

Practica protocolului de screening genetic combinat, ecografic și biochimic, în trimestrul I

Alina Veduță¹,
Florina
Nedelea¹,
G. Peltecu^{1,2}

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică și Ginecologie
Filantropia, București;
2. UMF "Carol Davila",
București

Abstract

Since October 2009, the FMF first trimester screening protocol has been observed in the Fetal Medicine Department at Filantropia Hospital, in Bucharest. The results of this screening program so far demonstrate that, if the FMF quality criteria are met, the screen positive and invasive testing rates can be kept low (2-3%), without lowering the detection of aneuploidies.

Keywords: first trimester screening, FMF, PAPP-A, β -hCG

Rezumat

Protocolul de screening combinat, la 11-14 săptămâni de gestație, al Fundației de Medicină Fetală, se aplică în Departamentul de Medicină Fetală de la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Filantropia, din octombrie 2009. Din analiza rezultatelor obținute în acest timp reiese că, dacă examinarea pacientelor și explicarea rezultatelor sunt făcute în condiții optime, rata rezultatelor pozitive la screening și, implicit, rata testării invazive pot fi mici (2-3%), fără a se compromite performanța generală a screening-ului pentru anomalii cromozomiale.

Cuvinte-cheie: screening de trimestrul I, FMF, PAPP-A, β -hCG

Introducere

Prezentăm rezultatele inițiale ale aplicării protocolului de screening genetic în trimestrul I, al Fundației de Medicină Fetală de la Londra (FMF), într-o populație neselectată de gravide, la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Filantropia din București.

Aspectele teoretice și practice ale evaluării fetale la 11-14 săptămâni de gestație au fost discutate extensiv, în articole de referință⁽¹⁻⁹⁾. Noi vom detalia aspectele practice și tehnice pe care le presupune implementarea și funcționarea protocolului FMF într-un serviciu public local, atât din punct de vedere al evaluării ecografice, dar și din punct de vedere al evaluării biochimice.

Protocolul de screening genetic combinat al FMF

Evaluarea la sfârșitul trimestrului I de sarcină (11-14 săptămâni de gestație) este cea mai eficientă metodă pentru detectarea anomaliilor genetice de tipul aneuploidiilor (dintre acestea, cea mai

frecventă la naștere este trisomia 21, sindromul Down). Protocolul FMF de screening genetic în trimestrul I presupune evaluarea combinată, ecografică și biochimică a sarcinii.

Ecografia are ca scop măsurarea lungimii cranio-caudale embrionare, pentru confirmarea sau ajustarea datării sarcinii (valorile tuturor parametrilor screening-ului combinat se interpretează în funcție de vârsta gestațională) și evaluarea markerilor de risc genetic, și anume: translucența nucală, osul nazal fetal, fluxul prin valva tricuspida fetală, fluxul prin ductul venos și unghiul facial fetal¹.

Evaluarea biochimică constă în dozarea a doi produși placentari, proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A) și unitatea β a coriagonadotropinei umane (β -hCG) în serul matern.

Din 2007, metoda FMF de screening pentru anomalii cromozomiale a fost recomandată drept protocolul ce trebuie adoptat la nivel național în Marea Britanie⁽¹⁰⁾.

Despre importanța efectuării corecte, conform unor norme și criterii stricte, a ecografiei de tri-

¹De menționat că, în afara estimării riscului pentru anomalii cromozomiale, alte obiective foarte importante ale evaluării ecografice la 11-14 săptăm. sunt diagnosticul sarcinilor multiple și evaluarea anatomiei fetale, în vederea identificării defectelor structurale majore

mestru I s-a discutat timp de aproape 20 de ani. Corect realizată, ecografia este principalul contributor la detecția precoce a anomaliilor cromozomiale de tipul sindromului Down. Fundația de Medicină Fetală (FMF) acționează de mult timp, cu constanță și succes, pentru crearea condițiilor ca examinarea ecografică la 11-14 săptămâni de sarcină să se realizeze în parametri optimi. Grupul de la Londra, al profesorului Nicolaidis, a publicat pe larg despre aspectele ecografice menționate, care pot fi utilizate ca markeri de anomalii genetice, la sfârșitul trimestrului I (translucența nucală, osul nazal fetal, fluxul prin valva tricuspida fetală, fluxul prin ductul venos și unghiul facial), atât din punct de vedere al semnificației lor fiziopatologice și statistice, cât și din punctul de vedere al normelor ce trebuie respectate în evaluarea acestora^(9,11-14).

Efectuarea corectă a evaluării biochimice (dozări din serul matern) nu este mai puțin importantă.

Fundația de Medicină Fetală s-a implicat și în controlul acurateții acestui aspect al evaluării riscului pentru anomalii cromozomiale. Normele FMF, din acest punct de vedere, se referă la faptul că pot fi folosite pentru dozarea PAPP-A și β -hCG numai acele analizoare și acei reactivi pentru care s-au efectuat studii prospective din care să rezulte curbe de distribuție suficient de bine definite, precum și date despre performanța detecției și despre reproductibilitatea măsurătorilor. Valorile PAPP-A și β -hCG, care sunt luate în considerație în calculul de risc pentru anomalii cromozomiale, sunt exprimate în multipli de mediană (MoM), printr-un proces de normare complex, care se face în funcție de numeroși factori specifici pacientei și sarcinii (vârsta gestațională, paritatea, rasa pacientei, indicele de masă corporală, statusul de fumător, tipul ovulației) și care este definit numai în cazul în care dozările respective sunt realizate cu anume reactivi, bine precizați (despre care există date din studii prospective).

Pentru laboratoarele care efectuează dozări ale PAPP-A și β -hCG, în vederea screening-ului pentru anomalii cromozomiale, este recomandabil să aibă o bază de date (cu valori măsurate ale celor doi produși placentari) destul de mare cât să poată defini valori mediane specifice populației căreia i se adresează screening-ul, posibilitatea de a actualiza aceste mediane în

funcție de evoluția bazei de date și un volum de lucru suficient cât să poată asigura un proces de control intern relevant.

O ultimă condiție importantă pentru realizarea unui screening eficient (definit printr-o rată de detecție mare în condițiile unui procent mic de rezultate fals pozitive) este convertirea datelor ecografice și biochimice, obținute în condițiile descrise mai sus, într-un risc calculat, cu ajutorul unei formule statistice performante. Singura formulă de calcul disponibilă în prezent, care ia în considerație atât valorile măsurate ale parametrilor biochimici, cât și toți parametri ecografici, este cea dezvoltată de Fundația de Medicină Fetală - modelul statistic este cunoscut drept "mixture model NT"⁽¹⁵⁾. Această formulă poate fi folosită doar de ecografiștii certificați de Fundația de Medicină Fetală.

Aplicarea protocolului de screening genetic combinat în cadrul unui spital public din București

În cadrul Departamentului de Medicină Fetală de la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Filantropia din București există infrastructura completă pentru efectuarea screening-ului combinat de trimestrul I și pentru diagnostic genetic (prin analiză de vilozități coriale sau de lichid amniotic), conform normelor FMF.

Examenul ecografic, efectuat între 11 și 14 săptămâni de gestație, de operatori certificați de FMF, are ca scop confirmarea datării sarcinii, depistarea anomaliilor fetale majore și evaluarea markerilor de risc pentru anomalii cromozomiale. Timpul alocat pentru o examinare (inclusiv calcularea și discutarea rezultatelor) este de 30 de minute.

Analizorul și reactivii pe care îi folosim pentru dozarea PAPP-A și hCG (β -hCG liber) sunt KRYPTOR, furnizați de BRAHMS - ThermoFisher, producător agreat de Fundația de Medicină Fetală.

Prelevarea unei probe de sânge pentru dozarea nivelurilor serice a PAPP-A și hCG se face la un laborator extern, la 9+6 - 13+6 săptămâni de gestație, ideal între 10 și 12 săptămâni de gestație. S-a optat pentru un laborator extern cu personal cu experiență în screening-ul biochimic pentru anomalii cromozomiale, deoarece un laborator intern nu ar fi putut avea un volum de lucru suficient pentru funcționarea în parametri dorți. Serviciul nostru este organizat astfel încât dozarea PAPP-A și hCG să se facă de preferință între 10 și 12 săptămâni de gestație, atât pentru ca valorile

dozate să fie disponibile în momentul ecografiei, dar și pentru a ține cont de datele conform cărora acuratețea screening-ului pentru anomalii cromozomiale este maximă dacă dozarea PAPP-A se face mai devreme în sarcină⁽¹⁶⁾.

Din analiza valorilor măsurate ale PAPP-A și β -hCG, se observă că variația acestora cu lungimea cranio-caudală fetală (CRL) este corespunzătoare celei așteptate (figurile 1 și 2).

Ar fi de remarcat, în ceea ce privește evaluarea biochimică, și faptul că, în cadrul programului nostru de screening de trimestru I, valorile măsurate ale PAPP-A au fost luate în considerație și în calcularea riscului de hipertensiune în sarcină².

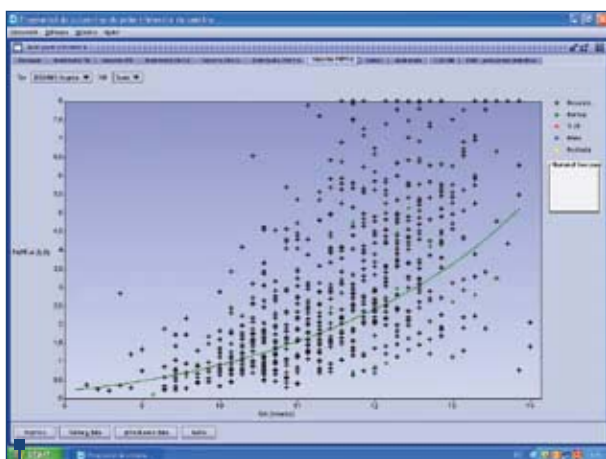


Figura 1. Variația valorilor PAPP-A cu lungimea cranio-caudală fetală

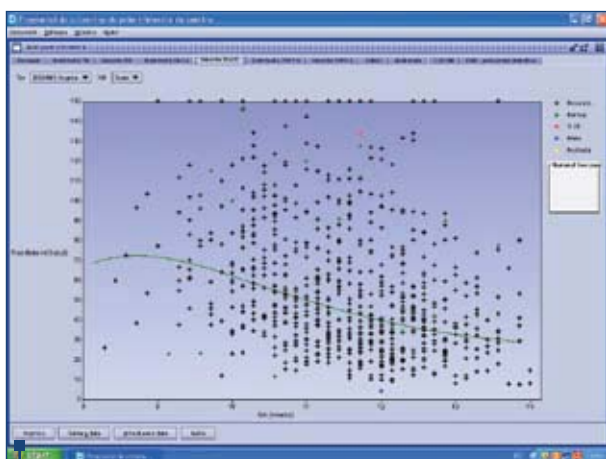


Figura 2. Variația valorilor free β -hCG cu lungimea cranio-caudală fetală

Protocolul combinat de screening de trimestrul I, al Fundației de Medicină Fetală, se aplică la Spitalul Filantropia din octombrie 2009, perioadă în care au fost examinate conform acestui protocol 1.211 sarcini neselectate în evoluție, respectiv 1.234 de feți între 11+2 și 13+6 săptămâni de gestație. Deoarece oferim pacientelor și opțiunea de a face numai screening ecografic, nu combinat, la doar 1.019 dintre aceste sarcini s-a efectuat screening combinat, iar la restul de 192 de sarcini, riscul pentru anomalii cromozomiale a fost calculat numai pe baza datelor ecografice. În cazul celor trei sarcini cu tripleți care au făcut parte din această populație de sarcini, nu am propus screening combinat, ci screening ecografic. Rezultatul sarcinii este cunoscut pentru 992 din cele 1.211 sarcini (o parte din sarcini sunt încă în evoluție, în doar 16 cazuri nu am putut contacta pacientele despre care este de presupus că au născut, pentru a afla rezultatul sarcinii).

Rata de rezultate pozitive ale screening-ului a fost de aproximativ 2% (27 de cazuri în care riscul calculat pentru una din trisomiile 21, 18 sau 13 a fost mai mare de 1/100). Rata de testare invazivă (biopsie placentară sau amniocenteză) în populația la care s-a făcut screening în serviciul nostru a fost de 3,4% (41 de cazuri). Nu în toate cazurile în care riscul calculat a fost mare pacientele au optat pentru testare invazivă, iar în unele cazuri testarea invazivă s-a făcut la cererea expresă a pacientei, deși riscul calculat fusese mai mic decât 1/100.

Probele biologice recoltate (vilozități coriale sau lichid amniotic) au fost analizate genetic în laboratorul de genetică din cadrul Departamentului de Medicină Fetală de la Spitalul Filantropia.

Incidența anomaliilor cromozomiale (între cele 992 de rezultate cunoscute) a fost apropiată de cea așteptată pe baza caracteristicilor generale ale populației: au fost detectate două cazuri de trisomie 21 (sindrom Down), un caz de trisomie 18 și un caz de sindrom Turner (la acesta din urmă, diagnosticul a fost pus prin analiza materialului fetoplacentar obținut prin chiuretaj uterin, după întreruperea unei sarcini cu făt cu translucență nucală de 7,5 mm și agenezie de duct venos). De

²Valorile PAPP-A (și, foarte probabil, și cele ale PlGF și AFP) în trimestrul I sunt relevante și în ceea ce privește riscul pentru preeclampsie/restricție de creștere fetală. Vom publica rezultatele unui studiu pilot privind evaluarea riscului de preeclampsie, în cadrul programului de screening de trimestru I de la Spitalul Clinic Filantropia din București.

remarcat că între cazurile noastre a fost și un caz de trisomie 16 limitată la placentă, diagnosticat prin testare invazivă repetată (biopsie placentară și apoi amniocenteză), la o sarcină care fusese încadrată la screening-ul de trimestrul I ca având risc crescut pentru trisomiile 18/13.

Pe baza rezultatelor pe care le cunoaștem în prezent, rata de detecție pentru anomalii cromozomiale, în cadrul programului nostru de screening, este de 100%, dar numărul de paciente este deocamdată mult prea mic pentru ca o analiză în astfel de termeni să fie relevantă. Concluzia importantă, care poate fi formulată în acest moment, este aceea că, dacă examinarea pacientelor și explicarea rezultatelor sunt făcute de specialiști cu experiență, în condiții optime (care să includă și evaluare biochimică conform standardelor), rata rezultatelor pozitive la screening și, implicit, rata testării invazive pot fi mici (2-3%), fără a compromite performanța generală a screening-ului. ■

Bibliografie

- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31:7-15.
- Cuckle H. Time for total shift to first trimester screening for Down syndrome. Lancet 2001; 358:1658-1661.
- Nicolaides KH, Snijders RJM, Campbell S et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet 1992; 340:704-707.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:45-67.
- Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH (Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group). UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998; 352:343-346.
- Cuckle HS, van Lith JMM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999; 19:505-512.
- Nicolaides KH, Spencer K et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:221-226.
- Malone FD, Canick JA et al (FASTER Research Consortium). First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down syndrome. N Engl J Med 2005; 353:2001-2011.
- Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. Prenat Diagn 1998; 18:519-523.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. Commissioned by NICE. London: RCOG Press; 2008.
- Matias A, Montenegro N et al. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:380-384.
- Cicero S, Nicolaides KH et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358:1665-1667.
- Falcon O, Nicolaides KH et al. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6 weeks scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:609-612.
- Sonek J, Nicolaides KH et al. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:271.e1-4.
- Wright D, Nicolaides KH et al. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31:376-383.
- Wright D, Spencer K, Nicolaides KH et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36:404-411.

Metoda Gold Standard pentru Screeningul Prenatal Combinat în trimestrul 1 de sarcină



- B · R · A · H · M · S Free βhCG KRYPTOR
- B · R · A · H · M · S PAPP-A KRYPTOR
- B · R · A · H · M · S Fast Screen pre I plus

disponibilă pe

B · R · A · H · M · S
KRYPTOR compact PLUS



- Precizie și acuratețe excelente
- Stabilitate îndelungată a medianelor
- Aplicabilitatea principiului OSCAR*
*One-Stop Clinic for Assessment of Risk.
- Utilizat în rutină de FMF încă din 1999

IK&ZY
BESTPHARMA
distribution

Life is our solution!

Distribuitor autorizat al BRAHMS GmbH în România și Republica Moldova
Str. Pechea, nr. 10-12, et. 2, ap. 12, Sector 1, București
Tel: +4021 310.94.84/+4021 410.94.94
Fax: +4021 310.74.64
E-mail: office@bphd.ro