

EVALUAREA COMPARATIVĂ A METODELOR DE SCREENING PRENATAL PENTRU ANEUPLOIDIILE FETALE

Comparative evaluation of prenatal screening methods for fetal aneuploidies

Conf. Dr. Stana Adriana, Drd. Popescu Gabriela

Departamentul Medicină Materno-Fetală, Spitalul Clinic Filantropia, București

REZUMAT

În acest studiu am comparat performanțele diferitelor metode de screening prenatal și am încercat să stabilim care strategie ar trebui utilizată în practica curentă pentru a detecta cât mai multe cazuri de sindrom Down, cu o rată de falsă pozitivitate cât mai redusă. S-au observat diferențe semnificative ale performanței metodelor analizate. Cea mai eficientă metodă s-a dovedit a fi screening-ul integrat (screening integrat combinat cu translucența nucală).

Cuvinte cheie: rată de falsă pozitivitate, screening integrat, translucență nucală

ABSTRACT

In an effort to ascertain which prenatal screening method should be used in practice to detect more cases of Down syndrome, with a lower false positive rate, we compared in this study the performance of different screening strategies in a number of ways. There were significantly different performance scores for all the strategies. The best method overall was fully integrated screening (serum integrated combined with nuchal translucency).

Key words: false positive rate, integrated screening, nuchal translucency

DATE GENERALE

În anii '70 singurul parametru de estimare a riscului de trisomie fetală era vârsta maternă. Tuturor gravidelor cu vârsta mai mare sau egală cu 35 de ani li se propunea continuarea investigațiilor prenatale prin proceduri invazive. Rata de detecție a trisomiei 21 luând în calcul doar vârsta maternă, era de numai 25-30%. Zece ani mai târziu se descoperea că în cazul sarcinilor afectate de trisomia 21 se raportau niveluri scăzute ale alfa-fetoproteinei și estriolului liber și crescute ale gonadotropinei corionice. De atunci s-au elaborat numeroase studii multi-centru internaționale care au demonstrat că în primele două trimestre de sarcină există diferențe notabile ale valorilor serice materne pentru o serie de markeri biochimici. Până în prezent s-au pus la

punct mai multe metode de screening prenatal pentru aneuploidiile fetale:

- dublu test (test combinat);
- triplu test;
- cvadruplu test;
- screening secvențial independent;
- screening secvențial gradual;
- screening integrat.

Dublul test sau testul combinat constă în analizarea a 2 markeri serici materni specifici primului trimestru de sarcină: PAPP-A (proteina plasmatică asociată sarcinii) și FBC (subunitatea beta a HCG) (1,2,3). Valorilor celor 2 markeri li se adaugă mărimea translucenței nucale (determinată ecografic). Riscul combinat de trisomie fetală se obține introducând valorile biochimice, ecografice și personale materne într-un program matematic complex – Prisca versiunea 4.0.

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Stana Adriana, Spitalul Clinic Filantropia, Bd. Ion Mihalache, Nr. 11, sector 1, București
email: popescu-dg@rdslink.ro

Investigația cunoscută sub numele de „triplu test”, determinarea biochimică a unui set de 3 markeri serici materni: AFP (alfa-fetoproteina), HCG (gonadotropina corionică umană) și estriolul liber neconjugat și calcularea cu ajutorul Programului Prisca a riscului de trisomie 21/18. Această estimare se realizează prin corecția valorilor MoM (multipli de mediană) pentru fiecare marker, funcție de vârsta și de datele personale maternelor.

În cazul cvadruplului test, markerilor biochimici specifici celui de-al doilea trimestru de sarcină li se adaugă un al patrulea marker, inhibina A. (7,9,10)

În cadrul screening-ului secvențial se reanalizează aceiași 2 parametri de prim trimestru, la un interval de 3-4 săptămâni de la obținerea primului risc estimat inițial. O variantă a screening-ului secvențial este screening-ul contingent, care reprezintă o metodă mai complexă, bazată pe faptul că screening-ul de prim trimestru împarte gravidele în 3 subgrupe:

- grup cu risc $\leq 1/250$;
- grup cu risc intermediar ($1/250-1/1000$), cărora li se propune testul integrat;
- grup cu risc crescut ($\geq 1/250$), cărora li se propune continuarea investigațiilor prenatale cu proceduri invazive.

Screening-ul integrat este considerat la momentul actual cea mai precisă strategie de apreciere a unei trisomii fetale și constă în combinarea valorilor markerilor din primul trimestru de sarcină cu cei din al doilea trimestru de sarcină, cu obținerea unui singur risc final.

MATERIAL ȘI METODE

În cadrul programului de screening prenatal al trisomiilor fetale derulat în departamentul de medicină materno-fetală din cadrul Spitalului Filantropia au fost investigate 3 loturi de femei gravide:

- 620 investigate prin testul combinat;
- 1120 investigate prin triplu test;
- 380 investigate prin testul integrat.

Valoarea diagnostică pentru fiecare metodă de screening s-a apreciat în funcție de indicatorii de performanță: sensibilitate, specificitate, rata de falsă pozitivitate, rata de detecție.

I. Testul combinat (dublu test)

Pentru testul combinat, sângele matern a fost analizat prin metoda chemiluminescenței DPC-Immulyte. Parametrii analizați au fost: proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A) și fracțiunea liberă a gonadotropinei (FBC).

PAPP-A este o glicoproteină secretată de trofoblast și eliberată în circulația maternă. Nivelul seric al acestei proteine crește cu vârsta gestațională,

cel mai pregnant în ultima perioadă de sarcină. Studii recente au arătat că scăderea concentrației serice a PAPP-A în cursul sarcinii se asociază cu anomalii cromozomiale ale fătului.

Fracțiunea liberă a gonadotropinei corionice (FBC) este considerat a fi un marker mai relevant decât molecula intactă a gonadotropinei pentru primul trimestru de sarcină. În sarcinile asociate cu sindromul Down, nivelurile de free-beta HCG sunt mai mari de 2MoM (multiplu de mediană). În cazul trisomiei 18, concentrațiile FBC sunt considerabil mai scăzute.

Un alt parametru important este translucența nucală, definită ca fiind grosimea maximă a spațiului subcutanat creat în mod normal în zona cervicală a fătului, unde se produce o acumulare tranzitorie de lichid, în săptămânile 10-14 de sarcină. Alte date introduse în programul de evaluare sunt: vârsta maternă, diabet, fumat, greutate maternă, modul de obținere a sarcinii (spontan sau prin fertilizare *in vitro*) (6,8).

Dublul test sau testul combinat s-a realizat pentru 620 de femei gravide aflate în săptămânile 10-13+6 zile de sarcină. Dintre acestea, 64 DE cazuri au prezentat un risc estimat $\geq 1/250$ (10,3%). Un număr de 55 de gravide cu risc crescut au acceptat amniocenteza. În urma investigațiilor citogenetice, prin cultivarea pe termen lung al celulelor fetale din lichidul amniotic cariotipul fetal a prezentat o trisomie 21 în 6 cazuri, din care 2 în mozaic. O femeie gravidă cu risc scăzut, dar cu un copil afectat de trisomie 21 a solicitat amniocenteza, iar rezultatul a fost o trisomie 21 în mozaic. Din cele 9 cazuri cu risc crescut care au refuzat amniocenteza, 7 au putut fi urmărite până la termen și au născut copii normali.

II. Triplul test

În cadrul acestei metode de screening prenatal se investighează, alături de markerii ultrasonografici, trei markeri serici: alfa-fetoproteina, gonadotropina corionică umană și estriolul liber (4,5).

Alfa-fetoproteina fetală investigată în cadrul acestei metode este un hormon peptidic produs de celulele gastro-intestinale și hepatice fetale și care trece în circulația maternă în cantități foarte mici. Concentrația AFP în cursul sarcinii crește progresiv, de la un nivel de 0,2 ng/ml până la aproximativ 230 ng/ml în săptămâna a doua de gestație.

Estriolul liber este un hormon secretat de unitatea fetoplacentară din precursori furnizați de ficatul fetal, nivelul lui crescând progresiv pe toată durata sarcinii. O valoare anormal de scăzută a acestui hormon poate sugera o anomalie cromozomială numerică gen sindrom Down sau Edwards. Însă deoarece nivelurile estriolului liber pot prezenta variații și într-o serie de condiții patologice maternelor (preeclampsia, anemia, afecțiuni renale), acest marker se consideră a avea

cea mai redusă valoare predictivă în cadrul metodelor de screening prenatal.

Gonadotropina corionică umană (HCG) este un hormon peptidic secretat de embrion imediat după concepție și ulterior de sincițiotrofoblast.

Triplul test a fost efectuat pentru 1120 de femei gravide cu vârsta gestațională cuprinsă între 16-20 săptămâni de sarcină. Din 265 de femei care au prezentat un risc $\geq 1/250$, au acceptat amniocenteza 190. Investigațiile citogenetice au confirmat anomalii cromozomiale în 12 cazuri: 9 trisomii 21, 2 trisomii 18 și o trisomie 13. 35 de femei care au refuzat amniocenteza au putut fi urmărite până la termen și s-a constatat că au născut copii normali. Dintre femeile cu test negativ, un caz a pierdut sarcina la 24 de săptămâni, embrionul având aspect fenotipic de trisomie 21 și un al doilea caz a născut un copil afectat de trisomie 21.

III. Testul integrat

Testul integrat a fost efectuat pentru 380 de femei gravide, prin combinarea riscului estimat pentru testul combinat cu cel pentru triplul test. 70 de cazuri au prezentat un risc crescut. Din cele 60 de femei care au acceptat amniocenteza, aneuploidia fetală s-a confirmat în 9 cazuri: 5 trisomii 21 omogene, 3 trisomii 21 în mozaic și o trisomie 18. Un singur caz cu risc neglijabil a născut un copil cu trisomie 21 în mozaic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru fiecare metodă de screening prenatal, am analizat parametrii de performanță specifici. Astfel, pentru dublul test am obținut următorii indicatori statistici:

- sensibilitate: 85%
- specificitate: 87%
- rata de falsă pozitivitate: 9,8%
- rata de falsă negativitate: 14%

Pentru triplul test, parametrii de performanță au avut cele mai scăzute valori:

- sensibilitate: 81%
- specificitate: 78%
- rata de falsă pozitivitate: 11%
- rata de falsă negativitate: 18%

Metoda de screening prenatal cea mai eficientă s-a dovedit a fi strategia de screening integrat, având cei mai buni indicatori de performanță:

- sensibilitate: 90%
- specificitate: 88%
- rata de falsă pozitivitate: 9,5%
- rata de falsă negativitate: 10%

Comparația între metodele de screening aplicate în laboratorul nostru este reflectată în următoarele imagini:

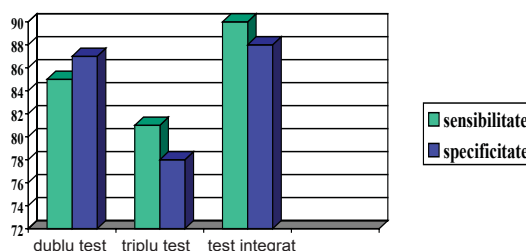


FIGURA 1. Comparație între specificitatea și sensibilitatea celor trei metode de screening: dublul test, triplul test și testul integrat

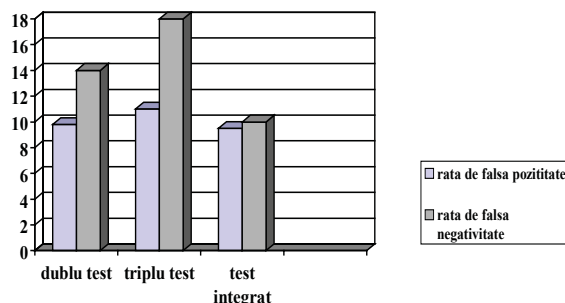


FIGURA 2. Comparație între rata de falsă pozitivitate și rata de falsă negativitate pentru cele trei metode de screening analizate: dublul test, triplul test și testul integrat

CONCLUZII

Analizând performanța metodelor de screening prenatal efectuate în laboratorul nostru, am putut concluziona că deși aceste metode nu oferă un diagnostic prenatal de certitudine, cea mai mare eficiență în selectarea sarcinilor cu risc de cromozomopatie fetală îl are testul integrat, care poate fi recomandat unui număr cât mai mare de femei gravide.

BIBLIOGRAFIE

1. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, et al - First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007 ;110 (1): 10-7.
2. Benn PA et al - Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. general principles and second trimester testing. *Clin. Chim. Acta* 2003; 323 (1-2): 1-16.
3. Cuckle Hs et al- Tests using single markers. *Antenatal and Neonatal Screening*, Oxford: Oxford University Press; 2000: 3-19
4. Lamlerkittikul S, Chandeying V - Experience on triple markers serum screening for Down's syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai* 90 2003 (10): 1970-6
5. Lee C., Leung K. - Prenatal screening for foetal Down syndrome. *Medical Bulletin* ;2009 :4-8
6. Malone F. et al- First and second trimester evaluation risk prospective trial. *N.Engl.J.Med*; 2005 ;335:2001-2011
7. Summer Am., Farrell S. - Maternal serum screening in Ontario using the triple marker tests. *J.Med.Screen.*, 2003 ; 10:107-11
8. Zournatzi V., Danliidis A.- A prospective two years study of first trimester screening for Down syndrome *Hippokratia* ,2008: 12,1:28-32
9. Wald NJ, Morris JK, Ibbison J, Wu T, George LM - Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat. Diagn.* 2006; 26 (6): 559-64 .
10. Wenstrom K.et al - Evaluation of Down syndrome strategies. *Semin. Perinatol.*2005; 29:291-224