



Prenatal diagnosis of sex chromosome syndromes – a comparison with Down syndrome.

Mette Hansen Viuff, stud. med,
Student ID number: 20061978, Aarhus University

Claus H. Gravholt, MD, PhD,
Department of Internal Medicine and Endocrinology, Aarhus University Hospital

Kirstine Stochholm, MD, PhD,
Department of Internal Medicine and Endocrinology, Aarhus University Hospital

Birgitte Bruun Nielsen, MD, PhD,
Department of Gynecology and Obstetrics, Aarhus University Hospital

Baggrund:

Kønskromosomale syndromer dækker over en lang række af atypiske karyotyper, hvoraf de mest almindelige er 45,X og andre karyotyper foreneligt med Turner syndrom, 47,XXY (Klinefelter syndrom), 47,XXX og 47,XYY og variationer heraf. Prævalensen af kønskromosomale syndromer estimeres til at være omkring 1/300-400 (1;2). Disse udgør 25% af alle unormale kromosomsammensætninger, der identificeres ved amniocentese (3;4). Ved fødslen har ca. 1/400 fostre kønskromosomale anomalier, hvilket gør denne gruppe af kromosom anomalier dobbelt så hyppige som Downs syndrom. Antallet af graviditeter med fostre af kønskromosomale anomalier forventes at stige i takt med at alderen hos førstegangsfødende stiger.(5;6).

Viden omkring de intrauterine forhold ved disse graviditeter og prænatal diagnostik på området er begrænset. En stor del af disse syndromer bliver først diagnosticeret postnalt og ofte med meget lang forsinkelse (7-11). Mange bliver aldrig diagnosticeret, og hos de der gør, skyldes diagnosticeringen ofte tilfældigheder (6;12). Et tidligere studie har vist et betydelig misforhold mellem den præ- og postnatale diagnosticering af bl.a. Turner syndrom. Der blev diagnosticeret flere prænalt, hvor diagnosen ikke kunne verificeres postnalt (11). Det tyder på, at den nuværende prænatale diagnostik er usikker og giver anledning til falsk positive fund.

I perioden 2004-2006 blev en ny screenings-procedure af gravide kvinder indført i Danmark (http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf). Den har medført en dramatisk stigning i diagnosticeringen af Downs syndrom samtidig med et markant fald i antallet af invasive prænatale procedurer (13;14). Den består i et kombineret risikomål - moders alder, nakkefoldstykkelse, serum free β human chorionic gonadotrophin (β -hCG) og pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) - og har vist sig effektiv til at identificere kvinder gravide med Downs syndrom fostre og formentligt også flere kvinder gravide med Turner syndrom fostre med karyotypen 45,X (5;15;16). Derimod er det uklart om proceduren kan anvendes ved identifikation af fostre med andre kønskromosomale anomalier. Et nyligt studie viste dog en højere detektionsrate af kønskromosomale trisomier i lande, hvor screeningen var implementeret (17).

Et andet studie har vist, at ved at tilføje parametrene: ”nasal bone”, ”tricuspid regurgitation”, ”ductus venosus flow” kunne man øge detektionsraten på fostre med både Downs syndrom og andre kønskromosomale anomalier (18). Et nyt svensk studie fandt, at mødre, der føder børn med Turner syndrom, har en lavere højde end gennemsnittet af kvinder, og at der var en lille tendens mod højere maternel alder blandt disse kvinder, hvilket strider imod tidligere studier (19). I et andet arbejde fandt man yderligere en øget nakkefoldstykkelse hos 6 ud af 13, mens β -hCG var øget hos 1 ud af 13, hos en lille gruppe af fostre med atypisk kønskromosomal sammensætning (47,XXX; 47,XYY; 47,XXY, n=13) (5).

Der er sparsomme data fra de øvrige kønskromosomale syndromer angående serum β -hCG, PAPP-A, nakkefoldstykkelse, forhold omkring fødsel, malformationer, hovedomfang samt andre antropometriske mål, UL vejledte fund osv.

Hypoteser:

- Vi kan bruge de samme risikomål på fostre med kønskromosomale anomalier som i dag bruges på fostre med Downs syndrom.
- Det er muligt at identificere andre markører, der kan oplyse os om prænatale forhold gældende ved disse graviditeter.
- På lang sigt vil disse oplysninger kunne hjælpe os med at forbedre den fremtidige intrauterine diagnosticering og evt. nedsætte behovet for potentielt fosterskadelige invasive procedurer.

Formål:

- 1) At identificere den prænatale hyppighed af kønskromosomale syndromer og beskrive hvorvidt den diagnostiske hyppighed er ændret efter indførelse af den nye nationale screeningsprocedure.
- 2) At identificere eventuelle risikomarkører, der giver øget mistanke om kønskromosomale anomalier.
- 3) At undersøge om der er andre parametre, som vi hidtil ikke har været opmærksomme på, der kan bruges i prædiktionen af om en graviditet er med et foster med et kønskromosomalt syndrom. Derfor ønskes også at se på eventuelle sammenhænge til andre variable end de ovenfor nævnte (se listen nedenunder). Denne liste er nødvendigvis lang, da vi ikke på forhånd har megen viden om disse forskellige parametre ved kønskromosomale syndromer.

Metode:

Studiedesign: Registerstudie med samkøring af Dansk Cytogenetisk Central Register og FØTOdatabasen.

Setting: Gynækologisk-Obstetrisk afdeling og Medicinsk Endokrinologisk afdeling, Århus Universitetshospital.

Dataperiode: 1/1-2008 – 31/12-2011

Vi ønsker at kombinere data fra Dansk Cytogenetisk Central Register (DCCR) med data fra Føtodatabasen med henblik på at undersøge, hvorledes profilen er for gravide med et foster med kønskromosomale anomalier.

Kvinder, der er gravide med fostre/har født børn med Downs eller kønskromosomale syndromer, bliver identificeret i DCCR (Dansk Cytogenetisk Central Register). I dette register er samlet præ- og postnatal karyotypning fra hele Danmark siden 1960 (<http://www.auh.dk/om+auh/afdelinger/klinisk+genetisk+afdeling/links/dccr?>). Yderligere indeholder det oplysninger om moderens alder, anvendte metode og graviditetens udfald (aborter, levende og dødfødte).

Når disse mødre er identificeret, bruges CPR-numrene til at undersøge den materielle profil og risikomarkører i FØTOdatabasen. Denne database indeholder oplysninger om ultralydsskanningsfund og biomarkørundersøgelse foretaget i første trimester som led i screeningen for Downs syndrom (<http://www.dfms.dk/foetodata.shtml>).

Desuden indeholder FØTOdatabasen ultralydsfund foretaget som led i diagnosticeringen af misdannelser gennem hele graviditeten (<http://www.dfms.dk/foetodata.shtml>). Disse oplysninger er sammenkoblet med svar på kromosomanalyser foretaget under og efter graviditeten og med oplysninger om graviditetsudfald inklusive eventuelle misdannelser hos barnet fundet efter fødslen (se specifikke parameter der ønskes undersøgt under udfaldsparametre). Endvidere vil en matchet gruppe af kvinder med børn uden kønskromosomale anomalier, blive brugt som kontrol gruppe.

Kombinationen af data fra DCCR og Føtodatabasen vil i høj grad kunne øge vores forståelse for de prænatale forhold i disse graviditeter.

Eksponeringsparameter: Kvinder med fostre som Down syndrom eller kønskromosomale syndromer identificeret i DCCR.

Udfaldsparameter:

List of variables			
Civil Registration Number (Mother)*, **, ***	Previous Trisomy 21*	Nuchal Oedema*	PPROM***
Civil Registration Number (child)***	Previous Trisomy 13*	Short Humerus*	placenta insufficiency diagnosis***
Estimated due date by LMP*	Previous Trisomy 18*	Short Femur*	Placenta praevia***
Estimated due date by ultrasound*	Nasal Bone*	Hydronephrosis*	Preclampsia***
LMP*	Ductus Venosus Flow*	Ecogenic Focii in heart*	Abruption***
Height*	Tricuspid Regurgitation*	Ecogenic Bowel*	Pregnancy complications (yes/no)***
Weight*	Facial Angle Measured*	Major Defect*	Year of child birth***
BMI*	Facial Angle In Degrees*	Prenatal Congenital Anomaly Diagnosis second trimester*	Date of child birth***
BMI groups*	Holoprosencephaly*	Anomaly at malformation scan (yes/no)*	Gestational age at birth***
Ethnicity*	Diaphragmatic Hernia*	Date other scan*	Birth < 34 weeks***
Smoking*	AVSD*	Procedure Code other scan*	Birth < 37weeks***
Way Of Conception*	Omphalocele*	Gestational Age In Days*	Birth diagnosis**
Spontaneous Pregnancy*	Megacystis*	Prenatal Congenital Anomaly Diagnosis Other Scan*	Cesaeren section (yes/no)***
Hormone Stimulation*	Plexus Choroideus Cyste*	Anomaly at other scan (yes/no)*	Maternal diagnosis birth***
Parity*	Intracardiac Echogenic Focus*	Prenatally Diagnosed Congenital Anomaly (yes/no)*	Child dead or alive at birth***
Blood Sample Date*	Hydronephrosis*	Prenatally Diagnosed Congenital heart Defect (yes/no)*	Age of death child***
GA at Blood sample*	Hyp Echo Bowel*	Prenatally Diagnosed abdominal wall defect*	Birth weight***
BetaHcG Exact Value*	Adjusted Risk Tr21*	Prenatally Diagnosed CNS defect*	Placenta weight***
PappA Exact Value*	Astraia version*	Prænatal Invasive test Type**	Anomalies yes/no***
BetaHcG MoM*	Operator code FMF*	Date of invasive test**	Postnatally diagnosed anomaly***
PappA MoM*	Risk > 1:100*	Gestational age at invasive test**	Fetus reduction diagnosis***
Blood Sample Analysis Platform*	Risk > 1:300'	Indication for invasive test**	Fetus reduction (yes/no)***
Singleton pregnancy (yes/no)*	Risk > 1:1000*	Prenatal Karyotype**	Date of Fetus reduction***
Chorionicity*	Adjusted Risk Tr13*	Prenatally diagnosed T21, T18, T13 or 45,X**	Gestational age fetus reduction***
NT scan Date*	Adjusted Risk Tr18*	Tissue from abortion/miscarriage**	Induced abortion diagnosis***
Age Mother at NT Scan*	Prenatal Congenital Anomaly Diagnosis first trimester*	Date of analysis of issue**	Induced abortion before 12 weeks***
Gestational Age In Days at NT scan*	Anomaly at NT scan (yes/no)*	Gestational age at abortion/miscarriage**	Induced abortion after 12 weeks***
Crown Rump Length*	Date Malformation Scan*	Karyotype on tissue**	Date Induced abortion***
Biparential Diameter*	Gestational Age In Days*	Tissue T21, T18, T13 or 45,X**	Gestational age induced abortion***
Nuchal Translucency*	BPD*	Postnatal Karyotype**	Spontaneous miscarriage diagnosis***
NT > 95 percentile*	Head circumferens*	Date Postnatal Karyotype**	Spontaneous miscarriage (yes/no)***
NT > 3.5 mm*	Abdominal Circumferens*	Age of child at postnatal karyotype**	Date Spontaneous miscarriage***
Fetal Heart Rate*	Femur lenght*	Postnatally diagnosed T21, T18, T13 or 45,X**	Gestational age spontaneous miscarriage***

*Astraia data

**Danish Cytogenetic

Registry data

*** National patient

Registry or Birth Registry

data

Statistik: Vi vil for hver parameter foretage relevant sammenligning af resultater, typisk ved non-parametrisk test, men også t-test og chi² test vil forventes. De fleste udfald forventes at være ikke-normalfordelte. For hver case vil 100 kontroller matchet på alder identificeres.

Perspektivering:

At fravælge et foster er i forvejen en vanskelig beslutning for et forældrepar (20). Ud over de mange etiske dilemmaer findes også chancen/risikoen for at diagnosen er forkert og at graviditeten er med et rask foster. Situationen er i særdeleshed også udfordrende for den sundhedsfaglige rådgiver, der i forvejen skal forholde sig til de mange fænotypiske udfald i disse graviditeter (21). Ved at øge vores viden omkring de intrauterine forhold hos fostre med kønskromosomale anomalier, kan vi på længere sigt forbedre diagnostikken prænatalt. Dermed vil sandhedsværdien i diagnosticeringen øges, mens antallet af aborter foretaget på raske fostre vil mindskes. Forhåbentligt vil det i fremtiden gøre håndteringen af disse graviditeter mindre kompliceret.

At forbedre diagnosticeringen vil yderligere medføre en forbedring af behandlingen af børn med kønskromosomale anomalier. Idet en tidlig diagnosticering, specielt ved Turner og Klinefelter syndrom, er essentiel for at sikre deres vækst og udvikling (22;23).

Gennemførlighed:

Jeg har en hoved- og to medvejledere med stor erfaring indenfor dette område. Jeg kommer til at sidde på endokrinologisk forskningsafsnit, sammen med et stort team af forskere, der vil kunne tilbyde deres faglige ekspertise. En del af disse har stor erfaring med netop denne type forskning, hvilket sikrer en god gennemførlighed af projektet. Yderligere er der allerede givet tilladelse til dataindsamling fra både DCCR og FØTO-databasen, hvorfor også de datamæssige rammer også er på plads. Tilladelse fra datatilsynet foreligger også.

Mål: Publicering af en til flere artikler i et internationalt tidsskrift.

Deltagere:

Projektansvarlig: Mette Hansen Viuff, stud. med.

Studienr.: 20061978, Aarhus Universitet

Hovedvejleder: Claus H. Gravholt, MD, PhD,

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Aarhus University Hospital

Medvejleder: Kirstine Stochholm, MD, PhD,

Department of Internal Medicine and Endocrinology, Aarhus University Hospital

Medvejleder: Birgitte Bruun Nielsen, MD, PhD,

Department of Gynecology and Obstetrics, Aarhus University Hospital

Tidsplan:

		Data Bekendtskab	Oprensning af data	Data- analyse	Artikel og opgaveskrivning	Kurser
2012	September	X				X
	Oktober	X	X			X
	November		X			X
	December		X			X
2013	Januar			X		X
	Februar			X		X
	Marts			X	X	X
	April			X	X	X
	Maj				X	X
	Juni				X	X
	Juli				X	X
	August				X	X

Budget:

	Ansøgt beløb	Bidrag fra fonde	Totalbudget
Udgifter	Mette Viuff, skolarstip. (12 mdr.)	120.000	120.000
	Dataindhentning	25.000	25.000
	PC	10.000	10.000
	Publiceringsudgifter	10.000	10.000
	Konference	10.000	10.000
I alt	175.000	0	175.000
Direkte omkostninger i alt	175.000	0	175.000
Overhead 3,1%	5.425	0	5.425
I alt	180.425	0	180.425

Reference List

1. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1):672-682.
2. Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative european study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn* 1984; 4 Spec No:5-44.:5-44.
3. Crandall BF, Lebherz TB, Rubinstein L et al. Chromosome findings in 2,500 second trimester amniocenteses. *Am J Med Genet* 1980; 5(4):345-356.
4. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Intrauterine diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 1996; 87:468-475.
5. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000; 20(5):390-394.
6. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997; 17(4):363-368.
7. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa R.W., Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3897-3902.
8. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Mortality and incidence in women with 47,XXX and variants. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(2):367-372.
9. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:15.
10. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):622-626.
11. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996; 312:16-21.
12. Sagi M, Meiner V, Reshef N, Dagan J, Zlotogora J. Prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: possible reasons for high rates of pregnancy termination. *Prenat Diagn* 2001; 21(6):461-465.
13. Ekelund CK, Jorgensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337:a2547. doi: 10.1136/bmj.a2547.:a2547.
14. Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of

data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009; 339:b3794. doi: 10.1136/bmj.b3794.:b3794.

15. Vaknin Z, Reish O, Ben-Ami I, Heyman E, Herman A, Maymon R. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities: the 8-year experience of a single medical center. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23(1):76-81.
16. Said S, Malone FD. The use of nuchal translucency in contemporary obstetric practice. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(1):37-47.
17. Boyd PA, Loane M, Garne E, Khoshnood B, Dolk H. Sex chromosome trisomies in Europe: prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(2):231-234.
18. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A et al. First Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities by Integrated Application of Nuchal Translucency, Nasal Bone, Tricuspid Regurgitation, Ductus Venosus Flow Combined with Maternal Serum Free beta-HCG and PAPP-A: A 5-Year Prospective Study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;132.
19. Hagman A, Wennerholm UB, Kallen K et al. Women who gave birth to girls with Turner syndrome: maternal and neonatal characteristics. *Hum Reprod* 2010; 25(6):1553-1560.
20. Mezei G, Papp C, Toth-Pal E, Beke A, Papp Z. Factors influencing parental decision making in prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):94-101.
21. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; 110(1):3-10.
22. Linglart A, Cabrol S, Berlier P et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(6):891-897.
23. Radicioni AF, De ME, Gianfrilli D et al. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010; 16(6):434-440.