Combined biochemistry and sonogenetics

성균관대학교 의과대학 산부인과
류 현 미

1. Genetic sonogram

태아의 염색체이상을 진단하기 위한 초음파검사로 2가지를 볼 수 있다. 먼저 태아의 mortality와 morbidity에 영향을 주는 태아의 주요기형(**Major or structural defects**)과 두 번째로 정상태아에서도 발견되며 그 자체는 임상적 의미가 없으며 일시적으로 보이기도 하고 비특이적인 소견인 **Sonographic markers**이다. Major defects는 fetal karyotyping의 적응증이 된다. Sonographic marker의 경우에는 marker의 종류와 개수 등에 따라 fetal karyotyping이 고려될 수 있다. 초음파검사의 민감도는 검사항목의 수, 검사시의 임신 주수, 각 검사항목의 기준, 초음파검사자의 숙련도 등에 따라 다를 수 있다.

2. Nuchal translucency

Nuchal translucency는 태아 목 부위의 피부아래의 sonolucent space로 임신 10주에서 14주 사이에 측정한다. 정상태아(1-5%) 및 비정상 태아에서도 보일 수 있다. 증가된 경우 태아 염색체 이상의 screening test로 이용되며, 태아 염색체 이상(Table 2) 뿐만 아니라 여러 가지 기형 및 기형 증후군과도 관련된다. 기전으로는 임신 중 일시적인 임파계의 발달의 문제 또는 순환 기능감소, 심장기능감소 등으로 설명된다.

Table 1. Summmary of the most commmon utrasound makers of aneuploidy during the first and second trimesters

First Trimester	Second Trimester
Major or Structural	**Major or Structural**
Cystic hygroma, hydrops	Cystic hygroma, hydrops
Other structural	Other structural
Potential Markers	**Potential Markers**
Nuchal translucency	Nuchal thickening
Early growth delay	Echogenic bowel
Fetal heart rate	Shortened extremities
	Pyelectasis
	Echogenic intracardiac focus
	Borderline ventricular dilatation
	Choroid plexus cysts
	Clinodactyly
	Widened pelvic angle

Nuchal (mm)	Tri21			Tri 18/13	Tri 21/18/13
3	3.2×	3.1×	3.2×		
4	19.8×	14×	18.2×		
5	28.6×	27.8×	28.3×		
>5	21.7×	69.2×	36×		

Data from Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, et al: Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Genecol 5: 15-19, 1995.

3. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down syndrome

임신 11주에서 14주 사이에 nuchal translucency와 biochemical markers 등을 이용하여 Down syndrome risk에 관한 많은 연구가 되어왔다. Wald 등(1997)은 free beta hCG와 PAPP-A, nuchal translucency를 이용하여 80%의 detection rate과 5%의 false positive rate을 보고하였다(Fig. 3). 임신초기검사는 nuchal translucency와 biochemical markers가 combine 하였을 때 보다 의미가 있으며 earlier diagnosis와 earlier management의 장점을 가지고 있으나, 임신 초기의 자연유산율이 고려되어야 한다는 점과 임신 중기에 neural tube defect의 검진을 위한 AFP 검사가 다시 되어야 하는 단점을 가지고 있다.

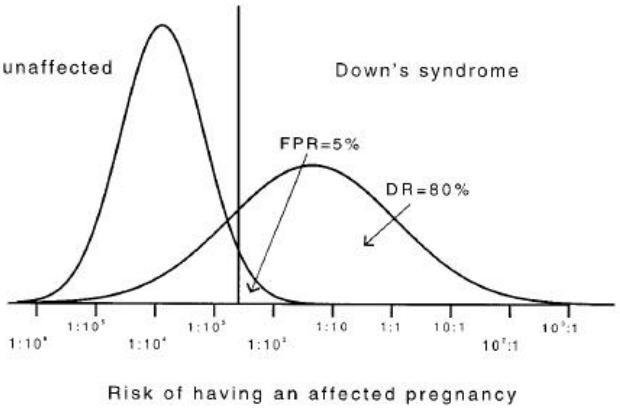

Fig. 3—The distribution of risk in Down's syndrome and unaffected pregnancies using the combined test (maternal age with nuchal translucency measurement, free beta hCG, and PAPP-A). The detection rate (DR) for a 5 per cent false-positive rate (FPR) is indicated at the corresponding risk cut-off of 1 in 390

Fig. 1. The distribution of risk in Down겠 syndrome and unaffected pregnancies using the combined test (maternal age with nuchal translucency measurement, free beta hCG, and PAPP-A). The detection rate (DR) for a 5 per cent false-positive rate (FPR) is indicated at the corresponding risk cut-off of 1 in 390.

4. Second trimester genetic sonogram

Major anomalies는 Down syndrome의 20%, trisomy 18의 70-80%, trisomy 13의 90%에서 동반된다. Sonographic markers를 합치면 Down syndrome의 50-70% (Table 3), trisomy 18의 80%, trisomy 13의 90%에서 보인다. Sonographic markers를 이용하여 여러 연구자마다 6082%까지의 detection rate과 4.4-19.4%의 false positive rate을 보이고 있다(Table 4).

Table 3. Frequency of Sonogaraphic Markers (Without Structural or Major Abnormalities) in Fetuses With Trisomy 21

Sonographic Marker	Trisomy 21 (n=186) %
Nuchal fold thickening	32.3
Hyperechoic bowel	17.2
Short humerus	18.3
Short femur	26.3
EIF	23.1
Pyelectasis	11.3

Data from Swedish Medical Center (Seattle, WA).

Table 4. Sensitivities and False-Positive Reported for Genetic Sonograms From Different Centers

Report	n	Sensitivity, %		FP rate, %		LR	LR Negative
Benacerraf et al (1994)	45	73	4.4	16.5	0.28		
DeVore (1995)	15	73	7.4	9.9	0.29		
Bromley et al (1997)	53	75	5.7	13.1	0.27		
Nyberg et al (1998)	142	74	14.7	5	0.30		
Bahado-Singh et al (1998a)	24	60	4.5	13.3	0.41		
Bahado-Singh et al (1998b)	31	73.5	15	4.9	0.31		
Sohl et al (1999)	55	67	19.3	3.5	0.41		
Vintzileos et al (1999)	34	82	9	9.1	0.20		
Nyberg et al (2001)	186	69.9	13.3	5.3	0.36		

FP (false-positive), LR (likelihood ratio)=sensitivity/FP rate; LR negative=FN rate/specificity=(1 sensitivity)/(1 FP rate).

Nyberg 등(2001)에 의하면 2개 이상의 markers를 보이는 경우는 다운증훈군의 1/3 이상에서 정상군의 2%에서 보이며, 1개의 marker는 다운증후군의 22.6%, 정상군의 약 11%에서 보인다.

1) Benaceraff 등의 Risk assessment

Benaceraff 등(1992)의 Sonographic scoring index을 보면 major anomaly, thickened nuchal fold의 경우 2점, short femur, short humerus, pyelectasis, echogenic intracardiac focus, hyperechoic bowel, choroids plexus cysts 경우 1점, a completely normal sonogram, with no sonographic markers identified 인 경우 0점을 주었다. 저위험군에서 2점 이상인 경우에 양수검사를 시행한 결과 다운증후군에서 73%, trisomy 18에서 85%의 sensitivity를 보였고 4%의 위양성율을 보였다.

Nadel 등(1995)은 같은 점수제를 이용하여 High risk group (advanced age, abnormal Triple test)에서 Score 0인 경우에 35세의 산모에서 Down syndrome의 risk는 5/1000에서 1.5/1000으로 감소하여, 40세 이상이 되어야 위험도가 5/1000 이상이 되었다. 즉 35세부터 39세까지의 산모에서 genetic sonogram에서 score 0인 경우에는 Down risk를 감소시킬 수 있다고 하였으며 Bromley 등(1997)은 점수제에 산모의 나이를 첨가하여 40세 이상인 경우 2점, 35세에서 39세의 경우 1점을 추가하였다(Table 5).

2) Age adjusted ultrasound risk assessment (AAURA)

Nyberg 등(1998)은 각각의 sonogrphic marker의 likelihood ratio (LR)를 구하였다(Table 5). 산모의 나이에 따른 기본 위험도(priori risk)에 초음파검사의 marker의 LR을 곱하는 Age adjusted ultrasound risk assessment (AAURA)을 이용하여 35세 이하의 산모에서 61.5%의 detection rate과 단지 4%의 위양성율을 보였다. 35세에서 39세의 산모에서는 정상 초음파검사 결과를 보인 경우 100%의 양수검사율을 12.5%로 감소시킬 수 있으므로 불필요한 양수검사를 줄일 수 있기는 하지만 다운 증후군의 1/3은 놓칠 수 있다고 하였다.

Table 5. Comparison of 2 Methods for Assessing the Risk of Fetal Down Syndrome Based on Sonographic Finding: AAURA and the Index Scoring System

Sonographic Finding	LR (AAURA)	Index Score

Structural defect		25	2	
Nuchal thickening		11	2	
Hyperechoic bowel		6.7		1
Short humerus		5	1	
EIF	1.8		1	
Short femur		1.5		1
Pyelectasis		1.5		1
Age 35-39 y		Risk based on age		1
Age 40+y		Risk based on age		2
If normal	0.4		0	

Likelihood ratios (LR) reported are those calculated as isolated makers, from Nyberg et al. Slightly different likelihood ratios were assumed previously in the description of AAURA.

5. Combined biochemistry and second trimester sonogenetics

임신 중기 초음파검사와 Triple test 등의 biochemical screening의 진단율을 비교한 연구는 거의 없으나 임신 중기 초음파 검사와 biochemical marker의 combined risk estimate를 하려는 몇몇 연구가 있다.

Roberts 등(2000)은 biochemical screening만으로 65%의 진단율을 임신중기 초음파검사를 시행하여 80%까지 진단율을 증가시켰다고 보고하였다.

Bahado-Singh 등(2000)은 four marker algorithm(즉 humerus length, nuchal thickness, AFP and HCG, maternal age)는 Triple test에 비해 높은 진단율을 보고하였다.

Triple test의 결과에 따라 초음파검사를 시행하여 다운 증후군의 고위험군 산모의 management를 바꾸려는 연구는 사실상 적은 편이다. Romero와 DeVore (2001)는 35세 이하의 산모에서 Triple test의 결과에 따라 high risk (1;10 1;190), moderate risk (1;190 1;1000), low risk (1;1001 1;10,000)로 나누어서 moderate risk group에서 genetic sonogram이 다운증후군의 진단율을 증가시키는지, cost effectiveness, 양수검사율을 감소시키는지를 조사하였다. Genetic sonography의 sensitivity가 70% 이상이고 false positive rate이 5-15%인 경우라고 가정하면, 500,000명의 model을 사용하여 35세 이하의 moderate risk group에서는 genetic sonogram을 시행하는 것이 진단율을 증가시키고 양수검사로 인한 정상 태아의 유산을 줄일 수 있다고 하였다.

Combined analysis의 대부분의 연구는 다운증후군의 위험도가 1;274 이상인 군(고위험군)에서 시행되었으며, 양수검사를 결정하기 전에 genetic sonogram의 결과를 알기 원하는 경우에 이용될 수 있다. 그러나 저위험군(<1;274)의 경우 genetic sonogram을 시행하면 높은 false positive rate (10-15%)로 인해 양수검사율이 더 높아질 수 있다. 더욱이 priori risk가 너무 낮은 경우에는 단지 1가지의 soft marker로는 양수검사를 하기에는 충분하게 risk를 증가시킬 수 없다.

임신 중기의 경우 Romero와 DeVore의 결과에 의하면 Genetic sosnogram의 민감도가 70% 이상이고 위양성율이 5-15%인 검사실에서 triple test 결과가 1;1000 이상인 35세 이하의 산모에서는 genetic sonogram의 결과에 따라 양수검사여부를 결정할 수도 있다.

6. Summary

임신 초기와 중기의 sonographic markers 여부에 따라 태아의 염색체 이상의 위험도에 영향을 주어 진단율을 증가시키고 양수검사율을 감소시킬 수는 있으나 높은 위양성율로 인한 부작용이 고려되어야 한다. 또한 genetic sonogram의 민감도는 검사실마다 그리고 검사자마다 또한 population마다 다를 수 있으므로 high risk군에서 선별적으로 이용될 수 있다. 향후 optimal risk assessment를 위한 더 많은 연구가 필요하겠다. 또한 biochemical marker와의 combined risk, 임신 초기와 중기의 검사를 어떻게 적절하게 적용할 것인가의 기준도 결정되어야 한다.

References

Bahado-Singh RO, Oz AU, Kovanci E, et al. New Down syndrome screening algorithm: ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age. Am J Obstet Gynecol 1998a; 179: 1627-31.

Bahado-Singh RO, Deren O, Oz U, et al. An alternative for women initially declining genetic amniocentesis: individual Down syndrome odds on the basis of maternal age and multiple utrasonogaphic makers. AM J Obstet Gynecol 1998b; 179: 541-19.

Benacerraf BR, Nadel AS, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic index. Radiology 1994; 193: 135-40.

Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. The incorporation of meternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14-20 weeks of fetuses with Down겴 syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10: 321-4.

DeVore GR, Alfi O. The use of color Doppler utrasound to identify fetuses at increased risk for trisomy 21: an alternative for high-risk patients who decline genetic amniocentesis. Obstet Gynecol 1995; 85: 378-86.

DeVore GR, MD, Romero R, MD. Combined Use of Genetic Sonography and Meternal Serum Triple-Maker Screening. J Utrasound Med 20: 645-54, 2001.

Nyberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Willams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down겴 syndrome during the second trimester: description of the method and analysis of 142 cases. Utlasound Obstet Gynecol 1998; 12: 8-14.

Nyberg DA, MD, Souter VL, MD, MRCOG. Sonographic Markers of Fetal Trisomies: Second Trimester. J Utrasound Med 2001; 20: 655-74.

Reberts D, Walkinshaw SA, McCormack MJ, Ellis J. Prenatal detection of trisomy 21: combined experience of two British hospitals. Prenat Diagn 2000; 20: 17-22.

Vintzileos AM, Gozman ER, Smulian JC, Day-Salvatore DL, Knuppel RA. Indication-specific accuracy of second-trimester genetic ultrasonography for the detection of trisomy 21. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 1045-8.

Wald NJ and Hackshaw AK. Combining Ultrasound and Biochemistry in first trimester screening for Down syndrome. prenatal diagnosis, vol. 1997; 17: 9: 821-9.