

Szemléletváltás a praenatalis genetikai ellátásban

Dr. Szabó János

Szegedi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézet

A praenatalis genetikai tanácsadás elindítója a megszületett és károsodott magzat volt. Ez a tény hívta fel a figyelmet a fokozott kockázatú terhességekre. A fokozott kockázatú, már beteg gyermeket szült asszonyokat genetikai tanácsadásra küldték. Az orvos genetikus a rendelkezésére álló adatok alapján az ismétlődési kockázatot tapasztalati úton határozta meg. A genetikai ellátás célja az újabb beteg gyermek születésének elkerülése volt, amelyet korbábban méhen belüli diagnosztika nélkül, újabban ennek igénybevételével, az érintett terhesség megszakítása révén értek el. A genetikai tanácsadásra küldés javallatai között kiemelt helyen szerepelt az anyai életkor, az örökletes familiáris betegség, az előzetesen kromoszóma aberrációval született gyermek. Ide tartoznak még a monogénes (AD, XD, AR, XR) és polygénes betegségek, valamint az egyéb pl.: teratogén noxák, vagy pl. a nem-választás igénye miatti genetikai tanácsadás.

A genetikai tanácsadás gyakorlata az volt, hogy a kockázatbecslést a tapasztalati tényezők alapján végzett kalkulációval végezték el és ennek alapján határozták meg a további beavatkozások szükségességét. Rendelkezésre álló invazív eljárások az amniocentézis, chorionboholy biopszia, chordocentézis volt. Ezek az ún. invazív eljárások bizonyos kockázattal, beavatkozási rizikóval járnak, amelyet általában 1–2%-osnak vehetünk, ennél fogva ezek alkalmazására csak kellő indok esetén kerülhet sor. Amennyiben a felmerülő betegség kockázata nem érte el a beavatkozás kockázatát, annak elvégzésére a genetikus nem állíthatott javallatot. Az invazív beavatkozások eredménye kórosat mutatott újabb genetikai tanácsadás keretében került ismertetése a családdal, akik kellő információ birtokában döntöttek a terhesség továbbviseléséről, vagy annak befejezéséről.

Születéskor várható fejlődési rendellenesség aránya 4%, a felnőttkorra a genetikai betegségek újabb 4%-kal gyarapodnak, és ezek a rendellenességek a populációban nagyjából egyenletesen oszlanak el, ezért a genetikai tanácsadás fent vázolt, célzott formája populációs szinten csak nagyon minimális hatással van a genetikai betegségek csökkentésében. Például: ha az anyai életkor alapján történő szűrést vesszük alapul, akkor megállapíthatjuk, hogy a 35 éven felüliek az össz-terhes populáció 7%-át teszik ki, és a Down szindrómások mintegy 30%-áért felelősek. Ha figyelembe vesszük, hogy a 7%-nak mintegy csak fele veszi igénybe a praenatalis szűrést, akkor a Down szindrómásoknak csak mintegy 12–15%-át vagyunk képesek méhen belül kiszűrni.

Mind ezek a hiányosságok felvetették a változtatás szükségességét, mégpedig a teljes populáció szűrésének megvalósításával, illetve a genetikai betegségek nemcsak szekunder, hanem primer megelőzésével is. Ehhez ideálishoz közeli szűrőmódszerre volt szük-

ség, amely jól válogatja a rendellenességre gyanús terhességeket az egészségesnek látszó közül. Fontos tényező volt a hatékonyságon kívül a gazdaságossági szempontok mérlegelése is. Etikai és jogi szempontok szintén aláhúzzák az új típusú genetikai tanácsadás megvalósítását (pl. 35 év felettiak diszkriminációja a rendes reprodukcióból).

A változtatás lehetőségét az új tudományos eredmények bevezetése tette lehetővé. Nevezetesen az anyai vérsavó AFP, ösztriol, HCG meghatározása a Down szindróma szűrésére 1985-től, illetve a 11 hetes ultrahangszűrés bevezetése a fokozott tarkótáji folyadékgyülem (nuchalis translucencia) alapján 1989-től (Szeged). Ez utóbbi módszer egyúttal lehetővé tette nemcsak a kromoszóma aberrációk szűrését, hanem a magzat egyéb rendellenességeinek korai kimutatását is. Ezek az idegcső záródási hibák, hasfalzáródási rendellenességek, szívfejlődési anomáliák, urogenitális-, gastrointestinális malformációk, sőt bizonyos monogénes betegségek (pl. achondroplasia) korai előrejelzését is. Ezáltal a magzati diagnosztikában egy holisztikus megközelítés vált lehetővé, amelynek igénye korábban is megvolt, csak a technikai fejlettség még ezt nem tette lehetővé.

A genetikai tanácsadásnak célja nem lehet pusztán a betegség ismétlődésének az elkerülése, hanem a primer előfordulás megelőzése is. A korábbi genetikai diagnosztika erre nagyon kevés esélyt adott, de az új 11. hetes ultrahangszűrésen alapuló szűrés ezt is lehetővé teszi. Ma már több mint 40 genetikai szindróma szűréséről számoltak be a világ különböző pontjairól.

A nuchalis translucencia szűrés során pozitív, de normális karyotípusú embrióknál eddig előfordult genetikai szindrómák és strukturális anomáliák listája

Achondrogenesis	Nance-Sweeney szindróma
Achondroplasia	Noonan szindróma
Alfa-thalassemia	Osteogenesis imperfecta
Beckwith-Wiedemann szindróma	Perlman szindróma
Blomstrand osteochondrodysplasia	Roberts szindróma
Campomelicus dysplasia	Rövid borda-polydactylyia szindróma
Diatomamelia	I. típus
Di George szindróma	Rövid borda-polydactylyia szindróma
EEC szindróma	IV. típus
Fetális akinézia deformációs szekvencia	Smith-Lemli-Opitz szindróma
Fryns' szindróma	Spinális muscularis dystrophia
Gml gangliosidosis	Spondylocostalis szindróma
Hydrolethalus szindróma	Thanatophor dysplasia
Jarcho-Levine szindróma	Trigonocephalus „C” szindróma
Jeune szindróma	VACTER asszociáció
Joubert szindróma	Zellweger szindróma
Meckel-Gruber szindróma	

A tarkótáji folyadékgyülem (nuchalis translucencia, NT) vastagságtól függően nő vagy csökken a kromoszóma aneuploidia kockázata, ez jelentősen befolyásolja az életkor alapján fokozatosan emelkedő kockázatot, nevezetesen növelheti illetve csökkentheti. A terhességi kor is döntő befolyással van a kockázat megállapítására, mivel a 11. héten sokkal nagyobb az esély a Down szindrómára, mint a születéskor. Az az asszony, akinek már született triszómiás gyermeke, 3-szor nagyobb eséllyel bír újabb aneuploid magzat fogamzására. A fentiek alapján definiálhatjuk, hogy a kromoszóma aneuploidiák kockázatát az életkor, a terhességi kor, az előző triszómia, illetőleg az NT vastagsága döntő módon befolyásolja és a kockázatot ma már nem pusztán az életkor, hanem a fenti paraméterek együttes alkalmazásával határozzuk meg. A kockázat meghatározása után kell megállapítani a beavatkozási szintet (cutoff), amelynél invazív diagnosztikát (CVS, AC) javasolunk. Ezt nemzetközileg egyezményesen 1:300-as kockázatban állapítottuk meg. Ez az a határvonal, amelynél a szűrés eléggé hatékony.

A kockázat kiszámításának ötödik paramétere lenne az I. trimeszterben meghatározott β -HCG és PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) értéke. Ez öt paraméter alapján és 1:300-as beavatkozási szintnél a kromoszóma rendellenességek 90-95%-a kiszűrhető a 11 hetes terhességi korban. A módszernek nem vetélytársa a II. trimeszterbeli (16-20. hét) közötti kvartett szűrés, amely a szérum AFP, β -HCG, ösztriol, és inhibin meghatározásán alapul és ideális esetben is mintegy 70%-os hatékonyságú és 5-10 héttel később alkalmazható eljárás.

Az új évezreddel a molekuláris genetika új korszakába léptünk, amely a genetikus orvostól egyénre szabott, hatékony genetikai tanácsot vár, amellyel betegségek primer és szekunder prevenciója egyaránt megvalósítható. Sajnos, a genetikai technológia drágasága miatt nem lesz elérhető mindenki számára. Ezzel szemben a fentiekben vázolt genetikai ellátás a társadalombiztosítással ugyan alulfinanszírozva, de gyakorlatilag ingyen vehető igénybe minden érdeklődő által. Ahhoz, hogy ez megvalósuljon a minden terhesre kiterjedő szűrés koncepcióját kell elsajátítanunk, illetve a módszer tökéletesítését, az alkalmazási feltételek javítását a már megkezdett elméleti és gyakorlati képzések által.

Irodalom:

1. Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects Parthenon Publishing Group, London, New York, 1996
2. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. 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.
3. Souka AP, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities at the 10-14 week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 429-42.
4. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndroms in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 391-400.
5. Szabó J, Gellén J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginasonography in first trimester. Lancet 1990; 336: 8723, 1133.

6. Szabó J, Gellén J, Szemere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over and less than 35 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 161-163.
 7. Szabó J, Gellén J, Szemere G. Az exencephalia/anencephalia ultrahang diagnózisa az első trimeszterben. *Orv Hetil* 1995; 136: 1783-1785.
 8. Szabó J, Gellén J, Szemere G, Faragó M. A hyperechogén szikhólyag jelentősége a kromoszóma aneuploidiák első trimeszterbeli ultrahang szűrésében. *Orv Hetil* 1996; 137: 2313-5.
 9. Szabó J, Gellén J, Szemere G. A tarkó-oedema a 21 triszómia ultrahang jele a terhesség első trimeszterében. *Orv Hetil* 1992; 49: 3167-3168.
 10. Szabó J, Gellén J, Szemere G. First trimester aneuploid fetuses. Screening by vaginosonography. *Prenat Diagn* 1992; 12: S153.
 11. Szabó J: A prenatális genetikai diagnosztika lehetőségei *Magyar Nőorvosok Lapja*, 63:1; 3-13; 2000.
- Szabó J: Az aneuploidia nem invazív szűrése: Kinél, mikor és hogyan végezzük? *Kommentár, Nőgyógyászati és Továbbképző Szemle* 2: 328-343; 2000.