

Pärilike haiguste sünnieelne diagnoosimine Eestis aastatel 1990–2016

Mari Sitska¹

Pärilike haiguste sünnieelne diagnostika on Eestis kasutusel 1990. aastast. Diagnostika põhineb otsesel lootematerjali uuringul, materjali kättesaamiseks kasutatakse invasiivseid protseduure: amniotsenteesi, koorionibiopsiat ja kordotsenteesi. Aastatel 1990–2016 on tehtud ühtekokku 22 342 invasiivset sünnieelse diagnostika protseduuri: 21 150 amniotsenteesi, 1139 koorionibiopsiat ja 53 kordotsenteesi. Kromosoomianomaalia on leitud 1026 (4,6%) juhul, neist 74% moodustasid arvanomaaliad. Kõige sagedasem anomaalia (n = 435) oli trisoomia 21 (Downi sündroom, DS). Geenihaigusi on diagnoositud 35 juhul. Põhiline sünnieelse diagnostika näidustus on praegu positiivne sõeltest, järgmisena ultraheliuuringul leitud looteanomaalia. Loote kromosoomihaiguste (eelkõige DS) sõeluuring käivitus Eestis 1995. aastal vanuseriski tõttu (vanemad kui 35/37 a). Nooremas vanuserühmas (alla 35 a) alustati II trimestri vereseerumi sõeltesti tegemist 1998. aasta sügisel. 2013. aastal oli skriininguga Eestis hõlmatud 98% rasedatest. Kogu perioodil (1995–2016) diagnoositi sünnieelselt 64% kõikidest DS-i juhtudest. Sünnieelse skriiningu tulemusel on Downi sündroomi sünnisagedus Eestis vähenenud.

Sünnieelseks diagnostikaks (SeD) nimetatakse loote või embrüo arenemise ja tervisliku seisukorra spetsiifiliste ja üldiste aspektide hindamiseks tehtavaid mitmesuguseid protseduure ja uuringuid (1). Kromosoomihaiguste sünnieelsete sõeluuringute eesmärk on kõikide rasedate seast leida need, kellel on suurem tõenäosus sagedasemate kromosoomihaigustega lapse sünniks. Artikli eesmärk on anda ülevaade ajavahemikul 1990. aasta septembrist kuni 2016. aasta detsembrini Eestis tehtud pärilike haiguste, eelkõige Downi sündroomi (DS) sünnieelsete sõeluuringute tulemuste ja sünnieelse diagnostika kohta, mis põhineb otsesel lootematerjali uuringul.

Sagedasemad loote kromosoomianomaaliad on arvanomaaliad, harvem esineb kromosoomide struktuurianomaaliad. Arvanomaaliade tekkepõhjuste hulgas on juhtival kohal sugurakkude jagunemise käigus juhuslikult tekkinud häired, mis üldjuhul viivad anomaalia esinemiseni kõikides loote rakkudes (regulaarne trisoomia). Kui rakkude jagumises tekib häire pärast viljastumist, põhjustab see pigem mosaiikset karüotüüpi: osas rakkudes on normaalne arv kromosoomide, osa rakke

on trisoomsed. Esineda võib aga ka kromosoomide struktuurianomaaliat – translokatsioon –, mis võivad olla nii uudistekkelised kui ka vanemalt päritud. Kõige sagedasem sünnini jõudev kromosoomihaigus on Downi sündroom, mille korral on tegemist 21. kromosoomi trisoomiaga (karüotüüp 47,XX,+21 või 47,XY,+21). Regulaarseid trisoomiaid esineb 90,4% juhtudel, translokatsioon 6,3%-l ja mosaiiksust esineb 2,9%-l (2). Kogu DS-i sagedus on keskmiselt 1 : 454, sagedus sünnil 1 : 892 (3).

Loote geneetiliste uuringute tegemist alustati Eestis 1990. aasta sügisel Tartu Ülikooli Kliinikumi (TÜK) lastehaigla meditsiinigeneetika keskuse ja TÜK naistehaigla koostöös: kliinikumis tehti invasiivseid protseduure loote materjali võtmiseks ning meditsiinigeneetika keskuses tehti loote materjali tsütogeneetilisi analüüse ja rasedate nõustamist. Kuni 1997. aastani tehti Eestis SeD-d ainult TÜKis, 1997. aastal alustas invasiivsete protseduuridega Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) ja 2003. aastal Lääne-Tallinna Keskhaigla (LTKH). Ajavahemikul 1998–2016 tehti nii invasiivseid protseduure kui ka tsütogeneetilisi analüüse ka kliinikus Nova Vita (endise nimega

Eesti Arst 2018; 97(11):615–622

Saabunud toimetusse: 29.05.2018
Avaldamiseks vastu võetud: 19.10.2018
Avaldatud internetis: 21.12.2018

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus (kuni 2017. aasta septembrini)

Kirjavahetajaautor:
Mari Sitska
mari.sitska@gmail.com

Võtmesõnad:
pärilikud haigused, sünnieelne diagnostika, Downi sündroom, loote kromosoomihaiguste sõeluuring, loote kromosoomianomaalia

Ferthal). Molekulaargeneetilisi analüüse loote geenihaiguste diagnoosimiseks tehti aastatel 1996–2008 TÜK lastehaigla (alates 1999. a TÜK ühendlabori) molekulaardiagnostika keskuses, mis liideti 2008. aastal TÜK kliinilise geneetika keskusega (KGK). Praeguse seisuga tehakse sünnieelseid tsütogeneetilisi ja geenianalüüse TÜK kliinilise geneetika keskuses (varem meditsiinigenetika keskus). Selliste pärilike haiguste puhul, mille diagnoosimiseks Eestis puudub võimalus, saadetakse lootematerjal uuringuks teistesse keskustesse.

Kuni 1995. aastani pakuti SeD-d ainult neile rasedatele, kellel oli varem sündinud kromosoomihaigusega laps. Alates 1995. aastast alustati DSI sünnieelse diagnostikaga vanuseriski näidustusel (ema vanus üle 35 a) ning 1998. aasta sügisest käivitus DSI vereseerumi sõeltesti programm Tartus ja Tartumaal nooremas (ema vanus alla 35 a) vanuserühmas. Sõeltest põhines vereseerumis ringlevate markerite sisalduse määramisel raseduse II trimestril. Alates 2005. aastast lisandus II trimestri vereseerumi markeritele ultraheli- (UH-) uuringul mõõdetud loote kuklapiirkonna läbikumavus (NT, *nuchal translucency*), mida oli võimalik mõõta juba raseduse I trimestril. Alates 2016. aastast on loote sõeluuringud valdavalt liikunud I trimestrisse. Sõeltesti käigus mõõdetakse raseda vereseerumist kahe markeri sisaldus ja UH-uuringul NT läbimõõt ning vajaduse korral hinnatakse täiendavaid DSile iseloomulikke muutusi. Loodetavasti hakatakse Eestis lähitulevikus loote kromosoomihaigusi sõeluma, analüüsides ema veres ringlevat loote rakuvaba DNAd (*noninvasive prenatal testing*, NIPT). Eestis katab SeD kulud Eesti haigekassa, NIPTi praegu haigekassa ei finantseeri ning need kulud tuleb rasedal endal katta.

Lootepäriliku (kromosoomi või geeni) haiguse diagnoosimiseks on vaja saada loote materjali. See on võimalik invasiivsete meetoditega, milleks on amniotsentees (AC), koorionibiopsia (KB) ja kordotsentees. Invasiivse sünnieelse diagnostika võimalused Eestis on olnud järgmised: 1) geneetiline amniotsentees raseduse 15.–19. nädalal; 2) koorionibiopsia raseduse 10.–14. nädalal; 3) kordotsentees raseduse II ja III trimestril; 4) platsenta biopsia raseduse II trimestril. Viimast kolme meetodit kasutati varem ainult nende raseduste korral, kus tõenäosus loote pärilikule haigusele oli

vähemalt 10%. Seoses SeD nihkumisega I trimestrisse seda piirangut KB puhul enam ei rakendata. Kordotsenteesi ei ole praegu kasutatud loote kromosoomihaiguste diagnostika eesmärgil, viimane kordotsentees sel näidustusel tehti 2007. aastal.

METOODIKA

Andmed vaatlusalusel perioodil (1990. aasta septembrist kuni 2016. aasta detsembrini) tehtud invasiivsete protseduuride kohta on saadud protseduure tegevatest asutustest: TÜK, Nova Vita, ITK ja LTKH. Sünnieelselt ja sünnijärgselt tehtud kromosoomianalüüse puudutavad andmed nii analüüsides hulga kui ka tulemuse kohta on kogutud analüüse tegevatest laboritest: TÜKi KGK, Nova Vita.

Eestis sündinud laste üldarv on saadud Tervise Arengu Instituudi kodulehelt (4).

Andmed rasedate sõeltestimise kohta ajavahemikul 1999–2002 saadi vastavaid teste teinud laboritest, aastatel 2003–2013 koguti andmed ennetusprojekti „Sünnieelne diagnostika 2003–2013 kromosoomihaiguste vältimiseks“ käigus. Sõeluuringu tulemuslikkust hinnati avastamismäära (*detection rate*, DR) alusel.

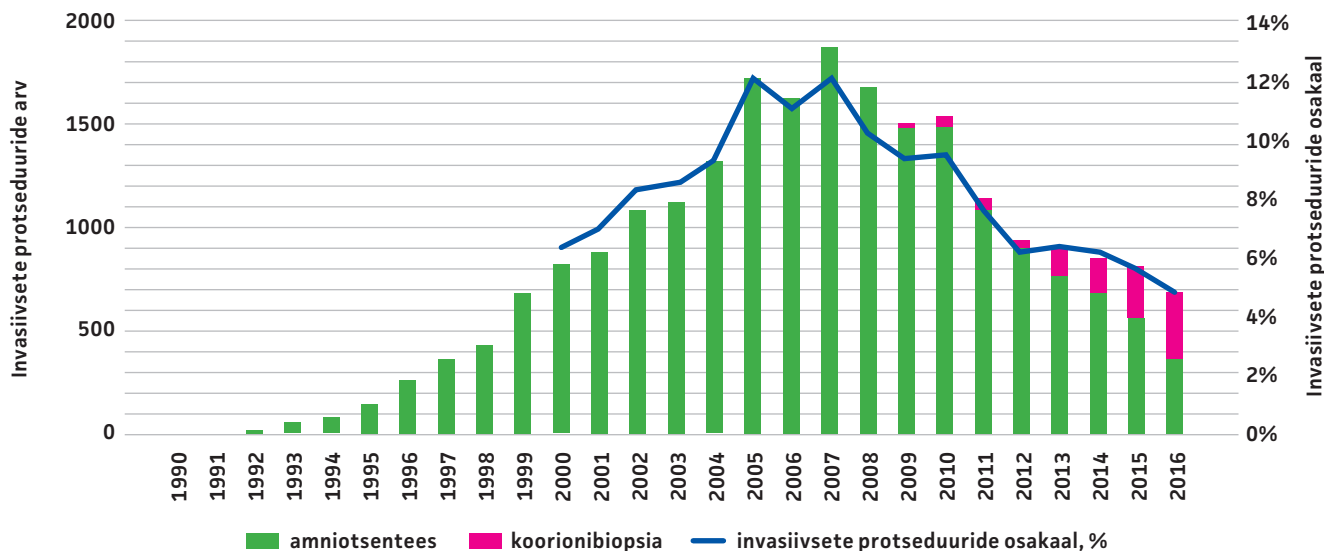
Andmete analüüsiks on kasutatud kirjeldava statistika meetodeid.

TULEMUSED

Sünnieelsed diagnostilised uuringud ajavahemikul 1990–2016

Eestis on 26 aasta jooksul ühtekokku tehtud 22 342 invasiivset SeD-protseduuri (vt joonis 1): 21 150 (95% juhtudel) amniotsenteesi, 1139 transabdominaalset koorionibiopsiat ja 53 kordotsenteesi.

Tänu rasedate sõeltestimise ja ultraheli-diagnostika arenemisele, mis võimaldab riski täpsemalt määrata, on Eestis invasiivsete protseduuride arv järjest vähenenud (vt joonis 1). Kui 2007. aastal tehti invasiivne SeD-protseduur 1885 (12%) rasedale, siis 2016. aastal ainult 660-le (4,8%). Muutunud on ka invasiivse protseduuri valik. Kuni 2013. aastani rakendati KBd peamiselt suure riskiga rasedate puhul (kokku 415 rasedat), kellel loote päriliku haiguse tõenäosus oli vähemalt 10%. Suure riskiga rasedate hulka arvati juhud, kui ultraheliuuringul leiti loote anomaalia (52% juhtudest), perekonnas esines monogeenne haigus (27% juhtudest), sõeltest oli positiivne (13% juhtudest). Uuritud 415 raseda hulgas diagnoositi



Joonis 1. Invasiivsete protseduuride koguarv 1990–2016 ja rasedate osakaal (%), kellele on tehtud invasiivseid protseduure, kõikidest sünnitajatest.

enne sündi pärilik haigus 120 (29%) juhul: neist 87%-l oli kromosoomianomaalia ja 13%-l monogeenne haigus. Diagnoositud patoloogia umbes kolmandikul juhtudel õigustas igati protseduuri riski (kuni 4%). Aastatel 2013–2016 on KB osakaal oluliselt suurenenud, samuti on muutunud ka KB näidustused. Kui 2013. aastal oli KB osakaal 12,5% invasiivsetest protseduuridest, siis 2016. aastal moodustas KB juba 46% (vt joonis 1). KBd rakendatakse nüüd rutiinse invasiivse protseduurina lootematerjali saamiseks.

Invasiivsete uuringute näidustused on aastate jooksul samuti muutunud vastavalt rasedate sõeltestimise ja ultrahelidiagnostika võimaluste arenemisele (vt tabel 1). Kui praegu on põhiline näidustus sõeltesti positiivne tulemus, siis aastatel 1995–2007 oli põhiliseks näidustuseks naise vanus

(50–70%). Viimastel aastatel on vanuserisk olnud Eestis ainsaks invasiivse protseduuri näidustuseks vaid 1–2%-l juhtudest (vt tabel 1).

Monogeenne haigus perekonnas invasiivse protseduuri näidustusena on samuti muutunud vastavalt diagnostiliste võimaluste arenemisele, olles algaastatel alla 1%, ning moodustades 2016. aastal 3,6%.

Meetodite valik, mida lootematerjali uurimiseks kasutatakse, on viimastel aastatel oluliselt suurenenud. Endiselt kasutatakse kõige enam loote **klassikalist kromosoomianalüüsi**. Ühtekokku tehti 1990.–2016. aastal 22 342 kromosoomianalüüsi, neist 1026 juhul (4,6%) diagnoositi lootel kromosoomianomaalia.

Diagnoositud kromosoomianomaaliatest olid 74% arvanomaaliad ja 26% struktuursed aberratsioonid. Kõikidest tehtud

Tabel 1. Invasiivsete protseduuride näidustused 1990.–1998., 2007. ja 2016. aastal osakaalu (%) järgi

Tunnus	1990–1998	2007	2016
vanus	68	50	1
positiivne sõeltest	10	38	64,4
ultraheliuuringu leid	5	4	17,6
vanemal kromosoomide struktuurne muutus	1	1	2,4
kromosoomihaigus eelmisel lapsel	2	2	3,5
geenihaigus perekonnas	0	1	3,6
komplitseeritud anamnees	10	4	7,2
muu	4	1	0,3

invasiivsetest protseduuridest leiti 0,07% juhul *de novo* translokatsioon.

Arvuanomaaliatest kõige sagedasem oli DS (57,6%), järgnesid sugukromosoomide anomaaliad 16% (neist sagedasim Turneri sündroom, kariotüüp 45,X), Edwardsi sündroom (trisoomia 18) 14,3%, Patau sündroom (trisoomia 13) 5,7%, triploidia 3,8% ja muud anomaaliad 2,6%-ga (vt tabel 2). Struktuursetest anomaaliatest 41,5% moodustasid balanseeritud translokatsioonid (neist 84% perekondlikud), 10,4% Robertsoni translokatsioonid, 26,5% inversioonid (kõik perekondlikud, sagedasim inversioon 10. kromosoomis); 21,6%-l juhtudel oli tegemist balanseerimata aberratsioonidega.

Kõikidest diagnoositud kromosoomianomaaliatest (n = 762) moodustas DS 43% ja oli seega kõige sagedasem patoloogia. Eestis diagnoositi 26 aasta jooksul (1990–2016) sünni eel DS 439 juhul.

Kui on eriti suur tõenäosus trisoomia esinemiseks (suurem kui 1 : 10) või kui vastust on vaja kiiresti, kasutatakse lootematerjali analüüsiks *in situ* floresentshübridisatsiooni (FISH) analüüsi. **Interfaasi FISH** meetodika on kasutusel alates 2000. aastast. Kiirdiagnostikaks on kasutatud ka kromosoomispetsiifilist polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) ja võrdlevat genoomse hübridisatsiooni (BoB-s *BACs-on-Beads*) meetodikat. Ühtekokku on ajavahemikul 2000–2016 tehtud 1894 kiiranalüüsi, neist 1496 juhul on kasutatud FISH-analüüsi, 239-l PCRi ja 159-l BoB-s-meetodit. Kiiranalüüs on 66% juhul tehtud amniotsenteesi teel saadud materjalile. Peamiseks näidustuseks oli UH-uuringul leitud loote anomaalia, neist ligikaudu 1/3-l NT suurenemine, ja positiivne sõeltest. Kromosoomianomaalia leiti 298 juhul (15,7% kiirmeetodil testitud rasedatest).

Submikroskoopiline kromosoomianalüüs on kasutusel alates 2009. aastast. Aastatel 2009–2016 on sel meetodil analüüsitud 292 loote DNA proovi, 44 (15%) juhul tuvastati patoloogiline muutus. 13 juhul oli tegemist ebaselge kliinilise tähendusega muutusega (5). Igal aastal on submikroskoopiliste kromosoomianalüüsides hulk suurenenud, 2016. aastal tehti juba 90 analüüsi. Peamiseks näidustuseks oli UH-uuringul leitud looteanomaalia.

Molekulaargeneetilis analüüse on tehtud 183 juhul (neist 91% näidustuseks geenihaigus perekonnas ja 9% juhtudel loote UH-uuringul leitud arengurike). Ühtekokku diagnoositi sünnieelselt geenihaigusi 35 lootel.

Loote kromosoomihaiguste sõeluuringine Eestis aastatel 1995–2016

Erinevatel ajaperioodidel on loote kromosoomihaiguste (Downi sündroom, Edwardsi sündroom ja Patau sündroom) sõeluuring toimunud erinevatel alustel: ajavahemikul 1995–1998 toimus riskirühma valimine ainult raseda vanuse (≥ 35) alusel; 1999–2008 lisandus seerumi sõeluuring noorematele, kuni 35-/37aastastele rasedatele; alates 2009. aastast toimub sõeltestimine kõigile rasedatele sõltumata nende vanusest.

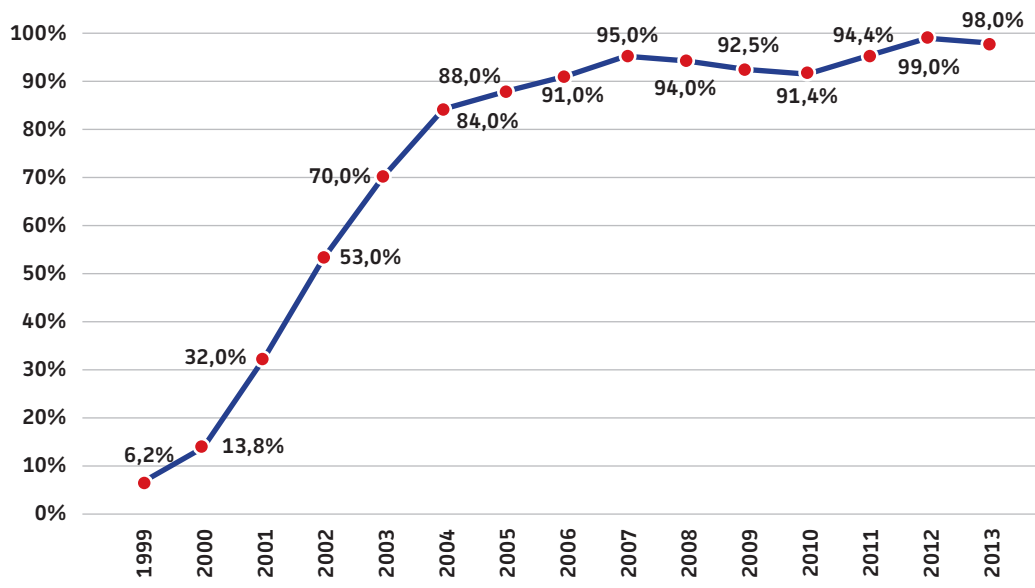
Sünnieelne sõeluuring käivitus Eestis 1995. aastal vanuseriski näidustusel, siis kui oli juba piisavalt vahendeid, et pakkuda diagnostilisi protseduure. Rasedatele vanuses 35 eluaastat ja enam pakuti sõeluuringuks amniotsenteesi loote kromosoomianalüüsiks. Alates 2004. aastast nihutati vanusepiiri ≥ 37 eluaastale. Vanuseriskiga rasedate hõlmatus kasvas järk-järgult, olles alustades 11% ning 2007. aastal juba umbes 80% (6).

Nooremas vanuserühmas (rasedad, nooremad kui 35 eluaastat) käivitus vere-seerumil baseeruv sõeltestiprogramm alates 1998. aasta sügisest Tartus ja Tartumaal. Alustati II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite määramist, et selgitada välja riskirasedaid, kellel on suurenenud risk kromosoomihaigusega (eelkõige DS) või teatud kaasasündinud anomaaliatega (peamiselt neuraaloru avatud defektid, nt *spina bifida*) lapse sünniks (7). Suure riskiga rasedatele pakuti edasi diagnostilist protseduuri. Seerumiskriining tehti neljas rahvusvahelistele nõuetele vastavas laboratooriumis Eestis. Kuna rahalised võimalused olid Eestis piiratud, tehti alguses umbes

Tabel 2. Aastatel 1990–2016 sünnieelselt diagnoositud arvulised kromosoomianomaaliad

Anomaalia	n	osakaal (%)
Downi sündroom	439	57,6
Edwardsi sündroom	109	14,3
Patau sündroom	44	5,7
triploidia	29	3,8
sugukromosoomide arvuanomaalia	121	16
muu (trisoomiad, mosaiiksus jt)	20	2,6
	kokku	762
		100

n – anomaaliate arv



Joonis 2. Rasedate hõlmatus sõeltestidega aastatel 1999–2013.

10 aasta jooksul peamiselt nn kaksiktesti (*double-test*) ehk määrati alfafetoproteiini (AFP) ja koorioni gonadotropiini (hCG) sisaldus. Nn kolmiktesti (*triple-test*), kus kahele eelmisele markerile lisati ka vaba östriooli (uE3) määramine, tehti riski täpsustamiseks umbes 25–30%-le rasedatest (7). Alates 2009. aastast tehti kõigile rasedatele ainult kolmiktesti.

Alates 2003. aastast võib väita, et seerumi sõeltestiga on hõlmatud peaaegu kõik Eesti piirkonnad (v.a Narva, kus alustati testimist 2006. a sügisel), kuid hõlmatus ulatus erineb. 2013. aastaks oli rasedate sõeluuringuga kogu Eestis hõlmatud 98–99% rasedatest (vt joonis 2). Andmed rasedate sõeltestimise hõlmatus kohta on esitatud kuni 2013. aastani, sest registreerimine lõpetati seoses SeD-projekti („Sünnieelne diagnostika 2003–2013 kromosoomihaiguste vältimiseks“) lõppemisega 2013. aastal.

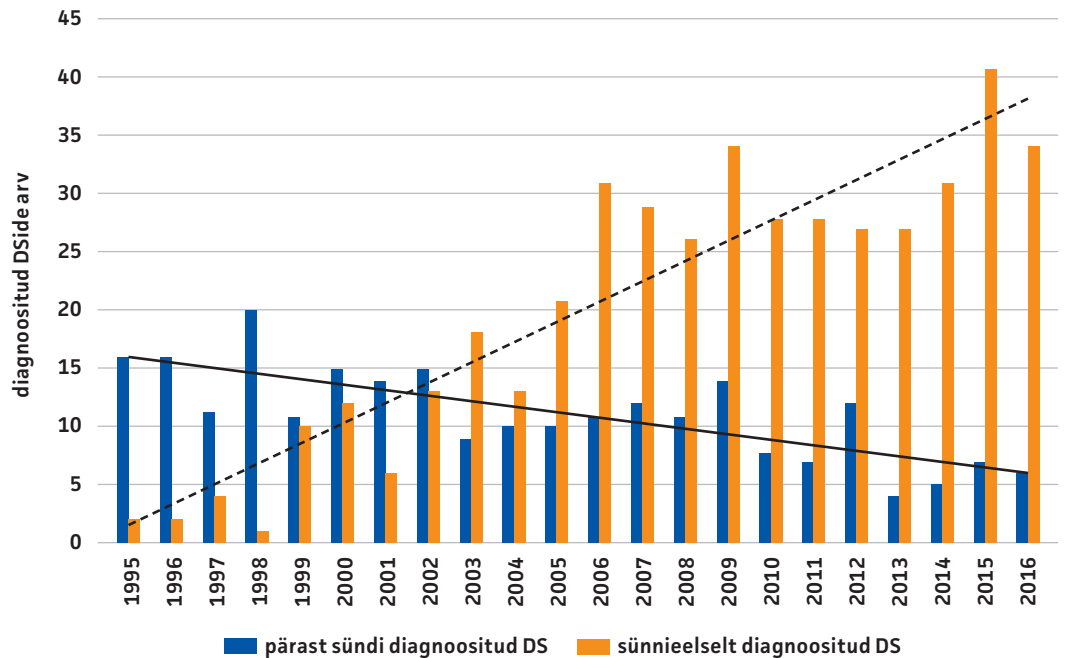
Alates 2005. aastast alustati Eestis täpsemate integreeritud ja kombineeritud sõeltestide juurutamist, sest nende testide avastamismäär on suurem, ulatudes 85–95%-ni (8). II trimestri integreeritud sõeltest sisaldab verest määratavaid biokeemilisi markereid raseduse II trimestril. II trimestri (nn kolmiktest) ja ultraheliuuringu käigus 10.–14. rasedusnädalal mõõdeti NT läbimõõtu. Samal ajal alustati TÜ Kliinikumis ka I trimestri kombineeritud sõeltesti pilootuuringutega (9). Kombineeritud sõeltest sisaldab raseduse 10.–14. nädalal raseda vereseerumist määravaid marke-

reid: rasedusega seotud plasma valku A (*pregnancy associated plasma protein A* – PAPP-A) ja vaba-β kooriongonadotropiini (fβ-hCG) ning UH-uuringul mõõdetavat NT läbimõõtu. Nende näitajate alusel arvutatakse tõenäosus DSi, Edwardsi sündroomi ja Patau sündroomiga lapse sünniks. Järgjärevalt nende testide osakaal sõeluuringul suurenes. Eestis tehti 2010. aastal I trimestri kombineeritud testi 38%-le ja 2013. aastal juba 56%-le rasedatest. 2013. aastal tehti integreeritud/kombineeritud testi ühtekokku ca 70% rasedatel.

Sünnieelse sõeluuringu tulemused

Eestis diagnoositi 21 aasta jooksul (1995–2016) sünnieelselt Downi sündroomi 435 juhul, samal ajavahemikul sündis 243 Downi sündroomiga last (vt joonis 3). Seega avastati kogu sellel perioodil enne sündi 64% kõigist DSi-juhtudest. Viimasel 5 aastal diagnoositi sünnieelselt 82% DSidest, samas sõeltestide keskmine DR oli 89,7%. Vahe tulenes sellest, et osa rasedaid kas ei jõudnud sõeluuringule või need, kes n-ö sõelale jäid, ei soovinud teha loote kromosoomianalüüsi.

Enne sünnieelse sõeltestimise alustamist oli Eestis Downi sündroomi sagedus sünnil ligikaudu 1 : 789 (2). Aastatel 1995–2016 oli DSi keskmine sagedus sünnil 1 : 1489, ajavahemikul 2012–2016 oli DSi sagedus sünnil 1 : 2069 ning 2016. aastal 1 : 2341. Seega on sünnieelse skriiningu tulemusel aastatel 1995–2016 DSi sünnisagedus Eestis oluliselt vähenenud.



Joonis 3. Enne ja pärast sündi diagnoositud Downi sündroomiga (DS) loodete/laste arv Eestis 1995–2016. Pidev joon tähistab pärast sündi diagnoositud Downi sündroomiga laste arvu trendi ning punktiirjoon tähistab sünnieelselt diagnoositud Downi sündroomiga loodete arvu trendi.

ARUTELU

Invasiivsed protseduurid läbi aastate

Esimene diagnostiline amniotsentees Eestis tehti 1990. aasta oktoobris ja koorionibiopsia 1992. aastal dr Aivar Ehrenbergi poolt. Esimene laps pärast geneetilist amniotsenteesi sündis Eestis 1991. aasta kevadel. Eestis tehtud invasiivsete protseduuride hulk on aastate jooksul oluliselt muutunud. Alustades oli amniotsenteeside arv aastas väike vähese nõudluse tõttu, mis oli tingitud sünnieelse diagnostika uudsusest. Kuni 2010. aastani suurenes invasiivsete protseduuride arv pidevalt, olles maksimaalne aastatel 2005–2010. SeD algusaastatel peeti invasiivset protseduuri läbinud rasedate osakaalu kõikidest sünnitajatest oluliseks edukuse näitajaks, see iseloomustas rasedate hõlmatust SeD-ga. Optimaalseks peeti, kui invasiivse protseduuri läbis 10–11% rasedatest (10,11). Tänapäevaks on see näitaja oluliselt muutunud. Seoses võimalusega riski täpsemalt hinnata on kogu maailmas eesmärgiks muuta invasiivsete protseduuride hulk minimaalseks (12–14). Eestis on invasiivsete protseduuride arv järjest vähenenud (vt joonis 1). Kui 2007. aastal tehti

invasiivne SeD protseduur 12%-le rasedatest, siis 2016. aastal ainult 4,8%-le. Lähitulevikus saab riski hinnata veelgi täpsemalt loote rakuvaba DNA määramisega ema verest (NIPT) ja eeldatavasti väheneb nii veelgi invasiivsete protseduuride hulk.

Invasiivse protseduuri põhiliseks näidustuseks (50–70%-l juhtudest) SeD algusaastatel 1995–2007 Eestis oli naise vanus (≥ 35). Vanuseriskiga rasedad, kellel tehti invasiivne protseduur loote kromosoomianalüüsiks, moodustasid SeD algusaastatel ka kogu maailmas kõige arvukama rühma (10, 11). Tänapäeval ei peeta ainult vanust enam põhjendatud näidustuseks loote kromosoomiuuringu jaoks (15). Eestis on viimastel aastatel vanuserisk ainsaks invasiivse protseduuri näidustuseks olnud 1–2%-l juhtudest.

Sagedasemad kromosoomianomaaliad sünnieelses diagnostikas

Kromosoomianomalia leiti 4,6%-l kõigist loote kromosoomianalüüsides, kuid sagedus pole olnud sama eri perioodidel. Ajal, mil kromosoomianalüüsi peamine näidustus (70%) oli vanuserisk, diagnoositi kromosoomianomalia 2,2%-l juhtudest (16).

Viimastel aastatel, mil on riski määramiseks kasutatud täpsemaid sõelteste (DR 90–95%) ja diagnostika nihkunud I trimestrisse, on leitud anomaaliaid 10–13%-l juhtudest. Nimelt katkeb osa anomaalsetest rasedustest iseeneslikult ajaks, mil tehakse amniotsentees (17). Seega, kui SeD tehakse I trimestril (koorionibiopsia), tuleb arvestada sellega, et kromosoomianomaaliaid leitakse rohkem kui amniotsenteesi puhul, s.o. diagnoositakse ka need, mis oleksid ise katkenud.

Meie leidsime kõige sagedamini (74% juhtudel) kromosoomide arvu-anomaaliaid. See on vastavuses kirjanduse andmetega, kus sünnieelselt diagnoositud kromosoomianomaaliatest moodustavad arvu-anomaaliaid isegi kuni 80–87% (10, 13, 18). Nii nagu meilgi, on ka kirjanduse andmetel DS kõige sagedasem leid, mida diagnoositakse ca 50%-l juhtudest, sageduselt järgmised on Edwardsi ja Patau sündroom (10, 18).

Sõeluuringu tulemuslikkus (efektiivsus)

Üks peamisi kriteeriumeid, millega hinnatakse sõeltestimise efektiivsust, on sünnieelselt diagnoositud DSide arv, mida iseloomustab testi avastamismäär (DR, *detection rate*): Downi sündroomiga loodete protsent, mis on avastatud sõeltesti kasutades.

Ainult vereseerumi markeritel põhineva sõeluuringu DR on kirjanduse andmetel suhteliselt vähene, ei ületa 65% (19). Eestis oli seerumiskriiningu tulemus väga hea: 6aastase perioodi kohta (2003–2009) oli DR keskmiselt 67%. Ka kombineeritud sõeltesti DR ligikaudu 90% aastatel 2011–2016 oli hea ja vastas tolaaegsetele rahvusvaheliselt aktsepteeritud standarditele (15, 20). Standardid on aastate jooksul sõeltestimise võimaluste arenedes muutunud. 2000. aastate alguses peeti heaks tulemuseks, kui DR oli vähemalt 60% (21), 2010. aastal juba 75% (22) ja praegu 90–95% (15, 20).

Sõeluuringutega avastatud DSi-juhtude hulk Eestis kogu ajaperioodi (1995–2016) kohta on 64%. Seega avastati kogu sellel perioodil sünnieelselt 64% kõigist DSidest, seejuures ajavahemikul 2012–2016 diagnoositi sünnieelselt 82% DSidest.

Sünnieelse skriiningu tulemusel on DSi sünnisagedus Eestis oluliselt vähenenud. Sarnaselt Eestiga on sünnieelse skriiningu tulemusel paljudes maades täheldatud DSi ja ka muude kaasasündinud defektide (anomaaliatega)

sageduse kahanemist populatsioonis (10, 23). Euroopas on DSi keskmine sagedus sünnil umbes 1 : 1000 (3). Võttes arvesse, et enamikus Euroopa ja Ameerika riikides on sünnieelne sõeluuring olnud kasutusel mitukümmend aastat kauem kui Eestis, võib meie tulemusi pidada isegi väga heaks.

Sünnieelsete sõeluuringute ja diagnostikaga seotud probleemid eri aegadel

1990. aastal alustades oli põhiliseks mureks tööks vajaliku aparatuuri, materjalide ja reaktiivide hankimine. Olukord paranes täielikult 1. juunil 1995, mil hakkasid kehtima uued raviteenuste hinnad. See võimaldas tööks vajalikku varustust osta ja kvaliteetsemat teenust osutada enamatele patsientidele. Kuni 1995. aastani oli suureks probleemiks oodatust tunduvalt tagasihoidlikum nõudlus, mis tulenes nii naiste kui ka naistearstide vähesest informeeritusest uute diagnostikavõimaluste kohta. Tänu järjekindlale selgitustööle teadlikkus paranes ja SeD võimalusi hakati kasutama üha enam (vt joonis 1).

Hilisematel aastatel, soovides uuendada sõeluuringu metoodikat, olid probleemid seotud ultraheliuuringute teostamise ja NT mõõtmisega. Kui 2005. aastal alustati Eestis järk-järgult täpsemate kombineeritud sõeltestide juurutamist, sest nende testide avastamismäär on suurem (85–95%), takistas integreeritud/kombineeritud sõeltestide rakendamist Fetal Medicine Foundationi akrediteeritud ultraheliuuringutegijate (NT mõõtjate) vähesus Eestis. Kuna enamik NT akrediteeritud mõõtjatest töötab Tallinnas ja Tartus, pole mitmes Eesti piirkonnas olnud võimalik nõuetele vastavat I trimestri ultraheliuuringut ja NT mõõtmist pakkuda.

Sünnieelse diagnostika hetkeseis ja tulevik

2016. aastal heakskiidetud juhendi (24) kohaselt pakutakse kõigile rasedatele Eestis I trimestril sõeltestimist – kombineeritud sõeluuringut –, mille avastamismäär on 90%. Praegu tehakse nõuetele vastavat I trimestri kombineeritud skriiningut TÜK naistekliinikus, ITK naistekliinikus, LTKH naistekliinikus, Viljandi haiglas, Narva haiglas, Pärnu haiglas, Loote Ultrahelikeskuses ja Elite erakliinikus.

Edaspidi on oluline riski täpsustamise teel veelgi vähendada invasiivsete protse-

duuride (amniotsenteesi ja koorionibiopsia) hulka. Tulevikus on Eestis plaanis kasutusele võtta ema verest loote rakuvaba DNA määramise test (NIPT). Mitteinvasiivne sünnieelne loote DNA uuring on viimastel aastatel kogu maailmas suurt tähelepanu pälvinud ja on leidnud kliinilises praktikas üha laiemat kasutamist, sest see võimaldab invasiivsete protseduuride arvu oluliselt vähendada (25, 26). Hetkel veel käsitletakse NIPTi siiski kui väga täpset skriiningumetodit, testi positiivsed tulemused vajavad kinnitamist traditsioonilise karüotüübi analüüsiga (15, 26).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub uurimistöega seotud huvikonflikt.

TÄNUSÖNAD

Pärilike haiguste sünnieelse diagnostika töös osalesid väga paljud kolleegid üle Eesti, tänan kõiki neid kogu südamest. Katrin Üunap, Tiia Reimand, Kai Muru, Riina Zordania, Elvira Kurvinen, Piret Ilisson, Kati Kuuse, Tiit Ilus, Pille Tammur, Ivi Vool, Triin Mõlter-Väär, Kadi Jauris, Tiit Roovere, Olga Zilina, Mare Jürgenson, Riin Klade, Kadi Varb, Aivar Ehrenberg, Karin Asser, Eva-Liina Ustav, Ferenz Szirko, Peeter Karits, Reet Laasik, Kai Haldre, Katrin Kask, Ksenia Buts, Marek Sois, Riina Leomar, Ly Aru, Kaidi Hunt, Elo Saue, Maire Tehvre, Tarmo Reitsnik, Piret Nõmmiste, teile kuuluvad erilised tänusõnad.

SUMMARY

Prenatal diagnosis in Estonia 1990–2016

Mari Sitska¹

In Estonia invasive prenatal diagnosis was introduced into clinical practice in spring 1990. Altogether 22342 invasive procedures were done: 21150 amniocentese, 1139 chorionic villus samplings, and 53 cordocentese. Chromosomal abnormalities were detected in 1026 (4.6%) cases, 74% of them were numerical changes. The most common diagnosis (n = 435) was trisomy 21 (Down syndrome). Monogenic diseases were diagnosed in 35 cases. The main indication for invasive procedures is currently positive serum screening result, followed by abnormal ultrasound finding.

Screening for chromosomal abnormalities (mainly Down syndrome) for advanced maternal age (>35/37) started in Estonia in 1995 and maternal serum screening (double/triple test) for women <35 was introduced in autumn 1998. In 2013, 98% pregnant women in Estonia were monitored. During the period 1995–2016, 64% of DC were diagnosed prenatally. The incidence of DS

after implementation of prenatal screening in Estonia has decreased.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Opinion of the group of advisers on the ethical implications of biotechnology of the European commission "Ethical aspects of prenatal diagnosis" 20 February 1996. In: Opinions submitted by the group of advisers on the ethical implications of biotechnology (to the European commission). Brussels, April 1996,79–84.
- Reimand T, Üunap K, Zordania R, et al. Descriptive epidemiology of Down's syndrome in Estonia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:512–9.
- Loane M, Morris JK, Addor MC, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21:27–33.
- Allvee K, Karro H. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2016. Eesti Abordiregister 1996–2016. Tervise Arengu Instituut; Tallinn 2017. <http://www.tai.ee/et/valjaanded/trukised-ja-infomaterjalid/download/852>.
- Zilina O, Teek R, Tammur P, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2:166–75.
- Sitska M, Kuuse K, Ilisson P, et al. Pärilike haiguste sünnieelne diagnostika: Down'i sündroomi sõeluuring Eestis. *Eesti Arst* 2003;82:192–7.
- Sitska M, Reimand T, Muru K. Loote kromosoomihaiguste sünnieelne diagnostika: kokkuvõtte II trimestri vereseerumi sõeltesti tulemustest Eestis. *Eesti Arst* 2008; 87:31–6.
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:7–15.
- Muru K, Sitska M, Asser K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet* 2010;1:133–8.
- Hui L, Muggli EE, JL Halliday JL. Population-based trends in prenatal screening and diagnosis for aneuploidy: a retrospective analysis of 38 years of state-wide data. *BJOG* 2016;123:90–7.
- Leschot NJ, Vejjerslev LO. Prenatal diagnosis in Europe. In: Proceedings of an EUCROMIC Workshop Paris May 23–24, 1996. *Eur J Hum Genet* 1997;5 (suppl 1).
- Renshaw R, Ellis K, Jacobs P, Morris J. Antenatal screening for Down syndrome: a quantitative demonstration of the improvements over the past 20 years. *J Health Serv Res Policy* 2014;18:195–201.
- Comas C, Echevarria M, Rodriguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1209–12.
- Larion S, Warsof SL, Romary L, Mlynarczyk M, Peleg D, Abuhamad AZ. Association of combined first-trimester screen and noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Obstet Gynecol* 2014;123:1303–10.
- Benn P, Borrell A, Chiu R, et al. Position statement on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2015;725–34.
- Sitska M, Ilus T, Kuuse K, et al. Pärilike haiguste sünnieelne diagnoosimine Eestis. *Eesti Arst* 1998;5:438–43.
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:142–5.
- Davis C, Cuckle H, Yaron Y. Screening for Down syndrome – incidental diagnosis of iagn aneuploidies. *Prenat Diagn* 2014;34:1044–8.
- Cuckle H, Benn P. Multi-marker maternal iagno screening for chromosomal abnormalities. In: Milunsky A, Milunsky JM, eds. Genetic disorders and the fetus: iagnosis, prevention and treatment. 6th ed. Boston:Wiley-Blackwell, 2010:771–819.
- International Down's Syndrome Screening Group. 6th International Conference Abstracts. 19–20 May 2003, London.
- Jaques AM, Collins VR, Muggli EE, et al. Uptake of prenatal diagnostic testing and the effectiveness of prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:522–30.
- Summers AM, Langlois S, Wyatt P, et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:146–79.
- Kjaergaard S, Hahnemann JM, Skibsted L, et al. Prenatal diagnosis in Denmark after the introduction of nuchal translucency screening. *Eur J Hum Genet* 2007;15:Suppl 1.
- Ustav E-L, Asser K, Haldre K jt. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluurimine ja diagnoosimine. Loote ultraheliuuringud. <http://www.ens.ee/ravijuhendid>.
- Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I- clinical impact. *Prenat Diagn* 2016;36:1083–90.
- Hui L, Hutchinson B, Poulton A, et al. Population-based impact of noninvasive prenatal screening on screening and diagnostic testing for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2017;18:1–8.

¹ Department of clinical genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Mari Sitska mari.sitska@gmail.com

Keywords: genetic diseases, prenatal diagnosis, Down syndrome (DS), screening for fetal chromosomal abnormality, fetal chromosomal abnormality