



Sikiön kehityshäiriöiden seulonta alkuraskaudessa

hus  lab

Sikiön 21-trisomian seulonta äidin verinäytteestä ensimmäisen raskauden kolmanneksen aikana

(raskausviikot II.-12.)

(S -Tr1Seul no 4548)



Yleistä

Raskauksien seuranta ja sikiön seulontatutkimukset ovat osa korkealaatuista suomalaista äitiyshuoltoa. Alkuraskauden aikana tehtävä riskiraskausseulonta on Suomessa nykyisin käytetty, äideille täysin vapaaehtoinen sekä sikiölle turvallinen tapa arvioida sikiön kehityshäiriön riskiä (21-trisomia, Downin syndrooma). Sikiön 21-trisomian riskin arviointi ensimmäisellä raskauden kolmanneksella (1. trimesteri) eli II.-12. raskausviikolla yhdistää äidin verestä mitattavat merkkiaineet ja sikiön ultraäänitutkimuksen tuloksen. Uusi tutkimus parantaa seulonnan osuvuutta 21-trisomiassa verrattuna aikaisempaan 2. trimesterin seerumiseulaan.

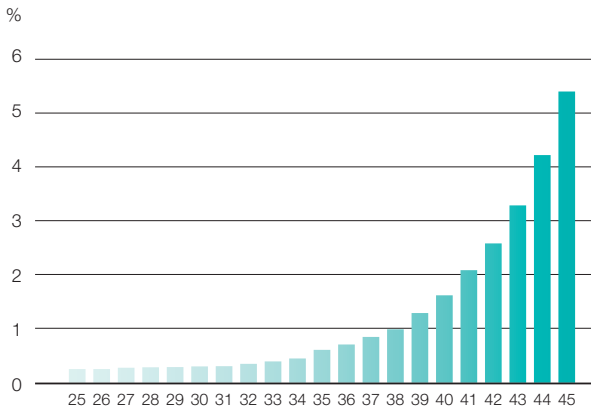
Kuinka yleinen 21-trisomia eli Downin syndrooma on lapsilla?

Vanhempien ominaisuudet periytyvät lapsille sukusolujen kromosomeissa olevien perintötekijöiden välityksellä. Häiriö muna- tai siittiösolun muodostumisessa voi aiheuttaa lapselle kromosomipoikkeavuuden ja kehityshäiriön. Suomessa tavallisin kromosomihäiriö on kolmas ylimääräinen kromosomi 21 eli ns. 21-trisomia. Trisomia-21 aiheuttaa lapselle Downin oireyhtymän, jonka oireet ovat kehitysvammainen, oireyhtymälle tunnusomaiset kasvonpiirteet (mongoloidismi), melko usein synnynnäinen sydänvika sekä terveitä lapsia suurempi riski sairastua leukemiaan.

Suomessa 21-trisomiaa sairastavia lapsia syntyy noin yksi lapsi 600:aa tervettä kohden. Sikiön kromosomipoikkeavuuksien riski lisääntyy äidin iän myötä. Monilla paikkakunnilla onkin tarjottu sikiön lapsiveden tai istukan kromosomitutkimuksia kaikille 37-vuotiaille ja sitä vanhemmille synnyttäjille. Kuitenkin tiedetään, että vain äidin ikään perustuva seulontatutkimus on osuvuudeltaan heikko. Sillä saadaan tunnistettua alle 30 % riskiraskauksista, sillä noin 70 % 21-trisomiaa sairastavista lapsista syntyy alle 37-vuotiaille äideille. Tämä on seuraus siitä, että raskauksien lukumäärä nuorempien äitien ikäryhmissä on huomattavasti suurempi kuin yli 37-vuotiaille. Alkuraskauden aikana tutkimuksissa todetaan enemmän 21-trisomioita, kuin mitä tautitapauksia syntyy, sillä normaalisti osa raskauksista keskeytyy eri syistä ennen synnytystä. Todennäköisyys löytää sikiön 21-trisomia 35-vuotiaalla äidillä 15. raskausviikolla on 1:250, mutta loppuraskaudessa 1:350, kun taas todennäköisyydet vastaavina raskauden ajankohtina 40-vuotiaalla äidillä ovat 1:60 ja 1:100. Vanhemmilla äideillä riski synnyttää 21-trisomiaa sairastava lapsi on siis huomattavasti suurempi.

Viime vuosina on pyritty löytämään menetelmiä, joissa myös nuorten äitien riskiraskaudet tunnistetaan ja jatkotutkimuksiin (kromosomitutkimukset ym.) valikoitaisiin kaikki korkean riskin raskaudet.

Äidin iän vaikutus kromosomipoikkeavuuden esiintyvyyteen elävänä syntyneillä lapsilla.



(Ernest B. Hook, M.D., Genetics Section, Bureau of Maternal and Child Health, New York State Department of Health.)

Äidin ikä

Miten äidin verinäytteestä voidaan arvioida lapsen 21-trisomian riskiä?

Normaalin raskauden aikana esiintyy raskaudelle tyypillisiä hormoneja ja valkuaisaineita, joita sikiö ja istukka erittävät äidin verenkiertoon. Jos sikiöllä on 21-trisomia niin se johtaa sikiön kehityksen ja etenkin istukan kypsymisen hidastumiseen. Tämä vaikuttaa äidin veressä esiintyvien merkkiaineiden pitoisuuksiin verrattuna normaaliin raskauteen. Äidin verestä tehtävillä seulontatesteillä pyritään löytämään juuri nämä raskaudet.

Lukuisissa tutkimuksissa on osoitettu, että 21-trisomia sairastavien sikiöiden äideillä on keskimääräistä matalampi veren raskauteen liittyvän istukkaproteiini A:n (PAPP-A) ja korkeampi koriongonadotropiiniin (HCG) ja sen vapaan beeta-alayksikön (HCG-β) pitoisuus raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Lisäksi on osoitettu, että sikiöllä alkuraskaudessa paksuuntunut niskapoimu yhdistyy 21-trisomiaan. Tämä niskapoimun paksuus (NT-mitta) voidaan arvioida melko tarkasti ultraäänitutkimuksessa. Jos yhdistetään nämä PAPP-A- ja HCG-β-määritysten tulokset, ultraäänitutkimuksella määritetty sikiön niskapoimun paksuus ja otetaan lisäksi huomioon äidin ikä ja paino sekä raskauden kesto, voidaan 5 % korkean riskin ryhmään löytää parhaimmillaan jopa yli 80 % kaikista 21-trisomiaraskauksista. Riskin laskeminen tapahtuu erityisesti tätä varten kehitetyn tietokoneohjelman avulla.

Milloin NT-mittaus tehdään ja verinäyte otetaan?

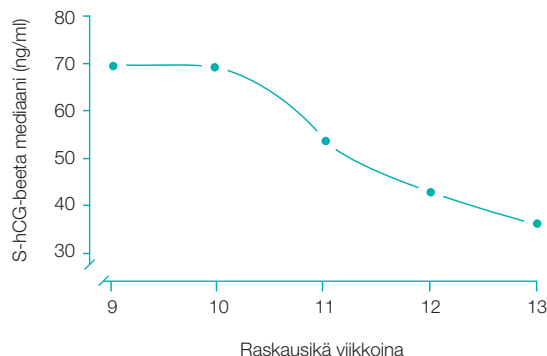
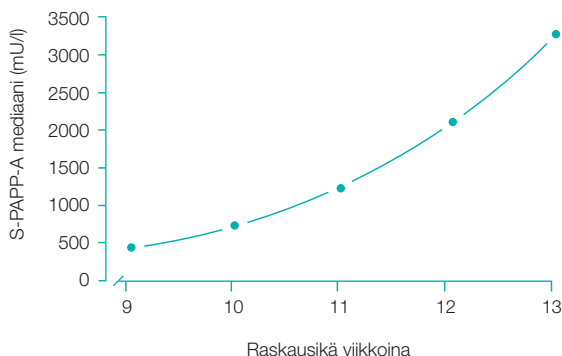
Niskapoimun paksuus (NT-mitta) mitataan ultraäänellä (UÄ) lähettävän yksikön lääkärin tai kättilön toimesta ja verinäyte otetaan laboratoriossa samanaikaisesti 10.-12. raskausviikolla. Sikiön niskapoimun arviointiin käy myös raskausviikkojen 10. (10+0) ja 13. (13+0) välillä tehdyt ultraäänimitaukset. Verinäytteen ottaminen voidaan tarvittaessa myös tehdä erikseen raskausviikkojen 8 (8+0) ja 12 (12+6) välillä. Yli 13. raskausviikolla otetussa näytteessä merkkiaineiden kyky erottaa korkean riskin raskaus häviää. Riskiluku voidaan laskea myös uudestaan, jos joku puuttuvista tiedoista (veren merkkiaineen pitoisuus tai sikiön NT-mitta) toimitetaan laboratorioon jälkikäteen, edellyttäen, että näyte on otettu ja UÄ-tutkimus on tehty yllämainittuina aikoina. Huom! On erittäin tärkeää, että raskauden kesto UÄ-tutkimuksen suoritusohjelmalla ja verinäytteen ottohetkellä on oikein. UÄ-tutkimus on raskauden arvioinnissa paras arviointikeino.

Mitä esitietoja tarvitaan lähetteeseen?

21-trisomian riskin laskemiseksi tarvitaan seuraavat tiedot. Ne kirjataan tarkasti verinäytteen mukana toimitettavaan lähetteeseen.

- verinäytteen (seerumi) ottoajankohta ja myös sikiön pää-vartalomitta (CRL mm tulos) näytteenottohetkellä raskauden keston määrittämiseksi, jos se on tiedossa.

Seerumin vapaan PAPP-A:n ja vapaan hCG-beetan pitoisuudet 1. raskauskolmanneksen aikana.



- niskaturvotuksen tulos (NT millimetreinä) ja CRL mm tulos niskaturvotuksen tekohetkellä
- tieto sikiöiden lukumäärästä
- äidin henkilötunnus (iän laskemiseksi)
- äidin paino näytteenottohetkellä
- viimeisten kuukautisten alkamispäivämäärä
- tutkimuksen vastausosoite on merkittävä selvästi läheteeseen, ellei se ole sama kuin tutkimuksen tilaaja.

Miten veren merkkiaineet määritetään?

Plasmaproteiini A:n (PAPP-A) ja vapaan koriongonadotropiini beeta-alayksikön (S-HCG-β) pitoisuudet määritetään seerumista aikaerotteisella immunofluorometrialla (TR-FIA). Riskiluku lasketaan tietokoneohjelmalla, jossa käytetään suomalaisten naisten normaaliraskauksista saatuja kyseisten merkkiaineiden vertailuarvoja.

Miten niskapoimu- ja veritutkimuksiin pääsee?

Tutkimuksiin osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja mahdollista kaikille äideille niiden sairaaloiden, terveysasemien, lääkärivastaanottojen ja neuvoloiden kautta, jotka tekevät niskapoimun mittaamista (NT) ja ovat sopineet näytteiden lähettämisestä HUSLABin Naistenklinikan laboratorioon. Tutkimukseen tullaan oman lääkärin, neuvolan tai terveyskeskuksen lähettämänä. Neuvolan terveyden-

hoitaja tai lääkäri antaa ohjeet ultraäänitutkimuksen suorittamisesta, kirjoittaa lähetteen verinäytteenottoon ja sopii missä laboratorioissa näyte otetaan. Lääkäri tai kättilö suorittaa raskauden keston ja niskapoimun arvioinnin UÄ-tutkimuksella. Kaikkia I. trimesterin riskiraskausseulontaan (S-TrISeul no 4548) liittyviä verinäytteitä otetaan äideistä terveysaseman, lääkärikeskuksen tai sairaaloiden laboratorioissa paikallisen käytännön mukaisesti.

Miten ja kenelle riskilaskennan tutkimustulos ilmoitetaan?

Tutkimuksen tuloksena ilmoitetaan seerumin PAPP-A- ja vapaan HCG-β yksikön pitoisuudet (mediaanin kerrannaiset, MoM), niskapoimun paksuus (mm) sekä niiden perusteella arvioitu sikiön 21-trisomian riskiluku. Riski ilmoitetaan riskisuhteena esim. 1:500, 1:1000 jne.

- Jos riski on sama tai suurempi kuin 1:250 (1:1-1:250) on riskiluku ”positiivinen” ja raskaus kuuluu korkean 21-trisomian riskin ryhmään. Tämä raja-arvo on sama kuin 35-vuotiaalla äidin riski pelkän iän mukaan arvioituna. Positiivinen tulos, eli korkean riskin tulos tulee 5 %:lle äideistä.
- Riskiluku on ”negatiivinen” silloin kun riski on alle 1:250 (1:251-1:10 000 tai pienempi). Lähes 95 % äideistä saa negatiivisen seulontatuloksen.



Niskapoimun paksuuden mittaus

Lähde: HUS, Hyvinkään aluesairaala (tri Pekka Taipale)

On huomattava, että I. trimesterin riskiraskausseulonnan tulos ”positiivinen” ei merkitse sitä, että syntyvällä lapsella olisi jokin poikkeavuus, vaan suurin osa tämän tuloksen saaneista sikiöistä on täysin terveitä. Positiivinen tulos tarkoittaa vain sitä, että raskaus kuuluu niiden raskauksien joukkoon (5 % kaikista), joissa poikkeavuuden riski on arvioitu lisääntyneeksi. Tähän kohonneen riskin ryhmään kuuluville äideille tarjotaan mahdollisuus jatkotutkimuksiin. Samoin huomioitava, että negatiivinen tulos ei merkitse, että sikiö olisi 100 %:n varmuudella terve.

HUSLABin Naistenklinikan laboratorio ilmoittaa kaikki ”positiiviset” so. I:I-I:250 riskiluvut puhelimitse lähettävään terveydenhuollon yksikköön (sairaala, terveysasema, neuvola ym.) erikseen sovitavan yhteyshenkilön osoitteeseen (esim. kätilölle, terveydenhoitajalle, lääkärille), joka puolestaan informoi tuloksesta suoraan äitiä. Kätilö tai terveydenhoitaja informoi äitiä myös positiivisen tuloksen aiheuttamista jatkotutkimuksista paikallisen käytännön mukaisesti. Negatiivisesta tuloksesta kirjataan tiedot ATK:lle tai lähetetään lähettävään terveydenhuollon yksikköön kirjallinen vastaus erikseen sovitavan käytännön mukaisesti, mikäli yksiköllä ei ole ATK-yhteyttä HUSLABin laboratorioon.

Mitä riskiraskaustutkimuksen tulos merkitsee?

Tutkimuksen tuloksen perusteella voidaan arvioida sikiön 21-trisomian todennäköistä riskiä paremmin kuin mihin aikaisemmin on ollut mahdollisuutta pelkän äidin iän tai niskapoimun tai toisen trimesterin (15.-22. raskausviikolla tehtävät S-AFP- ja S-hCG-määritykset) perusteella. Tällöin voidaan entistä paremmin harkita lapsivesipunktion tarpeellisuutta ja kromosomitutkimusta mahdollisen 21-trisomian poissulkemiseksi.

Paljastaako riskiraskaustutkimus aina kehityshäiriön ja kuinka luotettava tutkimus on?

Riskiraskaustutkimus **ei paljasta kaikkia raskauksia**, joissa sikiöllä on 21-trisomia tai muu vakava kehityshäiriö. Se paljastaa kuitenkin noin 80 % 21-trisomioista (Downin oireyhtymistä eli mongoloidismista). Tutkimuksessa on lisäksi mahdollisia muita tekijöitä, jotka saattavat aikaansaada virheellisiä tuloksia. Tämän takia tutkimuksen lähetteessä kysyttävät tiedot ovat tärkeitä.

Raskauden keston yliarviointi voi aiheuttaa sen että riskiluvusta tulee liian suuri (väärä positiivinen). Luotettavin menetelmä arvioida raskauden kesto on UÄ-tutkimus.

Äidin paino vaikuttaa veren merkkiaineiden pitoisuuteen ja riskilukuun. Kookkailla äideillä merkkiaineiden pitoisuudet ovat alhaisempia. Tämän vuoksi tietokone-ohjelma tekee paino-korjauksen automaattisesti ja tämä lisää riskiluvun luotettavuutta.

Myös äidin mahdollinen diabetes tai monisikiö-raskaus vaikuttavat veren merkkiaineisiin. Valitettavasti näissä tapauksissa ei tällä hetkellä voida riskilukua luotettavasti arvioida ja se ilmoitetaan tulosten yhteydessä.

Korvaako äidin verestä tehtävä I. trimesterin riskiraskaustutkimus lapsivesi- tai istukanäytetutkimuksen tai muut sikiön kehityshäiriöiden seulonnat?

Riskiraskaustutkimuksen avulla ei voi tehdä 2I-trisomian diagnoosia. Se antaa vain arvion riskistä. Äidin veren merkkiaineiden ja sikiön niskapoinun perusteella tehtävä seulonta jättää ”negatiivisiksi” noin 15-20 % raskauksista, joissa sikiöllä on 2I-trisomia. Varmuudella 2I-trisomian kromosomipoikkeavuus voidaan osoittaa vain sikiön soluista tehtävällä kromosomitutkimuksella, johon näyte otetaan lapsivedestä tai istukasta punktoimalla. Riskiraskaus-seulonta auttaa kuitenkin aikaisempaa paremmin arvioimaan sitä, onko sikiön kromosomitutkimus tarpeellinen ja vähentää turhien, todennäköisesti normaaleille raskauksille tehtävien lapsivesipunktioiden ja kromosomitutkimusten määrää. Tämä on tärkeää, sillä lapsivesinäytteeseen liittyy aina pieni toimenpiteestä johtuva riski (0,5-1,0 %), eikä sikiöitä tule saattaa alttiiksi ylimääräisille vaaratilanteille.

Käytettäessä I. raskauskolmanneksen (trimesterin) seulontaa, ei saada tietoa kohonneesta veren alfa-fetoproteiinista (S-AFP), jonka kohoaminen voi viitata sikiöllä olevaan synnynnäiseen munuais-tautiin (nefroosiin) tai avoimeen selkäydinkohjuun (spina bifida). Näiden tautien riskiä tulee arvioida muilla menetelmillä (poikkeava S-AFP pitoisuus 15.-17. viikon riskiraskaustutkimuksessa tai yksittäisessä S-AFP-tutkimuksessa).

HUSLAB Naistenklinikan laboratorio

Kirjallisuus:

Wald N.J., Hackshaw A.K.

Combining Ultrasound and Biochemistry in First-trimester Screening for Down's Syndrome, Prenat. Diagn. 1997;17:9:821-829

Cuckle H.S., van Lith J.M.M.

Appropriate Biochemical Parameters in First-trimester Screening for Down Syndrome, Prenat. Diagn. 1999;19:505-512

Salonen R., Stenman U.-H.

Mikä on paras tapa seuloa Downin oireyhtymää?

Duodecim 2003; 119:2117-9

Niemimaa M.

First trimester screening for Down syndrome,

Kliin -Lab, 2004;3:57-61

Valinen Y., Rapakko K., Kokkonen H. ym. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland, Am J Obstet Gynecol 2007; 196:278.e1-278.e5.

