



Veaceslav Moșin, Alina Hotineanu, Adrian Crețu, Rodica Certan-Bejan, V. Moșin jr., I. Bologan
METODE DE SCREENING GENETIC PRENATAL. TESTELE DUBLU, TRIPLU ȘI CVADRUPLU
Centrul Medical „Repromed”

SUMMARY

PRENATAL GENETIC SCREENING METHODS. DOUBLE, TRIPLE AND QUADRUPLE TESTS

Keywords: antenatal screening, double test, triple test, ecography, pregnancy, fetal malformations, Down syndrome

Antenatal screening of the hereditary diseases and congenital malformations during the first and second trimester of pregnancy is an important tool for evaluation of intrauterine fetal condition. Special attention is paid to the principles of antenatal screening organization, echographic markers and biochemical methods of fetal development assessment. Antenatal genetic screening includes fetal ultrasound and biochemical screening (estimation of certain plasmatic markers, which fluctuate in cases of certain fetal diseases).

There are several types of screening (depending on number of performed biochemical tests): double test (combined test), triple test and quadruple test. Screening tests are not pretending to be the source of the final diagnosis. They rather give a possibility to identify the group of pregnant with an increased risk of certain fetal pathologies, which require specific diagnostic methods.

The current recommendations are presented for general practitioners, gynaecologists, specialist in genetics and for patients.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО СКРИНИНГА. ДВОЙНОЙ, ТРОЙНОЙ И ЧЕТВЕРНОЙ ТЕСТЫ

Ключевые слова: пренатальный скрининг, двойной тест, тройной тест, УЗИ, беременность, аномалии плода, синдром Дауна

Пренатальный скрининг наследственных и врожденных заболеваний в первом и втором триместре беременности, способствует получению дополнительной информации относительно здоровья плода. Особое внимание уделено принципам организации пренатального скрининга, ультразвуковых маркеров и биохимических методов диагностики развития плода. Пренатальный генетический скрининг включает в себя ультразвуковой и биохимический скрининг, то есть определение серологических маркеров, изменяющихся при некоторых патологиях.

Есть несколько типов скрининга: двойной тест (комбинированный тест), тройной тест и четверной тест – в зависимости от количества биохимических показателей.

Скрининговые тесты не предназначены для обеспечения окончательного диагноза, а для выявления беременных женщин, имеющих высокий риск при некоторых патологиях плода, которым рекомендуется диагностические исследования.

Статья содержит рекомендации как для семейных врачей, гинекологов и генетиков, так и для пациентов.

Introducere. Detectia prenatală a defectelor fetale congenitale rămâne una din cele mai importante probleme ale asistenței perinatale. În prezent, pentru identificarea anomaliilor cromozomiale fetale se utilizează o gamă variată de metode de screening și diagnostic prenatal.

Screeningul prenatal constă în selectarea femeilor gravide cu un risc crescut pentru apariția unor patologii ale fătului, și cărora li se vor recomanda anumite

investigații mai complexe sau analize de diagnostic. Testele de screening pentru identificarea sarcinilor cu anumite anomalii fetale de origine cromozomială și a altor patologii congenitale, cum ar fi trisomiile 13, 18 și 21 sau defectele de tub neural, sunt recomandate tuturor gravidelor. Investigația respectivă include în sine câteva examinări ecografice și analiza biochimică a sângelui [1, 2].

Utilitatea metodei: este neinvazivă, inofensivă

pentru mamă și făt, nu necesită proceduri sofisticate și costisitoare, este accesibilă majorității femeilor și permite obținerea unor informații suplimentare privind starea de sănătate a fătului.

Evoluția screeningului prenatal

Screeningul prenatal a debutat odată cu descoperirea de către cercetătorii britanici, la începutul anului 1970, a faptului că defectele de tub neural (anencefalia, spina bifida și encefalocelul) sunt asociate cu creșterea concentrației de alfa-fetoproteină (AFP) în lichidul amniotic și serul matern. Ulterior, un nivel

crescut de AFP a fost observat și în alte defecte, ca cele ale tractului urinar și ale peretelui abdominal anterior. În 1984, un nivel redus al AFP seric matern a fost utilizat drept test de screening pentru sindromul Down. Creșterea sensibilității detecției trisomiilor s-a produs odată cu determinarea în paralel a estriolului matern și a gonadotropinei corionice umane (HCG).

Mai târziu, s-a constatat prezența dismorfiiilor ce pot fi depistate ecografic, motiv pentru care markerilor serici li s-au adăugat markeri ecografici. Ultrasonografia a devenit rapid o modalitate foarte utilă și cu răspândire extrem de largă în screeningul prenatal [3, 4].

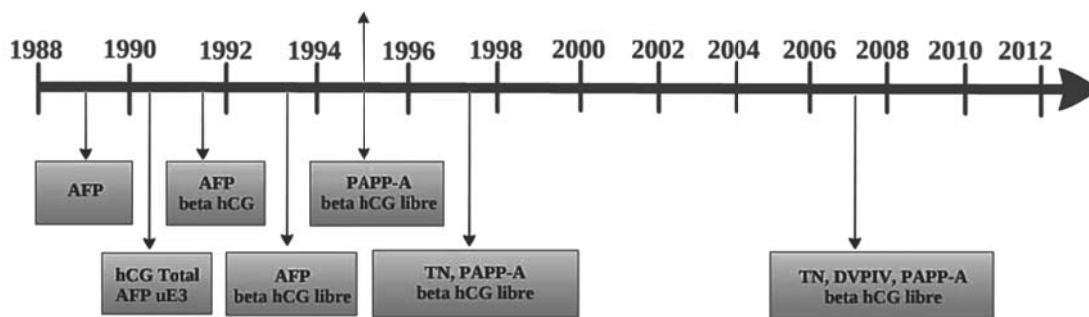


Fig. 1. Evoluția screeningului prenatal

Indicații pentru screeningul prenatal

Principalele situații în care se recomandă efectuarea testelor de screening prenatal pentru depistarea malformațiilor congenitale sunt:

- istoric familial de copii născuți cu anomalii cromozomiale;
- istoric familial de mutații genetice specifice;
- cosangvinitatea parentală;
- unul dintre părinți este purtător al unei patologii cromozomiale (translație, inversie);
- vârsta maternă avansată (> 35 ani);

- anamneza avortului spontan habitual (≥ 2 avorturi spontane);
- femeia gravidă a fost expusă la teratogeni (medicamente, infecții, radiație și factori de mediu) în primul trimestru de sarcină;
- femeia gravidă este expusă la infecții virale, ca rubeola sau citomegalovirusul;
- femeia gravidă e afectată de diabet zaharat tip 1, epilepsie sau distrofie miotonică;
- date anormale ale ecografiei fetale (sugestive pentru malformații congenitale);
- vârsta tatălui avansată (> 55 ani).

Tabelul 1.

Performanța diferitelor metode de screening pentru trisomia 21 (Kypros H. Nicolaides)

Metoda de screening	Rata de detecție (%)	Rata rezultatelor fals pozitive (%)
VM (vârsta mamei)	30	5
Primul trimestru		
VM + NT fetală	75–80	5
VM + free β-hCG și PAPP-A	60–70	5
VM + NT + free β-hCG și PAPP-A (testul combinat)	85–95	5
Testul combinat + oasele nazale + flux tricuspidian sau flux duct venos	93–96	2,5
Trimestrul al doilea		
VM + AFP, hCG, uE3 (triplul test)	60–65	5
VM + AFP, hCG, uE3, inhibina A (cvadruplul test)	65–70	5
VM + NT + PAPP-A (11-13 săptămâni) + cvadruplul test	90–94	5

Notă: VM – vârsta mamei; NT – transluțența nucală.

Screeningul după vârsta maternă

Riscul pentru mai multe aneuploidii crește cu avansarea în vârstă. Însă acest risc scade cu creșterea vârstei gestaționale, deoarece 30% din feți cu trisomie 21 (sindromul Down) și 80% din cei cu trisomia 18 (sindromul Edwards) și trisomia 13 (sindromul Patau) decedează *in utero*, între 12 săptămâni de gestație până la naștere. În cazul feților euploizi acest risc este de 1-2% și scade cu vârsta gestațională.

Riscul estimativ pentru trisomiile 21, 18 și 13 pentru femeile de vârstă de 20 ani la 12 săptămâni de gestație este de 1/1000, 1/2500 și 1/8000 respectiv, iar la naștere este de 1/1500, 1/18000 și 1/42000 respectiv. Riscul aneuploidiilor pentru femeile cu vârsta de 35 ani la 12 săptămâni de gestație este de 1/250, 1/600 și 1/1800, iar la naștere este de 1/350, 1/4000 și 1/10000. Incidența sindromului Turner nu prezintă asocieri cu vârsta maternă și are o prevalență de 1/1500 la 12 săptămâni și 1/4000 la 40 săptămâni [2, 6, 11, 12].

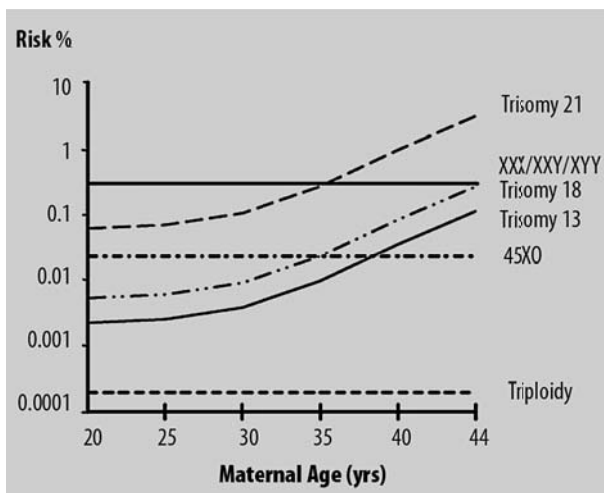


Fig. 2. Frecvența anomaliilor fetale cromozomiale, în funcție de vârsta mamei

Markeri de trimestrul I

Perioada optimă pentru **dublul test** sau **testul combinat**, în primul trimestru de sarcină, este între 11 - 13 săptămâni + 6 zile. Astfel, termenul sarcinii trebuie calculat cât mai exact posibil, deoarece perioada de efectuare a testelor este limitată.

SCREENINGUL DUPĂ MARKERII ECOGRAFICI

Transluența nucală.

Screeningul transluenței nucleale (NT) este un marker ecografic de diagnostic prenatal, care măsoară spațiul „transluent” al regiunii cefei fătului (regiune anatomică cuprinsă între tegument și coloana vertebrală cervicală). Acest marker este util în diagnosticul sindromului Down sau al altor anomalii congenitale, așa cum sunt cardiopatiile congenitale.

Incidența trisomiei în raport cu vârsta maternă

Vârsta maternă	Trisomia 21	Trisomia 18	Trisomia 13
15-19	1:1600	1:17000	1:33000
20-24	1:1400	1:14000	1:25000
25-29	1:1100	1:11000	1:20000
30-34	1:700	1:7100	1:14000
35-39	1:240	1:2400	1:4800
40-44	1:70	1:700	1:1600
45-49	1:20	1:650	1:1500

Pentru anomaliile cromozomilor sexuali (47,XXX, 47,XXY și 47,XYY) nu au fost demonstrații de creștere a incidenței cu creșterea vârstei materne. Așadar, rata de detecție a anomaliilor congenitale bazate pe vârsta maternă avansată (peste 35 ani) este de 30%, cu o rată de rezultate fals pozitive de 5%.

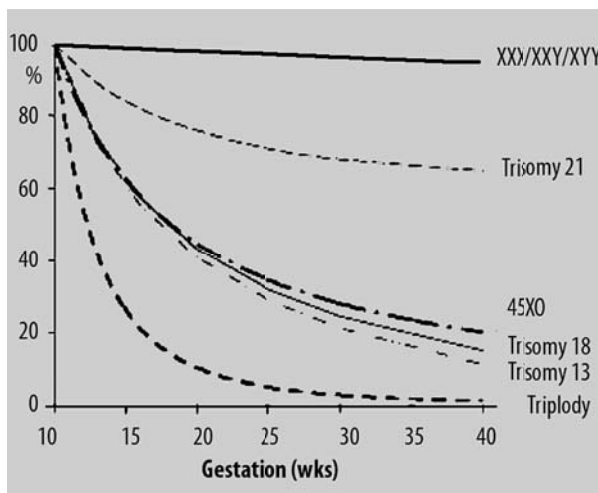


Fig. 3. Frecvența anomaliilor fetale cromozomiale, în funcție de vârsta gestațională. Liniile reprezintă riscul relativ comparativ cu riscul anomaliilor fetale cromozomiale la 10 săptămâni de sarcină

Pentru prima dată fenomenul sonografic al transluenței nucleale a fost descris de Benacerraf în 1980 la fetușii cu trisomia 21 în trimestrul II de sarcină. În 1989, Bronshtein et al. au descris asocierea creșterii transluenței nucleale din trimestrul I de sarcină cu aneuploidia fetală. Cele mai intensive studii în acest domeniu au fost începute de Nicolaides în anii 1990.

Până în prezent au fost efectuate un șir de cercetări îndreptate spre elucidarea patofiziologiei creșterii transluenței nucleale, studierea asocierii transluenței nucleale mărite cu anomaliile cromozomiale, rolul acestui marker în diagnosticul genetic prenatal. Transluența nucală poate crește în urma mai multor mecanisme: anomalii structurale cardiovasculare și/sau anomalii de activitate miocardică, anomalii de compoziție a țesutului conjunctiv, anomalii sau întârziere în formarea țesutului limfatic, creșterea presiunii intratoraxice.

cice, scăderea mișcărilor fetale, hipoproteinemie fetală, anemie fetală, infecție fetală. Aceste mecanisme pot acționa separat sau în grup. Spre exemplu, în cazul sindromului Down, anomalii ale țesutului conjunctiv și ale sistemului limfatic sunt determinate în pereche cu defectele cardiovasculare.

Majoritatea cercetătorilor recomandă scanarea translučenței nucale în perioada dintre 11 și 13+6 săptămâni de gestație, corespunzând lungimii craniocaudale (CRL) cuprinse între 45 și 84 mm. Valorile anormale sunt acelea care depășesc 2,5-3 mm. Creșterea grosimii translučenței nucale este în directă proporționalitate cu riscul de anomalie cromozomială. Dar, o parte din feții cu translučența nucală crescută pot fi absolut normali. Astfel, translučența nucală nu poate servi drept diagnostic definitiv, ci doar drept marker pentru posibile anomalii fetale. Translučența nucală se consideră a fi cel mai puternic marker unic pentru anomalii cromozomiale. Folosind doar măsurarea translučenței nucale, se poate atinge o rată de detecție a trisomiei 21 de 75%. Acuratețea de detecție a sindromului Down, prin evaluarea translučenței nucale împreună cu markerii serici materni free beta-hCG și PAPP-A, este de 85-90% [5, 7, 8, 11].

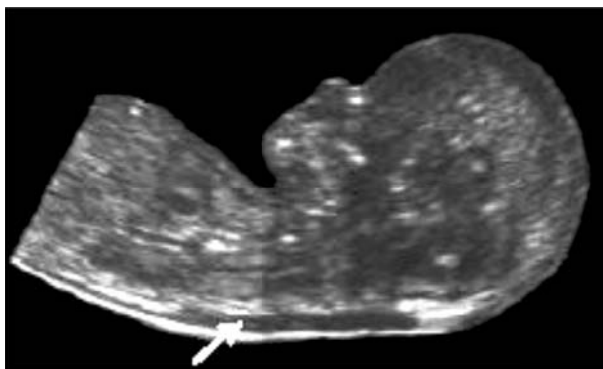


Fig. 4. Translučența nucală (NT)

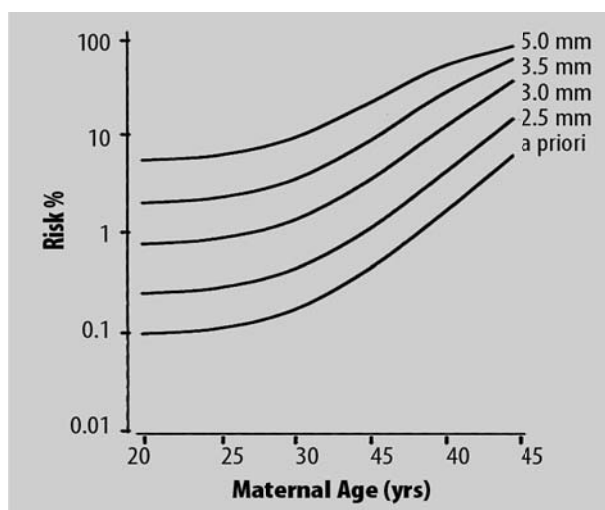


Fig. 5. Riscul trisomiei 21 la făt, la 12 săptămâni de sarcină, în funcție de vârsta pacientei și diverse mărimi ale translučenței nucale

Osul nazal.

Osul nazal fetal poate fi vizualizat în intervalul 11-13+6 săptămâni de sarcină. Lipsa sau dimensiunile mici ale osului nazal au fost descrise la 60-70% din feții cu sindrom Down, la 50% din feții cu trisomie 18 și la 30% din cazurile de trisomie 13.

Nu se cunoaște mecanismul exact din sindromul Down care ar duce la anomalii ale osului nazal. Totuși, studiile privind semnificația absenței osului nazal au fost făcute până în prezent doar în populații preselecate, cu risc crescut pentru malformații congenitale și rezultatele lor trebuie verificate în studii pe populația generală. În plus, examinarea osului nazal este dificilă din punct de vedere tehnic chiar și pentru specialiști cu experiență [7, 9, 11].

Velocimetria ductului venos.

Ductul venos este un vas de sânge ce funcționează numai în viața intrauterină, în interiorul ficatului, permițând trecerea sângelui oxigenat care vine de la placenta direct către inimă și, de aici, către creierul fătului. Peretele acestui vas este extrem de reactiv la diferiți stimuli, îngustând sau lărgind dimensiunile vasului și reglând cantitatea de sânge ce îl traversează, în funcție de necesitățile organismului fetal. Acest flux de sânge depinde de starea de oxigenare a fătului (deci de starea de bine a acestuia), de funcția inimii, de hemodinamica sângelui în ficat.

Alterarea profilului de curgere pe ductul venos poate fi unul dintre markerii cei mai specifici pentru sindromul Down. Absența sau inversarea fluxului pe ductul venos în timpul contracției atriale este considerată anormală și a fost sugerată utilizarea ei drept marker pentru aneuploidie. Această patologie a fost identificată la aproximativ 90% dintre feții cu sindrom Down și la numai 3% dintre feții euploizi. Astfel, în primul trimestru s-a constatat că aproximativ 80% dintre feții cu sindrom Down au un flux modificat prin ductul venos. Același tip de modificare mai poate fi întâlnit și în caz de malformații cardiace [7, 13].

Fluxul prin valva tricuspidă.

Aceasta este valva care permite trecerea sângelui din atriul drept în ventriculul drept al inimii. O valvă similară există și în partea stângă, aceasta purtând numele de valvă mitrală. La aproximativ 70% dintre feții cu sindrom Down se constată că această valvă nu se închide perfect, permițând trecerea unui flux rezidual, care poartă numele de regurgitare tricuspidiană. Această modificare poate fi asociată și cu malformații cardiace [5, 13].

MARKERI SEROLOGICI DE TRIMESTRUL I

Free beta-hCG.

Este o fracție liberă a hCG (gonadotropina corionică umană), care reprezintă o glicoproteină produsă de

embrion și sincițiotrofoblastul placentei. Subunitatea beta este compusă din 145 de aminoacizi. Pe lângă subunitatea beta, mai există și alfa, care este formată din 92 de aminoacizi. Spre deosebire de subunitatea alfa, care are o structură similară hormonilor luteinizant, foliculostimulant și tiroidostimulant, subunitatea beta este relativ specifică pentru hCG.

Determinarea subunității beta se face din sânge (începând cu a 11-a zi de la concepere) și urină (începând cu 12-14 zile de la concepere). În plan diagnostic, importanța gonadotropinei corionice este:

- marker al sarcinii: valori scăzute sugerează deficiența funcției placentare, iar valori crescute se pot determina în sarcina multiplă sau în neoplazie trofoblastică (mola hidatiformă, coriocarcinom);
- în pereche cu proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A), face parte din dublul test, utilizat în screeningul prenatal din primul trimestru pentru a detecta anomalii cromozomiale (sindromul Down, Edwards, Patau etc.);
- în combinație cu alfa-fetoproteina și estriolul neconjugal, face parte din triplul test, servind la screeningul prenatal din al doilea trimestru (15-20 săptămâni) pentru determinarea sindromului Down, Edwards, defectelor de tub neural ș.a.

În mod normal, nivelul seric matern de hCG crește până în săptămâna a 10-a de gestație, după care scade până la sfârșitul sarcinii. Dacă nivelul nu scade, acest lucru poate sugera prezența unei anomalii cromozomiale. În cazul screeningului prenatal din primul trimestru (10-13 săptămâni) și al doilea trimestru (15-20 săptămâni), deosebim următoarele titre:

- crescut: în trisomia 21 (sindromul Down);
- normal: în defecte de tub neural, sindrom Turner;
- scăzut: în trisomia 18 (sindrom Edwards) și trisomia 13 (sindrom Patau). [1, 6, 9].

Proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A).

PAPP-A este o glicoproteină derivată din trofoblastul placentei. Rolul acesteia este reglarea creșterii fetale și a invaziei trofoblastului în membrana deciduală. Se apreciază din săptămâna a 6-a de viață gestațională.

Pe parcursul sarcinii, nivelul seric crește odată cu vârsta gestațională și masa placentară, dublându-se la fiecare 6 zile. Platoul este atins la a 14-a săptămână. Valorile scăzute sunt asociate cu anomalii cromozomiale ale fătului (trisomie 21, 18, 13, sindrom Turner), retard de creștere intrauterină, preeclampsie, ruptură de placentă, naștere prematură [1, 6, 12].

Screeningul combinat de prim trimestru

În condițiile actuale cea mai efectivă metodă de screening al aneuploidiilor în trimestrul I de sarcină constă în combinarea următorilor markeri: vârsta maternă, transluțența nucală și markerii serici free β -hCG și PAPP-A.

Evaluarea combinată a vârstei materne și a transluțenței nucleare oferă o rată de detecție a aneuploidiilor de 75-80%. Vârsta maternă împreună cu testele serologice (free β -hCG și PAPP-A) permite detectarea a 60-70% din aneuploidii. Mai informativă este folosirea combinată a vârstei materne împreună cu transluțența nucală și testele serologice cu o rată de detecție a trisomiei 21 de 85-95%.

Testul combinat complex (vârsta maternă + transluțența nucală + testele serologice), suplimentat de evaluarea osului nazal și fluxului prin valva tricuspida, oferă o rată de detecție foarte înaltă – de 93-96% [6, 8, 11].

Cu cât este mai mare concentrația de free β -hCG și mai mică concentrația de PAPP-A, cu atât este mai mare riscul de trisomie 21 (fig. 6).

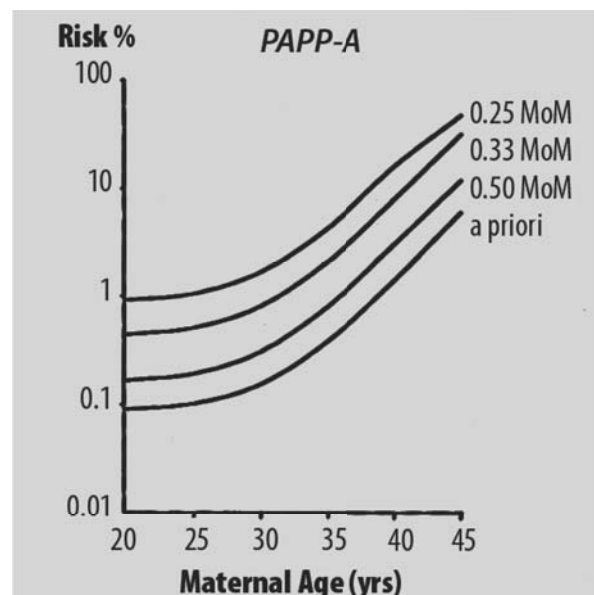
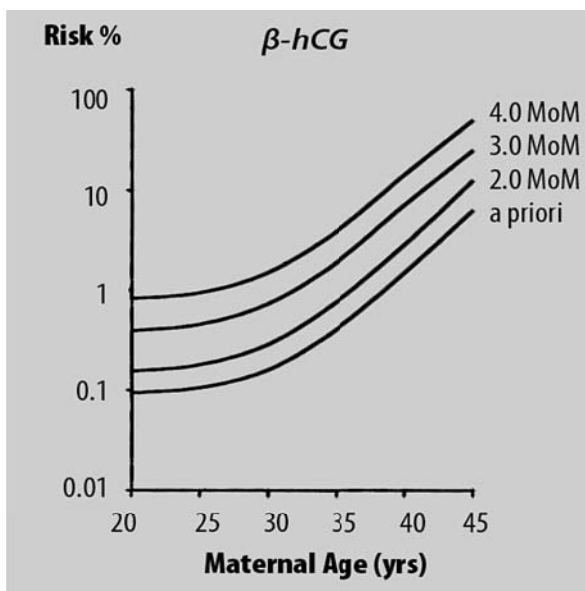


Fig. 6. Riscul de referință pentru trisomia 21 la 12 săptămâni de sarcină, în funcție de vârsta mamei și impactul asupra valorilor sale determinate de concentrația free β -hCG și PAPP-A din ser

Tabelul 3.

Interpretarea rezultatelor dublului test

Anomalii cromozomiale	Markeri		
	NT	free β -hCG	PAPP-A
Trisomia 21	↑	↑	↓
Trisomia 18	↑	↓	↓
Trisomia 13	↑	↓	↓

MARKERI DE TRIMESTRUL II

Ecografia de trimestrul II

În momentul realizării ecografiei morfologice, orice anomalie structurală fetală majoră (defect cardiac, omfalocel, hernie diafragmatică, atrezie esofagiană sau duodenală, meningomielocel) reprezintă o indicație promptă pentru consultul unui specialist genetician, întrucât aceste anomalii sunt asociate deseori trisomiilor. Diagnosticul invaziv prenatal ar trebui indicat în toate aceste situații. În plus față de aceste anomalii structurale majore, ecografia de trimestrul II poate detecta markeri minori pentru aneuploidie.

MARKERI SERICI DE TRIMESTRUL II

Alfa-fetoproteina (AFP).

Alfa-fetoproteina este principala proteină produsă de ficat în primele stadii ale dezvoltării fetale; ea este înlocuită, în mod gradat, cu albumina. În serul matern, concentrația alfa-fetoproteinei crește din a 10-a și până în a 32-a săptămână de gestație.

Cauzele posibile ale nivelului avansat de AFP pot fi următoarele:

- defectul tubului neural (anencefalie, spina bifida);
- supraestimarea vârstei gestaționale;
- sarcinile gemelare;
- moartea fetală intrauterină;
- defecte ale peretelui abdominal (omfalocel, gastroschizis);
- aneuploidia;
- patologia renală, ca nefroză congenitală, polichistoză, agenezie renală;
- higroma chistică;
- patologia hepatică maternă sau tumori ovariene;
- sindromul nefrotic congenital;
- atrezia intestinală;
- hemoragia placentară.

Dozarea alfa-fetoproteinei în serul gravidei, efectuată de obicei între săptămânile 15-19 de gestație, în cadrul triplului test, permite depistarea unor anomalii fetale.

Concentrații reduse ale alfa-fetoproteinei în serul matern se înregistrează în cazul fetușilor cu trisomie 21 sau monosomie X. Capacitatea discriminativă a testului în cazul feților cu sindrom Down este semnificativ crescută când se decelează nivele înalte ale gonadotropinei corionice umane (HCG) și scăderea estriolului neconjugat în serul matern [1, 5, 11].

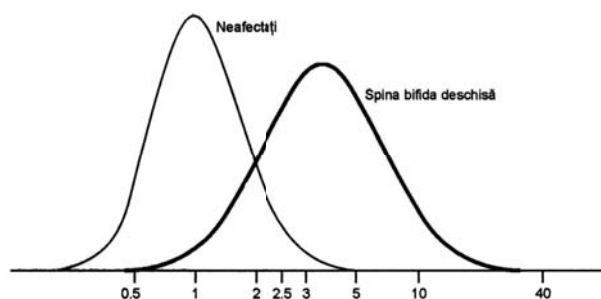


Fig. 7. Nivelurile alfa-fetoproteinei serice materne, la 16 săptămâni de gestație, la gravidele cu fetus normal și la gravidele cu fetus care are un defect de tub neural deschis, exprimate în MoM

Estriolul neconjugat (uE3). Este un hormon estrogen produs de sistemul fetoplacentar, rezultând dintr-un precursor (16-alfa-hidroxidehidroepiandrosteron) sintetizat în suprarenalele fătului și transformat în estriol de către ficatul fetal, dar și de placentă. Nivelul uE3 este scăzut în caz de anencefalie, sindromul Down, trisomie 18, sindromul Turner, sindromul Smith-Lemli-Opitz, moarte antenatală a fătului.

Gonadotropina corionică (HCG). Evaluarea gonadotropinei corionice poate servi drept marker informativ al malformațiilor congenitale fetale. Un nivel crescut de hCG reprezintă cel mai sensibil marker în detecția trisomiei 21. Un nivel redus de hCG este asociat cu trisomia 18.

Nivelul hCG este normal în defectele de tub neural. Evaluarea hCG este o parte componentă a triplului test de screening prenatal de trimestrul II.

Inhibina A. Inhibina A este o glicoproteină dimerică sintetizată de celulele granuloase ale ovarelor și țesutul placentar. Sunt descrise două subunități α și β . S-a demonstrat că inhibina A poate servi drept un marker adițional pentru screeningul sindromului Down. În cazul sindromului Down s-au găsit nivele suprafiziologice ale secreției inhibinei A, care corelează cu niveluri înalte ale gonadotropinei corionice [5, 12].

Triplul test

Triplul test pentru detecția anomaliilor congenitale se recomandă a fi efectuat între săptămânile 16 și 18 de gestație (perioada optimă), însă el poate fi realizat din săptămâna 14 până în săptămâna 22. Triplul test nu ar trebui să înlocuiască amniocenteza sau biopsia vilozităților coriale la pacientele cu risc crescut pentru trisomia 21. Metodele diagnostice care urmează unui rezultat pozitiv obținut la triplul test sunt indicate în funcție de nivelele serice analitice obținute.

Dacă nivelul de AFP este crescut, este indicată examinarea ecografică (dacă aceasta nu a fost deja realizată), pentru confirmarea vârstei gestaționale sau pen-

tru descoperirea eventualelor anomalii fetale. Această examinare, în funcție de rezultate, poate fi urmată de amniocenteză. Întrucât nivelul de AFP este crescut timp îndelungat în defectele tubului neural, repetarea măsurătorii AFP seric matern este uneori realizată înaintea amniocentezei. Dacă riscul pentru trisomii este crescut, amniocenteza cu analiza cromozomială reprezintă următorul pas de diagnostic prenatal. Triplul test asigură detecția a 60-70% din cazurile cu trisomie 21, cu o rată a rezultatelor fals pozitive de 5% [2, 4, 9, 11].

Tabelul 4.

Valoarea triplului test în screeningul prenatal

Anomalii	Markeri		
	AFP	HCG	Estriol uE3
Trisomia 21	↓	↑	↓
Trisomia 18	↓	↓	↓
Trisomia 13	-	↓	↓
Spina bifida	↑	N	N
Anencefalie	↑	N	↓
Naștere prematură	↑	.	.
Gestație multiplă	↑	↑	↑
Sarcina molară	↓	↑	↓
Moarte fetală	↓	↓	↓

Cvadruplul test

Cvadruplul test este screeningul prenatal din trimestrul II care presupune efectuarea analizei biochimice pentru determinarea a patru markeri: gonadotropina corionică, alfa-fetoproteina, estriolul neconjugat și inhibina A. Acesta are o valoare diagnostică importantă pentru screeningul sindromului Down și al trisomiei 18.

În mod normal, în trimestrul II de sarcină nivelul alfa-fetoproteinei și al estriolului sunt în creștere, iar nivelul gonadotropinei corionice și al inhibinei A se micșorează.

În cazul sindromului Down, nivelele de AFP și uE3 sunt scăzute, iar cele de HCG și inhibină A sunt mărite aproximativ de două ori [5, 12].

Screeningul integrat de trimestrele I și II

Pentru îmbunătățirea preciziei screeningului prenatal au fost propuse metodele: screeningul integrat serologic și screeningul integrat complet.

Screeningul integrat serologic constă în determinarea PAPP-A (în trimestrul I) și a AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II).

Screeningul integrat complet constă în determinarea translučenței nucale și PAPP-A (în trimestrul I) și a AFP, hCG, inhibinei A dimerice și estriolului liber (în trimestrul II) [5, 11, 12].

Soluții tehnice. Printre programele / *softurile* cele mai utilizate în screeningul prenatal, pentru calculul riscului genetic individual, sunt: PRISCA, Life Cycle, Astraia, Fast screen și SsdwLab.

Analizoarele cele mai utilizate în evaluarea indicilor biochimici pentru screeningul prenatal sunt: Immulite (Siemens), Kryptor (Brahms), Delfia (Wallac), Perkin Elmer, DRG și altele.

Calculul MoM (multiplu de mediană) pentru fiecare marker. Pentru a obține o standardizare atât pentru vârsta gestațională, cât și pentru diferențele sistematice între populații, laboratoare și metode de lucru, valorile obținute ale markerilor serici sunt exprimate în MoMs (multipli de mediană). MoM pentru un marker se obține prin împărțirea valorii măsurate la mediana corespunzătoare vârstei gestaționale la care s-a efectuat determinarea – mediana ce este specifică populației din care face parte persoana testată și metodei de lucru utilizată în laborator. În programele de screening prenatal are loc corectarea MoM în funcție de covariabilele materne.

Datorită faptului că markerii serici exprimați în MoM au o distribuție logaritmică normală, valoarea lor este considerată scăzută când este sub 0,5 MoM și crescută când este peste 2,5 MoM, între aceste cifre valoarea lor fiind considerată normală [5, 12].

Tabelul 5.

Mediane pentru dublul test

Nr. de săptămâni	free β -hCG ng/ml	PAPP-A mcg/ml
9	77.9	4.8
10	66.3	6.5
11	56.5	8.6
12	48.2	11.5
13	41.0	15.4
14	35.0	20.6

Tabelul 6.

Mediane pentru triplul test

Nr. de săptămâni	AFP UI/ml	HCG UI/ml	uE3 ng/ml
14	22.1	40.8	1.02
15	25.6	33.8	1.22
16	29.6	28.1	1.45
17	34.3	23.3	1.73
18	39.7	19.3	2.05
19	46.0	16.0	2.44
20	53.3	13.3	2.91
21	61.7	11.0	3.46

Interpretarea rezultatului screeningului prenatal.

Interpretarea rezultatului testului este exprimată printr-un nivel de risc.

Există un prag de risc (*cut-off*) de 1:250, ceea ce înseamnă că probabilitatea statistică de a avea un copil cu o anomalie cromozomială constituie un caz din 250. Compararea rezultatului obținut cu pragul de risc (limitele de risc) permite selectarea femeilor

cu risc crescut, care trebuie să efectueze investigații suplimentare, efectuarea unei puncții amniotice (amniocenteze) sau a unui alt test de diagnostic prenatal pentru stabilirea cariotipului fetal.

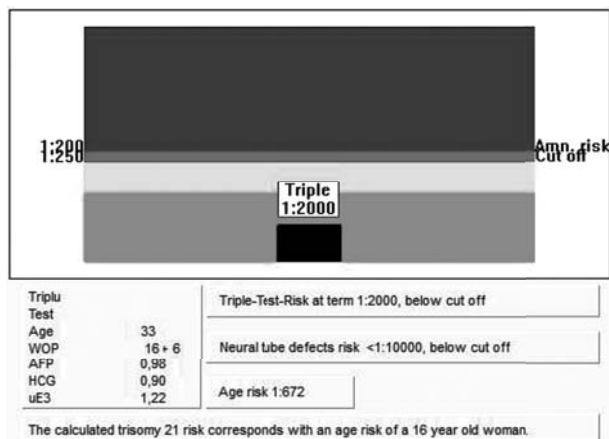


Fig. 8. Acest rezultat indică un risc scăzut de anomalii fetale la naștere

Pregătirea pacientei. Recoltarea sângelui se realizează *à jeun* (pe nemâncate) sau postprandial.

Anamneza colectată pentru screeningul prenatal include:

- ✓ Vârsta maternă. Riscul inițial („prior risk”) pentru o anomalie fetală se referă la prevalența la naștere a defectului respectiv, specifică unei anumite vârste materne;
- ✓ Sarcini anterioare afectate de aneuploidii fetale;
- ✓ Greutatea maternă. Femeile cu greutate mai mare au un volum sangvin crescut, care diluează concentrația markerilor serici;
- ✓ Diabetul zaharat insulino-dependent influen-

tează valorile markerilor serici;

- ✓ Fumatul sau expunerea constantă la fum de țigară;
- ✓ Originea etnică (rasa);
- ✓ Reproducerea asistată (FIV): va fi precizată data extracției și data embriotransferului;
- ✓ Tipul sarcinii actuale: monofetală sau gemelară. Screeningul bazat pe parametri serici poate fi dificil de interpretat în sarcinile gemelare deoarece nivelul biomarkerilor la un făt normal poate masca rezultatele anormale la un făt afectat;
- ✓ Data ultimei menstruații;
- ✓ Ciclul menstrual: regulat / neregulat și durata medie.

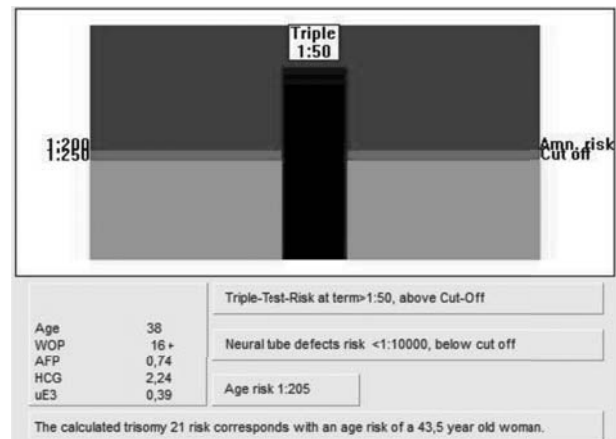


Fig. 9. Acest rezultat indică un risc crescut de anomalii fetale. Screeningul pentru trisomia 21 (sindrom Down) este mai mare decât valoarea prag, ceea ce reprezintă un risc crescut (1:50).

Tabelul 7.

Opțiunile de screening și diagnostic genetic antenatal

Test	Vârsta gestațională, săptămâni	Timp de răspuns	Invaziv sau neinvaziv	Rata de detecție, %	Rata rezultatelor fals pozitive, %
Trimestrul I					
Screening serologic de trimestrul I: free β -hCG și PAPP-A	10-13	1-2 zile	neinvaziv	60-70	5
Markeri ecografici în trimestrul I: transluența nucală + oasele nazale	11-13+6	1 zi	neinvaziv	75-80	5
Screening combinat de trimestrul I: free β -hCG, PAPP-A + transluența nucală + oasele nazale	11-13+6	1-2 zile	neinvaziv	85-90	3-5
Biopsia de vilozități coriale (CVS)	10-12	14-21 zile	invaziv	98	1-2
Trimestrul II					
Triplul test (hCG, AFP, estriolul neconjugat)	15-20	1-2 zile	neinvaziv	60-65	5

Cvadruplul test (hCG, inhibina A, AFP și uE3)	15-20	1-2 zile	neinvaziv	65-70	3-5
Ecografie de morfologie fetală	20-22	1 zi	neinvaziv	70-80	5-7
Amniocenteză + cariotipul fetal	15-21	14-21 zile	invaziv	>99	0,1
Cordocenteza. Proba percutanată de sânge ombilical	18-23	4-5 zile	invaziv	99	0,1
FISH	14-24	2-3 zile	invaziv	99	0,1
QF-PCR	14-24	1-2 zile	invaziv	99	0,1
NIFTY	10-24	14-21 zile	neinvaziv	99	0,1
Trimestrul I și II					
Screeningul seric integrat (dublul test + triplul test)	11-14 săptămâni și 15-20 săptămâni			85-88	3-5
Translucența nucală + screeningul seric integrat (dublul test + triplul test)	11-14 săptămâni și 15-20 săptămâni			93-96	3-5

Beneficiile screeningului prenatal.

Screeningul prenatal ajută la:

- Evaluarea evoluției sarcinii;
- Depistarea patologiei genetice în sarcină;
- Prevenirea nașterii copiilor cu malformații congenitale;
- Managementul eficient al sarcinii.

Concluzii.

Testele dublu, triplu și cvadruplu rămân relevante, deoarece sunt temelia pe care sunt înrădăcinate actualele teste de screening prenatal pentru sindromul Down. Dilemele etice pe care le creează sunt importante și nu trebuie să fie ignorate. Totuși acceptabilitatea pentru screeningul genetic prenatal este mult mai mare decât cea pentru diagnosticul genetic prenatal invaziv, deoarece nu există riscuri pentru gravidă și nici pentru făt.

Cele mai multe țări permit cetățenilor lor de a avea autonomie de reproducere, screeningul genetic prenatal fiind susținut prin programe naționale. Pentru a mări accesul la screeningul prenatal, amenințat de factori economici, ar fi necesar ca și la noi în țară să fie create condiții favorabile pentru gravide, astfel încât aceste teste să fie decontate din bugetul de stat, prin intermediul asigurării medicale.

Alternative neinvazive de diagnostic genetic prenatal au fost deja identificate și implementate, dar acestea încă nu au fost adoptate la o scară largă, din cauza costurilor ridicate. Prin urmare, dublul și triplul test (sau variante ale acestora) vor continua să fie utilizate ca screening prenatal de rutină și în viitorul apropiat.

Bibliografie

1. **Covic Mircea, Ștefănescu Dragoș, Sandovici Ionel.** *Genetică medicală.* Ediția a II-a, Ed. Polirom, 2011
2. **Nicolaides KH.** *Screening for chromosomal defects.* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 313–321.
3. **Driscoll DA, Morgan MA, Schulkin J.** *Screening for Down syndrome: changing practice of obstetricians.* *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200: 459.e1–e9.

4. **Roșca C.** *Posibilități și limite în diagnosticul patologiei malformative embrio-fetale.* *Rezumatul tezei de doctorat.* București, 2007.

5. **Neagoș Daniela, Bohîlțea Laurențiu, Crețu Roxanda.** *Anomalii cromozomiale umane: aspecte genetice în diagnosticul prenatal.* Editura ALL, 2013.

6. **Nicolaides KH.** *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks.* *Prenat Diagn*, 2011; 31(1):7–15.

7. **Nicolaides KH.** *Nuchal translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities.* *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 45–67.

8. **Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH.** *A screening programme for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal NT, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:231–237.

9. **Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan KO, Nicolaides KH.** *Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21.* *Am J Obstet Gynecol*, 2006; 195: 109–114.

10. **Reynolds T.** *The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance.* *Int J Womens Health.* 2010 Aug 9;2:83–88.

11. **Веропотвелян Н. П.** *Выбор оптимальной модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий. 1. Биохимические и ультразвуковые маркеры.* *Пренатальная диагностика*, 2011. Том 10, № 4.-С.282-291.

12. **Веропотвелян Н. П.** *Выбор оптимальной модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий. 2. Альтернативная политика.* *Пренатальная диагностика*, 2012. Том 11, № 1.-С.12-22.

13. **ISUOG Practice use of Doppler ultrasonography in obstetrics.** *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013; 41:233.

14. Hotărîrea Guvernului RM nr. 988. Chișinău, 6 decembrie 2013,

<http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=350701>.