

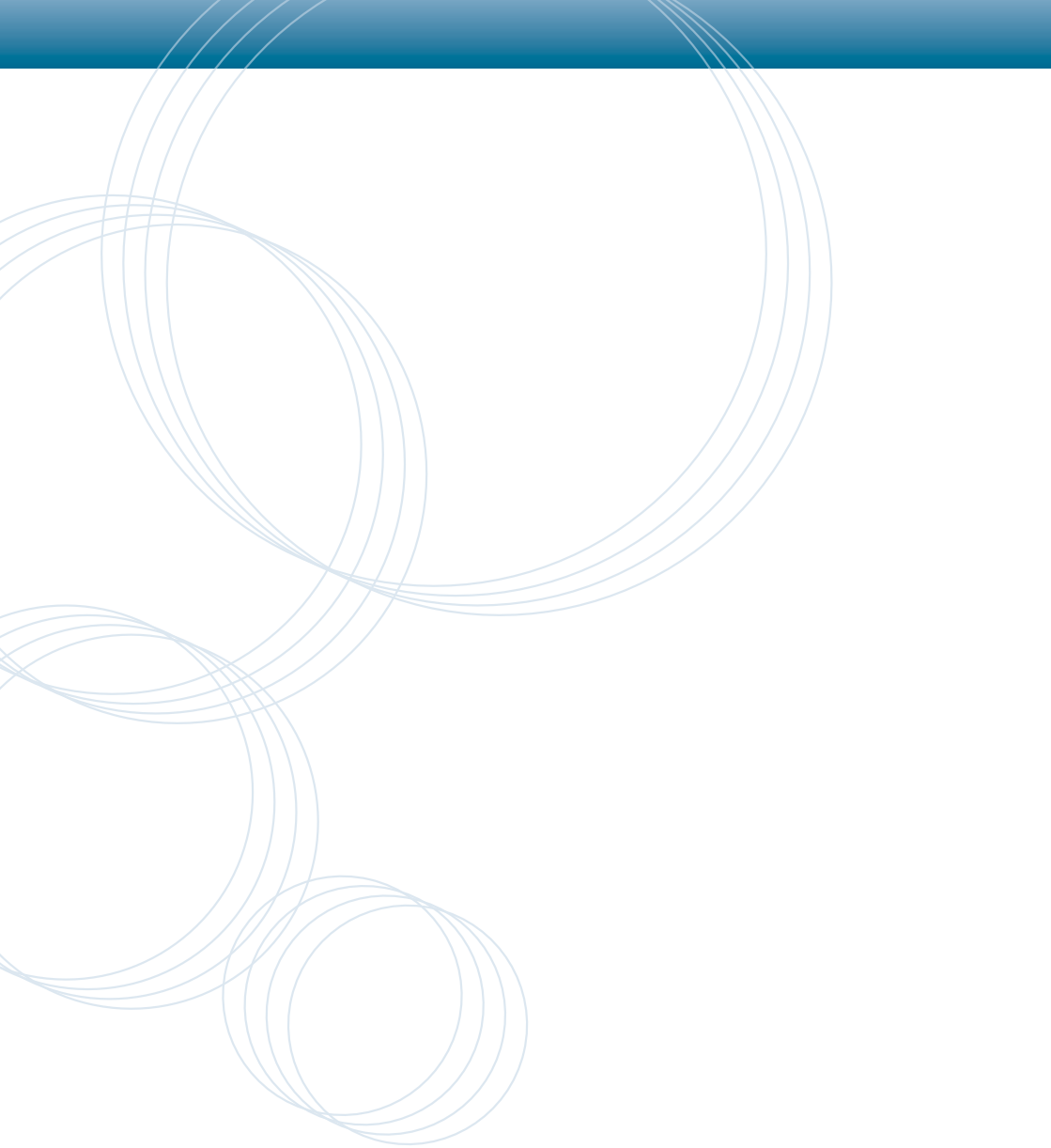
# Integrált-teszt

a Down-kór, egyéb más számbeli kromoszóma-rendellenességek és az idegcsőzáródási rendellenességek kiszűrésére



**FML • Fetal Medicine Laboratory**

Komplex megoldások  
a Down-kór szűrésében



A szűrővizsgálatot a Fetal Medicine Laboratory biztosítja.

## Általános információk

A vizsgálat célja, hogy az adott várandósnál, a lehető legpontosabban becsljük a Down-kór, egyéb más számbeli kromoszóma-rendellenességek és az idegcsőzáródási rendellenesség 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.

Az Integrált-teszt (Teszt) a Down-kór kiszűrésének leghatékonyabb módszere. A teszt két vizsgálati fázisból áll. Az első fázisban, a várandósság első trimeszterében (optimálisan a 12. héten) az anyai vérben és ultrahanggal vizsgálandó jelzők kerülnek számbavételre. A második fázisban, a második trimeszterben (optimálisan a 15. vagy a 16. héten), az anyai vérben további jelzőket megvizsgálva, a két fázis összevont értékelése történik. Az Integrált-teszt keretében az első és második trimeszterben értékelhető jelzők integrálásával adja meg a rendellenesség előfordulásának kockázatát.

Az Integrált-teszt, a Down-kórral sújtott terhességek átlagosan 94%-át szűri ki, 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.

Együttműködő partnerünk, az angol Wolfson Betegségmegelőzési Intézet világvezető a Down-kór várandósság alatti szűrésének széles körű 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 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 szűrővizsgálat hiányában a rendellenesség minden 7000. terhességben fordul elő.

## Idegcső- (velőcső-) záródási rendellenesség

Az idegcsőzáródási rendellenesség (agy- és koponyahiány, valamint nyitott gerinc) az egyik leggyakoribb súlyos fejlődési rendellenesség. A modern megelőzési módszerek és a magzati diagnosztika hiányában 1000 újszülöttből 3-at sújtana ez a rendellenesség. A korszerű, fogamzás előtt megkezdett tudatos családtervezéssel a rendellenesség jelentős hányadának kialakulása megelőzhető és mára oly mértékben fejlődött az ultrahang-diagnosztika, hogy az ilyen típusú rendellenességek nagyon jó hatékonysággal kiszűrhetők és a szűrővizsgálat keretében vizsgált AFP érték már csak adalékként szolgál a szakszerűen és megfelelő terheségi időben elvégzett ultrahangvizsgálat mellett.

# Az Integrált-teszt

- a Down-kórral sújtott terhességek kiszűrésének legbiztonságosabb és leghatékonyabb módszere;
- magas találati aránya lehetőséget ad az álpozitívítási arány csökkentésére;
- a szűrővizsgálat keretében mód van mind az első-, mind a második trimeszteri jelzők számbavételére;
- jó hatékonysággal szűri ki az idegcsőzáródási rendellenességekkel és az Edwards-kórral sújtott terhességeket is.

## A vizsgálat elvégzésének módja

### I. fázis

A vizsgálat I. fázisa a várandósság első trimeszterében végezhető. A 11. és 14. terhességi hét között – optimálisan 12. héten, a magzatnak fejlődési szakában, amikor ülőmagassága (CRL) a 45 és 80 mm között van. Ebben az időszakban végzett ultrahangvizsgálat nagy jelentőségű általában a fejlődési rendellenességek szűrésében. Az Integrált-teszt elvégzéséhez az ekkor, szakszerűen mért magzati tarkóerdő vastagsága adja az egyik jelzőt. Ebben a várandóskorban végzett anyai vérvétellel vizsgálható az úgynevezett terhességgel összefüggő plazmafehérje (PAPP-A) szintje, amely a másik jelző az Integrált-teszt első fázisához.

### II. fázis

A vizsgálat II. fázisa a várandósság második trimeszterében végezhető. A betöltött 15. és 20. hét között – optimálisan a 16. héten történik a második anyai vérvétel. Az anyai vérben az alfa-fetoprotein (AFP), az egyesítettlen oestriol, az inhibin-A (inhibin), és a human chorionic gonadotrophin szabad  $\beta$ -egységének (free  $\beta$ hCG) szintje kerül meghatározásra.

Az Integrált-teszt elvégzése csak úgy lehetséges, ha a várandós mindkét alkalommal aláveti magát a vérvételnek. Amennyiben azonban nem jelenik meg a második vérvétel előzetesen kijelölt időpontján, illetve a személyes megkeresést követően sem igényli a második vérvétellel vizsgálható jelzők értékelését, a rendellenesség előfordulásának kockázata az I. fázisban nyert mintából kerül kidolgozásra; az ún. Kombinált-teszt kerül elvégzésre. A Kombinált-tesztnak átlagosan 85% a találati aránya a Down-kór kiszűrésére.

## Az Integrált-teszt eredményének kidolgozása

A szűrővizsgálat két csoportra osztja a vizsgált várandósokat. Amennyiben a kockázat relatív magas a rendellenesség előfordulására, a vizsgálat eredménye **pozitívként** kerül meghatározásra. Azoknál a várandósoknál, akiknél alacsony a kockázat, **negatív** a szűrővizsgálat eredménye.

### Pozitív eredmény

A vizsgálat eredménye pozitív, ha a kockázat magas a Down-kór vagy az idegcsőzáródási rendellenesség előfordulására.

### Pozitív eredmény a Down-kórra

A vizsgálat eredménye akkor pozitív, ha a kockázat magas a Down-kór előfordulására, az anyai életkor, az anyai vérben vizsgált öt jelző és az ultrahangvizsgálattal mért magzati tarkóredő vastagságának értékelésével.

Amennyiben az 1:250 (0,4%) vagy annál magasabb kockázatot pozitív eredménynek minősítjük és a kiszűrtek – az Integrált-tesztet elvégzők várhatóan 5%-a – körében megtörténik a magzati kromozóma vizsgálat, az Integrált-teszt, a Down-kórral sújtott terhességek 94%-át tudja kiszűrni.

Ha azonban az 1:150 (0,65%) vagy annál magasabb kockázatot minősítjük pozitívnak, akkor a vizsgálat találati hatékonysága 85%-os, de a pozitívitási arány, vagyis azoknak a köre akiknél a magzati kromozóma vizsgálat ajánlott, jelentősen – 1%-osra csökkenthető.

### **Pozitív eredmény az idegcsőzáródási rendellenességre**

Amennyiben az AFP szintje két és felszerese a normális mediánértéknek (2,5 MoM), vagy annál magasabb, a szűrővizsgálat eredménye pozitívnak minősül, az adott terhességben emelkedettebb kockázattal számolunk a koponyahiány illetve a nyitott gerinc előfordulására. Ezzel a módszerrel az idegcsőzáródási rendellenességek több mint 86%-a kiszűrhető.

(Az emelkedettebb AFP szint esetén korábban javasolták az amniocentesis révén nyert magzatvíz mintán az AFP szint mérését, így tisztázva azt, hogy az eltérés a magzattól ered-e. Azonban ez a megállapítás nem ad diagnózist a rendellenesség esetleges jelenlétére, hiszen az idegcsőzáródási rendellenesség egyértelmű laboratóriumi kimutatására nincs lehetőség. Ezért manapság, az ultrahang-diagnosztika jelentős minőségi fejlődésével az alapos, irányzott ultrahangvizsgálat alkalmazása került előtérbe, az ilyen típusú rendellenesség külső jegyeinek vizsgálatára.)

### **Negatív eredmény**

A szűrővizsgálat eredménye negatív, ha a kockázat a Down-kór (egyéb más számbeli kromoszóma rendellenesség), illetve az idegcsőzáródási rendellenesség előfordulására alacsony.

**A szűrővizsgálat a rendellenesség jelenlétét kizárni nem tudja.**

### **Mi a teendő pozitív eredmény esetén?**

Amennyiben a vizsgálat eredménye pozitív, mert a kockázat magas a Down-kór vagy más számbeli kromoszóma rendellenesség előfordulására, a magzati kromoszómavizsgálat 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.

Ha a szűrővizsgálat eredménye azért pozitív, mert az idegcsőzáródási rendellenesség kockázata magas, alapos, célirányos ultrahangvizsgálat elvégzetése javasolt a 18–20. terhességi hétben.



## A vizsgálat hatékonysága

### A vizsgálat találati aránya (DR)

A rendellenességgel sújtott terhességek azon százaléka, ahol a szűrővizsgálat eredménye pozitív – átlagosan 94% a Down-kórra, 86% a nyitott gerincre és közel 100% a koponya-hiányra.

### Az álpozitívitás aránya (FPR)

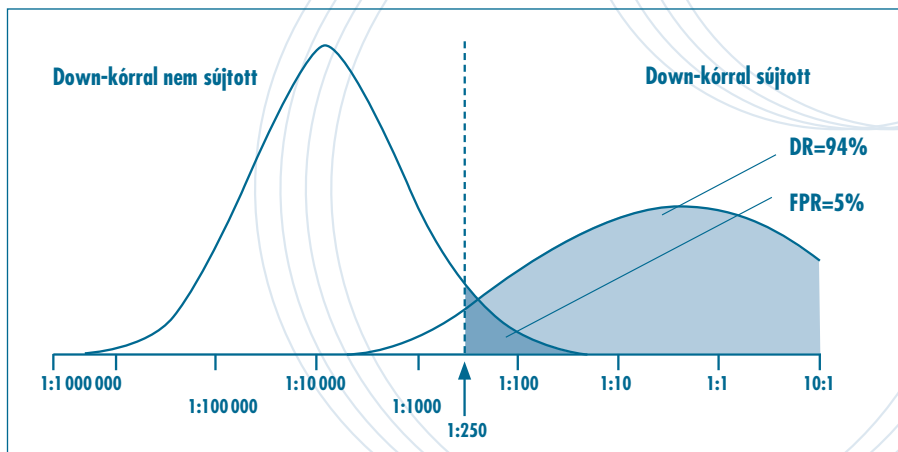
A rendellenességgel nem sújtott terhességek azon százaléka, ahol a szűrővizsgálat eredménye pozitív.

Amennyiben az Integrált-tesztnél az álpozitívitás aránya 5% a Down-kórra, és az 1:250 vagy a feletti kockázatot minősítjük pozitívnak, az átlagos találati arány 94%.

A magas találati arány azonban lehetővé teszi, hogy az álpozitívitási arányt, vagyis a szükségtelenül elvégzett magzati kromozómavizsgálatok számát csökkentjük, mert 1%-os álpozitívitási arány mellett az Integrált-teszt találati aránya még mindig 85%-os. Ezzel az értékelési módszerrel az 1:150 vagy a feletti kockázat minősül pozitív eredménynek. Annak valószínűsége, hogy a szűrővizsgálat pozitívítása esetén, a magzati kromozómavizsgálat valóban rendellenességet igazol (OAPR) 1:9.

Az idegcsőzáródási rendellenesség esetében az álpozitívitás aránya kb. 1%.

E rendellenesség esetén az OAPR 1:20.



## Az anyai életkor szerepe a vizsgálati eredmény értékelésében

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 tapasztaltnak.
- az ultrahangvizsgálattal mért magzati tarkóredő vastagsága általában nagyobb – körülbelül kétszerese az egészséges terhességeknél tapasztaltnak.

A második trimeszterben (15–20. terhességi hét között);

- az anyai vérben mért AFP- és oestriol-szintek általában alacsonyabbak (kb. háromnegyede a rendellenességgel nem sújtott terhességekének).
- az inhibin- és szabad  $\beta$ -hCG-szintek általában magasabbak (a duplája a rendellenességgel nem sújtott terhességekének).

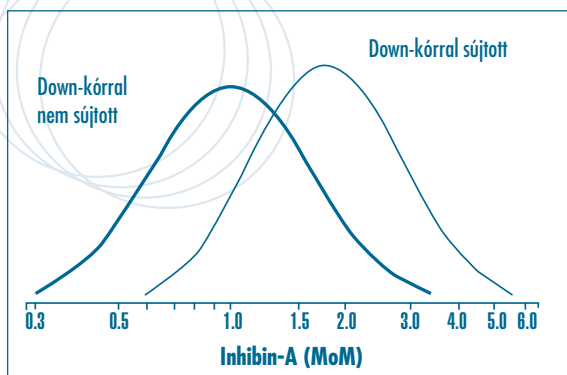
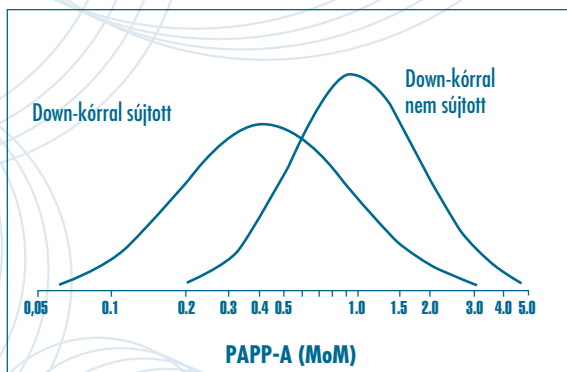
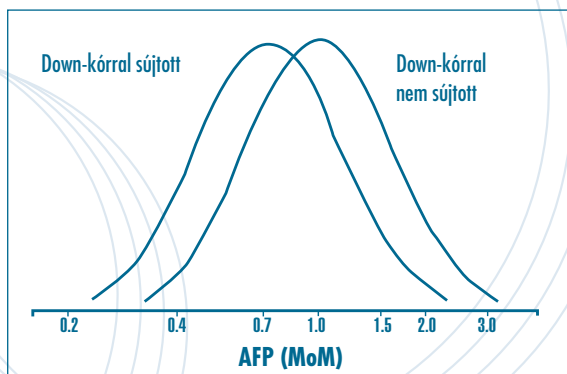
Az anyai vérben vizsgált jelzők koncentrációja és a magzati tarkóredő vastagsága is változik a terhességi kórral. Az első trimeszterben a PAPP-A szintje és a tarkóredő vastagsága növekszik.

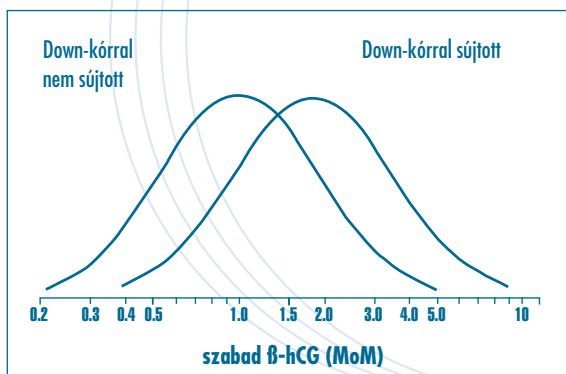
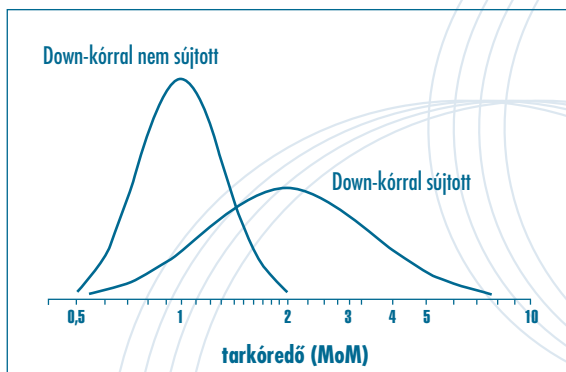
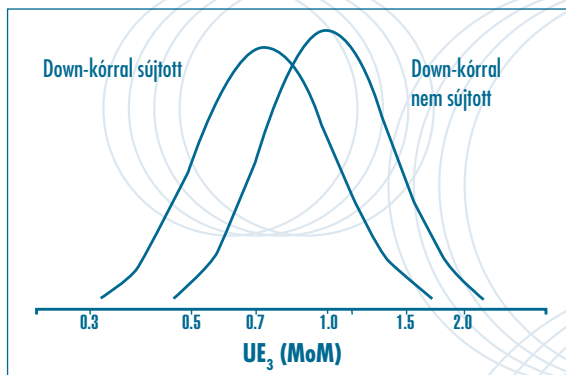
A második trimeszterben az AFP és az oestriol növekszik, a szabad  $\beta$ -hCG csökken, az inhibin pedig csökken a 17. hét előtt és növekszik a 17. hét után.

Annak érdekében, hogy ezek a változó értékek a terhesség minden szakaszában értelmezhetőek legyenek, a jelzőket az azonos terhességi korú, rendellenességgel nem sújtott terhességeknél megfigyelt mediánérték szorzataként (MoM) kerül kifejezésre.

## A jelzők eredményének hatása a Down-kór kockázatának alakulására

A grafikonok a rendellenességgel sújtott, illetve nem sújtott terhességek eloszlását mutatják a különböző jelzők (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 az AFP- és az oestriol-értékek 0,84 MoM alatt, az inhibin- és a szabad  $\beta$ -hCG-értékek 1,3 MoM, illetve 1,6 MoM felett vannak, a PAPP-A-érték 0,6 MoM alatt, míg a tarkóredő vastagságának értéke 1,5 MoM fölött van, a Down-kór kockázatának emelkedését, míg az értékek ellentétes irányban való elhelyezkedése a kockázat csökkenését jelenti.





## A szűrővizsgálat eredményét befolyásoló tényezők

### Terhesség kora

A terhesség korának hibás megállapítása pontatlan eredményt ad a markerek MoM-értékének meghatározásakor. A terhesség korának pontos meghatározásához ultrahangvizsgálat szükséges.

### Anyai testsúly és etnikai csoport

A vérmarkerek szintje általában alacsonyabb a nagyobb testsúlyú, míg emelkedettebb az alacsonyabb testsúlyú nők esetében. Az AFP és a szabad  $\beta$ -hCG értékei általában magasabbak az afrikai eredetű asszonyoknál, mint az európaiaknál.

### Ikerterhesség és inzulinfüggő cukorbetegség

Az AFP, az oestriol, az inhibin és a szabad  $\beta$ -hCG emelkedettebbek ikerterhességeknél. Az AFP-szint általában alacsonyabb (kb. 16%-kal), míg az oestriol- és az inhibin-értékek kismértékben alacsonyabbak (6, illetve 12%-kal) az inzulinfüggő cukorbeteg várandósoknál.

### Dohányzás

A szabad  $\beta$ -hCG 20%-kal emelkedett dohányzó várandósok esetében.

### IVF+ET

A szabad  $\beta$ -hCG 10%-kal emelkedett asszisztált úton fogant terhességek esetében.

**A MoM-értékek megállapítása ezen tényezők figyelembevételével történik.**

### Vaginális vérzés

Közvetlenül a vérminta levétele előtt előforduló vaginális vérzés befolyásolhatja a vérvizsgálat eredményét. A vérzés növelheti az AFP-szintet, így ilyen esetben javasolt a szűrővizsgálat, illetve a vérvétel elhalasztása egy-két héttel.

### Korábbi, rendellenességgel sújtott terhesség

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

## 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 kromoszóma vizsgálat 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.



Az Integrált-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](http://www.fetalmedicine.hu)