

Stefán Hreiðarsson ¹⁾, Jóhann Heiðar Jóhannsson ²⁾, Matthías Kjeld ³⁾

ALFA-FETÓPRÓTÍN Í SERMI ÞUNGAÐRA KVENNA OG TENGL ÞESS VIÐ LITNINGAGALLA (ÞRÍSTÆÐU 21) HJÁ FÓSTRI

ÁGRIP

Fjölmargar greinar hafa birst á undanförunum árum, sem sýna tengsl milli lágra AFP gilda í sermi þungaðrar konu og litningagalla hjá fóstri. Til að kanna þessi tengsl hjá íslenskum konum og til að finna viðmiðunargildi fyrir rannsóknaraðferð Rannsóknadeildar Landspítalans voru athuguð s-AFP gildi hjá 1309 konum, sem höfðu gengist undir legástungur árin 1982 til 1986. Af þeim reyndust 763 konur hafa s-AFP gildi undir viðmiðunarmörkum og fannst þrístæða 21 hjá 10 þeirra eða 1,3%; 546 konur voru með s-AFP ofar viðmiðunarmörkum og fannst þrístæða 21 hjá einni þeirra eða 0,2%. Með skimun á s-AFP gildum hjá þunguðum konum undir 35 ára aldri má bæta verulega leit að litningagöllum í meðgöngu. Rannsóknir erlendis frá benda til þess að með því að mæla einnig hCG og estríól megi auka verulega árangur þessarar skimunar. Lagt er til, að slík skimun verði tekin upp í mæðravernd á Íslandi.

INNGANGUR

Alfa-fetóprótín (AFP) er prótín, sem við eðlilegar aðstæður myndast eingöngu í fósturlífi. Það er eitt af plasmaprótínum fóstursins og er framleitt í nestispoka, lifur og meltingarfærum. Þéttni þess í fósturljóði nær hámarki við 14 vikna meðgöngu og lækkar síðan. Eftir fæðingu má finna það í blóði barnsins, en það er oftast horfið við tveggja ára aldur. Hlutverk AFP er ekki fyllilega þekkt, en hugsanlegt, að það hafi

Afsökunarbeiðni

Við birtingu þessarar greinar í síðast tfl. Læknablaðsins (Læknablaðið 1993; 79: 115-20) urðu þau hrápallegu mistök í prentsmiðju að íslensku stafirnir Ðð, Þþ og Ý féllu út. Vegna þessa varð greinin ólæsileg. Höfundar og lesendur eru beðnir afsökunar um leið og greinin er endurbirt.

áhrif á aðlögun ónæmiskerfis móðurinnar að þunguninni (1).

Á meðgöngutíma finnst AFP bæði í legvatni og sermi þungaðra kvenna. Í legvatni kemst það við eðlilegar aðstæður með fósturþvagi. Þéttni AFP í legvatni nær hámarki við 15 vikna meðgöngu, en minnkar síðan jafnt og þétt fram að fæðingu. Þéttni AFP í sermi móður fylgir hins vegar vexti fóstursins. Það er lágt í byrjun meðgöngu, finnst í nokkrum mæli upp úr 12. viku og hækkar eftir því, sem líður á meðgönguna (1,2).

Hækkuðum AFP gildum í legvatni var fyrst lýst 1972 við klofinn hrygg og heilaleysi hjá fóstri (3,4), og ári síðar var einnig sýnt fram á verulega hækkun þess í sermi mæðra, sem gengu með fóstur með þessa galla (2,5). Mælingar á AFP í sermi þungaðra kvenna hafa verið notaðar til leitar að þessum göllum, bæði hjá áhættuhópum og sem skimpróf (6). Hækkuðum AFP gildum hefur einnig verið lýst við ýmsa aðra fæðingargalla (tafla I) og við fjölburameðgöngu (1,2).

Tengsl á milli lágra AFP gilda í sermi móður og ákveðinna litningagalla hjá fóstri, fyrst

Frá ¹⁾göngudeild Kvennadeildar Landspítalans, ²⁾litningarannsóknadeild Rannsóknastofu Háskólans við Barónsstíg, ³⁾Rannsóknadeild Landspítalans í meinafnafræði. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Stefán Hreiðarsson, Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins, Digranesvegi 5, 200 Kópavogi.

Tafla I. Afbrigði í meðgöngu, sem hafa verið tengd hækkun á AFP í sermi móður.

Mengis- og mænuhauall (meningomyelocele)
Heilaleysi (anencephalus)
Heilahauall (encephalocele)
Meðfædd nýrungahæilkenni (nephrosis congenita)
Naflahauall (omphalocele)
Magaglufa (gastroschisis)
Vélindalokun (atresia oesophagi)
Skeifugarnarlokun (atresia duodeni)
Vessabelgur á hálsi (hygroma colli)
Fleirburar

Tafla II. Núverandi ábendingar fyrir litningarannsókn á fósturfnum á Íslandi.

Móðir 35 ára eða eldri við væntanlega fæðingu.
 Faðir 55 ára eða eldri við væntanlega fæðingu.
 Annað foreldri arfberi litningagalla.
 Fyrra barn með litningagalla.
 Móðir arfberi kynbundins erfðagalla.

Tafla III. S-AFP gildi (MAM), sem svara til meðaláhættu 35 ára gamallar konu fyrir P-21 samkvæmt niðurstöðum Cuckle et al (14).

Aldur konu við fæðingu.	MAM samsvarar áhættu um það bil 1/350
28 ára og yngri	0,40
29	0,42
30	0,45
31	0,49
32	0,54
33	0,61
34	0,69
35	0,79
36	0,92
37	1,08
38	1,28
39	1,54
40	1,85
41	2,26

og fremst þrístæðu 21, uppgötvuðust fyrst árið 1984 (7), og hafa þau verið staðfest í allmörgum rannsóknum (8-11). Á grundvelli þessa er lágt s-AFP gildi nú víða notað sem ábending fyrir legástungu til rannsóknar á litningagerð fósturs. Hafa birst töflur, þar sem líkur á að finna litningagalla eru metnar á grundvelli mismunandi AFP gilda og aldurs móður (12-14).

Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna þéttni AFP í sermi þungaðra íslenskra kvenna í 15.-19. viku meðgöngu og reikna miðgildi við mismunandi meðgöngulengdir

fyrir rannsóknaraðferð Rannsóknadeildar Landspítalans. Ennfremur voru könnuð tengsl AFP gilda og þrístæðu 21 hjá fósturi og reynt að meta hver yrðu áhrif þess hér á landi, ef mælingar á s-AFP yrðu notaðar sem ábendingar fyrir legástungum til viðbótar núverandi ábendingum (tafla II).

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

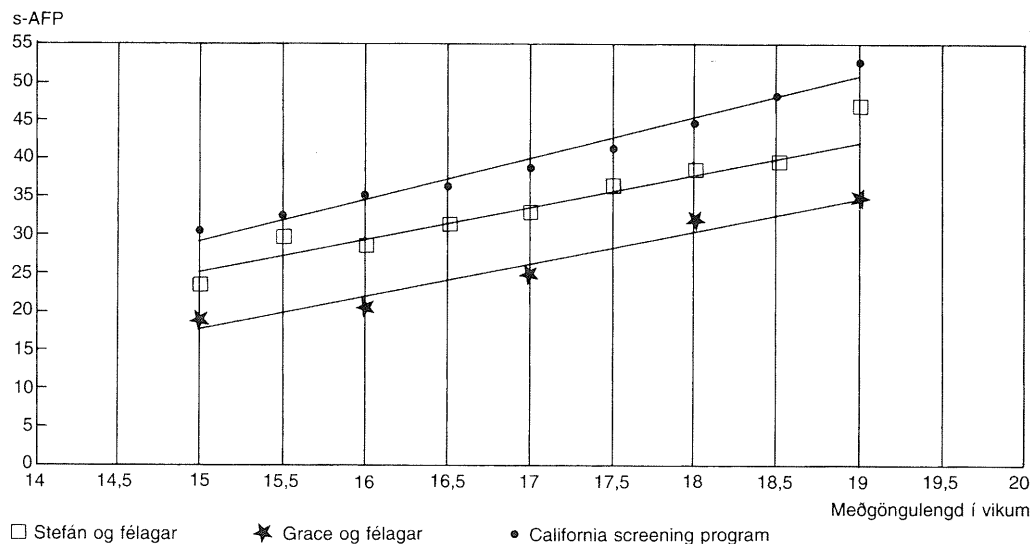
AFP hefur verið mælt í sermi nær allra kvenna, sem hafa gengist undir legástungu á Kvennadeild Landspítalans frá árinu 1982. Farið var yfir niðurstöður þessara mælinga fram til ársloka 1986.

Alls voru 1309 konur í rannsóknarhópnum eftir að þær konur höfðu verið undanskildar, þar sem ófullnægjandi upplýsingar voru um meðgöngulengd. Af þeim komu 1096 til ástungu vegna aldurs, það er voru 35 ára eða eldri við væntanlega fæðingu, en 213 kvennanna voru á aldrinum 28-34 ára við væntanlega fæðingu og komu til ástungu af öðrum ástæðum. Meðgöngulengd var á bilinu 15-19 vikur og hafði verið staðfest með ómskoðun í öllum tilfellum. Hjá nokkrum konum hafði s-AFP verið mælt tvisvar með einnar viku millibili og voru s-AFP mælingarnar því samtals 1392.

Blóðtaka fór fram um leið og konurnar komu til legástungu. Um 10 ml af blóði voru teknir úr bláæð á framhandlegg sitjandi móður. Blóðsýnið var látið standa við stofuhita í 40-50 mínútur til að kekkjast. Það var síðan skilið og sermi tekið frá. Sermið var fryst, uns mælingar voru gerðar tveimur til fimm dögum síðar.

Mælingar á AFP í sermi voru gerðar með mótefnageislarmælingu (radioimmunoassay). Öll sýnin voru mæld tvisvar og meðaltal mælinganna notað. Prófefni (reagents) voru fengin frá Amersham í Bretlandi. Samkvæmt upplýsingum framleiðanda er markvísi (precision) mæliaðferðarinnar milli mælinga 5% (coefficient of variation) og lágmarksmæligeta (detection limits) aðferðarinnar um 2 ng/ml.

Meðgöngulengd, aldur við væntanlega fæðingu og s-AFP gildi voru skráð fyrir hverja konu úr rannsóknarhópnum. Miðgildi (median) AFP mælinganna fyrir hverja meðgöngulengd voru fundin, en það er viðtekið í flestum erlendum rannsóknum



Aðhvarfslína miðgilda s-AFP úr rannsókninni sem hér er greint frá og tveimur erlendum rannsóknum (mikróg/l).

Tafla IV. Miðgilda s-AFP (mikróg/l) við mismunandi meðgöngulengdir.

Meðgöngulengd; vikur	Fjöldi mælinga	s-AFP, íslenskar konur
15,0	47	23,5
15,5	104	29,8
16,0	698	28,6
16,5	267	31,3
17,0	185	33,2
17,5	24	36,8
18,0	35	38,7
18,5	19	39,0
19,0	13	47,2

sambærilegum erlendum rannsóknum (15-17). Þá var reiknað »margfeldi af miðgildi« (multiple of medians, MAM) fyrir hverja konu, en það er fundið með því að deila í mælt gildi með miðgildi fyrir viðkomandi meðgöngulengd. Fundin voru hlutföll kvenna með mismunandi MAM gildi og þau hlutföll voru síðan notuð til að spá fyrir um fjölda og aukningu ástungna hjá mismunandi aldurshópum, miðað við ábendingar vegna s-AFP gilda samkvæmt grein eftir Chuckle et al. (14) (tafla III) og með hliðsjón af fæðingartölum ársins 1987.

Tafla V. AFP gildi í meðgöngum með staðfesta þrístæðu 21 hjá rannsóknarhópnum.

Aldur, ár	Meðgöngulengd, vikur	Se-AFP mikróg/l	MAM
34	15,5	34,2	1,148
36	16,5	16,9	0,540
37	15,0	14,0	0,596
38	16,0	9,0	0,315
40	16,0	14,3	0,500
40	16,0	15,6	0,545
41	16,5	19,2	0,613
41	16,0	19,9	0,696
41	16,0	47,2	1,650
42	17,0	19,4	0,584
44	17,0	28,1	0,846

að nota miðgildi, þar sem það dregur úr misræmi á milli mismunandi rannsóknastofa (2-14). Jafnframt voru reiknaðar aðfallslínur út frá fundnum gildum og gildum frá tveimur

Leitað var upplýsinga í skráum litningarannsóknadeildar Rannsóknastofu Háskólans um þau tilfelli af þrístæðu 21, sem höfðu fundist hjá rannsóknarhópnum, s-AFP gildi þeirra kvenna könnuð sérstaklega og MAM gildi reiknuð.

NIÐURSTÖÐUR

Niðurstöður s-AFP mælinga í sermi þungaðra íslenskra kvenna við mismunandi meðgöngulengd eru sýndar í töflu IV og aðhvarfslína mælinganna á mynd. Eins og við var að búast, eru gildin lægst við skemmstu meðgöngulengd og hækka í megindrátum, eftir því sem líður á meðgönguna. Hjá 109 konum (7,9% af rannsóknarhópnum) voru s-AFP gildi hærri en 2,5 MAM, en engin þeirra reyndist þó hafa borið föstur með mænupípuáögalla.

Tafla VI. Líklegur fjöldi s-AFP mælinga og aukning legástungna með skimun á s-AFP hjá mismunandi aldurshópum, miðað við ábendingar Chuckle et al (14) og fæðingartölur 1987.

Aldur	Fjöldi fæðinga 1987	Ástungur, viðbót
-19	289	7
20-24	1284	32
25-29	1309	33
30-34	897	94
Samtals	3779	166

Í töflu V er yfirlit yfir s-AFP gildi þeirra kvenna í rannsóknarhópnum, sem reyndust bera fóstur með þrístæðu 21. Alls 763 konur voru með s-AFP gildi undir viðmiðunarmörkum og reyndust 10 eða um 1,3% þeirra bera fóstur með þrístæðu 21, en 546 konur voru hins vegar með gildi ofan viðmiðunarmarkna og reyndist ein eða um 0,2% þeirra bera fóstur með þrístæðu 21. Næmi mælinganna er því 0,91, sértæki 0,42 og forspárgildi 0,7758.

Í töflu VI er metinn fjöldi s-AFP mælinga og sú aukning á legástungum, sem leiddu af því, ef beitt yrði skimun fyrir mismunandi aldurshópa og lág s-AFP gildi notuð sem ábending fyrir legástungum hjá konum innan 35 ára aldurs. Stuðst er við fæðingartölur frá 1987. Ef leitað yrði hjá öllum konum yngri en 35 ára, leiddi það til 3779 s-AFP mælinga og legástungur myndu aukast um 166 á ári. Ef eingöngu væri leitað hjá konum 30 til 34 ára leiddi það til 897 s-AFP mælinga og ástungum myndi fjölga um 94.

UMRÆÐA

Mælingar á s-AFP hafa verið notaðar í allmörg ár við eftirlit hjá þunguðum konum. Á Íslandi hafa þessar mælingar fyrst og fremst verið notaðar til að gefa vísbendingu um klofinn hrygg og heilaleysi, til dæmis vegna ættarsögu eða fyrra barns með slíkan galla. Ennfremur hefur AFP verið mælt í sermi og legvatni allra kvenna, sem hafa komið til legástungu.

Viðmiðunargildi s-AFP fyrir íslenskar konur hafa ekki verið könnuð sérstaklega áður, en í þess stað hefur verið stuðst við erlenda viðmiðun. Niðurstöður mælinganna eru birtar sem miðgildi og er það í samræmi við viðtekna venju í nánast öllum

rannsóknarniðurstöðum, sem birst hafa seinni árin (2-14).

Konurnar í rannsóknarhópnum komu oftast til legástungu vegna aukinnar hættu á litningagöllum vegna aldurs, en sjaldnar af öðrum ástæðum, til dæmis vegna ættarsögu um litningagalla, taugapípugalla eða vegna verulegs ótta. Þetta val hefur áhrif á aldursdreifingu innan rannsóknarhópsins, en þar sem AFP kemur eingöngu frá fósturinu, er þéttni þess í sermi móður óháð aldri hennar. Yfirfærsla á niðurstöðum á aðra aldurshópa er því réttlætunleg.

Eins og glöggst kemur fram í niðurstöðum eru s-AFP gildi háð meðgöngulengd (tafla IV, mynd). Það er því bryn nauðsyn að s-AFP mælingar séu gerðar við fyrirfram ákveðna meðgöngulengd og niðurstöður bornar saman við tilsvareandi miðgildi. Vegna þessa er æskilegt, að stuðst sé við ómskoðun til ákvörðunar á meðgöngulengd, ásamt blæðingarsögu konunnar. Auk þess er greinilegur mismunur á niðurstöðum mismunandi rannsóknastofa (mynd) og því mikilvægt að notuð séu eigin viðmiðunargildi hverrar rannsóknastofu.

S-AFP mælingar hafa fram á síðustu ár fyrst og fremst verið notaðar til að leita að taugapípugöllum, og er þá oftast miðað við að hætta sé marktækt aukin við gildi hærri en 2,5 MAM. Í þeim könnunum þar sem s-AFP mælingar hafa verið gerðar til skimunar vegna taugapípugalla, hefur næmi reynst vera yfir 90%. Hins vegar hefur hlutfall falsk-jákvæðra svara verið hátt, eða yfir 3% af markhópum (2,5,6). Þessi skortur á sérhæfðri svörum er í samræmi við niðurstöður könnunar okkar, þar sem 7,8% kvennanna voru með s-AFP gildi hærri en 2,5 MAM án þess að um fósturgalla væri að ræða. Vegna þessa hefur notagildi skimunar í þessum tilgangi verið dregið í efa, og enn frekar nú, þegar unnt er að greina flest tilfelli af taugapípugöllum með nákvæmri ómskoðun við 18-19 vikna meðgöngu.

Tengsl lágra s-AFP gilda hjá móður við litningagalla hjá fósturinu, einkum þrístæðu 21 (Down heilkenni) eru nú almennt viðurkennd (7-11). Þetta samband er einnig greinilegt í könnun okkar, þar sem 90,9% tilfella af þessum litningagalla í rannsóknarhópnum voru tengd lágu s-AFP gildi hjá móður. Með skimun hjá aldurshópum, sem ekki falla undir

núverandi ábendingar um legástungur, mætti finna konur yngri en 35 ára, sem vegna lágs s-AFP gildis eru í áhættuhópi með tilliti til litningagalla, og bjóða þeim legástungu. Þetta er orðinn þáttur í mæðravernd í sumum öðrum löndum, þar sem mælt er með, að s-AFP sé mælt við 15 vikna meðgöngu og ef það reynist lægra en viðmiðunargildi fyrir aldur konunnar, er boðið upp á legástungu (16,17). Á grundvelli framangreindra upplýsinga verður að telja, að lágt s-AFP gildi í meðgöngu sé gild ábending fyrir legástungu og litningarannsókn hjá fóstri (12-14).

Helstu vandamál við skimun með mælingum á AFP hjá þunguðum konum er skortur á sértæki og næmi. Hjá aðeins 1,3% þeirra kvenna sem höfðu s-AFP gildi undir viðmiðunarmörkum, var þrístæða 21 til staðar hjá fóstri og eitt tilfelli af þrístæðu 21 hjá rannsóknarhópnum hefði ekki fundist. Framskyggjar athuganir benda til þess að næmi sé jafnvel minna fyrir yngri aldurshópa eða aðeins um 20% (18). Vegna þessa hefur verið leitað annarra leiða til að auka næmi og sértæki skimunarinnar. Erlendar rannsóknir hafa sýnt, að með því að mæla ótengt estríól og human chorionic gonadotropin (hCG) í sermi þungaðra kvenna til viðbótar við s-AFP má ná betri árangri í fósturgreiningu á litningagöllum, en s-hCG er hækkað í meðgöngu með þrístæðu 21, en estríól lækkað (18,19). Með því að meta þessa áhættuþætti til viðbótar við aldursáhættu konunnar er talið að finna megi um 60 af hundruði tilfella af þrístæðu 21 hjá fósturum (18). Ef ákvörðun verður tekin um að hefja almenna skimun fyrir þrístæðu 21 hjá öllum þunguðum konum á Íslandi, sem þess æskja, væri æskilegt að þessar þrjár mælingar verði notaðar til viðbótar við aldur konunnar.

LOKAORÐ

Mælingar á AFP í sermi móður geta þannig gefið mikilvægar upplýsingar um ástand fósturs. Gildi hærri en 2,5 MAM benda til klofins hryggjar eða heilaleysis, en hátt hlutfall falskt jákvæðra svara rýrir gildi mælinganna til skimunar, auk þess sem nákvæm ómskoðun er nú talin fullnægjandi í þessum tilgangi. Lág s-AFP gildi eru hins vegar vísbending um litningagalla, fyrst og fremst þrístæðu 21, og má því nota slíkar mælingar við skimun annarra aldurshópa en

þeirra, sem falla undir núverandi ábendingar um legástungur. Með því að mæla einnig estríól og hCG má auka bæði næmi og sértæki rannsóknarinnar. Áður en tekin er ákvörðun um slíka skimun, er hins vegar nauðsynlegt að tryggja, að aðstaða til erfðaráðgjafar, legástungna og litningarannsóknna sé fyrir hendi fyrir þann hóp, sem þannig myndi bætast við.

SUMMARY

To explore the relationship between maternal s-AFP and fetal trisomy 21 in the second trimester in Iceland and to establish normal values for s-AFP for the National Hospital Biochemical Laboratory, s-AFP values for 1309 women that had undergone second trimester amniocentesis were examined retrospectively and the results presented as »multiples of medians« for different weeks of gestation. These values and the outcomes of the amniocentesis with regard to trisomy 21 were compared to risk tables presented by Cuckles et al, combining age and s-AFP risk. Down syndrome was found in ten out of 763 pregnancies (1.3%) with increased combined risk, compared with one Down syndrome in 546 pregnancies (0.2%) with decreased combined risk. It is suggested that screening for fetal chromosomal anomalies in all age groups should be considered in Iceland, either by s-AFP alone or in combination with hCG and estríol, as this has been shown in other studies to increase the sensitivity and the specificity of such screening.

HEIMILDIR

1. Lorrin Lau H, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 533-54.
2. Crandall BF, Lebherz TB, Freihube BS. Neural Tube Defects. Maternal Serum Screening and Prenatal Diagnosis. *Ped Clin N Am* 1978; 25: 619-29.
3. Wald NJ, Cuckle HS. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida. Second report of the U. K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects. *Lancet* 1979; 2: 651-62.
4. Milunsky A. Prenatal Detection of Neural Tube Defects. *JAMA* 1980; 244: 2731-5.
5. Grace HJ, Gray R, Conradie JD. Prenatal detection of neural tube defects by maternal serum alpha-fetoprotein assay. *S Afr Med J* 1980; 60: 319-24.
6. Grace HJ. Prenatal screening for neural tube defects in South Africa. *S Afr Med J* 1981; 60: 324-9.
7. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
8. Hershey DW, Crandall BF, Schroth PS. Maternal serum alpha-fetoprotein screening of fetal trisomies. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 224-5.

9. Simpson JL, Baum LD, Marder R, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein screening: Low and high values for detection of genetic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 593-7.
10. Brambati B, Simoni G, Bonachi I, et al. Fetal chromosomal aneuploidies and maternal serum alpha-fetoprotein levels in first trimester. *Lancet* 1986; ii:165-6.
11. Macri JN, Buchanan PD, Gold MP. Low-fetoprotein and trisomy. *Lancet* 1986; ii: 405.
12. Combining Maternal Age and Serum Alpha-Fetoprotein to Predict the Risk of Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 177-80.
13. Tabor A, Larsen SO, Nielsen J, et al. Screening for Down's syndrome using an iso-risk curve based on maternal age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 636-42.
14. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 387-402.
15. Hays WL. *Statistics*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1981.
16. Cut-offs for low MS-AFP results. California alpha fetoprotein screening program. California 1988.
17. Protocol for Abnormal Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Results. The Johns Hopkins Hospital Obstetrical Clinic. Baltimore, 1989.
18. MacDonald ML, Agner RM, Slotnic RN. Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol and maternal age. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 63-8.
19. Canick JA. Screening for Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and hCG. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 330-3.