

Αξιολόγηση της τριπλής βιοχημικής δοκιμασίας στον πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου: 8 χρόνια εμπειρίας

Δημήτριος Ρίζος, Δημήτριος Χασιάκος, Δημήτριος Μπότσης, Δημήτριος Κασσάνος, Βασίλειος Κολοβός, Αγγελική Σαραντάκου, Εμμανουήλ Σαλαμαλέκης, Γεώργιος Κρεατσάς.

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ορμονολογικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Αλληλογραφία: Δημήτριος Ρίζος, Βασ. Σοφίας 76, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7286229, Fax: 210 7286229, E-mail: drizos@aretaieio.uoa.gr

Περίληψη

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την οκταετή εφαρμογή της τριπλής βιοχημικής δοκιμασίας (τριπλό τεστ) στον πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

Στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, η εφαρμογή της τριπλής δοκιμασίας ξεκίνησε το 1994 με δείκτες τη χοριακή γοναδοτροπίνη, την α-φετοπρωτεΐνη και την ασύζευκτη οιστριόλη στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ο υπολογισμός του κινδύνου έγινε με πρόγραμμα που κατασκευάστηκε και εξελίχτηκε στο Ορμονολογικό Εργαστήριο. Μέχρι το Σεπτέμβριο του 2002 πραγματοποιήθηκαν 4231 τριπλά τεστ.

Το αποτέλεσμα της κύησης είναι γνωστό σε 1913 περιπτώσεις γυναικών με μονήρη κύηση. Το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 4.94%. Βρέθηκαν 8 έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες από τα οποία τα 6 έδωσαν θετικό το τριπλό τεστ (ποσοστό ανίχνευσης 75.0%).

Το ποσοστό ανίχνευσης εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες με το τριπλό τεστ που βρήκαμε στην παρούσα εργασία είναι πολύ ικανοποιητικό και συγκρίσιμο με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία. Η τριπλή βιοχημική δοκιμασία παραμένει μια αξιόπιστη επιλογή για τον πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Λέξεις κλειδιά: προγεννητικός έλεγχος, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σύνδρομο Down, τριπλό τεστ, χοριακή γοναδοτροπίνη, α-φετοπρωτεΐνη, ασύζευκτη οιστριόλη.

Εισαγωγή

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 80, ο πληθυσμιακός προγεννητικός έλεγχος επιλογής (screening) για το σύνδρομο Down και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου στηριζόταν αποκλειστικά στην ηλικία της εγκύου. Σε όλες της έγκυες με ηλικία μεγαλύτερη των 37 ετών αρχικά και των 35 ετών αργότερα προτεινόταν αμνιοπαρακέντηση και έλεγχος του καρυότυπου του εμβρύου. Με τον τρόπο αυτό, ανιχνευόταν το 25% περίπου των εμ-

βρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες με 5% ψευδώς θετικά (ΨΘ) αποτελέσματα (Wald et al., 1998).

Το 1988 προτάθηκε από τους N. Wald et al. ο υπολογισμός του «κινδύνου» για σύνδρομο Down με τον συνυπολογισμό της ηλικίας της μητέρας και των επιπέδων τριών βιοχημικών δεικτών, της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) και της ασύζευκτης οιστριόλης (uE3) στο ορό της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (Wald et al, 1988a). Η δοκιμασία αυτή, γνωστή και ως «τριπλή βιοχημική δοκιμασία» ή «τριπλό τεστ»,

είχε ως αποτέλεσμα την ανίχνευση του 60% περίπου των κήσεων με σύνδρομο Down για 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η τριπλή βιοχημική δοκιμασία καθιερώθηκε στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 ως ο βασικός προγεννητικός έλεγχος επιλογής για το σύνδρομο Down. Πολλές προοπτικές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα και σε ένα σύνολο 353000 ελέγχων που περιλάμβαναν και 514 περιπτώσεις κήσεων με σύνδρομο Down, το ποσοστό ανίχνευσης υπολογίστηκε σε 67% για 4.5% ΨΘ αποτελέσματα (Cuckle, 2000). Παρά τις σημαντικές εξελίξεις που συνέβησαν στον τομέα αυτό στη δεκαετία του 90 όπως νέοι βιοχημικοί δείκτες [ελεύθερη β υπομονάδα της hCG (Macri et al., 1994), Inhibin (Cuckle et al., 1995), κ.ά.], νέοι υπερηχογραφικοί δείκτες [soft markers στο δεύτερο τρίμηνο (Benacerraf et al, 1992), αυχενική διαφάνεια (Nicolaidis et al., 1994) και ρινικό οστόν (Cicero et al, 2001) στο πρώτο τρίμηνο], έλεγχος στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με δείκτες την ελεύθερη βhCG, την PAPP (συνδεδεμένη με την κύηση πρωτεΐνη Α του πλάσματος) (Brambati et al., 1994) και την αυχενική διαφάνεια (Wald et al., 1995) κ.λ.π., το τριπλό τεστ στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης παραμένει μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος και στις ημέρες μας.

Στη χώρα μας, ο βιοχημικός προγεννητικός έλεγχος στο δεύτερο τρίμηνο, που πολλές φορές αναφέρεται και ως «α-τεστ», πραγματοποιείται σε πολλά Νοσοκομειακά κέντρα αλλά και εργαστήρια του ιδιωτικού τομέα. Ως δείκτες χρησιμοποιούνται κυρίως η hCG και η AFP ως διπλό τεστ, ή σε συνδυασμό με την uE3 ως τριπλό τεστ. Έχει ανακοινωθεί ερευνητικά και η χρήση της Ανασταλίνης (Inhibin) ως τέταρτου δείκτη στο δεύτερο τρίμηνο (Ρίζος και συν., 1998). Ελάχιστες ανακοινώσεις αποτελεσμάτων από Ελληνικά κέντρα υπάρχουν δημοσιευμένες στη διεθνή και στην ελληνική βιβλιογραφία. Σε μία από τις μελέτες αυτές, σε 22 κήσεις γυναικών ηλικίας >35 ετών με έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το τριπλό τεστ έδωσε αναδρομικά ποσοστό ανίχνευσης 80% για 25% ΨΘ αποτελέσματα (Ρίζος και συν., 1997). Σε άλλη προοπτική μελέτη (Αντωνιάδης και συν., 1999), σε 383 κήσεις γνωστής έκβασης το ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down με το τριπλό τεστ βρέθηκε 33% (1/3) με 12.6% ΨΘ αποτελέσματα.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να παρουσιάσει τα αποτελέσματα από την οκταετή εφαρμογή της τριπλής βιοχημικής δοκιμασίας στον προγεννητικό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο.

Υλικό και Μέθοδοι

Το τριπλό τεστ άρχισε να εφαρμόζεται στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική στο Αρεταίειο Νοσοκομείο το 1994 με δείκτες την hCG, την AFP και την uE3 στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Στις γυναίκες που προσέρχονταν στο Ορμονολογικό εργαστήριο για αιμοληψία, καταγράφονταν λεπτομερή δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία από το ιστορικό και την κύηση, καθώς και οι μετρήσεις από τον πιο πρόσφατο υπερηχογραφικό έλεγχο. Αν η υπερηχογραφική ηλικία κύησης διέφερε περισσότερο από 4 ημέρες από την ημερολογιακή ηλικία κύησης (εκτιμώμενη από την ημερομηνία της τελευταίας εμμήνου ρύσεως) τότε χρησιμοποιείτο αυτή ως τελική εκτίμηση της ηλικίας κύησης άλλως χρησιμοποιείτο η ημερολογιακή ηλικία κύησης. Η μέτρηση της hCG και AFP έγινε με τις εμπορικές συσκευασίες της Abbott: Total βhCG και AFP στον αναλυτή IMx (Abbott Laboratories, Illinois, USA) ενώ η μέτρηση της uE3 έγινε με την εμπορική συσκευασία της Abbott: Free Estriol στον αναλυτή TDx όπως αυτή τροποποιήθηκε στο εργαστήριο (Rizos et al., 1996). Οι διάμεσες τιμές (median) των δεικτών ανά εβδομάδα κύησης υπολογίστηκαν με βάση τις παραπάνω μεθόδους προσδιορισμού και ενημερώνονταν σε τακτική βάση.

Οι συγκεντρώσεις της hCG, AFP και uE3 στον ορό κάθε γυναίκας μετατρέπονται σε MoMs (multiples of the medians) και χρησιμοποιούνται μαζί με την ηλικία της γυναίκας στο πρόγραμμα υπολογισμού του κινδύνου. Το πρόγραμμα αυτό κατασκευάστηκε και εξελίχτηκε στο εργαστήριο (Ρίζος και Γιάνγκας, 1994). Τα MoMs των δεικτών διορθώνονται για την πολλαπλότητα της κύησης, το σωματικό βάρος, τη φυλή και τον πιθανό διαβήτη της εγκύου. Από τον Οκτώβριο του 1999, στο πρόγραμμα χρησιμοποιούνται πληθυσμιακές στατιστικές παράμετροι (μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις και συντελεστές συσχέτισης των τριών δεικτών σε κήσεις με φυσιολογικά και παθολογικά έμβρυα) υπολογισμένες στο εργαστήριο με τη μέθοδο που περιγράφει ο H. Cuckle (Cuckle, 1995). Εκτός από κίνδυνο για σύνδρομο Down, το πρόγραμμα υπολογίζει ακόμη κίνδυνο για τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards) και κίνδυνο για ανοιχτές βλάβες του νευρικού σωλήνα του εμβρύου. Όλοι οι κίνδυνοι υπολογίζονται στον τοκετό. Στην περίπτωση που ο κίνδυνος υπολογίζεται μεγαλύτερος από το διαχωριστικό όριο κινδύνου (cut-off), η κύηση θεωρείται υψηλού κινδύνου (θετικό αποτέλεσμα) και προτείνεται αμνιοπαράκέντηση.

Η έκβαση των κήσεων βεβαιώθηκε από τα μαιευτικά αρχεία της Κλινικής. Σε περίπτωση που οι τοκετοί είχαν πραγματοποιηθεί εκτός Κλινικής η έκβαση βεβαιώθηκε είτε σε επικοινωνία με τον θεράποντα μαιευτήρα είτε σε επικοινωνία με τις γυναίκες.

Αποτελέσματα

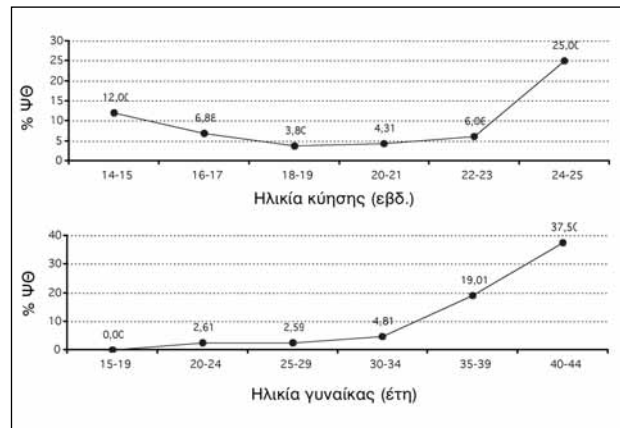
Από τις αρχές του 1994 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2002 πραγματοποιήθηκαν στο Ορμονολογικό Εργαστήριο 4231 τριπλά τεστ. Απ' αυτά, τα 4134 (97.7%) έγιναν σε μονήρεις κύσεις.

Το αποτέλεσμα της κύησης είναι γνωστό σε 1913 περιπτώσεις γυναικών με μονήρη κύηση. Το 99% των γυναικών αυτών ανήκαν στη λευκή φυλή, 0.5% ανήκαν στη μαύρη και 0.5% σε ασιατικές φυλές. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 29.3 ± 4.4 έτη (εύρος: 16.0-45.7 έτη). Η μέση ηλικία κύησης ήταν 17.7 ± 1.4 εβδομάδες (εύρος: 14.0-24.4 εβδομάδες). Το 95.6% (1829 γυναίκες) είχαν και υπερηχογραφική εκτίμηση της ηλικίας κύησης.

Από τις 1913 περιπτώσεις, οι 1862 γέννησαν νεογνά χωρίς χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι 43 είχαν δυσμενή έκβαση της κύησης και βρέθηκαν και 8 έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Πίνακας 1). Στη δυσμενή έκβαση της κύησης περιλαμβάνονται: αποβολές 2ου τριμήνου, τεχνητές εκτρώσεις λόγω διαφόρων μη χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου, ενδομήτριοι θάνατοι, θνησιγενή νεογνά κ.ά. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αναλυτικά αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου με το τριπλό τεστ στις 1913 περιπτώσεις εκτός των 43 κύσεων με δυσμενή έκβαση. Το συνολικό ποσοστό των ΨΘ αποτελεσμάτων ήταν 4.94% (92/1862, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 3.96-5.92). Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η σχέση των ΨΘ (%) αποτελεσμάτων με την ηλικία κύησης και την ηλικία της γυναίκας. Παρατηρείται ότι τα ΨΘ είναι σε ικανοποιητικό επίπεδο (<7.0%) για ηλικίες κύησης από 16 έως 23

εβδομάδες ενώ αυξάνουν σημαντικά για ηλικίες κύησης μικρότερες των 16 και μεγαλύτερες των 23 εβδομάδων. Ομοίως παρατηρείται ότι για γυναίκες ηλικίας μέχρι 34 ετών τα ΨΘ διατηρούνται κάτω του 5% ενώ αυξάνουν σημαντικά μετά από αυτή την ηλικία.

Βρέθηκαν 8 έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Από αυτά, τα 3 είχαν τρισωμία 21, 1 τρισωμία 18, 2 σύνδρομο Turner, 1 τρισωμία 13 και 1 μωσαϊκό (φυσιολογικές κυτταρικές σειρές και σειρές με τρισωμία 21). Από τα 8 έμβρυα τα 6 έδωσαν θετικό αποτέλεσμα με το τριπλό τεστ διαμορφώνοντας το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης σε 75.0% (6/8, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 45 - 100). Ως cut-off όριο



Εικόνα 1. Κατανομή των ΨΘ (%) αποτελεσμάτων του τριπλού τεστ σε σχέση με την ηλικία κύησης (επάνω) και την ηλικία της γυναίκας (κάτω).

Πίνακας 1. Συνοπτική περιγραφή του πληθυσμού της μελέτης

Συνολικός αριθμός ελέγχων με το τριπλό τεστ	4231
Συνολικός αριθμός ελέγχων σε μονήρεις κύσεις	4134
Κύσεις γνωστής έκβασης	1913
Κύσεις με ανεπιθύμητη έκβαση	43
Εμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες	8
Ηλικία γυναικών (έτη), μέση τιμή±SD (εύρος)	29.3 ± 4.4 (16.0-45.7)
Ηλικία κύησης (εβδομάδες), μέση τιμή±SD (εύρος)	17.7 ± 1.4 (14.0-24.4)

Πίνακας 2. Αναλυτικά αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου με το τριπλό τεστ

Αποτέλεσμα κύησης	Αποτέλεσμα τριπλού τεστ		
	Αρνητικό	Θετικό	ΣΥΝΟΛΟ
Νεογνά χωρίς χρωμοσωμικές ανωμαλίες	1770	92	1862
Εμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες	2	6	8
ΣΥΝΟΛΟ	1772	98	1870

κινδύνου χρησιμοποιήθηκε το 1:300 για το σύνδρομο Down και το 1:100 για το σύνδρομο Edwards. Ειδικά για το σύνδρομο Down, το ποσοστό ανίχνευσης ήταν 66.6% (2/3). Από τον Πίνακα 2 συμπεραίνεται ότι η προγνωστική αξία του θετικού αποτελέσματος του τριπλού τεστ είναι 6.1%, (6/98, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.4 – 10.8) ενώ η προγνωστική αξία του αρνητικού αποτελέσματος είναι 99.9% (1770/1772, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 99.7 - 100).

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά καθενός από τα 8 έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Όλα τα έμβρυα, εκτός από το Νο 7, ανιχνεύτηκαν μετά από αμνιοπαρακέντηση και έλεγχο του καρυοτύπου, στη οποία υπεβλήθησαν οι γυναίκες λόγω θετικού τριπλού τεστ και μετά από πληροφορημένη συναίνεσή τους. Μετά το αποτέλεσμα, οι κυήσεις αυτές υπεβλήθησαν σε τεχνητή έκτρωση.

- Το έμβρυο Νο 2, είχε χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά ευρήματα πριν η γυναίκα υποβληθεί σε τριπλό τεστ με βάση τα οποία θα προχωρούσε σε αμνιοπαρακέντηση.

- Στην κύηση με το έμβρυο Νο 3 (μωσαϊκό) έγινε αμνιοπαρακέντηση λόγω προηγούμενου παιδιού με σύνδρομο Down.

- Το έμβρυο Νο 7 γεννήθηκε με τρισωμία 21 (ψευδώς αρνητικό).

Συζήτηση

Η παρούσα εργασία, εξ όσων μας είναι γνωστό, είναι η πρώτη προοπτική εργασία στην Ελλάδα που παρουσιάζει αποτελέσματα πληθυσμιακού προγεννητικού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με το τριπλό τεστ σε έναν ικανοποιητικό αριθμό γυναικών.

Σημαντικό εμπόδιο για τη δημοσίευση ανάλογων αποτελεσμάτων και από άλλα κέντρα αποτελεί κατά τη γνώμη μας η δυσκολία παρακολούθησης της εξέλιξης και της τελικής έκβασης των κυήσεων. Στην εργασία μας, από τα 4134 τριπλά τεστ που έγιναν σε μονήρεις κυήσεις την οκταετία που εξετάζουμε, το αποτέλεσμα είναι γνωστό μέχρι τώρα σε 1913 περιπτώσεις (46.3%). Ο κύριος τρόπος συλλογής πληροφοριών για τις κυήσεις ήταν η επικοινωνία με τους θεράποντες μαιευτήρες (κατά 60% περίπου) και ακολούθως τα μαιευτικά αρχεία της Κλινικής και η επικοινωνία, κυρίως τηλεφωνική, με τις γυναίκες.

Το συνολικό ποσοστό των ΨΘ αποτελεσμάτων στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκε σε 4.94%, πολύ κοντά στο διεθνώς αποδεκτό όριο του 5%. Το ποσοστό των ΨΘ αποτελεσμάτων είναι σημαντικό κριτήριο ποιότητας και αποτελεσματικότητας του πληθυσμιακού ελέγχου επιλογής, δεδομένου ότι ουσιαστικά ταυτίζεται με το ποσοστό των αμνιοπαρακέντησεων και άρα επηρεάζει σημαντικά το λόγο κόστους/οφέλους της όλης διαδικασίας. Κύρια παράμετρος «ρύθμισης» των ΨΘ είναι το cut-off όριο κινδύνου. Στα αρχικά στάδια εφαρμογής του ελέγχου χρησιμοποιούσαμε ως cut-off όριο κινδύνου το 1:275 (Wald et al., 1988b) αλλά λόγω χαμηλού ποσοστού ΨΘ αποτελεσμάτων το αναπροσαρμόσαμε στο 1:300.

Το συνολικό ποσοστό των ΨΘ επηρεάζεται και από την κατανομή της ηλικίας των γυναικών. Όπως είναι αναμενόμενο, τα ΨΘ αποτελέσματα στη μελέτη μας αυξάνουν σημαντικά μετά τα 34 έτη λόγω κυρίως της αυξανόμενης επίδρασης της ηλικίας της γυναίκας στον αλγόριθμο υπολογισμού του κινδύνου. Με βάση τα αποτελέσματά μας, τα ΨΘ αποτε-

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

No	Περίπτωση	Ηλικία	Εβδομάδες κύησης	MoM hCG	MoM AFP	MoM uE3	Κίνδυνος	Αξιολόγηση
1	Τρισωμία 21	36.0	18.71	2.40	0.71	0.69	1:40	Θετικό
2	Τρισωμία 13	30.4	20.00	4.00	2.50	0.86	1:260	Θετικό
3	Μωσαϊκό	30.3	22.14	1.40	0.60	0.73	1:380	Αρνητικό
4	Τρισωμία 18	28.9	17.86	0.26	0.51	0.40	1:2	Θετικό
5	Σύνδρομο Turner	27.0	18.29	0.45	1.59	0.38	1:24	Θετικό
6	Τρισωμία 21	38.5	18.43	2.80	1.14	0.54	1:13	Θετικό
7	Τρισωμία 21	30.3	16.00	1.63	0.63	1.19	1:437	Αρνητικό
8	Σύνδρομο Turner	45.7	17.71	0.77	0.83	0.85	1:124	Θετικό

λέσματα στις γυναίκες ηλικίας > 35 ετών ήταν 20.5% ενώ στις γυναίκες ηλικίας < 35 ετών 3.5%. Αντίστοιχα, το ποσοστό ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν 100% (3/3) στις γυναίκες > 35 ετών και 60% (3/5) για τις γυναίκες < 35 ετών. Είναι πολύ ενδιαφέρον να παρατηρήσει κανείς ότι αν εφαρμόζοταν το τριπλό τεστ στις γυναίκες ηλικίας > 35 ετών ως μόνο κριτήριο για αμνιοπαρακέντηση, θα είχαμε 100% ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με μόλις το 20.5% των αμνιοπαρακεντήσεων, δηλαδή σημαντική μείωση του αριθμού των αμνιοπαρακεντήσεων όπως και άλλοι συγγραφείς έχουν αναφέρει (Rose et al., 1994). Βεβαίως, ο αριθμός των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην εργασία μας για τις γυναίκες αυτής της ηλικίας είναι πολύ μικρός (3 περιπτώσεις) και το συμπέρασμα αυτό πρέπει να αντιμετωπιστεί ενδεικτικά.

Σχολιάζοντας τη σχέση των ΨΘ αποτελεσμάτων με την ηλικία κύησης που βρήκαμε στην παρούσα εργασία, παρατηρούμε ότι η συμπεριφορά του τριπλού τεστ είναι πολύ ικανοποιητική για ένα αρκετά ευρύ «παράθυρο» εβδομάδων κύησης (από 16 έως 22) γεγονός που δίνει μεγάλη ευελιξία στη χρήση του.

Το ποσοστό ανίχνευσης εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες που βρήκαμε στην παρούσα εργασία είναι ανάλογο με τα αναφερόμενα στη διεθνή βιβλιογραφία (Cuckle, 1996; Lam et al., 1998; Christiansen et al., 1999), όπου αναφέρονται ποσοστά ανίχνευσης από 48% έως και πάνω από 80% με το τριπλό τεστ (Kellner et al., 1995). Αν και οι 8 συνολικά περιπτώσεις χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν είναι μεγάλος αριθμός για μια αξιόπιστη εκτίμηση του συνολικού ποσοστού ανίχνευσης, το 75.0% που υπολογίσαμε στην παρούσα μελέτη είναι πολύ ικανοποιητικό. Το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό είναι λίγο μεγαλύτερο από το ευρέως παραδεκτό 67% (Cuckle, 2000), πιθανότατα οφείλεται στο ότι αναφέρεται συνολικά στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και όχι μόνο στο σύνδρομο Down. Είναι επίσης πιθανό το ποσοστό αυτό να είναι υπερεκτιμημένο λόγω περιπτώσεων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες που είτε χάθηκαν στην παρακολούθηση ή είχαν ανεπιθύμητη έκβαση της κύησης και είχαν δώσει αρνητικό τριπλό τεστ.

Στην περίπτωση της τρισωμίας 13, η συμβολή του τριπλού τεστ στη διάγνωσή της ήταν μικρή δεδομένου ότι το έμβryo παρουσίαζε έντονες μορφολογικές ανωμαλίες υπερχορογραφικά που θα οδηγούσαν σε αμνιοπαρακέντηση. Τελικά, το έμβryo πέθανε ενδομήτρια στην 22η εβδομάδα κύησης.

Είναι ενδιαφέρον ότι οι δύο περιπτώσεις με σύνδρομο Turner είχαν κατανομή δεικτών (profile) περισσότερο όμοια με τρισωμία 18 (ελαττωμένη hCG, ελαττωμένη AFP, ελαττωμένη uE3) παρά με τρισω-

μία 21 (αυξημένη hCG, ελαττωμένη AFP, ελαττωμένη uE3) (Wenstrom et al., 1994) γι' αυτό και έδωσαν αυξημένο κίνδυνο για τρισωμία 18. Αυτό έχει αναφερθεί και από άλλους συγγραφείς σε περιπτώσεις όπου το σύνδρομο Turner δεν συνοδεύεται από ύδρωπα (Saller, Jr. et al, 1992).

Στην περίπτωση του εμβρύου Νο 7 που γεννήθηκε με τρισωμία 21, στη διαμόρφωση κινδύνου μικρότερου από το cut-off όριο 1:300 συνέβαλε βασικά η uE3 και δευτερευόντως η όχι ιδιαίτερα αυξημένη hCG. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι όταν υπολογίσαμε τον κίνδυνο με το διπλό τεστ (hCG, AFP και ηλικία) το αποτέλεσμα ήταν 1:198, δηλαδή η κύηση θα ήταν υψηλού κινδύνου.

Συμπερασματικά, το ποσοστό ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον πληθυσμό που ελέγξαμε με το τριπλό τεστ ήταν 75.0%, με 4.94% ΨΘ αποτελέσματα. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ ικανοποιητικό και συγκρίσιμο με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία. Το τριπλό τεστ στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης παραμένει μια αξιόπιστη επιλογή για τον πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο επιλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου.

Ευχαριστίες:

Οι συγγραφείς ευχαριστούν θερμά τις κυρίες: Θεοδώρα Μπεκιάρη, Κυριακή Παπακωνσταντή και Χρύσα Παρασκευοπούλου για την πολύτιμη βοήθειά τους στον εργαστηριακό προσδιορισμό των βιοχημικών παραμέτρων.

Evaluation of triple biochemical test in prenatal screening for chromosomal abnormalities. An 8 years experience

D. Rizos, D. Hassiakos, D. Botsis, D. Kassanos, B. Kolovos, A. Sarandakou, E. Salamalekis, G. Creatsas

2nd Dept. of Obstetrics & Gynecology, Medical School, University of Athens, Hormone Laboratory, Aretaieion Hospital Athens, Athens, Greece

Correspondence: D. Rizos, 76, Vass. Sophias ave.
115 28 Athens Greece
Tel./Fax: +302107286229
E-mail: drizos@aretaieio.uoa.gr

Summary

The aim of this study is to present the results of prenatal screening for chromosomal abnormalities with the triple biochemical test in the 2nd Department of Obstetrics and Gynecology of Athens University in the "Aretaieion" Hospital for an eight years period.

In the "Aretaieion" Hospital, the application of triple biochemical test started at 1994 with the markers:

Chorionic gonadotropin, a-fetoprotein and unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy. Risks were estimated using software constructed and developed in Hormone laboratory. Up to September of 2002, 4231 triple tests were performed.

Pregnancy outcome is known in 1913 cases with singleton pregnancies. The false positive rate was found to be 4.94%. Eight embryos with chromosomal abnormalities were found and 6 of them gave positive triple test (detection rate: 75.0%).

The detection rate of fetuses with chromosomal abnormalities with the triple test that we found in this study is very satisfactory and comparable with that reported in the literature. Triple biochemical test remains a reliable choice for the prenatal screening for chromosomal abnormalities.

Key words: prenatal screening, chromosomal abnormalities, down's syndrome, triple test, chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, unconjugated estriol.

Βιβλιογραφία

- Αντωνιάδης, Σ., Παλιούρη, Ε., Παπαδάκου και συν. (1999) Ο ρόλος του α-test (βιοχημικοί δείκτες: AFP, HCG, UE3 στο μητρικό ορό) στην ανίχνευση ανωμαλιών του εμβρύου. 37ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Περίληψη 285AA.
- Benacerraf, B.R., Neuberger, D., Bromley, B. et al. (1992) Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. *J. Ultrasound Med.* 11, 449-458.
- Brambati, B., Tului, L., Bonacchi, I. et al. (1994) Serum PAPP-A and free beta-hCG are first trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat. Diagn.* 14, 1043-1047.
- Christiansen, M., Petersen, P.L., Permin, M. et al. (1999) Maternal serum screening for congenital abnormalities and Down syndrome in Sonderjylland County. Eight years of experience. *Ugeskr. Laeger.* 161, 6928-6934.
- Cicero, S., Curcio, P., Papageorghiou, A. et al. (2001) Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, 358, 1665-1667.
- Cuckle, H. (1995) Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. *Prenat. Diagn.* 15, 1057-1065.
- Cuckle, H. (1996) Established markers in second trimester maternal serum. *Early Hum. Dev.* 47, Suppl: S27-29.
- Cuckle, H. (2000) Biochemical screening for Down syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 92, 97-101.
- Cuckle, H.S., Holding, S., Jones, R. et al. (1995) Maternal serum dimeric inhibin A in second-trimester Down's syndrome pregnancies. *Prenat. Diagn.* 15, 1057-1065
- Kellner, L.H., Weiner, Z., Weiss, R.R. et al. (1995) Triple marker (alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin) versus alpha-fetoprotein plus free-beta subunit in second-trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome: a prospective comparison study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 1306-1309.
- Lam, Y.H., Ghosh, A., Tang, M.H. et al. (1998) Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin screening for Down's syndrome in Hong Kong. *Prenat. Diagn.* 18, 585-589.
- Macri, J.N., Spencer, K., Garver, K. et al. (1994) Maternal serum free beta hCG screening: results of studies including 480 cases of Down syndrome. *Prenat. Diagn.* 14, 97-103.
- Nicolaidis, K.H., Brizot, M.L. and Snijders, R.J. (1994) Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 101, 782-786.
- Ρίζος, Δ., Βελισσαρίου, Β., Φωκά, Ι. και συν. (1997) Βιοχημικός προγεννητικός έλεγχος για το σύνδρομο Down σε εγκύους ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών με το τριπλό και το διπλό τεστ. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 9, 128-136.
- Ρίζος, Δ. και Γιάγκας, Μ. (1994) Down's risk for Windows: Ένα πρόγραμμα Η/Υ για τον πληθυσμιακό έλεγχο των εγκύων για το σύνδρομο Down και άλλες βλάβες του εμβρύου. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Αθήνα, Τόμος Περίληψεων: No 269, σ. 280.
- Ρίζος, Δ., Χασιάκος, Δ., Σαραντάκου, Α. και συν. (1998) Προγεννητικός βιοχημικός έλεγχος για το σύνδρομο Down στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης με συνδυασμό της Ανασταλτίνης (Inhibin) με την HCG, AFP και uE3. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Καλαμάτα, Τόμος Πρακτικών No 10, σ. 46-49.
- Rizos, D., Sarandakou, A., Phocas, I. et al. (1996) Modification of an unconjugated oestriol assay for measurement in the second trimester of pregnancy. XVI International Congress of Clinical Chemistry, London UK, Proceedings C311, p. 452.
- Rose, N.C., Palomaki, G.E., Haddow et al. (1994) Maternal serum alpha-fetoprotein screening for chromosomal abnormalities: a prospective study in women aged 35 and older. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170, 1073-1078.
- Saller, D.N., Jr., Canick, J.A., Schwartz, S. et al. (1992) Multiplemarker screening in pregnancies with hydropic and nonhydropic Turner syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 1021-1024.
- Wald, N.J., Cuckle, H.S., Densem, J.W. et al. (1988a) Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95, 334-341.
- Wald, N.J., Cuckle, H.S., Densem, J.W. et al. (1988b) Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 297, 883-887.
- Wald, N.J., Kennard, A., Hackshaw, A. et al. (1998) Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol. Assess.* Vol. 2, No 1.
- Wald, N.J., Kennard, A., and Hackshaw, A.K. (1995) First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat. Diagn.* 15, 1227-1240.
- Wenstrom, K.D., Williamson, R.A. and Grant, S.S. (1994) Detection of fetal Turner syndrome with multiplemarker screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170, 570-573.