

LISA 1

NIPT-eelne patsiendi infomaterjal

NIPT (*Non-invasive Prenatal Testing*), eesti keeles mitte-invasiivne sünnieelne testimine, on koondnimetus testide grupile, millega analüüsitakse platsentast pärinevaid rakuvaba DNA fragmente raseda naise vereplasmas.

NIPTi kasutatakse loote kromosoomhaiguste sõeluuringuks.

Inimesel on 46 kromosoomi, mis sisaldavad pärilikku informatsiooni. Iga raseduse ajal on väike tõenäosus, et oodatav laps ei ole saanud vanematelt õige arvu kromosoomide või mõnest kromosoomist on suurem või väiksem osa puudu või üleliia. Neid muutusi nimetatakse kromosoomianomaaliateks ja nende poolt põhjustatud haigusi kromosoomhaigusteks.

Kõige sagedamini diagnoositavad kromosoomhaigused on Downi sündroom (21. kromosoomi trisoomia e kolm koopiat), Edwardsi sündroom (18. kromosoomi trisoomia), Patau sündroom (13. kromosoomi trisoomia) ja sugukromosoomide (X,Y) arvu muutused.

NIPT võimaldab tuvastada ema verest platsenta DNA-d ja seda analüüsida. Testiga võrreldakse ema ja platsenta kromosoomide suhtarvu ema veres ning selle alusel arvutatakse tõenäosus loote kromosoomhaiguse esinemiseks.

NIPT test tuvastab Downi, Edwardsi ja Patau sündroomiga loote 98-99% tõenäosusega (testi tundlikkus), kusjuures avastamata jääb vaid 1–4 haiget last 1000st anomaaliaga lapsest (testi spetsiifilisus). Kuna NIPT analüüsib platsentast pärit DNAd, siis kõrge riski tulemuse korral on alati vaja teha kinnitav analüüs loote materjalist. Selleks tuleb teha invasiivne protseduur ja loote kromosoomianalüüs. Downi sündroomi korral kinnitub leid 90-91% juhtudest, kuid Edwardsi ja Patau sündroomi korral vaid 35–65% juhtudest (testi ennustusväärus).

Lisaks sagedasematele kromosoomianomaaliatele võimaldavad mitmed NIPT-testid määrata loote sugu ning avastada erinevaid sündroome põhjustavaid kromosoomide mikroanomaaliaid (mikrodeletsioonid, mikroduplikatsioonid).

Kui on kasutatud testi, mille korral on määratud ka sugukromosoomide, siis nende anomaaliate korral (näiteks Turneri sündroom) kinnitub diagnoos vaid pooltel juhtudel.

NIPTi teostamise aeg

NIPT-uuringut saab teha olenevalt testist alates 9. või 10. rasedusnädalast kuni raseduse lõpuni. Soovitatav aeg uuringu tegemiseks on enne 14. nädalat, sest siis saab sõeluuringu tulemuse teada juba varases raseduses ja vajadusel teostada lisauuringuid diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Vereproovi võtmise eel peab kinnitama raseduse suuruse, loote südametöö ja loodete arvu.

NIPTi tulemused ja nende tähendus

NIPT on sõeluuring, mis annab madala või kõrge riskihinnangu enam levinumate ja raskemate loote kromosoomhaiguste esinemise kohta.

Kui riski hinnang on kõrge, siis on vajalik diagnostiline uuring, et leidu kinnitada. Selleks on vaja võtta materjali lootel lootevee uuringu (amniotsentees) teel. Mõnedel juhtudel tehakse koorionibiopsia. Saadud materjali analüüsides antakse lõplik vastus lootel kahtlustatud kromosoomianomaalia kohta.

Kõrge riskiga rasedat peab nõustama naistearst või meditsiinigeneetik. Ainult NIPTi tulemuse põhjal ei tohiks teha raseduse katkestamise otsust.

Madal risk NIPTi tulemusena tähendab, et tõenäosus testitud kromosoomhaiguste esinemiseks lootel on madal.

NIPT ei võimalda avastada loote väärendeid ega pärilikke haigusi, mis on tingitud muutustest geenides.

Juhuleiud NIPTi tulemusena

Kui NIPT-uuringul kasutatakse ülegenoomset ehk kõiki kromosome hõlmavat uuringumeetodit (näiteks Niptify), võib ilmuda kõrvalakaldeid, mida ei otsitud, neid nimetatakse juhuleidudeks. Mõned neist on kliiniliselt olulised ja põhjustavad erinevaid sündroome.

Näiteks kõige sagedasem mikrodeletsiooni sündroom, DiGeorge või CATCH-sündroom on tingitud väikse osa kadumisest 22. kromosoomis (22q11.2 deletsioon). Haigus esineb 1 juhul 2000-4000 elussünni kohta. Sündroomiga lastel esineb kergelt kuni mõõdukat vaimse arengu mahajäämist ja kõne hilistumist, paljudel lastel diagnoositakse südamerikkeid, immuunsüsteemi puudulikkust, lapseea skisofreeniat ja/või teisi terviseprobleeme.

NIPTi piirangud

Kõik NIPTi teel avastatud leiud ei kinnitu diagnostilisel testil. Paljudel juhtudel on keeruline hinnata leiu tähendust sündivale lapsele, eriti juhtudel kui ultraheliuuringul ei ole tuvastatavat arenguriket. Avastatud anomaalia võib olla normi variant või põhjustada kergeid terviseprobleeme.

Tuleb arvestada, et NIPT määrab platsentast pärinevat rakuvaba DNAd, mistõttu võib anomaalia piirduda vaid platsentaga ja loode on terve.

Kui ema veres ringleva rakuvaba DNA hulgas on väga vähe platsentast pärit materjali (rasedus liiga väike, ema rasvumine, kaksikrasedus jt põhjused), siis test ei ole usaldusväärne. Testi teostav labor hindab esmalt proovi sobivust ja vajadusel on vaja saata laborisse uus proov.

Enamik NIPTi variantidest ei erista, kas määratud kõrvalekalle on ema enda kromosoomides või lootel. Seega kõrge riskiga NIPT tulemus või osutuda ema kromosoomide muutustest tingituks. On ridamisi anomaaliaid, millest ema pole seni teadlik olnud ning mis ei häiri ema elu ja tervist.

Kui tegemist on kaksikrasedusega ja ühe kaksiku areng on peetunud (ingl. k „*vanishing twin*“), siis temalt pärinev DNA võib segada teise, elusa kaksiku kohta käiva NIPTi tõlgendamist. Isegi juhul, kui üks kaksik hukkus nii vara, et ta ei ole ultraheliuuringul selgelt eristatav, võib NIPTi leid olla temalt pärineva materjali tõttu valepositiivne. Seega ei ole juhtudel, kui üks kaksik on hukkunud, NIPT usaldusväärse tulemusega.

Kui emal on kasvaja haigus, siis kasvaja eritab vereplasmasse rakuvaba DNAd ja see ei võimalda määrata, kas anomaalia on pärineb lootest või kasvajast.

Enamik NIPTe ei võimalda avastada geneetilisi haigusi, mida põhjustavad muutused üksikutes geenides. Tuleb arvestada, et paljud haigusseoselised muutused geenides tekivad juhuslikult ning nende arvele langeb hinnangult pool kõikidest pärilikest haigustest.

Mõned kromosoomianomaaliad, eriti mikroanomaaliad on sellised, mille kliiniline pilt on varieeruv ja DNA leid ei võimalda prognoosida sündiva lapse seisundit.

Kõikide selliste kõrvalekallete tähendust aitab selgitada meditsiinigeneetik. Kindlasti on vajalik geneetiku konsultatsioon enne täiendavate uuringute ja raviotsuste tegemist.

Kui kiiresti saab NIPT-analüüsi vastused?

Uuringu vastused saab arst tavaliselt 7-10 päeva pärast vereanalüüsi võtmist ja tulemused teada nii kiiresti kui võimalik (vastavalt eelnevale kokkuleppele).

NIPTi maksumus

NIPT kompenseeritakse Eesti Tervisekassa poolt järgmistel näidustustel:

- risk trisoomia 21 suhtes 1 : 11 — 1 : 1000
- risk trisoomia 18 ja trisoomia 13 suhtes 1 : 11 – 1 : 100
- kromosoomhaigusega (T21, T18, T13) laps või loode anamneesis
- olukorrad, kus invasiivne diagnostika kannab oluliselt suuremat riski raseduse tüsistusteks (reesus-konflikt, ravimata HIV infektsioon, korduvad raseduse katkemised)

Teistel juhtudel tuleb NIPTi eest maksta rasedal endal.

Tuleb arvestada, et Eesti Tervisekassa hüvitab kõikidele rasedatele täies mahus esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu, mis sisaldab ema seerumist määratavate hormoonide ja ultrahelis mõõdetavate parameetrite alusel arvutatud sagedasemate kromosoomhaiguste riski. Kombineeritud testiga on avastatakse ligikaudu 95% Downi, Edwardsi ja Patau sündroomiga loodest. Ultraheli uuringul avastatakse raskemad arenguanomaaliad ja lisaks saab hinnata ka preeklampsia tekkeriski.