

Screening op Down-syndroom en neuralebuisdefecten

Guy De Groote, Laboratorium CRI, Gent-Zwijnaarde.
Update: Sept. 2006

gdg@cri.be
www.cri.be

Enkele parameters in het bloed van de zwangere tonen een significant verschillend resultaat bij vrouwen die een kind met mongolisme dragen. Daarnaast is er de gekende stijging van alfafoetoproteïne in het serum van moeders, die een kind met een neuralebuisdefect dragen. De combinatie van de betrokken testresultaten, nauwkeurige klinische gegevens (waaronder de berekende zwangerschapsduur), en het leeftijdsgebonden risico op Down-syndroom (mongolisme, trisomie 21), laat toe voor de betrokken zwangerschap te berekenen wat het risico is op een kind met mongolisme.

De serumscreening stelt op zichzelf geen diagnose. Zij beoogt met een maximale gevoeligheid die zwangerschappen te identificeren, die voor verder onderzoek in aanmerking komen. De definitieve diagnose wordt dan gesteld door het aantonen van de trisomie op materiaal verkregen via amniocentese (vruchtwaterpunctie, vanaf 14 weken LM) of eventueel via chorionbiopsie (vlokkentest, *chorion villus sampling*).

LEEFTIJDRISSICO OP EEN KIND MET DOWN-SYNDROOM

Het risico op mongolisme (Down-syndroom, trisomie 21) bij het kind neemt toe met de leeftijd van de zwangere vrouw (zie tabel 1). Gezien het hoge risico wordt traditioneel vooral bij relatief oudere zwangeren overgegaan tot prenatale diagnostiek. Dit gebeurt via een amniocentese of aanverwante techniek, die op zichzelf ook enig risico inhoudt. Als men het leeftijdsgebonden risico op mongolisme en het risico op complicaties tengevolge van de diagnostische ingreep tegen mekaar afweegt, aanvaardt men een veralgemeende screening via amniocentese vanaf de leeftijd van 35 à 37 jaar (risico ongeveer 1 op 250).

Hierbij stellen zich echter enkele problemen:

- vaak gaat het om een kostbare zwangerschap van de “laatste kans”, waarbij het risico van de diagnostische ingreep eigenlijk te hoog is,

- in absolute cijfers zijn er veel meer zwangerschappen bij jongere vrouwen dan bij vrouwen boven de 37 jaar. Dit verklaart dat er uiteindelijk, ondanks het lager relatief risico, toch meer kinderen met mongolisme geboren worden bij jongere moeders.

Een systematische amniocentese bij zwangeren vanaf 37 jaar zou inderdaad **slechts toelaten een 20 %** van de gevallen van mongolisme prenataal te detecteren. Er zijn nu eenmaal veel meer jongere zwangeren, die door het leeftijdscriterium alleen ontsnappen aan de prenatale diagnostiek. **Dit verklaart het belang tot algemene serumscreening, onafhankelijk van de leeftijd van de zwangere.**

Tabel 1 - Risico op de geboorte van een kind met mongolisme, in functie van de leeftijd van de zwangere

Leeftijd van de zwangere	Risico op mongolisme
20 jaar	1 op 1528
25 jaar	1 op 1351
30 jaar	1 op 909
35 jaar	1 op 384
40 jaar	1 op 112
45 jaar	1 op 28

SERUMSCREENING OP DOWN-SYNDROOM EN NEURALEBUISDEFECTEN

De basis van de serumscreening op Down-syndroom en neuralebuisdefecten ligt in het feit dat sommige laboratoriumtesten in deze gevallen resultaten tonen die verschillend zijn van die in een normale zwangerschap.

De gekozen parameters zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur. In het eerste trimester maakt men momenteel vooral gebruik van PAPP-A (*placental associated plasma protein A*) en van het vrije bèta-HCG (dit is de afzonderlijke bèta-HCG-fractie, welke in serum vrij van de totale HCG-molecule voorkomt). In de tweedetrimesterscreening of *triple test* steunt men vooral op de doseringen van alfafoetoproteïne, van totaal of bèta-HCG en van vrij oestriol.

De berekening uitgaande van **de resultaten van de vermelde parameters**, gecombineerd met **nauwkeurige klinische gegevens** en het **leeftijdsgebonden risico**, laat toe bij alle zwangeren, onafhankelijk van de leeftijd, een eventueel verhoogd risico op een mongoloïde zwangerschap te identificeren. Indien deze screening consequent bij alle zwangeren wordt toegepast, moet dit toelaten de meerderheid van de gevallen van mongolisme prenataal te detecteren: bij een **tweedetrimesterscreening** bedraagt de gevoeligheid een **60 %**, voor de **eerstetrimesterscreening** loopt dit dank zij de combinatie van **serumparameters en echografie zelfs op tot boven de 80 %!** Wordt deze positieve screening consequent aangevuld met een echte diagnosestelling via amniocentese of vlokkentest, dan zou het totaal aantal dergelijke puncties niet mogen toenemen (vergeleken met een even consequente toepassing van het leeftijds criterium).

Het is niet onbelangrijk te vermelden dat de serumscreening blijkbaar nog efficiënter is bij de oudste zwangeren, zodat verschillende auteurs aanraden om bij oudere zwangeren enkel op het risico uit het screeningprogramma voort te gaan, en niet meer te punteren op basis van het leeftijdsrisico alleen.

De serumscreening vereist de dosering van een aantal parameters in bloed. Daar deze parameters sterk afhankelijk zijn van de zwangerschapsduur wordt elk bekomen resultaat ook uitgedrukt als een **MOM-waarde**, waarbij MOM staat voor het veelvoud van de mediaan (*multiple of the median*). Deze MOM-waarde geeft dus het verschil aan ten opzichte van de mediaan van een normale populatie met dezelfde zwangerschapsduur. Deze uitdrukking laat toe eventuele interpretatieproblemen tengevolge van de in functie van de zwangerschapsduur veranderende referentiewaarden te vermijden.

De gemiddelde MOM-waarde van een normale zwangerschap is dus per definitie steeds gelijk aan 1. Voor zwangerschappen met Down-syndroom worden de gemiddelde MOM-waarden voor de actueel meest gebruikte parameters weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 - Actueel belangrijkste merkers voor Down-syndroomscreening, met vermelding van de mediaanwaarden voor zwangerschappen met Down-syndroom.

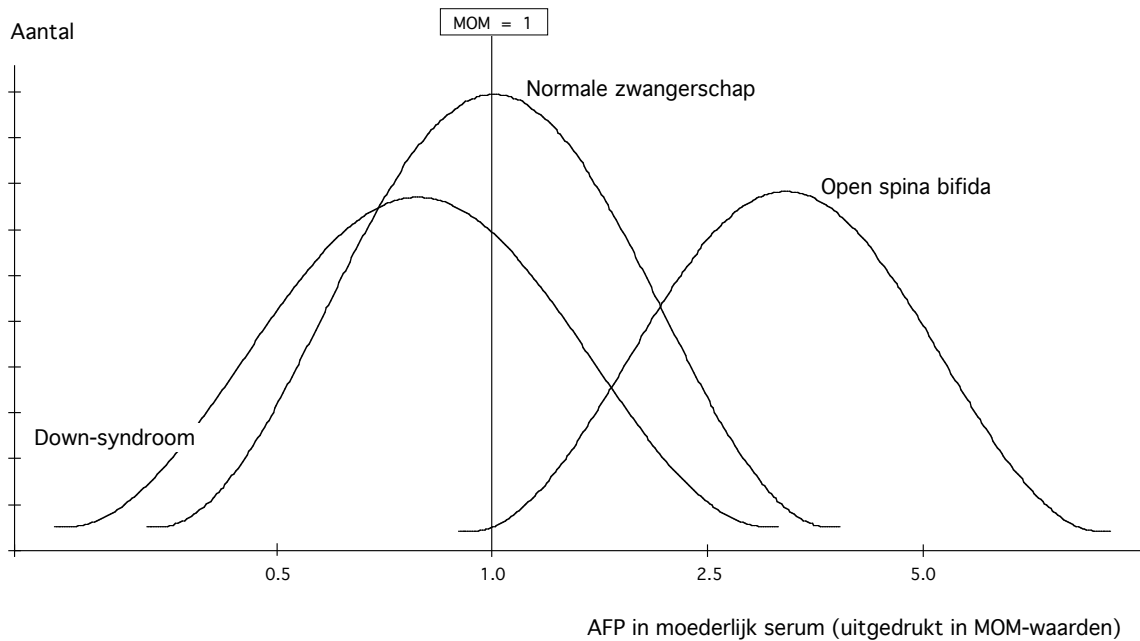
Eerste trimester		Tweede trimester	
Merker	MOM (1)	Merker	MOM (1)
PAPP-A	0.43	AFP	0.74
B-HCG	1.79	HCG	2.04
		Oestriol	0.73
8 - 14 weken LM		15 - 20 weken LM	

(1) Deze kolom geeft de mediaanwaarden van de resultaten in zwangerschappen met Down-syndroom. Vergelijk met de mediaan van een normale zwangerschap, die per definitie gelijk is aan 1.

In het eerste trimester bedraagt het gemiddelde gehalte van PAPP-A bij een Down-syndroomzwangerschap dus ongeveer de helft van dat van een normale zwangerschap, dat van het vrije bèta-HCG het dubbele.

In het tweede trimester ligt het gehalte van zowel AFP als van oestriol gemiddeld 20 % lager bij een Down-syndroomzwangerschap en is dat van HCG het dubbele van dat in een normale zwangerschap.

Bij neuralebuisdefecten is, in het tweede trimester van de zwangerschap, het AFP-gehalte verhoogd: een MOM-waarde van 2 of meer voor AFP suggereert inderdaad de mogelijkheid op dergelijk neuralebuisdefect of anencefalie.



Rekening houdend met de normale spreiding van deze hormonale waarden, zijn de verschillen tussen Down-syndroomzwangerschappen en normale zwangerschappen dus niet zeer groot. Vandaar de noodzaak van een geoptimaliseerde computerberekening, tevens op basis van preciese klinische informatie en exacte gegevens over de zwangerschapsduur. Algemeen is het zo dat de verschillende resultaten bij een Down-syndroomzwangerschap overeenkomen met een beeld van een normale jongere zwangerschap; dit beklemtoont het belang van de juiste datering van de zwangerschap !

BELANGRIJKE PUNTEN

Voor een juiste risicoberekening zijn, naast de laboratoriumdoseringen, nog enkele andere punten van zeer kritisch belang:

- de bloedafname voor de risicoberekening moet noodzakelijkerwijze gebeuren in de gepaste periode (**uiterlijk 8 tot 20 weken LM**), met een optimum tussen **9 en volle 13 weken LM** voor de eerstetrimesterscreening (dus 9 weken en 0 dagen tot 13 weken en 6 dagen volgens LM) en van **15 tot 17 weken LM** voor de tweedetrimesterscreening. De eerstetrimesterscreening heeft het voordeel het resultaat vroeger in de zwangerschap te kunnen bekomen,

zodat meer ruimte blijft voor eventuele verificaties en een betere planning van een eventuele diagnostische punctie mogelijk wordt.

- de juiste datum van de bloedafname dient medegedeeld te zijn.
- de zwangerschapsduur moet liefst geverifieerd zijn via **echografie**, teneinde de serumparameters te kunnen situeren in vergelijking met een onafhankelijke datering van de zwangerschapsduur. Aan het laboratorium wordt de **datum van de echografie en de op dat ogenblik met echografie vastgestelde datering van de zwangerschapsduur, uitgedrukt in weken én dagen LM**, medegedeeld. Opgelet: deel de zwangerschapsduur precies mee, zoals die op het ogenblik van de echografie zelf werd bepaald; dus geen verdere verrekening naar de datum van bloedafname of de verwachte bevallingsdatum en geen afrondingen naar weken of halve weken. De verrekening naar de datum van de staalafname zal door het computerprogramma in het laboratorium gebeuren.
- een volledig **ingevuld formulier** met klinische gegevens is vereist (zie voorbeeld achteraan). Dit bevat o.a. gegevens i.v.m. de zwangerschapsduur, het gewicht (bijvoorbeeld belangrijk voor de evaluatie van AFP), de eventuele resultaten van de meting van foetale nekpluiddikte en enkele andere gegevens die in de berekening gebruikt worden en dus de resultaten kunnen beïnvloeden.

Het is belangrijk vooraleer over te gaan tot dergelijke screening ook de toekomstige ouders niet te vergeten: **informeer** hen vooraf en bespreek de consequenties van screening en risicoberekening.

EERSTE- OF TWEEDETRIMESTERSCREENING ?

De eerstetrimesterscreening gebaseerd op de combinatie van serumparameters en foetale nekpluimeting geniet actueel de voorkeur: het resultaat is vroeger in de zwangerschap beschikbaar en de gevoeligheid voor de detectie van Down-syndroom ligt er, zoals door verschillende onafhankelijke studies werd aangetoond, steeds hoger dan in de klassieke *triple test* in het tweede trimester.

Essentieel is dat de bepaling van de serumparameters gecombineerd wordt met een echografische meting van de dikte van de nekplooi van de foet (*nuchal translucency*, NTL), die oedemateus vergroot is in een mongoloïde zwangerschap en daardoor als een bijkomend element in de risicoberekening kan gebruikt worden. De correcte beoordeling hiervan is echter niet zo eenvoudig en uiterst tijdrovend (gemiddeld een 15 min.) en moet gebeuren tussen de 11 en 13 weken (13 weken en 6 dagen) LM. Het resultaat wordt gegeven op 0.1 mm nauwkeurig.

Tijdens deze echografische beoordeling kan ook de aanwezigheid van het **os nasale** (neusbeen) worden onderzocht. Dit is niet zichtbaar bij drie vierde van de foeten met Down-syndroom, wat daarentegen slechts het geval is bij een klein procent van de normale zwangerschappen. Volgens de oorspronkelijke publicatie verhoogt de afwezigheid van een echografisch zichtbaar os nasale (tussen de 11 en 14 weken LM) de kans op mongolisme met een factor 140 en vermindert de aanwezigheid ervan de kans met een factor 3.

Soms wordt aangeraden na een eerstetrimesterscreening toch ook een tweedetrimesterscreening uit te voeren, vooral als het risico van de eerstetrimesterscreening, hoewel kleiner dan 1 op 250 toch nog groter is dan 1 op 2000. Dergelijke gecombineerde eerste- en tweedetrimesterscreening heeft natuurlijk weer het grote nadeel van de laattijdigheid van het resultaat.

MEERLINGEN

Meerlingenzwangerschappen geven een specifiek probleem voor de Down-syndroomscreening. De meeste van de in het kader van Down-syndroomscreening gezochte parameters geven inderdaad hogere waarden bij meerlingen, zodat de referentieverdeling van een enkelvoudige zwangerschap niet zomaar kan gebruikt worden. Daarom gebruikt men hier ofwel een afzonderlijke referentieverdeling voor normale meerlingenzwangerschappen ofwel een factor die het verschil aangeeft tussen meerlingen- en enkelvoudige zwangerschappen. Meestal zijn de resultaten in meerlingenzwangerschappen het dubbel (factor = 2), voor AFP bedraagt de factor 2.2, voor oestriol 1.68. Uiteraard is het zo dat het normale beeld van de ene tweeling het beeld van een aangetaste tweeling enigszins kan maskeren. Er is dus altijd meer reserve bij de interpretatie van deze screening bij meerlingen dan in een enkelvoudige

zwangerschap. Enkel de beeldvormingstechnieken (o.a. nekplooiemeting) geven een onafhankelijk resultaat voor elk van de beide tweelingen. Bij eventuele verdere diagnosestappen zoals karyotypering of een ingreep wordt men opnieuw geconfronteerd met dezelfde problemen.

INTERPRETATIE VAN DE DOWN-SYNDROOM- EN NTD-SCREENING

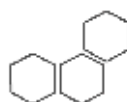
Het laboratoriumrapport van de screening vermeldt vooreerst de **resultaten van de serumscreening** (uit laboratoriumtesten en klinische gegevens) zelf, evenals het resultaat na incalculeren van de nekplooiemeting (NTL) en het oorspronkelijke leeftijdsrisico. Deze resultaten worden uitgedrukt als een **risico**, niet als een titer: een klein cijfer zoals 1/10 (of 1 op 10) betekent dus een hoog risico ! Voor eerste- en tweedetrimesterscreening gelden dezelfde criteria, waarbij onmiddellijk na verificatie van de gebruikte gegevens (o.a. de zwangerschapsduur), tot een diagnostische ingreep kan overgegaan worden als het risico minstens 1 op 250 bedraagt. Is het resultaat van de risicoberekening normaal, dan wijst dit op een uiterst klein (niet “geen”) risico.

Naast de specifieke resultaten van de onderzochte parameters toont het rapport tevens de **resultaten uitgedrukt als MOM-waarden** (meervoud van de mediaan), zodat men vlot de abnormale, meest decisieve resultaten kan beoordelen. Het is nuttig zich ook vragen te stellen over afwijkende MOM-waarden (< 0.7 of > 1.3) zonder verhoogd risico. Zie in dit verband de betekenis van afwijkingen van de verschillende parameters in het kader van hormonale zwangerschapsmonitoring.

Het risico op neuralebuisdefecten is uitsluitend gebaseerd op het resultaat voor alfafoetoproteïne. De hoogte van het AFP staat in verband met de ernst van het eventueel defect (zeer hoge waarden bij anencefalie). Bij een verhoogd risico is een grondig echografisch onderzoek van de foetale wervelzuil cruciaal. Hierbij dient ook naar andere foetale afwijkingen te worden gezocht. Denk eventueel ook aan de oorzaken van een verhoogd AFP zoals buiten de zwangerschap (voornamelijk leverlijden).

Tenslotte kan u op het rapport alle gegevens vinden die aan de basis liggen van de risicoberekening: geboortedatum, zwangerschapsduur, en zo verder. Dit laat aan de arts en aan de patiënte toe ook alle basisgegevens te verifiëren. Is er een discordantie tussen de zwangerschapsduur volgens de klinische gegevens (LM) en volgens echografie, dan wordt dit best geverifieerd met een nieuw echografisch onderzoek.

In de praktijk biedt een herhaling van de doseringen meestal weinig informatie. Verificatie van de klinische gegevens en invraagstelling van de zwangerschapsduur is meestal veel belangrijker.

**Screening voor Down-syndroom en Neuraaluisdefecten (NTD)
tijdens de zwangerschap.****Identificatie patiënte:**

Naam / Voornaam

Adres

Mutualiteitsgegevens.

Aanvragende arts:

Stempel en handtekening

Datum aanvraag:

Datum steekname:

Gevraagde bepalingen (gelieve aan te kruisen):**Eerste trimester**369 B-HCG PAPP-A Nisico Down**Tweede trimester**450 AFP Oestradiol B-HCG Nisico Down-NTDVoor de andere analyses:
zie gewoon aanvraagformulier.**Noodzakelijke inlichtingen** (volledig in te vullen):

1. Geboortedatum van de patiënte: | 19

2. Datum van de eerste dag van de laatste maandstonden | 20

Is deze datum met zekerheid gekend? Zeker Onzeker

3. Huidig gewicht van de patiënte: | kg

4. Echografie

Datum van uitvoering van de echografie | 20

Aantal foetussen |

Toenmalige zwangerschapsduur volgens echografie: | weken | dagen

Aangewende berekeningsmethode: Bipariëtale diameter(s); Resultaat: | CFI Andere: |

Foetale nekplooidikte: | mm . gemeten op: | 20 (12-14 weken LM!)

5. Heeft de patiënte een insulinedependente stoornis van het glucosemetabolisme? Ja Neen

6. Datum van de laatste inname van orale contraceptiva: | 20 |

Opgelet:- bloedafname voor eerstetrimesterscreening: **8 tot volle 13** weken LM.- bloedafname voor tweedetrimesterscreening: **14** (liefst 15) tot **20** weken LM.