

Pärilike haiguste sünnieelne diagnostika: Downi sündroomi sõeluuring Eestis

Mari Sitska¹, Kati Kuuse¹, Piret Ilisson¹, Tiit Ilus¹, Pille Tammur¹, Tiia Reimand¹, Aivar Ehrenberg² – TÜ Kliinikumi ¹ühendlabori meditsiinigeneetika keskus, ²naistekliinik

Downi sündroom, sünnieelne diagnostika, vanuserisk, II trimestri seerumiskriining

Eestis on loote kromosoomihaiguste sõeluuringut (rasedate vereseerumi biokeemiliste markerite määramine II trimestril) tehtud vanuseriski tõttu 8 aastat (1995–2002). Selle tulemusel on Downi sündroomiga laste sünnisagedus vähenenud. Riskigrupi selgitamiseks mõeldud skriiningprogrammide laialdasem rakendamine II trimestril ja ultraheliskriiningu juurutamine I trimestril võimaldaks kromosoomihaigustega laste sünnisagedust veelgi vähendada.

Pärilike haiguste sünnieelne diagnostika (SeD) on Eestis võimalik alates 1990. aasta sügisest. Kuni 1995. aastani oli loote kromosoomiuuringute arv piiratud ja neid tehti ainult kõrgriski puhul. Alates 1995. a alustati loote kromosoomihaiguste (Downi sündroom jt) sõeluuringute juurutamist vanuseriski näidustusel (ema vanus üle 35 a). 1998. a sügisest käivitus Tartus ja Tartumaal nooremas (alla 35 a) vanuserühmas sõeluuringute programm: vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltest (*double-test* ehk kaksiktest) raseduse II trimestril, et selgitada, kellel on suur risk kromosoomihaigusega, eelkõige Downi sündroomiga lapse sünniks.

Töös on antud ülevaade sagedasima kromosoomihaiguse, *syndroma Down*'i (SD) sünnieelse diagnostika tulemustest Eestis 8 aasta jooksul (1995–2002). SD esinemissagedus Eestis enne sünnieelse skriiningu alustamist oli ligikaudu 1 : 600.

Downi sündroom on kromosoomihaigus – 21. kromosoomi trisoomia, karüotüüp 47,XX(Y),+21. Regulaarse trisoomiaga on tegemist 94%-l juhtudest, mosaiiksust esineb vaid 2,5%-l. Mõlemad variandid on sporaadilised ehk juhuslikud. Perekondlikke (s.o pärilikke) juhte esineb 3,5%.

SD-le on tüüpiline väga iseloomulik nägu, mis on enamasti diagnoositav juba sünnil: viltune silmade lõige, lai silmavahe, lame kukal jt

mikroanomaaliad; peopesal esineb sageli nn ahvivagu. 40%-l patsientidest esineb kaasasündinud südamerikkeid, mis tunduvalt lühendavad eluiga. Alati on tegemist tugeva vaimse alaarenguga: IQ täiskasvanul on keskmiselt 24. Ka vaimse alaarengu põhjuste hulgas on SD esikohal. Downi sündroomiga patsiendid elavad tänapäeval 40–50 aastaseks (1).

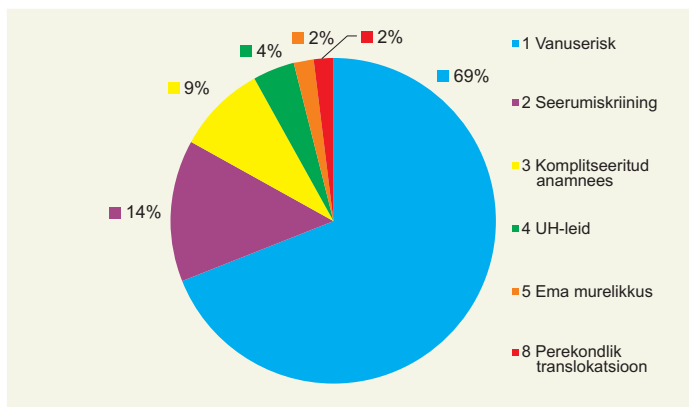
Ema vanus on oluline põhjuslik tegur: 25–30% SDga lastest sünnib üle 35 a vanustel naistel. SD sagedus sünnil oli enne sünnieelse diagnostika alustamist keskmiselt 1 : 660 (1 : 600–1000) (1).

Skriining

Sünnieelse skriiningu ehk sõelumise eesmärgiks on kõikide sünnitajate hulgast välja selgitada riskirühm, kellel on suurem risk sünnitada päriliku haiguse või kaasasündinud väärarenguga last. Riskirühma rasedaid uuritakse edaspidi põhjalikumalt: tehakse loote kromosoomialüüs, korduv ultraheliuuring kvalifitseeritud spetsialisti juures jm. Loote patoloogia avastamise korral on võimalik rasedus katkestada ja vältida raske haigusega lapse sündi, juhul kui abielupaar on nii otsustanud. Selline sünnieelne diagnostika on ennetav.

Peamised riskirühma **tuvastamise alused** tänapäeval on järgmised:

- raseda vanus (alates 35. aastast);



Joonis1. Amniotsenteeside näidustused.

- seerumiskriining (*double/triple test*) raseduse II trimestril;
- ultraheliuuring I trimestril; ultraheliuuring I trimestril koos seerumiskriininguga (PAPP-A; vaba β -hCG).

Vanus oli esimene suurenenud riski näitaja, mille alusel hakati rasedatele tegema loote kromosoomiuuringuid. Vanemad sünnitajad (alates 35.–37. eluaastast) moodustavad tänapäeval kogu maailmas kõige suurema osa (70–80%) nendest rasedatest, kellel tehakse invasiivne SeD (2). Nimelt hakkab naisel alates sellest vanusest järjest kasvama risk sünnitada Downi tõvega (ja ka mõnede teiste kromosoomihaigustega) laps. Vanuserisk on loote kromosoomiuuringu kõige sagedasem näidustus ka Eestis (vt jn 1).

Vanuseriskiga rasedatele tehtava SeD teel ei ole Downi sündroomiga laste sünnisagedust siiski võimalik vähendada mitte rohkem kui 20% (3, 4).

Viimasel kümnel aastal on kogu maailmas suurt tähelepanu pälvinud mitmesugused skriiningprogrammid loote kromosoomianomaaliate (SD) avastamiseks kõikidel sünnitajatel (3, 5). Mitmesuguste vereseerumi biokeemiliste markerite määramine võimaldab ilma invasiivse vahelesegamiseta kõikide sünnitajate hulgast välja selgitada naised, kellel on loote kromosoomihaiguse esinemise suurem risk (SD jt). Eriti oluline on siinjuures see, et nii on võimalik avastada ka need

Downi sündroomiga lapsed, kes sünniksid noortel emadel; teatavasti on nende osakaal 75% (1).

Kõige kauem ja laialdasemalt on kasutatamist leidnud **rasedate vereseerumi sõeltestid II trimestril**. Raseduse 15.–16. nädalal määratakse mitmesuguseid biokeemilisi näitajaid: α -fetoproteiin (AFP), inimese kooriongonadotropiin (hCG), konjugeerumata östriool (uE3), inhibiin-A jt (3, 5). Testide tulemusi interpreteeritakse spetsiaalse arvutiprogrammi abil (enamik programme on kohandatud SD jaoks). Kui test on positiivne, soovitatakse rasedale loote kromosoomianalüüsi. Selliste skriiningprogrammide rakendamine kõigil rasedatel võimaldab diagnoosida 60–80% kõigist ohustatud rasedustest (5, 6).

Kõige aktuaalsemad on tänapäeval **sõel-uuringud raseduse I trimestril**. Ultraheliuuring (UH-uuring) I trimestril võimaldab avastada 80% kõigist ohustatud rasedustest (loote kromosoomihaigus). Raseduse 11.–12. nädalal tehakse UH-uuring loote anomaaliale viitavate tunnuste avastamiseks: kuklapiirkonna turse ehk *nuchal oedema*, *nuchal translucency*. Selle leidmisel on näidustatud loote kromosoomiuuring. Kui UH-uuringule lisaks teha I trimestril veel raseda vereseerumi biokeemilised uuringud (vaba β -hCG, PAPP-A), on võimalik avastada isegi kuni 90% anomaalsetest loodetest (7, 8).

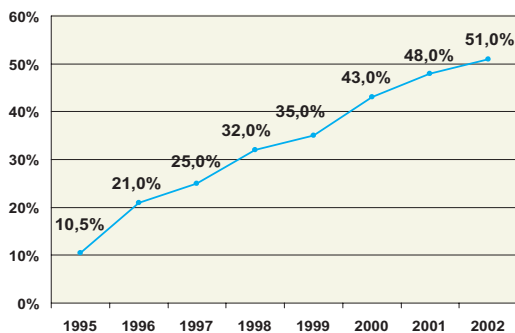
Skriiningu efektiivsuse näitajad on riskirühma hõlmatus SeDga ja sünnieelselt diagnoositud SD hulk. Heaks tulemuseks peetakse, kui vanuseriskiga rasedate hõlmatus on 50–70%. Raseduse II trimestri seerumiskriiningu puhul on hea tulemus, kui on hõlmatud 80–90% rasedaid (2). Amniotsenteesi loote kromosoomiuuringuks tehakse ligikaudu 5–6% uuritutest ja kromosoomianomaalia leitakse neil keskmiselt 1 juhul 60st (3). SeD on efektiivne, kui 40–50% SD juhtudest on sünnieelselt diagnoositud (2).

Tulemused

Downi sündroomi skriining vanuseriski tõttu

Euroopas on märgatav tendents sünnitada üha hilisemas eas: vanuses 35 a ja enam sünnitab keskmiselt 10–18% naisi (2). Soomes oli 2001. a isegi 19% sünnitajaid vanemad kui 35 aastat. Eestis on viimastel aastatel märgatavad kaks tendentsi: sündide arvu vähenemine ja vanemate sünnitajate osakaalu kasv. Vanuses üle 35 a sünnitas Eestis 2002. aastal juba 10,5% sünnitajatest (ca 1360 naist). 1995. aastal oli see näitaja veel 7,1%. Seetõttu on vanuseriskirühma suurus Eestis püsitud pidevalt ca 1000–1300 piirides (9).

Alates 1995. aastast on loote kromosoomiuuringut pakutud võimalikult paljudele rasedatele alates 35. eluaastast. Probleemiks on olnud selle riskirühma oodatust tagasihoidlikum nõudlus antenataalse diagnostika järele. 1995. a pöördus neist meie poole sünnieelseks diagnostikaks ainult 10%. Praktilise töö kogemus paljudes riikides on näidanud, et rasedate hõlmatus on võimalik oluliselt suurendada, kui viia informatsioon sünnieelse diagnostika vajalikkusest ja võimalustest vahetult naisteni (4). Tänu ulatuslikule selgitustööle (populaarteaduslikud artiklid ajakirjanduses, infobrošüür naistele, esinemised meedias, ettekanded arstidele jt) on hõlmatus iga aastaga suurenenud. 2002. aastal oli kogu Eestis sünnieelse diagnostikaga hõlmatud 51% vanuseriskigrupi naistest (vt jn 2). Eesti erinevates piirkondades on hõlmatus väga erinev: Tartumaal ja Võrumaal 80%, Narvas ainult 20%.



Joonis 2. Vanuseriskiga naiste hõlmatus sünnieelse diagnostikaga (%).

Sünnieelselt diagnoositud SD arv on nende aastate jooksul pidevalt kasvanud: viimasel neljal aastal avastati vanuseriskirühmas sünnieelselt juba 71% SD juhtudest. Kogu perioodil (1995–2002) diagnoositi vanuseriskigrupis SD sünnieelselt 42 juhul (56%), kõik need rasedused katkestati.

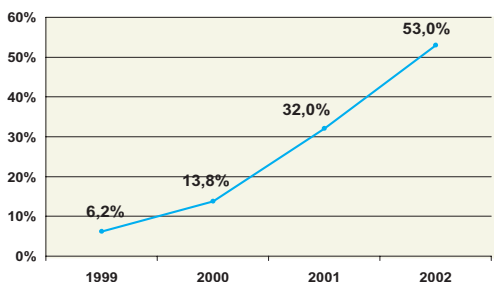
Kokku leiti loote kromosoomianomaalia vanuseriskigrupis 80 juhul (2,9%). Neist 42 juhul leiti SD, mis moodustab 52% kõigist diagnoositud kromosoomianomaaliatest (vt tabel 1).

SD skriining raseduse II trimestril vereseerumi sõeltestiga nooremas vanuserühmas (alla 35 a)

Raseda vereseerumi skriiningprogrammid pole Eestis laialdast kasutamist leidnud. Vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltestiga (*double-test*)

Tabel 1. Sünnieelselt diagnoositud loote kromosoomianomaaliad vanuseriskigrupis

Amniotsenteesid (n = 2754)	Anomaaliad (n = 80)
Trisoomia 21 (Downi sündroom)	42
Trisoomia 18 (Edwardsi sündroom)	7
Trisoomia 13 (Patau sündroom)	4
Turneri sündroom (45,X)	4
Klinefelteri sündroom (47,XXY)	4
47,YYY	2
47,XXX	3
Trisoomia 22	1
46,XY/46,XY,+22(13%)	1
47,XX,+mar familiar	1
47,XY,+mar(60%)/46,XY(40%)de novo	1
47,XY,+mar(86%)/46,XY(14%)de novo	1
47,XY,+20(47%)/46,XY(53%)	1
47,XXY(57%)/45,X(39%)/46,XY(4%)	1
perekondlik translokatsioon/inversioon	7



Joonis 3. Rasedate seerumiskriininguga hõlmatus.

raseduse II trimestril riskirühma väljaselgitamiseks nooremas vanuserühmas (alla 35 a) alustati Tartus ja Tartumaal 1998. a sügisel, Lõuna-Eestis ja Pärnumaal 2000. a, Tallinnas 2001. a, Lääne-Eestis ja saartel 2002. a.

2002. aastal tehti Eestis kaksiktest keskmiselt 53%-le rasedatest (vt jn 3).

Eesti erinevates piirkondades on testiga hõlmatus väga erinev: Tartumaal ja Harjumaal vastavalt 85% ja 78%, Ida-Virumaal ainult 6%.

Ajavahemikul 1998–2002 on Eestis tehtud ühtekokku 13 434 vereseerumi sõeltesti (kaksiktest). Raseduse 15.–17. nädalal määrati kaks biokeemilist markerit: α -fetoproteiin (AFP) ja inimese kooriongonadotropiin (hCG). Mõnel juhul määrati riski täpsustamiseks ka konjugeerumata östriool (uE3). Testide tulemuste interpreteerimiseks kasutati spetsiaalset arvutiprogrammi (Prisca, Typolog Software).

Amniotsentees (AC) loote kromosoomiuuringuks oli näidustatud järgmistel juhtudel:

- 1) kui SD risk on 1 : 270 (diagnostiline piirväärtus). See on seerumiskriiningu (kaksik- või kolmiktest) positiivne tulemus;
- 2) kui Edwardsi sündroomi (SE) risk on 1 : 400;
- 3) kui hCG <0,25 MoM (standardhälve normist). Sellisel juhul on SE risk 1 : 455; tegemist võib olla ka triploidiaga;
- 4) kui üks järgmistest näitajatest (sõltumata kaksik- või kolmiktesti tulemustest) on:
AFP <0,4 MoM (SD risk 1 : 60);

Tabel 2. Seerumiskriiningu näidustusel sünnieelselt diagnoositud loote kromosoomianomaaliad

Amniotsenteesid (n = 707)	Anomaaliad (n = 11)
Trisoomia 21 (Downi sündroom)	6
Triploidia (69,XXX ja 69,XXY)	3
Turneri sündroom (45,X)	1
45,X/46,XY (22%)	1

hCG <0,36 MoM (SE risk 1 : 400);
AFP >2,5 MoM.

Positiivne testitulemus oli 707 juhul (5,3%) amniotsenteesi ja loote kromosoomiuuringu näidustuseks. Loote kromosoomianomaalia leiti 11 juhul (1 : 64) (vt tabel 2).

Neist 6 juhul leiti SD, mis moodustab ainult 11% nooremas vanuserühmas sellel perioodil (1998–2002) sünnieelselt diagnoositud SD juhtudest.

Siinkohal tuleb rõhutada, et laboratooriumid, kus määratakse biokeemilisi markereid, peavad olema piisavalt kvalifitseeritud personaliga ja vastama rahvusvahelistele standarditele. Kogemuse puudumise korral ei ole tulemused arvestatavad. Rahvusvahelised nõuded seerumiskriiningut teostavale laboratooriumile on järgmised:

- 1) määratakse vähemalt 2 markerit;
- 2) riski hindamiseks kasutatakse arvutiprogrammi;
- 3) aastas tehakse vähemalt 1000 analüüsi;
- 4) labor moodustab osa süsteemist, kuhu kuulub geneetilise konsultatsiooni kabinet koos sütogeneetika laboratooriumiga (2, 6).

Rahvusvahelistele nõuetele vastavad laboratooriumid Eestis, kus teostatakse seerumiskriiningut, on Tartus TÜ Kliinikumi ühendlabori immuunanalüüsi labor, Tallinnas HTI eralabor ja Pelgulinna Haigla labor.

Kokkuvõte

Eestis diagnoositi 8 aasta jooksul (1995–2002) Downi tõbe sünnieelselt 50 juhul, samal ajavahemikul sündis 114 Downi tõvega last. Seega avastati sellel perioodil sünnieelselt 30,4% kõigist SD juhtudest, sealjuures vanuseriskirühmas 56% kõigist SD juhtudest. Seerumiskriiningu rakendamine 1998. aastast nooremas vanuserühmas (rasedad

alla 35 a) võimaldas sünnieelselt avastada ainult 11% kõigist SD juhtudest sellel perioodil (1998–2002). Põhjuseks on kahtlemata asjaolu, et vanuseriskirühmas on sünnieelset loote kromosoomiuuringut rakendatud juba 8 aastat, kuid seerumiskriining nooremas vanuserühmas käivitus kogu Eestis alles 2001.–2002. a, olles seega töötanud mitte kauem kui kaks aastat.

Enne sünnieelse skriiningu alustamist oli Eestis Downi sündroomi sagedus sünnil ligikaudu 1 : 660. Sünnieelse skriiningu alustamise järel on sagedus 1 : 890. Seega on sünnieelse skriiningu tulemusel 1995.–2002. a **SD sünnisagedus Eestis vähenenud**. Sünnieelse skriiningu tulemusel on paljudes maades täheldatud SD ja ka muude kaasasündinud defektide (anomaaliate) sageduse vähenemist populatsioonis (10, 11). Võttes arvesse, et enamikus Euroopa ja Ameerika riikides tehakse

SeD juba ligikaudu kolmkümmend aastat, Eestis aga arvestatavalt mitte rohkem kui kümme aastat, võib meie tulemusi pidada isegi väga heaks.

SD sünnisageduse vähenemine Eestis on saavutatud põhiliselt vanuseriskirühma rasedate uurimise teel, kus SD avastati sünnieelselt rohkem kui pooltel juhtudel (56%). Selleks et SD sünnisagedust veelgi vähendada, on vajalik Eestis tervikuna nooremas vanuserühmas (alla 35 a) hõlmata vereseerumi sõeltestiga tunduvalt rohkem rasedaid.

Tulevikus on plaanis Eestis juurutada UH-skriiningprograme raseduse I trimestril. Kahes keskses on juba alustatud katseuuringutega.

Tänname erahaiglat Fertilitas (dr I. Saarma), HTI eralaborit (dr K. Hunt) ja Pelgulinna Haigla laborit oma andmete esitamise eest.

Kirjandus

1. Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. In: Principles and practice of medical genetics. Emery and Rimoin's, eds. 1966. p.925–71.
2. Prenatal diagnosis in Europe. Proceedings of an EUCROMIC Workshop. Paris, May 23–24, 1996. Eur J Hum Genet 1997;5: S1.
3. Milunsky A. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects. In: Genetic disorders and the fetus. Milunsky A, ed. New York, London: Plenum Press; 1998.p.702–49.
4. Stranc LC, Evans JA, Hamerton JL. Prenatal diagnosis in Canada–1990: A review. Prenat Diagn 1994;14:1253–65.
5. Wald NJ, Cuckle HS, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. Brit Med J 1988;297:883–6.
6. Muller F, Forestier F, Digeon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a countrywide study of 854 902 patients. Prenat Diagn 2002;22: 925–9.
7. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1997;17:821–9.
8. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. Prenat Diagn 2002;22:308–15.
9. Tellmann A, Karro H, Serkina V. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2001. Tallinn: Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut; 2002.
10. Cuckle H. Extending antenatal screening in the UK to include common monogenic disorders. Community Genetics 2001;4:84–6.
11. Baird PA. Prenatal screening and the reduction of birth defects in populations. Community Genetics 1999;2:9.

Summary

Down's syndrome screening in Estonia

In Estonia (population 1.46 million, birth rate 13073; maternal age at delivery over 35 years - 10.5% (1360 women)) the prenatal diagnosis of genetic disorders was introduced into clinical practice in 1990. Up to 1995 the number of analyses (fetal karyotype) was limited and AC was offered only to selected high risk groups. The incidence of Down's Syndrome (SD) before prenatal screening was started (1990-1994) was 1: 660.

Screening. Chromosome anomalies are screened for advanced maternal age (over 35 years) since 1995. In 2002, 51% of women aged over 35 years had fetal karyotypes.

During the period when prenatal diagnosis has been used (1995-2002), 42 cases (56%) of SD were diagnosed prenatally for the advanced maternal age risk group. During the last three years 71% of SD cases were detected prenatally.

Maternal serum screening (double test) is not widely used in Estonia: it is routinely offered since autumn 1998 in Tartu, since 2000 in southern Estonia and since 2001-2002 in Tallinn and other parts of Estonia. In 2002, 53% of pregnant women in Estonia were monitored. In period of 1998-2002, altogether 13434 screening tests were done. Positive serum screening was the indication for amniocentesis (fetal karyotyping) in 707 (5.3%) cases. Chromosomal abnormalities were detected in 11 (1:64) cases, SD in 6 cases. In the study period only 11% of SD babies born to women under 35 years of age were diagnosed prenatally.

Conclusion. The incidence of Down's Syndrome in Estonia since the introduction of prenatal screening in 1995 is 1: 890. In order to reduce the rate even further, a larger percentage of pregnancies in the age group under 35 years has to be monitored by maternal serum screening. In the future, first trimester screening is currently under development in Estonia.