

## Test PAPP-A – prenatalne badanie skriningowe aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21

AGNIESZKA STEMBALSKA<sup>1</sup>, IZABELA ŁACZMAŃSKA<sup>1</sup>, LECH DUDAREWICZ<sup>2</sup>

### Streszczenie

Test PAPP-A, wykonywany w 11-13(+6 dni) tygodniu ciąży, należy do najczęściej stosowanych prenatalnych testów skriningowych. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, zalecany jest u wszystkich kobiet w ciąży, niezależnie od wieku. W odróżnieniu do diagnostyki inwazyjnej, nie niesie ze sobą ryzyka powikłań. W teście PAPP-A jednocześnie oceniane są: pomiar przezierności fałdu karkowego (NT) przy CRL 45-84 mm oraz stężenie białka A (PAPP-A) i hormonu –  $\beta$ -hCG w surowicy kobiety ciężarnej. Test PAPP-A cechuje się wysokim współczynnikiem wykrywalności aneuploidii chromosomów 13, 18, i 21 (90%). Wyniki stężeń białka PAPP-A i hormonu  $\beta$ -hCG przeliczone są na wartość względną MoM, czyli wielokrotność mediany dla danego wieku ciąży. Wyniki służą do określenia statystycznego ryzyka wystąpienia u płodu trisomii chromosomów 13, 18 i 21 przy użyciu odpowiedniego oprogramowania komputerowego. Standardowo, nieprawidłowe wyniki badań nieinwazyjnych są wskazaniem do wykonania w ciąży inwazyjnej diagnostyki prenatalnej. Ujemny wynik testu PAPP-A wiążący się z niskim ryzykiem aneuploidii u płodu (ryzyko niższe niż ryzyko powikłań po badaniach inwazyjnych) nie stanowi wskazania do wykonania diagnostyki inwazyjnej, dalsza opieka sprowadza się do kontrolnych badań USG. W każdym przypadku decyzję o wykonaniu badań przesiewowych i ewentualnie dalszych badań diagnostycznych podejmuje pacjentka, której udzielono porady na temat efektywności i ograniczeń skriningu, i która dokumentuje ten fakt przez podpisanie dokumentu świadomej zgody.

**Słowa kluczowe:** aneuploidia, PAPP-A, test biochemiczny, diagnostyka prenatalna, skrining prenatalny, diagnostyka nieinwazyjna

### Wstęp

Test PAPP-A należy do najczęściej wykonywanych prenatalnych testów skriningowych. Służy do określenia statystycznego ryzyka wystąpienia u płodu trisomii chromosomów 13, 18 i 21 [1-4]. Spośród wszystkich możliwych aberracji liczbowych (aneuploidii) chromosomów autosomalnych (pary 1-22) właśnie te trzy trisomie są najczęściej stwierdzane u żywo urodzonych dzieci. Pozostałe, mają w większości charakter letalny. Przyjmuje się, że średnie ryzyko urodzenia dziecka z trisomią 21 (zespół Downa) wynosi 1 : 800, trisomią 18 (zespół Edwardsa) – 1 : 6000, trisomią 13 (zespół Patau) – 1 : 10000 [5-7]. Częstość występowania tych aberracji maleje wraz z zaawansowaniem ciąży (wysokie ryzyko poronienia), a rośnie wraz z wiekiem kobiet [8-10]. Przez wiele lat przyjmowano, że wiek  $\geq 35$  r.ż. stanowi główne wskazanie do objęcia kobiet w ciąży diagnostyką prenatalną, w tym diagnostyką przesiewową [11]. Obecnie ocenia się, że większość (ok. 70-80%) dzieci z trisomią rodzonych jest przez zdrowe, młode kobiety, niemające żadnych czynników ryzyka. W związku z tym sam wiek kobiety nie jest wystarczająco miarodajny dla oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii powyższych chromosomów [1, 11]. Wykonywanie testu PAPP-A, zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG 2009), zaleca się zatem u wszystkich kobiet w ciąży, niezależnie od wieku [11]. Każda z kobiet powinna uzyskać pełną poradę genetyczną dotyczącą możliwoś-

ci diagnostycznych testu, celu i zasad jego wykonywania oraz konsekwencji możliwych wyników.

W odróżnieniu od inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, (biopsja kosmówki, amniopunkcja, kordocenteza), w której analizowane są cechy genotypu – związane bezpośrednio z etiopatogenezą choroby, test PAPP-A i inne badania przesiewowe opierają się na ocenie cech pośrednich. Cechy te można określić jako nieprawidłowości fenotypu, które są możliwe do oceny w sposób nieinwazyjny, np. przez badanie USG (ultrasonograficzne markery aneuploidii) lub analizę substancji wydzielanych przez łożysko i krążących we krwi matki (biochemiczne markery aneuploidii). Właśnie niebezpośredni charakter testów przesiewowych stanowi o ich mniejszej dokładności w porównaniu z badaniami cytogenetycznymi lub molekularnymi, które wymagają pobrania próbki biologicznej w sposób inwazyjny, narażając płód na niewielkie, lecz realne ryzyko [4, 11, 12]. Mimo powyższych ograniczeń test PAPP-A cechuje się wysokim współczynnikiem wykrywalności aneuploidii 13, 18, i 21 oraz, w odróżnieniu do diagnostyki inwazyjnej, nie niesie ze sobą ryzyka powikłań. Przyjmuje się, że współczynnik wykrywalności dla trisomii 21 w teście PAPP-A wynosi 90%, a dla trisomii 13 i 18 ponad 90% [1, 2, 4, 13-15]. Współczynnik wykrywalności 90% oznacza postawienie podejrzenia choroby w 9 przypadkach na 10 możliwych.

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Genetyki, Akademia Medyczna we Wrocławiu

<sup>2</sup> Zakład Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Optymalnym czasem wykonania testu jest 11-13(+6 dni) tydzień ciąży.

W teście PAPP-A jednocześnie oceniane są:

- pomiar NT (*nuchal translucency*, przezierność karkowa) płodu w badaniu USG przy CRL (*crown-rump length*, długość ciemieniowo-siedzeniowa) między 45 a 84 mm oraz
- stężenie białka A (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*) i hormonu – wolnej podjednostki beta-gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -hCG, *human chronic gonadotropin*) w surowicy kobiety ciężarnej [4, 13].

Po wykonaniu badania USG należy przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia aneuploidii. Stosuje się tu specjalistyczne programy komputerowe, które do analizy wykorzystują nie tylko dane z USG, ale również wiek pacjentki, zaawansowanie ciąży oraz ewentualne obciążenia wywiadu położniczego. Komputerowa ocena ryzyka wystąpienia aneuploidii po badaniu USG, jak i później po oznaczeniach biochemicznych powinna być zgodna z zaleceniami PTG i Fundacji Medycyny Płodu (FMF – *Fetal Medicine Foundation*) [16]. Zalecenia te dotyczą z jednej strony wykorzystywanego do badań sprzętu i programów komputerowych, z drugiej – personelu wykonującego badanie. Lekarze przeprowadzający USG prenatalne powinni posiadać aktualne certyfikaty PTG i FMF, a same badania USG muszą być objęte okresowymi kontrolami jakości (coroczne audyty) [11].

Zastosowanie innych, oprócz NT, markerów ultrasonograficznych typu: ocena skostnienia kości nosowych (NB – *nasal bone*), ocena widma przepływu w przewodzie żylnym i na zastawce trójdzielnej, kąta czołowo-szczękowego czy ocena anatomii płodu powoduje wzrost swoistości i czułości stosowanych nieinwazyjnych badań prenatalnych [7, 13, 17, 18]. Stwierdzenie nawet izolowanej wady u płodu w badaniu USG zwiększa prawdopodobieństwo istnienia aneuploidii. Dlatego w przypadku stwierdzenia większości nieprawidłowości strukturalnych u płodu wskazane jest wykonanie oznaczenia jego kariotypu. Do nielicznych wyjątków, niewymagających diagnostyki cytogenetycznej należą: wytrzewienie, nerka wielotorbielowa-dysplastyczna, izomeryzm i niektóre inne wady rozwojowe niewykazujące statystycznego związku z aneuploidiami [19].

Badanie biochemiczne, oparte na pobraniu krwi od pacjentki i oznaczeniu stężenia wolnej podjednostki gonadotropiny kosmówkowej i stężenia białka PAPP-A, powinno być wykonane równolegle z badaniem USG. Zarówno ocena stężenia hormonu, jak i białka nie mogą być stosowane samodzielnie jako test przesiewowy w kierunku aneuploidii płodu. Błędem w sztuce jest wyciąganie wniosków wyłącznie na podstawie pojedynczych wartości tych markerów. Wyniki stężeń białka PAPP-A i hormonu  $\beta$ -hCG muszą być przeliczone na wartość względną MoM, czyli wielokrotność mediany (MoM – *Multiples of the Median*). Wartość tą uzyskuje się dzieląc wartość stężenia badanego

parametru przez medianę (wartość środkową) dla danego tygodnia ciąży, w określonej populacji.

Poziom białka PAPP-A w surowicy kobiety ciężarnej wzrasta wykładniczo, co najlepiej widoczne jest między 10. a 14. tygodniem ciąży [OMIM 176385]. Niski poziom białka PAPP-A w tym okresie związany jest w występowaniem trisomii 21 (średnio około 0,45 MoM), trisomii 18 (średnio ok. 0,2 MoM) oraz trisomii 13 (średnio ok. 0,25 MoM) [4, 20]. Stężenie wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG – gonadotropiny kosmówkowej (*free beta chronic gonadotropin, beta chain; CGB*) po początkowym wzroście, ulega obniżeniu między 10. a 20. tygodniem ciąży [OMIM 118860]. Różnice (wzrost, obniżenie) w stężeniu wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG w surowicy ciężarnej w pierwszym trymestrze ciąży (średnio w trisomii 21 ok. 2 MoM, w trisomii 13 średnio 0,50 MoM, w trisomii 18 średnio 0,28 MoM) jest związany z występowaniem wspomnianych aneuploidii u płodu [4, 13]. Otrzymane wyniki powinny być dodatkowo skorygowane pod kątem wpływu m.in. metody analitycznej, masy ciała ciężarnej, palenia papierosów, cukrzycy typu 1 czy zapłodnienia *in vitro*. Stąd konieczność stosowania wspomnianych już specjalistycznych programów komputerowych (zalecenia FMF i rekomendacje PTG). Brak korekty zwiększa liczbę wyników fałszywych: dodatnich lub ujemnych [21]. Uzyskane wyniki mają wartość statystyczną, wyrażoną liczbowo. Wynik badania 1:50 oznacza prawdopodobieństwo, że jedna na 50 kobiet z takimi samymi wynikami badań biochemicznych urodzi dziecko z aberracją chromosomową, a 49 bez aberracji. Wyniki uznawane za dodatnie (zgodnie z rekomendacjami PTG – ryzyko równe lub wyższe niż 1:300) wskazują na wysokie ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowych u płodu. Standardowo, nieprawidłowe wyniki badań nieinwazyjnych stanowią wskazanie do wykonania u ciężarnej inwazyjnej diagnostyki prenatalnej [11, 22]. Wskazania te powinny być szczegółowo omówione z ciężarną. Na tym etapie diagnostyki należy poinformować pacjentkę o możliwościach i ograniczeniach diagnostycznych badań inwazyjnych, ryzyku powikłań po badaniach oraz następstwach rozpoznania prenatalnego aberracji chromosomowej u płodu [23]. Otrzymanie ujemnego wyniku testu PAPP-A wiąże się z niskim ryzykiem aneuploidii u płodu (ryzyko niższe niż ryzyko powikłań po badaniach inwazyjnych). Dalsza opieka sprowadza się do kontrolnych badań USG, bez wskazań do wykonania diagnostyki inwazyjnej [24].

Analizując wyniki testu PAPP-A, należy pamiętać, że nieprawidłowe wartości można otrzymać w innych przypadkach niż aneuploidie chromosomów 13, 18 i 21. Niektóre antybiotyki, leki antywirusowe, antydepresyjne, immunosupresyjne, leki przeciwastmatyczne, hormonalne mogą zwiększać liczbę wyników fałszywie dodatnich [25, 26]. Pogrubienie NT może występować m.in. w zespole Noonan, zespole Cornelia De Lange, rdzeniowym zaniku mięśni, wrodzonych miopatiach i innych przyczynach sekwencji akinezji płodu, dysplazjach kostnych, zwłaszcza

letalnych, anemii płodu na przykład na tle genetycznym, infekcyjnym, w zaburzeniach metabolicznych jak zespół Smitha-Lemlego-Opitza, w wadach układu krążenia, klatki piersiowej oraz przepony i w wielu innych chorobach [26-29]. Dodatni wynik testu PAPP-A można otrzymać także w przypadku zaburzeń funkcji łożyska, np. w ciążach powikłanych w późniejszym czasie stanem przedzrutowym, cukrzycą ciężarnych czy nadciśnieniem tętniczym [28, 30, 31]. Dlatego informacja, jaką uzyskuje pacjentka po otrzymaniu wyników testu PAPP-A, musi uwzględniać wszystkie możliwe przyczyny powstałych nieprawidłowości. W pierwszym etapie należy wykluczyć aberracje chromosomowe. W związku z tym wskazane jest wykonanie diagnostyki prenatalnej inwazyjnej. W przypadku otrzymania prawidłowego kariotypu płodu, ze względu na możliwość wystąpienia u płodu wspomnianych innych zaburzeń, wskazana jest bezwzględnie w pierwszej kolejności dalsza szczegółowa diagnostyka ultrasonograficzna i położnicza.

Decyzję o wykonaniu badań przesiewowych i ewentualnie dalszych badań diagnostycznych (inwazyjnych) podejmuje pacjentka, której udzielono porady na temat efektywności i ograniczeń skriningu, i która dokumentuje ten fakt przez podpisanie dokumentu świadomej zgody [24, 32].

### Przykładowe wyniki testu PAPP-A

#### *Ujemny wynik testu*

USG I trymestru wykonano w 13(+0 dni) tygodniu CIII u 36-letniej pacjentki. Wywiad rodzinny nie był obciążony występowaniem poronień, wad wrodzonych, chorób uwarunkowanych genetycznie. Wartość NT wynosiła 1,7 mm dla CRL 68 mm. Stwierdzono prawidłowe skostnienie kości nosowych. Obliczone, na podstawie powyższych parametrów oraz stężenie białka PAPP-A i wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG, ryzyko wystąpienia trisomii 21 u płodu wynosiło 1 : 2800 (ryzyko podstawowe 1 : 270), trisomii 13 – 1 : 40000 (ryzyko podstawowe 1 : 7500), trisomii 18 1 : 13000 (ryzyko podstawowe 1 : 3100). Otrzymane wyniki testu przesiewowego wykazały niskie ryzyko wystąpienia aneuploidii u płodu. Ujemny wynik badania, ze względu na niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia aneuploidii u płodu, pozwolił pacjentce na rezygnację z inwazyjnych badań prenatalnych. Wynik taki nie stanowi również wskazania do wykonania badania biochemicznego w drugim trymestrze ciąży.

#### *Dodatni wynik testu – przykład 1*

USG I trymestru wykonano w 12(+1 dni) tygodniu CI 37-letniej pacjentki. Pomiar NT dla CRL 55 mm wynosił 2,0 mm (< 95 centyla), uwidoczniło prawidłowe echo kości nosowych. Dodatkowo w tym samym dniu wykonano u pacjentki oznaczenie stężenia białka PAPP-A (0,62 MoM) i wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG (1,80 MoM) w surowicy krwi. Obliczone ryzyko wystąpienia trisomii chromosomu 21

u płodu wynosiło 1 : 150 (ryzyko podstawowe 1 : 265), trisomii chromosomu 18 1 : 62500 (ryzyko podstawowe 1 : 3100), a trisomii chromosomu 13 1 : 50000 (ryzyko podstawowe 1 : 7300). Dodatni wynik testu (ryzyko  $\geq$  1 : 300) wskazuje na konieczność rozważenia diagnostyki prenatalnej inwazyjnej. Pacjentce zaproponowano wykonanie amniopunkcji w 15. tygodniu ciąży. Pacjentka wyraziła życzenie oceny dodatkowych markerów aneuploidii w ośrodku referencyjnym. W 13. tygodniu ciąży, przy CRL = 73 mm, stwierdzono prawidłowe echo kości nosowych, prawidłowe widmo przepływu krwi w przewodzie żylnym i przez zastawkę trójdzielną. Przy uwzględnieniu tych parametrów ryzyko trisomii 21 spadło do wartości 1 : 4150. Wynik taki nie stanowi wskazania do wykonania badania biochemicznego w drugim trymestrze ciąży. Pacjentka zrezygnowała z diagnostyki inwazyjnej, poinformowano ją o celowości wykonania badania USG genetycznego z badaniem echokardiograficznym płodu do 19. tygodnia ciąży.

#### *Dodatni wynik testu – przykład 2*

USG I trymestru wykonano w 12(+3 dzień) tygodniu CI 29-letniej pacjentki. Pomiar NT dla CRL 59 mm wynosił 2,8 mm (pomiędzy 95. a 99. centylem), nie uwidoczniło prawidłowego echa kości nosowych. Obliczone statystycznie ryzyko wystąpienia trisomii 21 u płodu wynosiło – 1 : 35 (ryzyko podstawowe 1 : 950), dla trisomii 13 – 1 : 950 (ryzyko podstawowe 1 : 2600), dla trisomii 18 – 1 : 1300 (ryzyko podstawowe 1 : 1100).

Dodatni wynik testu wskazywał na konieczność rozważenia badań prenatalnych inwazyjnych. Pacjentce zaproponowano badanie kariotypu płodu alternatywnie z wykorzystaniem biopsji kosmówki (zalecany termin od 11. tygodnia ciąży) lub amniopunkcji (zalecany termin od 16. tygodnia ciąży).

Obliczone ryzyko może ulec zmianie po wykonaniu oznaczenia matczyńskich stężeń PAPP-A i wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG. Poniżej wyniki kalkulacji ryzyka dla tej samej pacjentki po uwzględnieniu wyników oznaczeń biochemicznych (przy założeniu pobrania krwi tego samego dnia, w którym wykonano badanie USG), w których stężenie PAPP-A wyniosło 1,00 MoM, i stężenie wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG wyniosło również 1,00 MoM.

Obliczone ryzyko wystąpienia trisomii 21 u płodu tym razem wyniosło – 1 : 160, co w dalszym ciągu kwalifikuje pacjentkę do badania kariotypu płodu.

W sytuacji stwierdzenia wartości NT powyżej 95. centyla oprócz starannego rozważenia wskazań do inwazyjnej diagnostyki genetycznej wskazane jest wykonanie badania USG genetycznego II trymestru ciąży z badaniem echokardiograficznym płodu do 19. tygodnia ciąży, gdyż w przypadku podejrzenia nieprawidłowości w tym okresie ciąży możliwe jest jeszcze wykonanie amniopunkcji genetycznej.

Powyższe obliczenia wykonano w oparciu o wiek pacjentki, wartość NT i parametry biometryczne płodu określone powyżej, przy założeniu oceny skostnienia kości

nosowych płodu ocenianego w obrazie USG oraz stężeń białka PAPP-A i wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG określanych z wykorzystaniem platformy diagnostycznej Kryptor lub Delfia. Obliczenia wykonano za pomocą programu komputerowego Astraia, wykorzystującego algorytmy FMF. Należy zaznaczyć, że wynikowe wartości ryzyka poszczególnych aneuploidii płodu będą się różnić nie tylko w zależności od parametrów USG i biochemicznych, ale również w zależności od przyjętych algorytmów oceny ryzyka, zastosowanego oprogramowania i jego ustawień.

### Podsumowanie

Test PAPP-A ze względu na czas wykonywania, wysoką czułość i dość wysoką swoistość powinien być proponowany każdej kobiecie w ciąży jako badanie przesiewowe w kierunku aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21. Wyjątek stanowią mogą, zgodnie z rekomendacjami PTG, kobiety po 40. r.ż. lub kobiety świadomie rezygnujące z etapu badań przesiewowych. Warunkiem prawidłowej interpretacji wyników testu PAPP-A jest wykonywanie testu zgodnie z rekomendacjami PTG i zasadami FMF. U każdej z kobiet w ciąży, u której wykonywany był test przesiewowy, powinno się następnie indywidualnie rozważać wskazania do dalszej diagnostyki, w tym diagnostyki prenatalnej inwazyjnej. W takich przypadkach nieodzowne jest poradnictwo, które zgodnie ze standardami musi mieć charakter porady niedyrektywnej.

### Piśmiennictwo

- [1] Eiben B., Glaubitz R. (2005) *First-trimester screening: an overview*. J. Histochem. Cytochem. 53(3): 281-283.
- [2] Kagan K.O., Wright D., Valencia C. i wsp. (2008) *Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free  $\beta$ -hCG and pregnancy-associated plasma protein A*. A. Hum. Reprod. 23: 1968-1975.
- [3] Knutsen-Larson S., Flanagan J.D., Van Eerden P., Stein Q.P. (2009) *The first-trimester screen in clinical practice*. S. D. Med. 62: 392-393.
- [4] Spencer K. *Aneuploidy screening in the first trimester*. (2007) Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet. 145C: 18.
- [5] Sutton E.J., McInerney-Leo A., Bondy C.A. i wsp. (2005) *Turner syndrome: four challenges across the lifespan*. Am. J. Med. Genet. A. 139A(2): 57-66.
- [6] Driscoll D.A., Gross S. (2009) *Clinical practice. Prenatal screening for aneuploidy*. N. Engl. J. Med. 360(24): 2556-2562.
- [7] Nicolaides K.H., Węgrzyn P. (2004) *Badanie ultrasonograficzne między 11-13(+6 dni) tygodniem ciąży*. <http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-polish.pdf>
- [8] Morton N.E., Jacobs P.A., Hassold T. i wsp. (1988) *Maternal age in trisomy*. Ann. Hum. Genet. 52(Pt 3): 227-235.
- [9] Wang Jin-Chen C. (2005) *Autosomal aneuploidy*. [W:] *The principles of clinical cytogenetics*, red. Gersen S.L., Keagle M. Humana Press, Totowa, New Jersey.
- [10] Fritz B., Hallermann C., Olert J. i wsp. (2001) *Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)-Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions*. Eur. J. Hum. Genet. 9(7), 539-547.
- [11] Wydanie zespołowe (2009) *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej*. Ginekol. Pol. 80: 390-393.
- [12] Bocian E. (2004) *Prenatalna diagnostyka cytogenetyczna chorób genetycznych. Klasyczne metody i zasady oceny kariotypu*. Med. Sci. Rev.: 27-33.
- [13] Nicolaides K.H. (2005) *First-trimester screening for chromosomal abnormalities*. Semin. Perinatol. 29(4): 190-194.
- [14] Spencer K., Spencer C.E., Power M. i wsp. (2003) *Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience*. BJOG 110: 281-286.
- [15] Wapner R., Thom E., Simpson J.L. i wsp. (2003) *First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18*. N. Engl. J. Med. 349: 1405-1413.
- [16] Qin Q.P., Christiansen M., Pettersson K. (2002) *Point-of-care time-resolved immunofluorometric assay for human pregnancy-associated plasma protein A: use in first-trimester screening for Down syndrome*. Clin. Chem. 48: 403-404.
- [17] Sonek J. (2007) *First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies*. Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet. 145C: 45-61.
- [18] Witters I., Fryns J.R. (2007) *Fetal nuchal translucency thickness*. Genet. Couns. 18: 1-7.
- [19] Strobel S., Marks S.D., Smith P.K. (2010) *Choroby wieku dziecięcego*. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL.
- [20] Scott F., Coates A., McLennan A. (2009) *Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels*. ANZJOG 49: 258-262.
- [21] Perenc M., Kałużewski B. (2004) *Test potrójny jako badanie przesiewowe w drugim trymestrze ciąży*. Med. Sci. Rev. Genet. 88-94.
- [22] Anderson C.L., Brown C.L. (2009) *Fetal chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis*. AFP 79: 117-123.
- [23] Kornas-Biela D. (2008) *Niepomyślna diagnoza prenatalna: dylemat rodziców, wyzwanie dla profesjonalistów*. [www.mp.pl/artykuly](http://www.mp.pl/artykuly) 2008.
- [24] Sharma G., Mccullough L.B., Chervenak F.A. (2007) *Ethical considerations of early (first vs. second trimester) risk assessment disclosure for trisomy 21 and patient choice in screening versus diagnostic testing*. Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet. 145C: 99-104.
- [25] Pekarek D.M., Chapman V.R., Neely C.L. i wsp. (2009) *Medication effects on midtrimester maternal serum screening*. Am. J. Obstet. Gynecol. 201(6): 622 e1-e5.
- [26] Bilardo C.M., Timmerman E., Pajkrt E., van Maarle M. (2010) *Increased nuchal translucency in euploid fetus – what should we be telling the parents?* Prenat. Diagn. 30: 93-102.
- [27] Saldanha F.A.T., de Lourdes Brizot M., de Moraes E.A. et al. (2009) *Increased fetal nuchal translucency thickness and normal karyotype: prenatal and postnatal follow-up*. Rev. Assoc. Med. Bras. 55: 575-580.
- [28] Westergaard J.G., Chemnitz J., Teisner B. et al. (1983) *Pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome*. Prenat. Diagn. 3: 225-232.
- [29] Schoen E., Norem C., O'Keefe J., Krieger R., Walton D., To T.T. (2003) *Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions*. Obstet. Gynecol. 102: 167-172.
- [30] Kirkegaard I., Uldbjerg N., Petersen O.B. i wsp. (2010) *PAPP-A, free  $\beta$ -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery*. Prenat. Diagn. 30: 956-963.

- [31] Spencer K., Yu C.K., Savvidou M. i wsp. (2006) *Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation*. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 27: 658-663.
- [32] Gross S., Cuckle H. (2007) *Prenatal screening and diagnosis – An introduction*. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 145C: 1-4.

✉ Agnieszka Stembalska  
Katedra i Zakład Genetyki,  
Akademia Medyczna we Wrocławiu  
ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław  
e-mail. agnes@gen.am.wroc.pl

### **PAPP-A test – prenatal screening test for aneuploidy of chromosome 13, 18, 21**

First trimester screening for fetal aneuploidy, consisting of a combination of fetal nuchal translucency (NT) thickness measurement by ultrasound at CRL 45-84 mm, maternal serum determinations of the free beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) performed at 11-13 (+6 days) weeks of gestation, is one of the most common prenatal screening tests. In accordance with the recommendations of the Polish Gynecological Society, it is recommended for all pregnant women, regardless of age. In contrast to invasive diagnostics, it does not pose the risk of complications. First trimester screening test is characterized by a high detection rate of aneuploidies of chromosomes 13, 18, and 21 (90%). The  $\beta$ -hCG hormone and PAPP-A protein concentrations are converted to the relative values of MoM, multiples of the median, for the given gestational age. The results are used to determine the statistical risk of fetal trisomy of chromosomes 13, 18 and 21, means of the appropriate software. Typically, abnormal results of noninvasive tests are an indication to perform invasive prenatal diagnosis. A negative result of this test results in low risk of fetal aneuploidy (risk lower than the risk of complications of the invasive method) and is not an indication for invasive diagnostic performance, further medical care does not need to be altered. In each case the decision whether to undergo the screening and the resulting invasive tests should be based on the patients informed judgement, and documented in a written form.

**Key words:** aneuploidy, PAPP-A, biochemical test, prenatal diagnosis, prenatal screening, noninvasive diagnosis