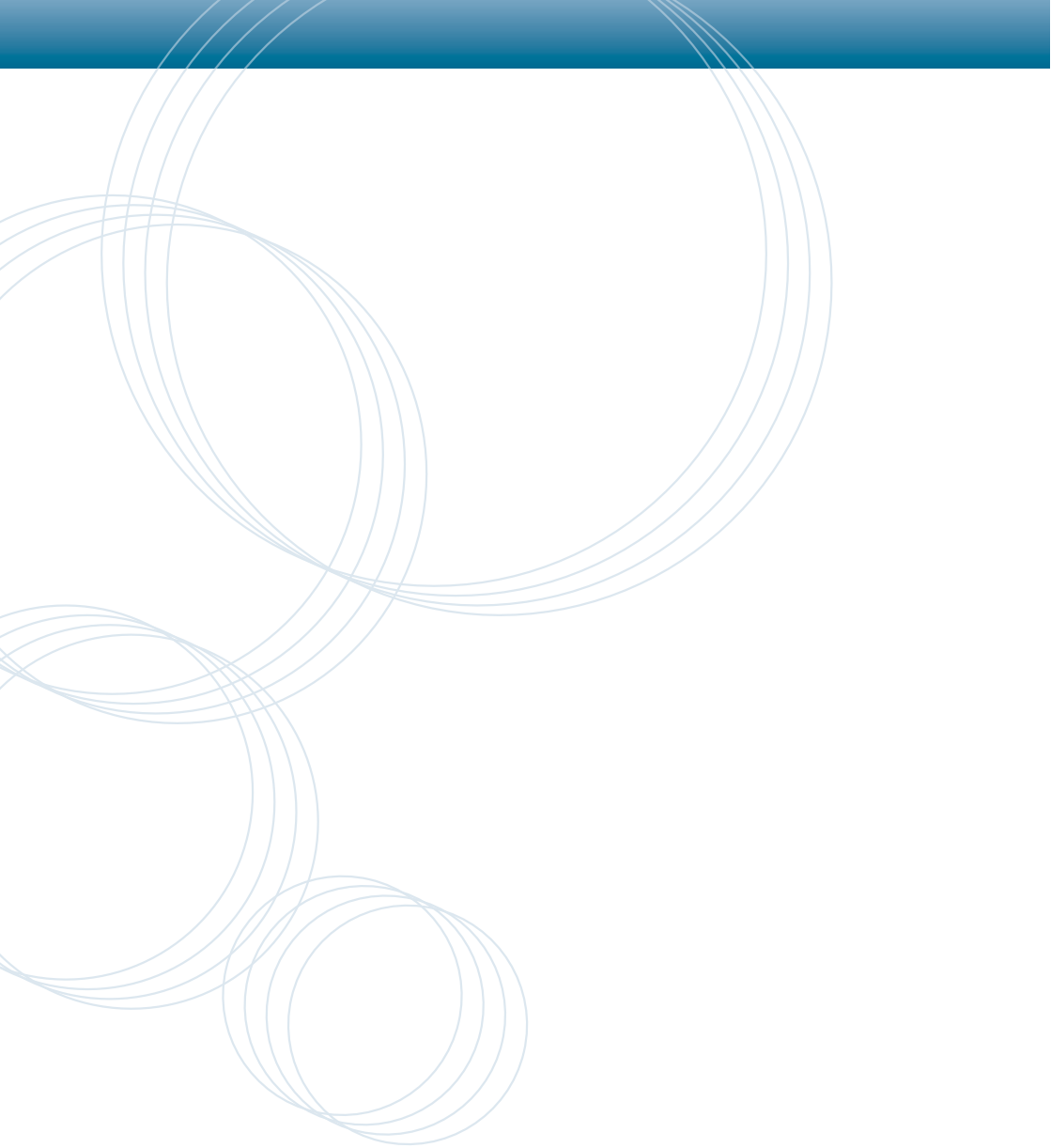
A Down-kór gyakorisága hazánkban korábban 0,12% volt, tehát 800 születésre esett 1 Down-kór.

Az elmúlt években számuk emelkedett és elérte a 0,17%-ot.

A kromoszóma rendellenességek jelenlétét a terhességben, a magzati kromoszóma-vizsgálat igazolja, amelyhez magzati sejt gyűjtésére van szükség. A mintavételezés azonban 1–2%-os spontán vetélési kockázattal jár. Így nem kis dilemma egy olyan orvosi vizsgálatot ajánlani, ahol a beavatkozás szövődmenykockázata sokszor nagyobb, mint a várható rendellenesség kockázata.

Korábban a magzati kromoszómavizsgálat szükségességének megítéléséhez a várandós életkora volt az elsődleges szempont. Manapság, a komplex szűrővizsgálatok fejlődésével az adott várandósságra, pontosabban elvégzett kockázatbecslés végezhető és ez által alaposabban dönthetünk a beavatkozással járó, diagnózist adó módszer alkalmazásáról.





A Kombinált-tesztet a Fetal Medicine Laboratory biztosítja.

1148 Budapest, Bátorkeszi u. 2., Telefon: +36 1 273 0710, Fax: +36 1 273 0795
Információ: www.fetalmedicine.hu