Lífefnaskimun fyrir fósturgöllum - alfa-fetóprótín

Hulda Hjartardóttir

Ágrip

Í þessari grein verður fjallað um alfa-fetóprótín (AFP) og þátt þess í skimprófum fyrir miðtaugakerfisgöllum hjá fóstrum auk annarra fósturgalla. Rætt verður um rök þau sem hníga að því að þetta skimpróf verði notað á ákveðnum landsvæðum hérlendis og hugsanlega framkvæmd þess. Þetta próf mætti gera sem hluta af þríprófi til skimunar fyrir litningagöllum fósturs við 15-18 vikna meðgöngu eða nota eitt og sér sem skimpróf fyrir miðtaugakerfisgöllum.

Inngangur

Alfa-fetóprótín (AFP) er prótín skylt albúmíni sem er tjáð á fósturstigi og er aðalprótínið í sermi fósturs en er einnig framleitt í nokkrum gerðum af æxlum. Þetta prótín er fyrst framleitt í rauðusekk (yolk sac) fósturs en í lok fyrsta þriðjungs meðgöngu fer nær öll framleiðslan fram í lifur fóstursins (1). Prótínið skilst síðan út í þvagi fósturs og kemst þannig út í legvatnið. Þéttni alfa-fetóprótíns í sermi fósturs er um 150 sinnum hærri en í legvatni. Þéttni prótínsins bæði í sermi fósturs og í legvatni nær hámarki við 13 vikna meðgöngu en lækkar hratt eftir það. Þéttnin heldur hins vegar áfram að vaxa í blóði móður þar til við 30-32 vikna meðgöngu. Alfa-fetóprótín fer yfir í móðurblóðrás um fylgju og belgi og er þéttni í blóðrás móður aðeins um 1:100-1:200 af þéttni í legvatni (1). Það hefur verið þekkt nokkuð lengi að í ákveðnum tegundum fósturgalla lekur aukið magn af alfa-fetóprótíni út fyrir líkama fóstursins og berst þannig í auknum mæli yfir í móðurblóðrás (2). Þessir fósturgallar eru allir þeir gallar þar sem rof er á húð fósturs en einnig gallar þar sem aukinn prótínleki verður í nýrum fósturs (3). Í nokkrum öðrum fósturgöllum er skýringin á hækkuninni ekki þekkt. Best þekktir fósturgalla sem valda hækkun á alfa-fetóprótíni eru svokallaðir opnir gallar á hrygg (myelo-meningocele) og kviðvegg en vel er þekkt að fleiri sjaldgæfari gallar, svo sem ýmsir nýrnakvillar, þvagteppa, lokun á vélinda og görnum og spjaldrófubeinsvaxtarvilluæxli (sacrococcygeal teratoma) valda einnig hækkun á alfa-fetóprótíni í sermi móður (3).

Alfa-fetóprótín sem skimpróf

Tengslunum milli hækkunar á alfa-fetóprótíni í móðursermi og aukinna líka á opnum galla á miðtaugakerfi var fyrst lýst árið 1972 (2). Skömmu síðar sýndi bresk rannsókn að með alfa-fetóprótíns skimun væri hægt að greina meirihluta opinna galla á hrygg hjá fóstrum (4). Þegar mönnum varð ljóst að það voru tengsl milli þessara fósturgalla og hækkunar á alfa-fetóprótíni í móðurblóðrás var ómskoðunartæknin ekki það vel á veg komin að hægt væri auðveldlega að finna þessa galla með ómskoðun. Því var fyrst beitt legvatnsástungum til að meta magn prótínsins í legvatni (amniotic fluid AFP,LV-AFP). Ef um var að ræða mjög mikið magn alfa-fetóprótíns í legvatni var nokkuð öruggt að um alvarlegan fósturgalla var að ræða og kusu þá margir foreldrar fóstureyðingu. Eftir að ómskoðunartækni batnaði fækkaði mælingum á alfa-fetóprótíni í legvatni og greining fósturgallans hefur verið byggð á nákvæmri ómskoðun. Nú er ómskoðunartækni og kunnátta almennt orðin það góð að ekki er þörf á alfa-fetóprótínmælingu í blóði móður eins og áður, á þeim svæðum þar sem öllum konum er boðið upp á ómskoðun við 18-20 vikur.

Fósturgreiningardeild Kvennadeildar Landspítala Hringbraut. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Hulda Hjartardóttir Kvennadeild Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 560 1000. Netfang: huldahja@landspitali.is

Lykilorð: *alfa-fetóprótín, lífefnaskimun, forburðarskimun, fósturgallar.*

ENGLISH SUMMARY

Hjartardóttir H

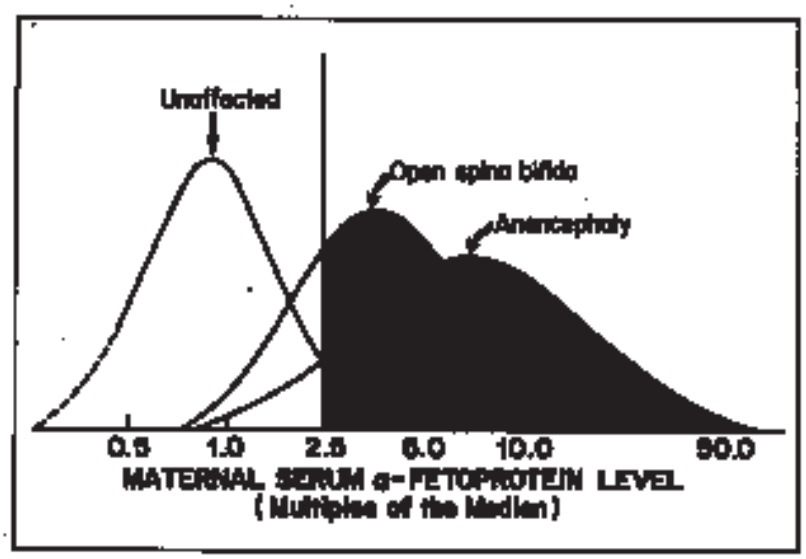
Biochemical screening for fetal abnormalities - alpha-fetoprotein

Læknablaðið 2001; 87: 427-9

The use of maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) in screening for open neural tube defects and other fetal abnormalities is discussed. The arguments for the introduction of this screening test in certain areas of Iceland are provided and its possible application. MSAFP could be used as part of the triple test used for the screening of chromosomal abnormalities at 15-18 weeks of pregnancy, or as a single marker for neural tube defects.

Key words: *alpha-fetoprotein, biochemical screening, antenatal screening, fetal anomalies.*

Correspondence: Hulda Hjartardóttir. E-mail: huldahja@landspitali.is



Mynd 1. *Myndin sýnir margfeldi miðgildis alfa-fetóprótínmælinga í sermi mæðra sem gengnar voru 16-18 vikur með einbura í eðlilegum þungunum, samanborðið við þunganir þar sem fóstrið var annars vegar með opna hryggrauf og hins vegar heilaleysi.*

Myndin er birt með leyfi American College of Obstetricians and Gynecologists og er tekin úr: Prenatal Detection of Neural Tube Defects. Technical Bulletin No 99, December 1986.

Búast má við að við nákvæma ómskoðun finnist þeir fósturgallar sem verið er að leita að með alfa-fetóprótíns skimun. Ef alfa-fetóprótín er hækkað en ómskoðunin eðlileg eru mestar líkur á að fóstrið sé eðlilegt. Þó er vel þekkt að auknar líkur eru á að upp komi vandamál síðar meir á meðgöngunni og mælt er með nánara eftirliti, til dæmis ómskoðunum, til að fylgjast með vexti fósturs. Þessi vandamál eru vaxtarseinkun, blæðing á meðgöngu, fósturdauði, skortur á legvatni og fyrirburafæðing (5,6).

Notkun alfa-fetóprótínmælinga til skimunar fyrir miðtaugakerfisgöllum hefur ekki verið stunduð hérlendis en nokkuð var gert af því að mæla prótínið í legvatni hjá konum sem höfðu fjölskyldusögu um opna miðtaugakerfisgalla. Hér á landi hefur leit að miðtaugakerfisgöllum á fósturstigi eingöngu byggst á ómskoðun við 18-20 vikur síðastliðin ár. Langstærstur hluti opinna miðtaugakerfisgalla hefur fundist með þessu móti en það hefur þó komið í ljós að í flestum þeim tilfellum þar sem misst var af greiningunni höfðu konurnar verið ómskoðaðar utan Reykjavíkur (7). Nákvæmni greiningarinnar miðast alltaf við gæði ómskoðunarinnar sem fer eftir tækjakosti þeim sem fyrir hendi er og reynslu og kunnáttu þess sem skoðar. Það getur því verið til hagsbóta fyrir litla staði á landsbyggðinni, þar sem framkvæmdar eru fáar ómskoðanir á hverju ári og því erfitt að viðhalda þekkingu sinni, að nýta sér þessa skimunaraðferð. Þannig væri með þessu móti hægt að mæla með nákvæmri ómskoðun á fósturgreiningardeild Kvennadeildar hjá þeim konum sem væru með hækkað alfa-fetóprótín í móðursermi.

Framkvæmd skimunar

Skimunin fer þannig fram að tekið er blóð frá móður við að minnsta kosti 15 vikna meðgöngulengd, að fengnu upplýstu samþykki hennar. Magn alfa-fetóprótíns í blóði er mælt og borið saman við fyrirfram gefna staðla byggða á niðurstöðum úr eðlilegum þungunum. Ef magnið er meira en 2,5 x miðgildi (multiples of the median, MoM) eðlilegrar þungunar er aukin hætta á alvarlegum fósturgöllum, fyrst og fremst í miðtaugakerfi (mynd 1). Til að túlka niðurstöður alfa-fetóprótínmælinga er nauðsynlegt að vita nákvæma meðgöngulengd því magn prótínsins í blóði móður er háð meðgöngulengd og eykst eftir því sem líður á meðgönguna. Niðurstöður í MoM eru alltaf gefnar upp miðað við þá meðgöngulengd sem skráð er á beiðni um sýnatöku. Æskilegast er að búið sé að meta meðgöngulengd með ómskoðun áður en blóðsýnið er tekið, því annars getur þurft að leiðrétta skimprófsniðurstöðuna síðar, ef í ljós kemur að meðgöngulengd er ekki í samræmi við síðustu tíðir. Ýmsir aðrir þættir hafa áhrif á þéttni alfa-fetóprótíns í móðursermi. Kynþáttur hefur áhrif á magnið, konur með insúlínháða sykursýki hafa lægri þéttni og aukin þyngd móður veldur hlutfallslegri lækkun á þéttni alfa-fetóprótíns. Við jákvætt skimpróf er konunni boðin ómskoðun á sérhæfðri fósturgreiningardeild. Eðlileg ómskoðun minnkar líkurnar á miðtaugakerfisgalla um meira en 95% (8) og ætti að geta greint flesta þá fósturgalla sem þekktir eru að því að valda hækkun á alfa-fetóprótíni. Hjá þeim konum, þar sem ómskoðun leiðir ekki í ljós fósturgalla, þarf að fylgjast nánar með meðgöngunni með tilliti til þeirra vandamála sem nefnd voru hér að ofan. Því hærra margfeldi miðgildis, þeim mun meiri líkur á meðgönguvandamálum, ef margfeldi miðgildis er komið yfir fimm eru líkur á meðgönguvandamálum 91% (5), ef margfeldið er meira en þrefalt miðgildið eru líkur á fósturdauða tífaldar (6).

Hvað ef alfa-fetóprótínmælingin er lág?

Það kom í ljós með tímanum að þær konur, sem voru langt undir meðallagi í alfa-fetóprótínskimprófinu og höfðu þannig minni líkur á að fóstrið hefði miðtaugakerfisgalla, eignuðust fremur börn með litningagalla (9,10). Þessar niðurstöður leiddu til áframhaldandi rannsókna sem leiddu til núverandi þríprófs (11). Mæling á alfa-fetóprótíni einu og sér er ekki nægilega góð til að byggja á skimpróf fyrir litningagöllum þar sem það leiðir til of hárrar falskt jákvæðrar svörunar og næmi (sensitivity) er ekki nægilegt (11). Farið var að leita að öðrum efnum sem gætu aukið næmi skimprófs fyrir litningagöllum og hefur komið í ljós að mælingar á efnum eins og til dæmis estríóli, ß-hCG (beta human chorionic gonadotropin), PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) og inhibin-A auk ómskoðunar við 11-13 vikna meðgöngu geta aukið næmi skimprófsins og lækkað falskt jákvæða svörun (12). Ekki er hægt að nota alfa-fetóprótín til skimunar fyrir miðtaugakerfisgöllum og kviðveggsgöllum fyrr en **eftir** 15 vikna meðgöngu og upp að 22 vikum.

Niðurlag

Það er vel þekkt að hægt er að nota alfa-fetóprótín til að skima fyrir fósturgöllum, sérstaklega miðtaugakerfisgöllum en einnig mörgum öðrum fósturgöllum og meðgönguvandamálum. Notkun þessa skimprófs hefur minnkað mikið með tilkomu ómskoðana sem geta greint flesta þessara galla, ef þær eru gerðar af nákvæmni og góðri kunnáttu með notkun góðs tækjabúnaðar. Helstu annmarkar ómskoðana er að skoðunin verður aldrei betri en sem nemur kunnáttu þess sem heldur um ómhöfuðið. Allir þeir sem ómskoða á Íslandi hafa hlotið lágmarksþjálfun en til að viðhalda kunnáttunni þarf helst að skoða margar konur í viku hverri. Sú er ekki raunin nema á örfáum stöðum á landinu og í raun og veru er fósturgreiningardeild Kvennadeildar eina deildin sem sérhæfir sig í ómskoðun með tilliti til fósturgalla. Skimun með alfa-fetóprótíni gæti því bætt greiningu sjaldgæfra fósturgalla með því að velja úr þær konur sem eru í aukinni áhættu og vísa þeim í ómskoðun á fósturgreiningardeild Kvennadeildar. Nú er í athugun að taka upp skimpróf til að reikna líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs. Ein gerð skimprófs fyrir litningagöllum er svokallað þrípróf sem er gert við 15-18 vikna meðgöngu. Þar sem mæling á alfa-fetóprótíni er hluti af þríprófi má slá tvær flugur í einu höggi og fá líkindamat bæði með tilliti til litningagalla og miðtaugakerfisgalla. Auk þessa fást vísbendingar um að hjá ákveðnum konum sé aukin hætta á meðgönguvandamálum og í þeim tilfellum má auka eftirlit á meðgöngu. Þrípróf má bjóða þeim konum sem koma of seint fyrir skimun á fyrsta þriðjungi meðgöngu og einnig konum á landsbyggðinni þar sem eru framkvæmdar fáar ómskoðanir og þar sem gæti orðið erfitt að koma á skimun á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Þó svo að þrípróf sé ekki framkvæmt fyrr en á öðrum þriðjungi meðgöngu er ávinningurinn þó ef til vill meiri en af skimprófum sem beitt er á fyrsta þriðjungi meðgöngu þegar tillit er tekið til sérstakra aðstæðna vegna fámennis og fjarlægðar frá fósturgreiningardeildum hérlendis.

Heimildir

1. Williamson RA. Abnormalities of Alpha-fetoprotein and Other Biochemical Tests. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. High Risk Pregnancy. 1st ed. London: Saunders; 1994: 643-59.
2. Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1972; ii: 197-201.
3. Burton BK. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP): interpretation and follow-up. In: Pitkin RM, Scott JR, eds. Clinical Obstetrics and Gynecology. Vol. 31 (2). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1988: 293-305.
4. Wald NJ, Cuckle HS, Brock DJH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy: Report of UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects. Lancet 1977; i: 1323-32.
5. Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 581-6.
6. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. N Engl J Med 1991; 325: 6-10.
7. Hreinsdóttir G, Geirsson RT, Jóhannsson JH, Hjartardóttir H, Snædal G. Tíðni og greining miðtaugakerfisgalla á Íslandi 1972-1991. Læknablaðið 1996; 82: 521-7.
8. Watson WJ, Chescheir NC, Katz VL, Seeds JW. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: a review. Obstet Gynecol 1991; 78: 123-8.
9. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-94.
10. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. Lancet 1984; i: 926-9.
11. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down´s syndrome in early pregnancy. Br Med J 1988; 297: 883-7.
12. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999; 341: 461-7.