



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Prenatální screening chromozomálních aberací plodu
Prenatal Screening of Chromosomal Aberrations in the Fetus

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Zdravotní laborant

Autor bakalářské práce: Veronika Dvořáková

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Jindřiška Příhonská

Konzultant bakalářské práce: RNDr. Taťána Jarošíková

Kladno, květen 2016

Z a d á n í b a k a l á ř s k é p r á c e

Student: **Veronika Dvořáková**
Obor: Zdravotní laborant
Téma: **Prenatální screening chromozomálních aberací plodu**
Téma anglicky: Prenatal screening of chromosomal aberrations in the fetus

Zásady pro vypracování:

Předmětem této bakalářské práce bude zjistit, zda procento falešně pozitivních výsledků prenatálního screeningu nejčastějších chromozomálních aberací plodu (aneuploidií) ve vybrané gynekologické praxi odpovídá procentu falešné positivity deklarované zvoleným screeningovým programem.

V obecné části bude popsáno základní rozdělení vrozených vývojových vad se zaměřením na chromozomální aberace, způsoby a možnosti jejich detekce.

V praktické části student popíše provedení konkrétního screeningového vyšetření, kterého se zúčastní se zaměřením na biochemickou část vyšetření.

Na závěr provede statistické vyhodnocení falešné positivity zvoleného screeningového programu v konkrétní gynekologické praxi za určité období.

Seznam odborné literatury:

- [1] Thomas W.Sadler , Langmanova lékařská embryologie , ed. 10., Praha: Grada, 2011, ISBN 978-80-247-2640-3
- [2] Slezáková Lenka a kolektiv , Ošetřovatelství v gynekologii a porodnictví , Praha: Grada, 2011, ISBN 978-80-247-3373-9
- [3] Pařízek Antonín a kolektiv , Kritické stavy v porodnictví , ed. 1., MOTHER CARE CENTRUM , 2011, ISBN 978-80-7262-949-7

zadání platné do: 30.09.2017
Vedoucí: MUDr. Jindra Příhonská
Konzultant: RNDr. Taťána Jarošíková, CSc.


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 18.12.2015

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „**Prenatální screening chromozomálních aberací plodu**“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne 20. května 2016

.....

podpis

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Jindřišce Příhonské za odborné vedení, ochotu, pomoc a užitečné rady, které mi poskytla v průběhu zpracování této bakalářské práce. Mé poděkování patří také RNDr. Taťáně Jarošíkové, CSc. za vstřícnost při konzultacích.

Název bakalářské práce:

Prenatální screening chromozomálních aberací plodu

Abstrakt:

Tato bakalářské práce podává stručný přehled o možnostech prenatální detekce vrozených vývojových vad se zaměřením na nejčastější chromozomální vady, trizomie chromozomu 21, 13 a 18, v České republice. Teoretická část práce se zaměřuje na obecnou charakteristiku vrozených vývojových vad a jejich rozdělení. Detailněji se zabývá popisem numerických chromozomálních aberací. V další části je popsána jejich prevence a diagnostika. Obsahuje také základní informace o screeningových programech, používaných k vyhledávání těhotných žen se zvýšeným rizikem těchto chromozomálních vad a porovnává je. Praktická část podává podrobnější popis zvolené screeningové metody a organizace prenatálního screeningu ve zvolené gynekologické praxi.

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit, zda procento falešně pozitivních výsledků prenatálního screeningu sledovaných chromozomálních aberací v této praxi odpovídá procentu falešné positivity deklarované používaným screeningovým programem.

Klíčová slova:

vrozené vady, Downův syndrom, prenatální diagnostika, prenatální screening, falešná pozitivita

Master's Thesis title:

Prenatal Screening of Chromosomal Aberrations in the Fetus

Abstract:

This thesis gives a brief overview of prenatal detection of congenital defects with a focus on the most common chromosomal anomalies, trisomy of chromosome 21, 13 and 18, in the Czech Republic. The theoretical part is focused on the general description of congenital defects and their classification. It deals in detail with the description of numerical chromosomal aberrations. The other part of the study describes their prevention and diagnosis. It also contains basic information about screening programs used to search for pregnant women at increased risk of these chromosomal defects and compares these programs. Practical part gives a detailed description of one screening method and presents how the prenatal screening program is run in one particular gynecological practice.

The aim of this thesis was to detect whether the percentage of false positive results of prenatal screening with observed chromosomal aberrations in this practice agrees with the percentage of false positivity stated by used screening program.

Key words:

congenital defect, Down syndrome, prenatal diagnosis, prenatal screening, false positivity

Obsah

Seznam symbolů a zkratek	8
1 Úvod.....	10
2 Současný stav.....	11
2.1 Přehled současného stavu.....	11
2.2 Vrozené vývojové vady (VVV)	11
2.2.1 VVV podle období vzniku.....	11
2.2.2 VVV podle mechanismu vzniku.....	12
2.2.3 VVV podle klinických projevů.....	13
2.2.4 VVV podle příčin vzniku.....	13
2.3 Chromozomální aberace.....	14
2.3.1 Strukturní chromozomální aberace	15
2.3.2 Numerické chromozomální aberace	15
2.4 Prevence a diagnostika.....	17
2.4.1 Prevence.....	17
2.5 Prenatální screening chromozomálních aberací.....	23
2.5.1 Charakteristika screeningových programů	23
2.5.2 Screeningové testy prováděné v prvním trimestru těhotenství.....	24
2.5.3 Screeningové testy prováděné ve druhém trimestru těhotenství	25
2.5.4 Screeningové testy v prvním i ve druhém trimestru	25
3 Cíl práce.....	27
4 Metodika práce	28
4.1 Anamnéza.....	28
4.2 Prenatální screening VVV.....	28
4.2.1 Prvotrimestrální screeningové vyšetření.....	28
4.2.2 Druhotrimestrální screening	31

4.3 Organizace screeningu chromozomálních vad ve zvolené gynekologické praxi Praze	31
5 Vyhodnocení výsledků:	36
6 Diskuze	43
7 Závěr	49
8 Citovaná literatura.....	50
Seznam obrázků.....	54
Seznam tabulek.....	55

Seznam symbolů a zkratek

BPD	- biparietální průměr
CRL	- temenokostrční délka
DNA	- deoxyribonukleová kyselina
E ₃	- nekonjugovaný estriol
hCG	- choriový gonadotropin
MoM	- násobky mediánů normálních hodnot pro daný gestační týden
MS – AFP	- mateřský alfa - 1 - fetoprotein
NB	- nosní kost
NT	- šíjové projasnění
PAC.	- pacientka
PAPP – A	- plazmatický protein
PFP	- procento falešné positivity

1 Úvod

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou vrozených vývojových vad plodu se zaměřením na Downův syndrom, který je nejčastější chromozomální anomálií. V současné době zaznamenáváme nárůst těhotných žen starších 35 let, přičemž je známo, že se vzrůstajícím věkem rodičů se zvyšuje riziko vzniku odchylek v chromozomech u plodu. Včasné potvrzení nebo vyloučení této genetické vady je tedy důležitou součástí péče o těhotné. K vyhledávání těhotných žen se zvýšeným rizikem tohoto geneticky podmíněného onemocnění slouží prenatální screeningové programy. Cíl práce spočívá ve zjištění, zda procento falešně pozitivních výsledků prenatálního screeningu ve vybrané gynekologické praxi za určité období odpovídá procentu falešné positivity deklarované zvoleným screeningovým programem. Práce zahrnuje statistické zobrazení a vyhodnocení.

2 Současný stav

2.1 Přehled současného stavu

Každá žena touží po tom, aby se jí narodilo zdravé dítě. V současné době je kladen důraz na posun diagnostiky možného poškození plodu do co nejranějšího stadia těhotenství. To je umožňováno neustálým zdokonalováním vyšetřovacích metod a přístrojového vybavení. V rámci asistované reprodukce byla vypracována metoda, která umožňuje rozpoznání poškození plodu dokonce již na úrovni blastocysty – preimplantační genetická diagnostika. Preferovány jsou přitom metody, které jsou maximálně bezpečné pro matku i pro plod. Mezi ně nově patří i stanovení karyotypu z fetálních erytrocytů získaných z krve matky.

2.2 Vrozené vývojové vady (VVV)

Vrozené vývojové vady jsou takové odchylky od normálního vývoje plodu, které již nelze zahrnout do variability populace a které vznikají během jeho prenatálního vývoje. Výskyt vrozených vývojových vad se pohybuje asi mezi 3 – 5 % novorozenců. Tyto vady mají za následek poruchy struktury a funkce orgánů a způsobují svému nositeli různý stupeň obtíží, od zcela zanedbatelných, až po velmi závažné. Některé mohou být i neslučitelné se životem a vedou ke smrti postiženého jedince ještě během nitroděložního vývoje nebo krátce po narození [1].

VVV můžeme dělit podle různých hledisek např. podle období jejich vzniku, mechanismu vzniku, klinických projevů anebo příčin vzniku [2], [3].

2.2.1 VVV podle období vzniku

Gametopatie

Poruchy, které vznikají v zárodečných (pohlavních) buňkách na základě chyby při rozdělení chromozomů během jejich vývoje nebo dělení [4].

Blastopatie

Poruchy vznikající v časných stádiích těhotenství (15 dnů po oplodnění), při kterých dochází ke vzniku zrůd (výrazná odchylka od normálu) a vrozených defektů [4].

Embryopatie

Embryopatie vznikají mezi 4. a 12. týdnem těhotenství v důsledku infekce (rubeola) nebo toxinů (léky, chemikálie). V tomto období těhotenství dochází k vývoji orgánů plodu a také k poruchám jejich vývoje (nevyvinutý mozek, rozštěpy rtu, patra a páteřního kanálu a další) [4], [5].

Fetopatie

Vznikají po 12. týdnu těhotenství až do porodu např. působením infekce matky na plod (toxoplazmóza), nebo Rh imunokompatibilitou mezi matkou a plodem (morbus haemolyticus neonati) [5].

2.2.2 VVV podle mechanismu vzniku

Malformace

Jedná se o vady orgánů nebo tkání, které vznikají na základě genetických nebo exogenních vlivů. Orgány nebo jeho části se abnormálně vyvíjí od samého počátku, např. defekty neurální trubice [6].

Disrupce

Jedná se o poruchu vývoje plodu, která vznikla na základě působení vnějších vlivů na dosud správně se vyvíjející orgán nebo jeho část, např. amniální pruhy [6].

Deformace

Deformace jsou změny tvaru nebo polohy části těla působením mechanického vlivu (tlak), např. dislokace končetin [6].

Dysplazie

Tato VVV je způsobena abnormálním uspořádáním buněk ve tkáních. [6].

2.2.3 VVV podle klinických projevů

Isolované vady

Vady, které se vyskytují samostatně, např. izolované polydaktylie [8].

Sekvence

Vícečetné vady, které jsou způsobeny jedním faktorem způsobujícím patologickou kaskádu na sebe navazujících dějů, např. sekvence Potterové [8].

Asociace

Vrozené vady, které vykazují tendenci vyvíjet se společně s jinými vadami, např. Vater asociace [8].

Syndrom

Soubor příznaků, které se projevují současně a vytváří typický klinický obraz, např. Downův syndrom [9].

2.2.4 VVV podle příčin vzniku

Genetické vlivy

Mezi genetické vady patří změny na úrovni genů – genové mutace a změny v chromozomech (odchylky v počtu nebo ve struktuře chromozomů).

Chromozomální odchylky se projevují jako syndromy – Downův, Patauův, Edwardsův syndrom [5].

Vlivy vnějšího prostředí, které mají vliv na VVV

Teratogeny jsou exogenní faktory, které způsobují vznik VVV nebo zvyšují pravděpodobnost jejich vzniku. Dělíme je na faktory chemické, fyzikální a biologické.

Mezi faktory chemické patří různé chemické látky (těžké kovy, atd.) a léčiva (některá antibiotika, cytostatika, antiepileptika). Teratogenní účinek byl také prokázán u alkoholu.

Fyzikální vnější vlivy zahrnují radioaktivní záření (způsobuje zlomy chromozomů), rentgenové záření (nepříznivé ovlivnění vývoje neurální trubice) a vysokou teplotu. Mechanickými vlivy (tlak) vznikají tzv. amniální pruhy, které mohou způsobit amputaci končetin [3].

Do skupiny biologických vlivů spadají původci infekčních onemocnění – viry (herpesviry, CMV, zarděnky), bakterie (syfilis) a prvoci (toxoplazmóza). Přímý teratogenní účinek mají i některá chronická onemocnění matky např. diabetes mellitus [3].

Multifaktoriálně dědičné vady

Jedná se o vady, které vznikají na základě genetické predispozice a působením vnějších faktorů (např. rozštěpy rtu a patra, neurální trubice, vrozené srdeční vady a další) [10].

2.3 Chromozomální aberace

Normální chromozomální výbava člověka (karyotyp) představuje 46 chromozomů. Každá somatická buňka obsahuje 22 párových chromozomů (autozomů) a 2 pohlavní chromozomy (gonozomy). U žen XX a u mužů XY [4].

Pohlavní buňky (gamety) vznikají v procesu redukčního dělení tzv. meiózy. Výsledkem tohoto procesu jsou buňky s haploidním (polovičním) počtem chromozomů. Náhodné rozdělení otcovských a mateřských chromozomů během meiózy do pohlavních buněk umožňuje genetickou variabilitu jedince [11].

Během vzniku zárodečných buněk a časného vývoje embrya může dojít k chybě při rozdělení chromozomů. Chyba se projeví v počtu (numerické aberace) nebo ve změně struktury chromozomu (strukturní aberace). V případě, kdy k poruše rozdělení chromozomů dochází až po oplození vajíčka, může vzniknout část buněk s normální chromozomální výbavou a část buněk s chromozomální odchylkou.

Takový jedinec má v těle dva typy buněk – jedná se o chromozomální mozaiku.

Na vzniku chromozomálních odchylek se podílí více rizikových faktorů, např. věk ženy, záření, infekce a řada dalších dosud neznámých příčin. Některé chromozomální aberace vedou k zastavení vývoje zárodku v časných stádiích těhotenství, tzv. zamlklý potrat [4].

2.3.1 Strukturní chromozomální aberace

Strukturní chromozomální aberace vznikají na základě chromozomálních zlomů, na které navazuje ztráta, zdvojení nebo odlišná přestavba segmentu způsobená abnormálním spojením úseků. Můžeme je rozdělit na balancované, kdy je zachováno původní množství genetické informace, a na nebalancované, při které část genetické informace chybí nebo naopak přebývá např. delece (ztráta části chromozomu), duplikace (zdvojení části chromozomu), translokace (vyštěpení části chromozomu a připojení k jinému chromozomu) a další [3], [22].

2.3.2 Numerické chromozomální aberace

Numerické chromozomální aberace vznikají při chybném rozdělení chromozomů do dceřiných buněk. Do této skupiny patří polyploidie, při kterých dochází ke znásobení celé chromozomové sady, a aneuploidie, při nichž dochází ke vzniku odchylky pouze některého chromozomu nebo některých chromozomů, nikoliv celé sady.

Pokud jsou v buňce přítomny tři kopie chromozomu, jedná se o trizomii, naopak pokud jeden chromozom v buňce chybí, jedná se o monozomii. Odchylky v počtu chromozomů se mohou týkat autozomů i gonozomů [11], [3].

Syndromy spojené s odchylkami autozomů

Downův syndrom

Jedná se o nejčastější numerickou chromozomální aberaci provázenou závažnou duševní a tělesnou poruchou, která je způsobena trizomií 21 chromozomu a vyznačuje se typickým fenotypem.

Tato porucha se vyskytuje přibližně u 1 ze 700 novorozenců všech etnických skupin a může vznikat dvojitým způsobem:

- a) nondisjunkcí (porucha dělení buněk)
- b) translokací

Fenotypových projevem poruchy je mongoloidní vzhled obličeje, špatný psychomotorický vývoj, zešikmené oči, malá a zavalitá postava. Častější jsou vrozené srdeční vady. Riziko výskytu Downova syndromu u plodu se zvyšuje s přibývajícím věkem matky. Karyotyp jedince s tímto postižením je značen: 47 XX (XY), + 21.

Mírnější forma onemocnění se vyskytuje asi ve 3 % a je způsobena tzv. mozaicismem (chromozomální vadou je postižena jen část buněk) [9], [14].

Edwardsův syndrom

Tato numerická chromozomální aberace postihuje 1 z 5000 – 6000 narozených dětí a je způsobena přítomností tří kopií chromozomu 18 v buňkách. Pravděpodobnost rizika výskytu stoupá spolu s věkem matky. Ve značné většině případů umírá plod již v těle matky v průběhu těhotenství. Mezi fenotypové projevy jedince patří nižší porodní váha, deformace hlavy, rozštěpové vady obličeje, překrývající se prsty, oči daleko od sebe. Dále jsou časté vrozené srdeční vady, mentální retardace a další. Karyotyp jedince vypadá takto: 47, XX (XY) + 18 [23].

Patauův syndrom

Vzácně se vyskytující vrozená genetická vada, která u těhotné ženy s takto postiženým plodem končí nejčastěji spontánním potratem. Výskyt vady se pohybuje kolem 1 z 10000 živě narozených dětí. Karyotyp jedince s Patauovým syndromem: 47, XX (XY) +13.

Fenotypový projev zahrnuje deformaci hlavy a obličeje, malé nebo úplně chybějící oči nebo naopak jedno centrální oko, rozštěpové vady, polydaktylii. Děti se rodí s nízkou porodní váhou, mívají vrozené vady ledvin a vrozené srdeční vady. Jsou mentálně retardované [23].

Vrozené poruchy gonozomů:

Jedná se o poruchy v počtu pohlavních chromozomů. Za normálních podmínek má každá žena v karyotypu dva chromozomy X a každý muž jeden chromozom X a jeden chromozom Y [4].

Klinefelterův syndrom

Karyotyp jedince obsahuje jeden chromozom Y a různý počet chromozomů X. Nejčastější variantou je forma 47, XXY. Při tomto dědičném onemocnění dochází k ovlivnění produkce hormonu testosteronu, jehož nedostatek způsobuje typický fenotyp. Vada postihuje asi 1 z 500 – 1000 novorozených dětí převážně mužského pohlaví.

Mezi znaky, které syndrom charakterizují, patří vysoká postava, dlouhé končetiny, varlata s narušenou funkcí, neplodnost, méně svalové hmoty. Z důvodu snížené hladiny testosteronu vyskytuje se u těchto jedinců typ pubického ochlupení, vyšší hlas, zvětšené prsní žlázy [23].

Turnerův syndrom

Jedná se o jedinou monozomii slučitelnou se životem, při které je u žen v buňce přítomen pouze jeden chromozom X nebo jeho část – karyotyp 45, X, místo dvou chromozomů X. Turnerův syndrom se však může vyskytovat i ve formě mozaiky, to znamená, že chromozom X chybí pouze v některých buňkách. Mezi typické znaky projevu patří porucha dospívání, porucha činnosti vaječníků – neplodnost, výskyt kožní rasy na krku, miskovité nehty, časté záněty středního ucha a poškození zraku – barvoslepost a vrozené srdeční vady. Riziko výskytu Turnerova syndromu je 1 z 2000 – 3000 narozených děvčat [11], [23].

2.4 Prevence a diagnostika

2.4.1 Prevence

VVV představují vážný zdravotní, sociální a ekonomický problém, a proto je velký důraz kladen na předcházení vzniku těchto vad – prevenci. Existují dva typy prevence: primární a sekundární.

Hlavním opatřením je primární prevence, neboli opatření, která mohou zabránit samotnému vzniku vady. Sekundární prevence zahrnuje prenatální testy, které umožňují prokázat výskyt již vzniklé vady ještě před narozením jedince [1], [24].

2.4.1.1 Primární prevence

Do primární prevence patří plánované rodičovství, věk a dobrý zdravotní stav ženy, omezení styku s teratogenními látkami, kvalitní a vyvážená strava, přísun minerálů a vitaminů.

Každá žena by si měla uvědomit, že se vzrůstajícím věkem dochází k častějšímu výskytu vrozených vad u plodu a že po 35. roku života stoupá pravděpodobnost výskytu numerických chromozomálních aberací, zejména Downova syndromu.

Pro těhotnou ženu je také důležitá správná a vyvážená strava, která je doplněna vitaminy a minerály. Lékaři doporučují těhotným ženám pravidelné užívání kyseliny listové, která je důležitá pro početí plodu a pro jeho správný růst a vývoj. Dále snižuje výskyt defektů nervové trubice u plodu. Přítomnost jódu ve vodě nebo v soli eliminuje pravděpodobnost výskytu mentální retardace a kostních deformit. Dalším důležitým bodem primární prevence je omezení styku s teratogenními látkami, mezi které řadíme alkohol, kouření, některé léky a drogy. Plánování rodičovství na optimální dobu a zajištění co nejlepších podmínek při početí snižuje riziko výskytu vrozených vad [24].

Preimplantační genetická diagnostika

Za součást primární prevence lze považovat i preimplantační genetickou diagnostiku, metodu, která se provádí při asistované reprodukci v rámci umělého oplodnění a umožňuje vybrat k přenosu do dělohy zdravé embryo. Metoda je využívána k vyšetření pohlavních buněk a embrya.

Je vhodná pro rodiny, ve kterých se vyskytují některé dědičné vady, pro páry s opakujícími se potraty a pro ženy ve vyšším věku (nad 30 let). Embryo je vyšetřeno geneticky v době, kdy doroste do stádia 8 buněk (30 hodin), a to pouze z 1 – 2 buněk embrya [7].

2.4.1.2 Sekundární prevence – prenatalní diagnostika

Prenatální diagnostika je definována jako soubor vyšetření, metod a postupů, které jsou využívány v průběhu těhotenství k diagnostice VVV plodu. Úkolem prenatalní diagnostiky je odhalit co největší množství VVV, které jsou neslučitelné se životem, nebo vady, jejichž léčba není možná nebo je velice obtížná.

Díky pokrokům ve speciálních vyšetřovacích metodách je možné vyšetřit plod v jakémkoli období prenatalního vývoje. Na základě způsobu vyšetření dělíme prenatalní diagnostiku na neinvazivní a invazivní [28], [5].

Neinvazivní diagnostika

U metod neinvazivní prenatalní diagnostiky nedochází k zásahu do těla matky, a proto nehrozí riziko potratů. Mezi neinvazivní preventivní vyšetření patří především tzv. prenatalní screening.

Je to metoda, která slouží k vyhledávání těhotných žen se zvýšeným rizikem – neboli zvýšenou pravděpodobností, že jejich dítě může být postiženo některou VVV. Zahrnuje podrobné anamnestické vyšetření těhotné zaměřené na výskyt dědičných onemocnění v rodině, screeningové vyšetření ultrazvukem a stanovení specifických biochemických markerů z mateřského séra. Těmito vyšetřovacími metodami jsou vyšetřovány všechny těhotné ženy. V současné době je k dispozici i analýza fetální DNA, získané z mateřského séra, která v indikovaných případech doplňuje metody neinvazivní diagnostiky [28], [5].

Ultrazvuková diagnostika

Ultrazvuková diagnostika je nedílnou součástí prenatalní péče a provádí se v průběhu celého těhotenství. V současnosti je prováděno ultrazvukové vyšetření minimálně 4x v průběhu těhotenství.

V případě stanovení gravidity, po vynechání menstruace, mezi 11. – 14. týdnem těhotenství jako součást prvotrimestrálního screeningu, mezi 18. – 22. týdnem těhotenství, dále mezi 30. – 32. týdnem těhotenství (vyloučení hypotrofizace plodu). Další vyšetření jsou přidávána podle potřeby [25].

Vstupní ultrazvukové vyšetření:

Vstupní ultrazvukové vyšetření by mělo být provedeno před 13. týdnem těhotenství. Součástí vyšetření je stanovení gestačního stáří, zjištění počtu plodů, vitality plodu a detekce hrubých fetálních anomálií [25].

Vyšetření v rámci prvotrimestrálního screeningu:

Toto vyšetření umožňuje určit četnost těhotenství, stanovení velikosti plodu, respektive upřesnění gestačního stáří a zaměřuje se na zjišťování přítomnosti ultrazvukových nálezů, které jsou charakteristické pro chromozomální aberace – z nichž nejdůležitější jsou šířka tzv. šíjové projasnění (nuchální translucence – NT) a přítomnost nosní kosti [21].

Dalšími sledovanými markery jsou např. délka horní čelisti, stehenní a pažní kosti, srdeční frekvence plodu, abnormální tok krve v ductus venosus a další [18].

Vyšetření mezi 18. - 22. týdnem těhotenství

Cílem vyšetření je posoudit proporciální růst plodu a vyloučit jeho strukturální anomálie. Provádí se postupným podrobným vyšetřením celého plodu a posouzením všech zobrazitelných orgánů. Na základě měření plodu lze stanovit jeho váhový odhad. Posuzuje se množství plodové vody a uložení placenty [21], [26].

Vyšetření mezi 30. – 32. týdnem

Vyšetření zahrnuje opět biometrii plodu – měření rozměrů a výpočet hmotnosti potřebné k vyloučení hypotrofizace plodu, které může být způsobeno nedostatečnou funkcí placenty. Znovu se posuzuje morfologie plodu, průtok cévami pupečníku, kontroluje se množství plodové vody a nyní i definitivní uložení placenty [21], [26].

Biochemický screening

Biochemický screening je metoda, která slouží ke stanovení specifických biochemických markerů (PAPP – A, free beta hCG, AFP, hCG, E₃) z mateřského séra a je zaměřena na vyhledávání nejčastějších chromozomálních aberací plodu (Downův syndrom) a defektů neurální trubice (NTD) [27].

Invazivní prenatalní diagnostika

Cílem odběru invazivní prenatalní diagnostiky je přímo získat materiál potřebný ke stanovení chromozomální výbavy plodu nebo k průkazu některých látek. Vzhledem k tomu, že dochází k zásahu do těla matky, může dojít ke komplikacím, které mají za následek poškození plodu, vyvolání potratu či předčasného porodu.

Do invazivní prenatalní diagnostiky patří odběr choriových klků (CVS), odběr plodové vody (AMC), odběr placentární tkáně (pozdní CVS) a odběr fetální krve z pupečníku (kordocentéza). Vyšetřením chromozomů v buňkách choria a v buňkách získaných z plodové vody je možné stanovit karyotyp plodu. Indikací pro odběr je věk matky, pozitivní ultrazvukový a biochemický screening nebo předchozí potomek s genetickou vadou. Odběry se provádí pod kontrolou ultrazvuku, aby byly bezpečné pro matku i pro plod [28].

Odběr vzorku choria (CVS)

Odběr choriových klků (chorionic villi sampling) spočívá v zisku malého množství placentárních tkáně tzv. trofoblastu, neboť tyto buňky mají stejnou genetickou informaci jako plod. Provádí se zavedením punkční jehly (transabdominálně) nebo speciálního katétru (transcervikálně) přes břišní stěnu, pod kontrolou ultrazvuku, a je prováděn mezi 11. – 14. týdnem těhotenství. V České republice je využíván pouze odběr transabdominální a je prováděn lékařem – gynekologem.

Množství odebraného vzorku činí 3 - 5 mg choriové tkáně a je možné zpracovat ho přímo bez kultivace buněk nebo s kultivací krátkodobou (24 – 48 hodin), anebo nepřímou kultivací dlouhodobou.

Výhodou přímého zpracování od zpracování buněk nepřímého je vysoká spolehlivost, využití malého množství materiálu, nedochází k ovlivnění výsledku kontaminací mateřskými buňkami.

Při kultivaci dlouhodobé může dojít k selhání kultivace, ovlivnění výsledku kontaminací mateřskými buňkami a dochází ke spotřebě většího množství materiálu.

Po odběru vzorku mohou nastat komplikace (krvácení, RH izoimunizace, infekce a odtok plodové vody, samovolný potrat).

Určitou komplikací této metody je také placentární mozaicismus – jev, kdy jsou chromozomální změny přítomny v choriu, ne však u plodu.

V tomto případě je nutné provést amniocentézu. Riziko komplikací výkonu se pohybuje kolem 0,5 – 1 % [5], [28], [29].

Placentocentéza (pozdní CVS)

Tato metoda umožňuje odběr placentární tkáně v pozdějších stádiích těhotenství (druhý a třetí trimestr) [5].

Amniocentéza (AMC)

Plodová voda obsahuje odloupané buňky plodu, které je možné izolovat a kultivovat pro diagnostické účely. Odběr plodové vody je prováděn pomocí punkční jehly přes břišní stěnu do dělohy, pod kontrolou ultrazvuku, a to obvykle po 15. týdnu těhotenství.

Odebraný vzorek činí asi 15 – 20 ml plodové vody, kultivovány jsou odloupané epitelie plodu (amniocyty). Část vzorku je zpracována v cytogenetické laboratoři, kde je stanovována chromozomální výbava jedince. Cytogenetické vyšetření buněk používá metody FISH (fluorescenční in situ hybridizace) a PCR (polymerázová řetězová reakce). Další možnou diagnostikou je genová detekce pomocí imunofluorescenčních sond a DNA analýza. Pomocí sond je možné diagnostikovat určité chromozomální aberace, např. trizomie 21, 18 a 13 chromozomu a monozomie pohlavního chromozomu X.

Druhá část vzorku je odeslána na biochemické vyšetření k vyšetření biochemických markerů jako je např. AFP (alfa 1 fetoprotein), které je důležité pro diagnostiku rozštěpů břišní stěny a páteře, GGT (gamaglutamyltransferáza) ukazující na onemocnění cystickou fibrózu a další speciální markery sloužící při detekci některých dědičných metabolických vad.

Mezi komplikace patří odtok plodové vody při odběru, infekce plodového vejce a Rh izoimunitace matky. Výkon je zatížen přibližně 0,5 – 1% rizikem komplikací [5], [30], [31].

Kordocentéza (KDC)

Jedná se o punkci pupečnickové žíly, která umožňuje odběr fetální krve. Indikací pro provedení kardocentézy je stanovení karyotypu (při nejasném výsledku amniocentézy, pozdním záchytu pozitivitu při biochemickém screeningu), diagnostika infekce plodu stanovením protilátek (toxoplazmóza, rubeola, cytomegalovirová infekce, varicela a parvoviróza B19), ke stanovení hematologických parametrů (stanovení krevního obrazu, krevní skupiny plodu, vrozených hemoragických syndromů) a stanovení imunologických a metabolických parametrů plodu.

Odběr je prováděn od 18. týdnu těhotenství pomocí punkční jehly je odběr prováděn přes břišní stěnu, pod kontrolou ultrazvuku. Odebraný vzorek činí 2 ml fetální krve.

Rizika spojená s odběrem jsou krvácení, odtok plodové vody, předčasný porod a bradykardie plodu, spasmus nebo hematom cévy. Riziko komplikací je udáváno do 1 % [5], [32].

2.5 Prenatální screening chromozomálních aberací

Prenatální screening jako vyhledávací metoda musí splňovat některé požadavky: jednoduchost a snadné provedení, ekonomickou únosnost, vysokou spolehlivost a specifickou, ale i bezpečnost pro matku i pro plod.

Ani v současné době však neexistuje žádný univerzální screeningový test, který by byl schopný odhalit všechny VVV.

Vzhledem k tomu, že aneuploidie jsou zásadní příčinou perinatálního úmrtí a také častou příčinou psychomotorického a fyzického postižení, byla v posledních 40 letech vyvíjena snaha nalézt co nejefektivnější screeningový program pro stanovení rizika nejčastějších aneuploidií, zejména Downova syndromu [5], [15].

2.5.1 Charakteristika screeningových programů

Základní charakteristikou screeningových programů je procento detekce (DR), hladina falešné pozitivivity (FPR), gestační stáří v době výsledku testu a cena testu.

U každého screeningového testu je důležité stanovení procenta detekce, musí však být současně řečeno, při jaké falešné pozitivitě je této detekce dosaženo, a dále musí být stanovena hranice, kterou musí výsledné riziko překročit, aby došlo k pozitivitě testu.

Nezanedbatelnou výhodou posunutí diagnostiky do ranějších stádií gravidity je snížení rizik zdravotních komplikací při případném ukončení těhotenství.

Srovnání ekonomické náročnosti je pak velmi obtížné a záleží na finančních možnostech jednotlivých států [15].

2.5.2 Screeningové testy prováděné v prvním trimestru těhotenství

Kombinovaný test

Kombinovaný test je vysoce efektivním všeobecným screeningovým testem, který dokáže odhalit 90 % plodů s trizomií 21, 18 a 13 chromozomu, při max. 5% falešné pozitivitě.

Kombinovaný test se skládá ze dvou částí - stanovení biochemických markerů (PAPP – A, free beta hCG) v séru matky a vyšetření ultrazvukové (měření NT, zachycení závažných strukturálních vad, datace těhotenství, ověření četnosti těhotenství). Do výpočtu rizika je zahrnut také věk matky. Výsledek tohoto testu je znám do konce 14. gestačního týdne [15].

Kontingenční test

Tento screeningový test pracuje se stejnými podklady jako test kombinovaný. Posunutím odběru biochemického screeningu I. trimestru (free beta hCG, PAPP – A) do 9. – 11. gestačního týdne a přidáním tzv. minor markerů (přítomnost NB, srdeční frekvence plodu, průtok krve v ductus venosus, délka maxilly a fronto - maxilární úhel, délka kosti stehenní a kosti pažní, délka ucha, jedna umbilikální arterie, přítomnost megavesiky) se zvyšuje detekce Downova syndromu na 95 % při falešné pozitivitě 2 %. [15].

2.5.3 Screeningové testy prováděné ve druhém trimestru těhotenství

Double test

Double test stanovuje riziko výskytu trizomie 21, 18 a 13 chromozomu na podkladě věku těhotné biochemických markerů AFP, hCG.

Pokud tento test zahrnuje celou molekulu hCG odhalí při 5% falešné pozitivitě

55 – 60 % postižených plodů, ale pokud zahrnuje pouze volnou podjednotku beta hCG je detekce postižených plodů o 5 % vyšší při stejném procentu falešné pozitivivity. Tento test je v praxi neustále využíván i přesto, že je nespolehlivý [15].

Triple test

Tripple test stanovuje riziko Downova, Patauova a Edwardsova syndromu na podkladě biochemických markerů AFP, hCG, E₃ a věku těhotné ženy.

Pokud test zahrnuje celou molekulu hCG, odhalí při 5% falešné pozitivitě 60 – 65 % postižených plodů, ale pokud zahrnuje pouze free beta hCG, je detekce postižených plodů o 5 % vyšší, při stejném procentu falešné pozitivivity [15].

Quadruple test

Quadruple test slouží, na podkladě biochemického vyšetření AFP, hCG, E₃ a inhibin A a věku ženy ke stanovení rizika výskytu Downova, Patauova a Edwardsova syndromu.

Pokud test zahrnuje celou molekulu hCG, odhalí při 5% falešné pozitivitě 55 – 60 % postižených plodů, ale pokud zahrnuje pouze free beta hCG, detekuje postižené plody s detekcí zvýšenou o 5 % [15].

2.5.4 Screeningové testy v prvním i ve druhém trimestru

Integrovaný test

Integrovaný test je v současné době v klinické praxi považován za nejefektivnější test ze všech. Na základě věku těhotné, stanovení biochemického markeru (PAPP – A), ultrazvukového vyšetření (NT) v prvním trimestru a hladiny inhibinu A, AFP, hCG, E₃ v trimestru druhém, je stanovováno riziko výskytu Downova, Edwardsova a Patauova syndromu. Na základě DR a FPR má tento test nejlepší výsledky.

Zásadní předností testu je jeho nízká falešná pozitivita. Té je ovšem dosaženo pouze za předpokladu, že po stanovení PAPP – A a NT u těhotných žen v prvním trimestru není na pozitivní výsledek testu reagováno invazivním vyšetřením a následnou karyotypizací, ale hodnotí se až s výsledkem biochemického screeningu druhého trimestru. Konečný výsledek testu je tak znám až ve druhém trimestru těhotenství, což může být vnímáno i jako jeho nevýhoda. Je proto vhodný pro ženy, které tento odklad akceptují [15].

Varianta integrovaného testu

Variantou integrovaného testu je sérum integrovaný test, který je založen pouze na stanovení biochemických markerů PAPP – A v prvním trimestru a AFP, hCG, E₃ a inhibinu A ve druhém trimestru bez ultrazvukového vyšetření.

Na základě věku těhotné a biochemických markerů je stanoveno riziko výskytu Downova syndromu, Edwardsova a Patauova s 5% falešnou pozitivitou, která ale může být i vyšší v závislosti na gestačním stáří v době odběru. Při takovém procentu falešné positivity dosahuje test 86% záchytu Downova syndromu [15].

Sekvenční test

Sekvenční test se skládá z kombinovaného testu v prvním trimestru a biochemického screeningu ve druhém trimestru. To znamená, že riziko výskytu aneuploidii (trizomie 21, 18 a 13 chromozomu) je stanovováno na základě věku těhotné ženy, biochemického vyšetření (PAPP – A, free beta hCG) a ultrazvukového vyšetření (NT) v prvním trimestru a biochemického vyšetření (AFP, hCG, E₃) a hladiny inhibinu A ve druhém trimestru těhotenství.

Rozdíl mezi integrovaným a sekvenčním testem spočívá ve vyhodnocení kombinovaného testu v prvním trimestru (pozitivita, negativita). Pokud je kombinovaný prvotrimestrální test pozitivní, provádí se invazivní vyšetření – odběr choriových klků (CVS) a následná karyotypizace. Těhotné s negativním výsledkem testu většinou ještě podstupují biochemický screening ve trimestru druhém, který je vyhodnocen buď samostatně, nejčastěji však spolu s výsledkem prvního trimestru. V České republice se používá název sekvenční varianta integrovaného testu [15].

3 Cíl práce

Experimentální část této bakalářské práce se zabývá výskytem vrozených vývojových vad u plodu, zejména Downova syndromu. Vyšetřováno bylo 120 pacientek v průběhu let 2014 a 2015 v soukromé gynekologické praxi v Praze zvoleným screeningovým programem (modul OSG). Pacientky se věkově nachází v intervalu 25 – 35 let.

Cílem bakalářské práce je zjistit, zda procento falešně pozitivních výsledků prenatalního screeningu nejčastějších chromozomálních aberací plodu odpovídá procentu falešné positivity deklarované zvoleným screeningovým programem.

4 Metodika práce

4.1 Anamnéza

Důležitou součástí vyšetření v těhotenství je znalost anamnézy (rodinná, osobní, gynekologicko - porodnická), díky níž mohou být zhodnocena jistá rizika, která by mohla ovlivnit vývoj plodu, zdraví těhotné nebo průběh porodu.

Do anamnézy rodinné patří geneticky podmíněné choroby a závažná onemocnění (diabetes mellitus).

Osobní anamnéza zahrnuje veškerá prodělaná onemocnění (infekční, chronická), operační výkony, alergie a užívané léky.

Gynekologicko - porodnická anamnéza informuje lékaře o menstruačním cyklu ženy, užívání antikoncepce, o všech těhotenstvích, porodech a komplikacích s nimi spojenými [2].

4.2 Prenatální screening VVV

V České republice se výskyt chromozomálních abnormalit pohybuje asi okolo 6/1000 živě narozených dětí. Více jak polovina z tohoto počtu jsou numerické chromozomální aberace, zbývající část aberace strukturní a pouze 3 % jsou kombinací obou typů. Prenatální screening slouží k vyhledávání žen s vyšším rizikem výskytu Downova syndromu

Prvním screeningovým vyšetřením v České republice byl druhotrimestrální screening, založený na vyhodnocení tří markerů - triple test (AFP, hCG, E₃). S postupným rozvojem vznikl screening prvotrimestrální a integrovaný (integrace výsledků prvotrimestrálního i druhotrimestrálního screeningu) [2], [16].

4.2.1 Prvotrimestrální screeningové vyšetření

Jako první se provádí vyšetření biochemické a s odstupem zhruba 14 dnů je pacientka vyšetřena ultrazvukem.

4.2.1.1 Biochemický screeningový test

V těhotenství se v séru matky vyskytují specifické bílkoviny, jejichž stanovení se využívá v biochemických screeningových testech. Optimální doba pro odběr je mezi 9. – 11. týdnem těhotenství.

V prvním trimestru těhotenství je stanovována hladina plazmatického proteinu PAPP – A. Funkce tohoto proteinu nebyla prokázána, ale zřejmě se účastní regulace fetoplacentárního růstu. Jeho snížená hladina je dávana do souvislosti s výskytem Downova syndromu

hCG se v tělních tekutinách vyskytuje jako celá molekula hCG nebo jako samostatné volné podjednotky – free beta hCG, která je pro screeningová vyšetření vyhovující [19], [34].

V rámci přípravy praktické části této práce jsem navštívila jednu z pražských nemocnic, kde probíhá zpracování odebraných vzorků.

Séra pacientek na biochemické screeningové vyšetření jsou sbírána a zamrazována, protože se vyšetření provádí jen jednou týdně. Před analýzou musí být vzorky rozmrazeny. Z každého vzorku séra jsou stanoveny hladiny bílkovin PAPP – A a free beta hCG v prvním trimestru a v trimestru druhém AFP a free beta hCG tzv. TRACE (time resolved amplified cryptate emission) metodou.

TRACE je metoda, při které se měří v homogenním prostředí fluorescenční signál se zpožděním. Jedná se o sendvičovou reakci, která probíhá 19 minut mezi PAPP – A ze vzorku, myší monoklonální protilátkou vůči PAPP – A se složkou, kterou obsahuje donor, a myší monoklonální protilátkou vůči PAPP – A, která je připojena na sběrný protein.

Donor po ozáření dusíkovým laserem emituje světlo o vlnové délce 620nm s dlouhou životností a akceptor neboli sběrný protein generuje signál o vlnové délce 665 nm s krátkou životností. Jestliže jsou donor i akceptor v imunokomplexu, dochází k zesílení signálu a prodloužení jeho životnosti.

Měřený signál je po připojení protilátek k PAPP – A, přímo úměrný hladině PAPP – A [17].

4.2.1.2 Ultrazvukové vyšetření

Při ultrazvukovém vyšetření je zvolené gynekologické praxi využíván B obraz neboli dvourozměrné, rovinné zobrazení plodu v reálném čase. Obraz plodu je popisován na základě obrazu na monitoru ve stupňované šedi tzv. grey scale. Optimální doba pro prvotrimestrální ultrazvukový screening je 11 – 13⁺⁶ gestační týden [2], [5].

Ultrazvukové markery:

CRL

CRL určuje gestační stáří. Hodnota CRL by se měla být minimálně 45mm a maximálně 84mm [18].

BPD

BPD je rozměr hlavičky měřený mezi spánkovými kostmi [33].

NT

NT je tvořeno vrstvou tekutiny pod kůží krku. NT je přítomno u všech plodů mezi 11. – 13.⁺⁶ týdnem těhotenství.

NT můžeme měřit dvěma způsoby - u 95 % případů lze šíjové projasnění měřit přes břišní stěnu matky, u zbývajících 5 % je ultrazvukové vyšetření prováděno transvaginálně. Výsledky z obou vyšetření jsou srovnatelné. Plod by měl být zobrazen v sagitální poloze, od hlavy po horní část hrudníku, v co největším zvětšení.

Pokud se tento marker zvětšuje (nad 3 mm), zvyšuje se také pravděpodobnost výskytu vrozených vad u plodu [18], [19], [33].

NB

U většiny plodů s chromozomální aberací NB úplně chybí. V prvním trimestru těhotenství se zjišťuje její přítomnost a může se měřit i její délka. Dalšími doplňujícími markery tzv. minor markery jsou tok venózním duktem, trojcípou chlopní, fronto – maxilární obličejový úhel (FMF) a další.

Ultrazvukovými markery typickými pro identifikaci trizomie 21 jsou rozšířené šíjové projasnění a nepřítomnost nosní kosti v prvním trimestru. Dalším markerem je např. změna v charakteru toku přes trojcípou chlopně a venózním duktem [18], [19].

4.2.2 Druhotrimestrální screening

Druhotrimestrální screening je založen pouze na biochemickém vyšetření, nelze podle něj posoudit morfologii plodu. Snížená hladina MS – AFP byla historicky prvním markerem, který představoval zvýšené riziko výskytu trizomie 21 a jediným faktorem, na kterém byla postavena senzitivita screeningu.

Postupem času bylo zjištěno, že vyšší efektivity screeningového vyšetření můžeme dosáhnout stanovením dalších biochemických markerů ze séra matky - hCG, E3, AFP a inhibin A [5].

Sérové markery:

AFP je sérový onkofetální protein, který je v průběhu těhotenství produkován žlutým váčkem a fetálními játry. Využívá se pro detekci chromozomálních aberací, defektů neurální trubice, ale také může zachytit malformace, odumření plodu a další [34].

E₃ je estrogení hormon, který vzniká ve fetálních nadledvinkách, játrech a v placentě. Účastní se reakcí, které předcházejí přípravě mléčné žlázy před laktací. Za předpokladu dodržení preanalytických podmínek na vzorek je nekonjugovaný estriol lepším markerem pro detekci Downova syndromu, než AFP [34].

Inhibin A je sérový protein, který inhibuje produkci FSH. Vzniká v hypofýze, ovariu a placentě [34].

4.3 Organizace screeningu chromozomálních vad ve zvolené gynekologické praxi Praze

Prvním příznakem těhotenství je ve většině případů vynechání menstruace. V tomto případě si žena obvykle udělá těhotenský test, objedná se na vyšetření ke svému gynekologovi a podstupuje vstupní ultrazvukové vyšetření, při kterém se gravidita potvrdí.

V případě potvrzení těhotenství jsou naplánována další potřebná vyšetření. V rámci toho je pacientce nabídnuto screeningové vyšetření, díky němuž je možné stanovit riziko pravděpodobnosti výskytu chromozomálních aberací u plodu.

Zvolená gynekologická praxe provádí prenatalních screening chromozomálních aberací formou integrovaného (sekvenčního) testu. V prvním trimestru je prováděn kombinovaný test – biochemické vyšetření (PAPP – A, free beta hCG) a ultrazvukové vyšetření (gestační stáří, NT, NB).


Kombinovaný test v prvním trimestru vyhodnocuje lékař – gynekolog provádějící prvotrimestrální ultrazvukový screening. Po zadání naměřených ultrazvukových markerů a výsledků biochemie prvního trimestru do počítačového programu je ihned k dispozici zpráva s výsledkem. V případě positivity je těhotná odeslána ke konzultaci do centra, kde je nabídnuta invazivní diagnostika (CVS).


Pokud je kombinovaný test negativní, je naplánován další termín pro odběr biochemie v druhém trimestru. Integraci výsledku pak provádí centrum, které následně zprávou o definitivním výsledku prenatalního screeningu informuje ošetřujícího gynekologa. V případě positivity integrovaného screeningu je těhotná žena opět odeslána ke genetické konzultaci, kde je nabídnuta invazivní diagnostika nebo provedení DNA testu.

K vyhodnocení screeningu je používán modul OSG (Obstetrician's Screening Guide), který je interpretačním a organizačním modulem pro prenatalní screening Downova syndromu a dalších patologických stavů v těhotenství.

Tento modul je součástí programu SmartMEDIX – informačního systému pro zdravotnická zařízení [20].

Vlastnostmi modulu OSG jsou možnost naplánování optimálních termínů prenatalních screeningových vyšetření, výpočet rizika postižení plodu trizomií 21, 18, 13 z hodnot sérových bílkovin prvního trimestru a z hodnot nuchální translucence, získaných ultrazvukovým vyšetřením, tisk žadanek pro biochemické vyšetření v obou trimestrech, tisk výsledků z prvotrimestrálního i druhotrimestrálního screeningu v různých jazykových verzích [20].

Pojišťovna 1 1 1	IČZ 09-462-000 Odbornost 603	laboratoř
Screening 10. - 13. týden		
Pacient Rodné číslo 	Datum nar. PM 28.7.2015 Diagnóza Z369	podpis a razítko lékaře MUDr.
zpráva Počet plodů: 1 CRL: 17,00 mm (8 + 1) UZ provedl(a) MUDr. dne 15.10.2015 Optimální termín pro UZ v I. trim. od 7.11.2015 do 21.11.2015. Optimální termín odběru od 28.10.2015 do 7.11.2015.	Anamnéza <input type="checkbox"/> IDM <input type="checkbox"/> ART <input type="checkbox"/> Kuřačka Odběr dne: <input type="text"/> Hmotnost: <input type="text"/> Kg Požadavek <input type="checkbox"/> PAPP-A <input type="checkbox"/> FβhCG	
zařízení		

Pojišťovna 1	IČZ 09-462-000 Odbornost 603	laboratoř
Screening ve II. trim. + integrovaný test		
Pacient Rodné číslo 	Datum nar. PM 28.7.2015 Diagnóza Z369	podpis a razítko lékaře MUDr.
zpráva Počet plodů: 1 CRL: 56,26 mm (12 + 1) NT: 1,16 mm = 0,76 MoM BPD: 18,92 mm (11 + 5) Nosní kost: přítomna UZ provedl(a) dne 12.11.2015 Odebráno dne: 29.10.2015. Hmotnost: 61 Kg PAPP-A: 2,12 mIU/ml = 1,81 MoM FβhCG: 53,84 ng/ml = 0,96 MoM Optimum pro odběr v II. trim. od 5.12.2015 do 19.12.2015.	Anamnéza <input type="checkbox"/> IDM <input type="checkbox"/> ART <input type="checkbox"/> Kuřačka Odběr dne: <input type="text"/> Hmotnost: <input type="text"/> Kg Požadavek <input type="checkbox"/> AFP <input type="checkbox"/> hCG <input type="checkbox"/> uE3 <input type="checkbox"/> INH-A	

Obrázek 1 - Žádanky na screeningové vyšetření v I. a ve II. trimestru těhotenství



111719

Zpráva o screeningovém vyšetření v I. trimestru

Pacient:



Číslo poj.:

Datum nar:

PM:

ZP: 111

Termín: 3.5.2016 dle PM

25.5.2016 dle CRL

BMI:

Věk v termínu: 27 let

Počet plodů: 1

UZ provedl(a) Ml dne 12.11.2015 na přístroji Medison SonoAceR7.

Referenční gestační stáří při vyšetření: (12 + 1) dle CRL, (15 + 2) dle PM

Ultrazvuk

(ww + d)

CRL: 56,26 mm (12 + 1)

BPD: 18,92 mm (11 + 5)

NT: 1,16 mm = 0,76 MoM

Nosní kost: přítomna

Biochemické vyšetření

PAPP-A: 2,12 mIU/ml = 1,81 MoM

FβhCG: 53,84 ng/ml = 0,96 MoM

Odebráno: 29.10.2015 (10 + 1)

Hmotnost: 61 Kg.

Závěr**SCREENING NEGATIVNÍ**

Kombinované riziko T21 z výsledků v I. trimestru: 1 / 50 000 (v termínu).

Poznámky

Diskrepance mezi menstruačním a gestačním stářím je 25 dní.

Riziko T21 a priori dle věku 1 / 1 200 .

Vizualizace dobrá.

Obrázek 2 - Zpráva o screeningovém vyšetření v I. trimestru těhotenství

SCREENING VAD NEURÁLNÍ TRUBICE A DOWNOVY CHOROBY Datum zprávy 11 12 15

Příjmení :
Jméno :
RČ :
Datum narození :
PM : 28.07.15
Termín : 25.05.16
Datum odběru : 29.10.15
Datum II. odběru : 07.12.15
Laboratorní číslo : 04002

KLINICKÉ ÚDAJE A VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ

Pojišťovna : 111
Věk matky v termínu porodu : 27 let
UZ vyšetření(CRL) : 56,26 mm dne 12.11.15
Gest. stáří při 1.odběru : 13 týden 2 den (podle PM)
10 týden 1 den (dle CRL)
Gest. stáří při 2.odběru : 18 týden 6 den (podle PM)
15 týden 5 den (dle CRL)
Odhad gestace : Odhad dle UZ (CRL)
Váha : 61,3 kg
Hodnota MS-AFP : 42,6 ug/L ; 1,27 MoM
Hodnota uE3 : 0,599 ug/L ; 0,78 MoM
Hodnota Total hCG : 37,381 kiu/L ; 1,09 MoM
NT rozměr : 1,16 mm ; 0,76 MoM
Hodnota PAPP-A : 2,124 iu/L ; 1,65 MoM
Hodnota Freeβ-hCG : 53,84 iu/L ; 0,97 MoM

INTERPRETACE

Výsledek : Screening negativní
Riziko M.Down : Nižší než 1 z 100 000 (v termínu)
Riziko NTD : 1 z 5 700
Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 1 200)

Zkontroloval SCREENINGOVÉ

Negativní výsledek screeningu neznamená vyloučení možnosti postižení plodu Downovým syndromem nebo defektem neurální trubice. Znamená pouze, že riziko postižení těmito vadami není významné

Obrázek 3 - Zpráva o screeningovém vyšetření ve II. trimestru těhotenství

5 Vyhodnocení výsledků:

Tabulka 1- Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu

PAC.	CRL (mm)	BPD (mm)	NT (mm)	NB	PAPP - A (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	negativní/pozitivní
1	69,29	21,78	1,59	přítomna	0,69	1,13	negativní
2	75,22	21,20	1,44	přítomna	0,32	0,56	negativní
3	75,36	24,02	1,70	přítomna	0,55	0,84	negativní
4	63,25	19,66	1,30	přítomna	1,50	2,25	negativní
5	57,83	17,31	1,19	přítomna	0,27	0,85	negativní
6	60,13	19,70	0,59	přítomna	0,53	0,81	negativní
7	61,82	21,20	1,95	neměřena	0,36	1,83	pozitivní
8	76,37	23,35	1,47	přítomna	1,40	0,87	negativní
9	78,13	24,94	1,38	přítomna	2,56	2,69	negativní
10	75,55	22,13	1,47	přítomna	0,78	4,10	negativní
11	72,38	22,69	1,78	neměřena	2,23	1,64	negativní
12	61,95	20,87	1,53	přítomna	0,76	3,93	negativní
13	65,99	22,10	1,24	přítomna	0,58	1,63	negativní
14	79,87	25,98	1,56	přítomna	0,83	1,63	negativní
15	72,18	22,40	1,64	přítomna	0,62	1,01	negativní
16	69,60	21,37	1,10	přítomna	1,06	1,44	negativní
17	66,25	19,95	1,40	přítomna	1,01	1,23	negativní
18	74,51	22,18	1,27	přítomna	2,78	2,49	negativní
19	62,78	20,52	1,57	přítomna	1,30	0,63	negativní
20	72,31	23,27	1,55	přítomna	0,53	0,51	negativní
21	49,74	18,92	0,84	přítomna	1,72	0,79	negativní
22	66,02	20,69	1,19	přítomna	1,02	1,24	negativní
23	67,87	19,59	3,65	přítomna	0,28	5,09	pozitivní
24	71,31	20,15	1,28	přítomna	0,56	3,54	negativní
25	73,44	25,10	1,41	přítomna	2,13	2,20	negativní
26	74,51	24,45	1,32	přítomna	0,50	0,78	negativní
27	70,21	22,05	1,14	přítomna	1,74	1,03	negativní
28	66,03	24,64	1,23	přítomna	0,24	0,77	negativní
29	77,69	23,35	1,82	přítomna	0,52	0,80	negativní
30	66,32	20,63	1,29	přítomna	2,11	2,34	negativní
31	65,71	22,01	1,44	přítomna	1,34	0,70	negativní
32	66,49	22,69	1,25	přítomna	1,89	4,47	negativní
33	70,26	22,46	1,25	přítomna	1,39	5,46	negativní
34	61,42	21,20	1,20	přítomna	1,62	1,39	negativní
35	58,16	17,79	1,22	neměřena	0,83	2,28	negativní
36	64,81	20,58	1,28	přítomna	0,64	1,15	negativní
37	71,30	22,70	1,20	neměřena	0,95	0,59	negativní
38	67,98	20,57	1,61	přítomna	0,41	0,53	negativní
39	60,13	19,07	0,59	přítomna	0,53	0,81	negativní
40	59,72	19,20	1,18	přítomna	1,41	2,07	negativní

Tabulka 2 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu

PAC.	MS - AFP (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	E3 (MoM)	negativní/pozitivní
1	1,45	1,18	1,21	negativní
2	0,55	1,17	0,52	negativní
3	0,86	1,71	1,47	negativní
4	0,73	2,65	1,06	negativní
5	1,19	0,73	0,94	negativní
6	1,13	0,34	0,94	negativní
7	0,92	0,83	0,74	negativní
8	0,84	0,81	0,92	negativní
9	1,62	0,67	1,17	negativní
10	0,73	1,66	0,68	negativní
11	0,91	1,01	1,24	negativní
12	1,66	2,69	1,01	negativní
13	1,24	0,93	0,60	negativní
14	1,15	1,13	1,10	negativní
15	0,68	1,13	1,14	negativní
16	0,68	1,86	0,59	negativní
17	1,02	1,50	0,92	negativní
18	1,89	2,32	14,26	pozitivní
19	0,76	0,50	1,29	negativní
20	0,76	0,26	1,11	negativní
21	1,11	2,37	0,87	negativní
22	0,96	1,48	1,26	negativní
23	0,94	0,41	0,93	negativní
24	2,41	5,00	0,93	negativní
25	1,43	2,19	0,94	negativní
26	0,86	0,81	1,00	negativní
27	0,67	0,43	1,19	negativní
28	3,47	3,81	0,77	negativní
29	0,53	0,49	0,88	negativní
30	0,89	3,65	0,74	negativní
31	1,46	0,84	1,10	negativní
32	0,76	2,17	0,74	negativní
33	1,04	1,80	0,98	negativní
34	0,91	1,44	1,66	negativní
35	0,99	2,58	1,14	negativní
36	1,64	1,26	1,12	negativní
37	0,97	0,88	0,96	negativní
38	1,26	0,42	1,00	negativní
39	1,13	0,34	0,94	negativní
40	0,79	1,41	0,85	negativní

Tabulka 3 - Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu

PAC.	CRL (mm)	BPD (mm)	NT (mm)	NB	PAPP - A (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	negativní/pozitivní
41	62,71	21,47	1,03	přítomna	0,58	0,75	negativní
42	65,97	20,70	1,43	přítomna	0,46	0,62	negativní
43	59,81	19,89	1,30	přítomna	0,91	3,08	negativní
44	65,79	22,25	2,04	neměřena	0,72	0,84	negativní
45	57,14	18,07	1,18	přítomna	0,61	2,57	negativní
46	61,02	19,43	1,24	přítomna	2,33	1,32	negativní
47	75,13	23,11	1,76	přítomna	1,29	0,76	negativní
48	62,24	21,78	1,24	přítomna	0,97	1,09	negativní
49	62,47	20,94	1,17	přítomna	0,46	0,53	negativní
50	68,36	20,14	1,14	přítomna	0,62	0,83	negativní
51	61,22	19,14	0,83	přítomna	0,42	1,84	negativní
52	64,01	19,96	1,71	přítomna	1,19	1,34	negativní
53	65,47	22,07	1,10	přítomna	0,27	0,88	negativní
54	65,40	21,10	1,41	přítomna	0,90	1,41	negativní
55	60,12	19,63	1,37	přítomna	0,57	0,78	negativní
56	65,52	21,60	1,33	přítomna	0,50	0,42	negativní
57	68,70	20,90	1,20	přítomna	0,73	1,74	negativní
58	67,30	22,29	1,24	přítomna	1,42	0,58	negativní
59	73,64	22,17	1,57	přítomna	2,49	1,09	negativní
60	62,77	20,49	1,45	přítomna	0,63	0,90	negativní
61	70,99	19,84	1,29	přítomna	1,09	0,36	negativní
62	62,96	21,20	1,56	přítomna	1,32	1,19	negativní
63	66,68	23,13	1,56	neměřena	1,48	1,44	negativní
64	66,49	21,08	1,11	přítomna	0,50	3,12	negativní
65	72,31	23,02	1,54	přítomna	0,42	1,19	negativní
66	73,82	22,42	1,20	přítomna	2,05	3,14	negativní
67	61,09	15,86	1,22	neměřena	0,74	0,75	negativní
68	61,61	19,49	1,48	přítomna	0,83	0,68	negativní
69	65,48	20,73	1,34	přítomna	0,75	4,46	negativní
70	66,04	22,88	1,29	přítomna	0,91	0,53	negativní
71	68,32	23,08	1,43	přítomna	3,23	3,15	negativní
72	64,66	20,41	1,59	neměřena	0,56	1,18	negativní
73	64,09	20,24	1,30	přítomna	0,52	1,66	negativní
74	74,04	22,91	1,91	přítomna	2,83	0,84	negativní
75	70,80	23,00	1,55	neměřena	0,50	2,00	negativní
76	61,88	18,76	1,15	přítomna	1,54	1,00	negativní
77	68,73	20,65	1,20	přítomna	3,63	1,62	negativní
78	68,69	22,13	1,03	přítomna	1,10	1,36	negativní
79	74,51	24,47	1,03	přítomna	1,22	1,09	negativní
80	71,23	21,37	1,53	přítomna	0,63	1,27	negativní

Tabulka 4 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu

PAC.	MS - AFP (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	E3 (MoM)	negativní/pozitivní
41	1,13	1,57	0,48	negativní
42	1,36	0,72	0,49	negativní
43	1,43	2,50	0,90	negativní
44	0,88	1,18	0,83	negativní
45	1,19	2,01	0,47	negativní
46	0,73	0,89	0,98	negativní
47	0,93	1,49	0,88	negativní
48	1,39	0,98	1,08	negativní
49	1,47	0,82	0,77	negativní
50	0,74	1,08	1,04	negativní
51	1,04	1,98	0,98	negativní
52	0,79	2,65	0,92	negativní
53	1,00	0,96	1,03	negativní
54	1,16	1,19	1,20	negativní
55	2,48	1,56	1,08	negativní
56	0,55	0,55	0,74	negativní
57	0,89	0,78	0,86	negativní
58	1,60	1,23	0,77	negativní
59	0,83	1,46	0,39	negativní
60	0,96	1,06	1,13	negativní
61	1,08	0,51	1,19	negativní
62	0,70	1,09	1,06	negativní
63	1,43	2,25	1,49	negativní
64	1,36	2,16	0,56	negativní
65	0,85	0,71	1,44	negativní
66	0,80	1,56	0,71	negativní
67	0,38	0,68	1,15	negativní
68	1,50	1,64	1,15	negativní
69	0,99	5,70	0,87	negativní
70	0,86	0,44	1,06	negativní
71	1,13	1,54	1,09	negativní
72	1,23	2,30	1,01	negativní
73	0,48	0,89	0,85	negativní
74	1,76	0,74	0,89	negativní
75	1,08	1,13	1,21	negativní
76	1,09	0,48	1,09	negativní
77	1,03	1,90	0,49	negativní
78	0,68	0,86	0,93	negativní
79	0,83	0,89	0,73	negativní
80	1,40	1,03	0,90	negativní

Tabulka 5 - Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu

PAC.	CRL (mm)	BPD (mm)	NT (mm)	NB	PAPP - A (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	negativní/pozitivní
81	68,76	18,97	1,19	přítomna	0,50	2,29	negativní
82	66,10	21,28	1,60	přítomna	0,47	3,93	pozitivní
83	68,47	20,78	1,40	přítomna	1,21	1,78	negativní
84	60,55	19,68	1,43	neměřena	1,41	1,45	negativní
85	65,00	21,00	1,20	neměřena	2,10	1,63	negativní
86	67,90	22,60	1,60	neměřena	1,37	2,87	negativní
87	71,59	23,32	2,40	přítomna	4,44	1,45	negativní
88	64,79	21,43	1,04	přítomna	0,52	0,29	negativní
89	63,89	19,50	1,28	přítomna	1,37	1,05	negativní
90	79,29	24,85	1,36	přítomna	1,62	1,27	negativní
91	69,88	20,43	1,33	přítomna	0,72	0,71	negativní
92	64,62	21,09	1,39	přítomna	1,59	2,58	negativní
93	72,98	23,14	1,23	přítomna	1,44	0,88	negativní
94	67,18	19,66	1,38	přítomna	2,52	2,41	negativní
95	76,30	24,44	1,53	přítomna	0,22	1,74	pozitivní
96	60,09	18,99	1,25	přítomna	0,71	4,98	negativní
97	56,26	18,92	1,16	přítomna	1,81	0,96	negativní
98	69,83	21,30	1,40	přítomna	0,45	0,59	negativní
99	67,80	20,60	1,50	neměřena	1,77	2,83	negativní
100	67,31	21,01	1,48	přítomna	2,13	0,89	negativní
101	56,60	16,60	1,70	neměřena	1,33	0,65	negativní
102	61,56	20,29	1,06	přítomna	1,47	1,05	negativní
103	63,24	21,50	0,93	přítomna	1,47	0,64	negativní
104	69,08	21,57	1,40	přítomna	1,05	4,46	negativní
105	61,87	20,49	1,34	přítomna	0,34	0,64	negativní
106	69,51	21,15	1,32	přítomna	0,94	1,28	negativní
107	66,22	18,82	1,59	přítomna	0,80	1,29	negativní
108	79,47	24,64	1,55	přítomna	1,50	1,61	negativní
109	58,53	17,79	0,93	neměřena	1,31	6,20	negativní
110	63,22	21,43	1,26	přítomna	0,48	0,67	negativní
111	63,37	22,36	1,92	přítomna	1,47	0,48	negativní
112	64,40	20,92	1,35	přítomna	0,95	0,92	negativní
113	76,82	24,50	1,84	přítomna	0,32	0,92	negativní
114	68,12	21,60	1,60	přítomna	0,45	0,96	negativní
115	66,31	22,58	1,48	přítomna	0,70	2,38	negativní
116	58,50	21,35	1,19	neměřena	1,36	1,23	negativní
117	61,00	20,50	1,50	přítomna	2,00	1,28	negativní
118	58,70	19,90	1,00	přítomna	0,63	1,04	negativní
119	61,20	22,00	1,50	přítomna	0,53	2,86	negativní
120	70,71	23,67	1,40	přítomna	0,83	0,36	negativní

Tabulka 6 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu

PAC.	MS - AFP (MoM)	volný beta - hCG (MoM)	E3 (MoM)	negativní/pozitivní
81	0,56	1,13	0,94	negativní
82	0,82	1,41	1,17	negativní
83	0,66	1,02	1,12	negativní
84	0,96	1,50	1,00	negativní
85	1,34	1,78	0,76	negativní
86	0,85	2,12	1,42	negativní
87	1,30	0,84	1,06	negativní
88	1,00	0,35	1,13	negativní
89	1,22	1,16	0,96	negativní
90	0,90	1,21	0,73	negativní
91	0,97	0,52	1,06	negativní
92	1,02	1,15	0,94	negativní
93	0,77	1,82	0,82	negativní
94	0,62	1,67	0,86	negativní
95	1,19	1,04	0,54	negativní
96	1,35	1,92	1,11	negativní
97	1,27	1,09	0,78	negativní
98	1,02	1,25	0,66	negativní
99	0,74	0,45	0,76	negativní
100	1,33	1,41	0,85	negativní
101	1,08	1,17	0,78	negativní
102	0,78	1,14	0,98	negativní
103	1,86	0,83	0,79	negativní
104	0,62	1,60	0,97	negativní
105	0,97	0,48	0,97	negativní
106	1,53	1,80	1,02	negativní
107	1,17	0,62	1,03	negativní
108	0,82	1,87	0,91	negativní
109	0,91	2,99	0,88	negativní
110	0,82	1,45	0,60	negativní
111	1,16	0,66	0,99	negativní
112	1,37	1,10	0,97	negativní
113	0,48	1,29	0,70	negativní
114	0,81	0,99	0,85	negativní
115	0,90	1,03	1,01	negativní
116	0,66	2,39	0,44	pozitivní
117	2,25	1,48	1,21	negativní
118	1,33	0,96	1,03	negativní
119	0,71	1,99	1,03	negativní
120	2,20	0,25	0,80	negativní

Výpočet FPR z hodnot z tabulek:

$$\text{Procento falešné positivity screeningu v prvním trimestru} = 100 \cdot \frac{4}{120} = \frac{400}{120} = 3,3 \%$$

Vyhodnocení procenta falešné positivity sekvenčního integrovaného testu:

$$\text{PFP} = 100 \cdot \frac{6}{120} = \frac{600}{120} = 5 \%$$

Gynekologická praxe, se kterou jsem spolupracovala, má vypracovaný systém prenatalní péče s přesným načasováním jednotlivých vyšetření, který je kontrolován na několika úrovních (lékař, sestra). To umožňuje dokonalý přehled o tom, zda každá těhotná ženy podstoupila ve správnou dobu všechna potřebná vyšetření. Otázka prenatalního screeningu chromozomálních vad je jednou z prvních, která je s ženou konzultována, a umožňuje naplánovat jednotlivé kroky. Screening je zajišťován ve spolupráci s jedním z center prenatalní diagnostiky a využívá sekvenční integrovaný test.

Biochemická vyšetření v prvním i druhém trimestru jsou zpracována jednou laboratoří, k vyhodnocení je použit stejný počítačový program, což umožňuje integraci výsledků obou trimestrů.

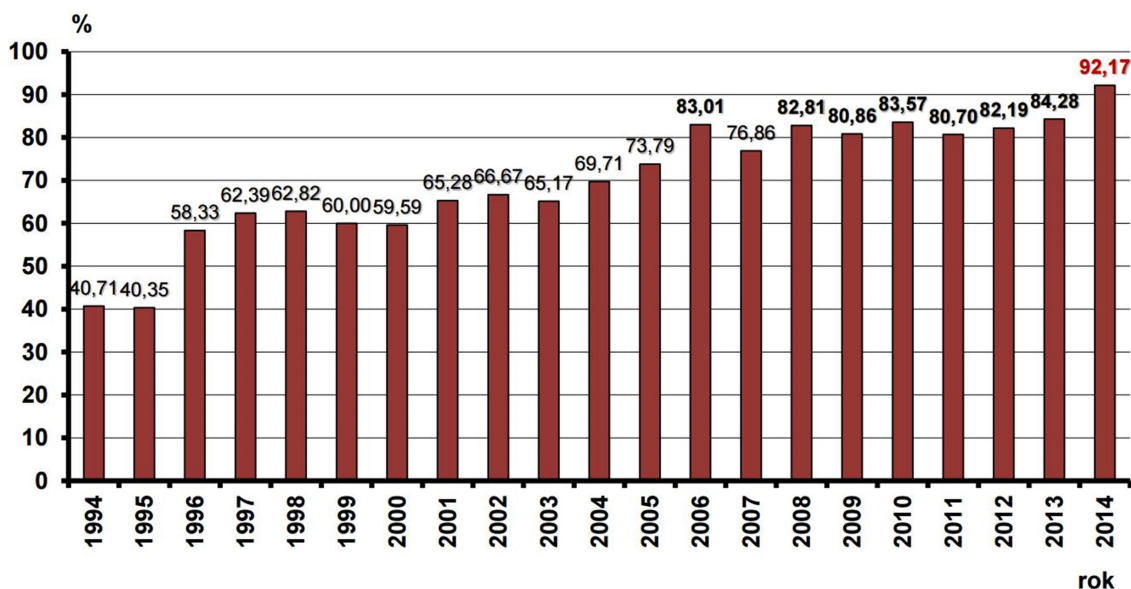
V posuzovaném vzorku 120 žen, které prošly sekvenčním integrovaným testem v rámci prenatalního screeningu chromozomálních vad, jsem zjistila pozitivitu v kombinovaném testu u 4 žen. Tyto ženy byly následně odeslány do centra a zde jim byla po konzultaci s genetikem nabídnuta invazivní diagnostika (CVS). U všech těchto žen byl po karyotypizaci zjištěn zdravý plod. Jednalo se tedy o falešnou pozitivitu v kombinovaném testu. Výpočtem jsem zjistila, že tato hodnota falešné positivity 3,3 % je v souladu s obecně udávanou falešnou pozitivitou (nižší než 5 %). I u těchto žen byl pak prováděn invazivní odběr ve druhém trimestru.

Po provedení integrace výsledků prvního a druhého trimestru byla zjištěna pozitivita u dalších 2 žen. I tyto ženy pak na základě genetické konzultace podstoupily invazivní výkon (AMC) s karyotypizací plodu a také u nich byl zjištěn zdravý plod. Celkové zjištěné množství pozitivních výsledků sekvenčního integrovaného testu je 6 žen - falešná pozitivita sekvenčního integrovaného testu je tedy 5 %.

6 Diskuze

Prenatální screeningové testy se stále rozvíjejí a zdokonalují, tak jak se postupně zlepšují vyšetřovací metody a přístrojové vybavení. V České republice byl jako první zaveden druhotrimestrální screening vyhodnocující sérové markery těhotné (AFP, hCG, E₃) tzv. triple test.

Po zavedení prenatální diagnostiky se její úspěšnost do roku 1988 postupně zvyšovala až na 22 %. S uplatněním věkové indikace pro invazivní prenatální diagnostiku (pro ženy 35leté a starší) se zvyšuje i podíl prenatálně diagnostikovaných případů v první polovině 90. let (30 – 38 %). Tento nárůst ukázal opodstatněnost stanovení věkové indikace – pro ženy 35leté je statisticky významné zvýšení rizika, hraniční významnost je již pro ženy 34leté. Další významné zvýšení efektivity prenatální diagnostiky Downova, Edwardsova a Patauova syndromu je v souvislosti s celoplošným zavedením screeningových testů (druhotrimestrální biochemický screening). Tato efektivita se v letech 1996 –2005 pohybovala v rozmezí 62 – 74 % [16].



Graf 1 - Downův syndrom v České republice, 1994 – 2014, procento prenatálně diagnostikovaných a ukončených případů z celku [8].

Od té doby byl učiněn značný krok kupředu zvláště v souvislosti s možností posunutí diagnostiky do ranějších stádií těhotenství pomocí prvotrimestrálního screeningu, popř. integrace výsledků prvotrimestrálního screeningu a druhotrimestrálního screeningu tj, integrovaný screening (viz. graf 1).

Do prvotrimestrálního screeningu jsou pak kromě biochemických markerů zařazeny i markery ultrazvukové (NT, NB a další). Časná ultrazvuková diagnostika se tak stává významnou a nedílnou součástí prenatalní diagnostiky především vrozených chromozomálních vad, ale i závažných strukturálních vad. Díky zavádění prvotrimestrálního screeningu a časně invazivní prenatalní diagnostiky (CVS) jsou hodnoty úspěšnosti prenatalní diagnostiky v období 2006 – 2009 nad 80 % [16]. Nejnovější údaje z roku 2014 udávají hodnotu 92,17 % (viz. graf 1).

Prevalence nejčastějších chromozomálních vad se během posledních let zvyšuje. Zvýšení počtu aneuploidii je přičítáno především nepříznivé demografické situaci v České republice. Zvyšuje se průměrný věk rodiček a stejně tak i procento rodiček žen nad 35 let. Dalším faktorem, který se určitým způsobem podílí na tomto vzestupu, je i zvýšení podílu prenatalně diagnostikovaných případů [16].

Žádný test nelze hodnotit pouze na základě procenta detekce, které dosahuje, ale také podle toho jaké cut off riziko je používáno, tedy jakou hranici musí výsledné riziko překročit, aby byl výsledek považován za pozitivní [16].

Integrovaný test se jeví z hlediska DR a FPR jako nejlepší. Jeho velmi nízkou FPR je však možné zachovat pouze tehdy, není – li na pozitivitu kombinovaného testu v prvním trimestru reagováno nabídkou invazivního vyšetření a karyotypizací plodu. To pro těhotnou ženu znamená odklad definitivního vyhodnocení prenatalního screeningu do období druhého trimestru. To však může být pro ženu velmi stresující, a proto nepřijatelné. Současně se tak při potvrzení positivity screeningového testu ve druhém trimestru dostáváme do období těhotenství, které je při jeho ukončení (pokud se tak žena rozhodne) rizikovější oproti trimestru prvnímu [16].

Sekvenční varianta integrovaného testu (sekvenční integrovaný test), který se také v ČR používá, se tak jeví jako možná dobrá alternativa. Rozdíl oproti integrovanému testu spočívá v tom, že pokud je prvotrimestrální kombinovaný test hodnocen jako pozitivní je těhotným ženám nabídnuta karyotypizace (CVS).

Hranice positivity (cut off) kombinovaného testu je volena různě, obvykle se však pohybuje mezi 1:10 – 1:100. Těhotným, které mají negativní kombinovaný test, je nabídnut biochemický test druhotrimestrální. Ten je pak hodnocen samostatně, nebo je integrován s výsledkem prvního trimestru. Samostatné hodnocení však velmi zásadním způsobem navyšuje falešnou pozitivitu a tím i nárůst počtu invazivních vyšetření, a proto je dnes obecně považováno za obsolentní. Bohužel, v naší české praxi je však tento postup poměrně častý. Pokud je biochemická část kombinovaného testu a biochemie druhého trimestru zpracována v jiné laboratoři, nebo je prvotrimestrální test proveden v jiném centru než druhotrimestrální, není pak integrace výsledků možná. Řešení tohoto spíše organizačního problému by tak mělo být jedním z prvořadých úkolů v současné péči o těhotné ženy [16].

Obecně lze říci, že praktická DR a FPR závisí na nastavení cut off positivity prvního a druhého trimestru - tedy čím vyšší riziko je považováno za hranici mezi negativním a pozitivním výsledkem, tím je celková falešná pozitivita nižší.

Na druhé straně nevýhodou takto nastavené cut off je, že je v prvním trimestru zachyceno nižší procento plodů s Downovým syndromem, resp. jejich diagnostika je přesunuta do trimestru druhého. Jedním z argumentů zastánců tohoto screeningového programu je i fakt, že některá onemocnění Downova syndromu byla diagnostikována až na podkladě druhotrimestrální části testu, který následoval po negativním kombinovaném testu, přičemž hranice positivity kombinovaného testu byla poměrně nízká (vždy více než 1:300) [16]. To znamená, že pokud by tyto ženy podstoupily pouze kombinovaný test v prvním trimestru, nebyly by tyto plody s Downovým syndromem pravděpodobně prenatalně diagnostikovány.

Porovnání falešné positivity a cut off hodnoty kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu ve zvolené gynekologické praxi s hodnotami nalezenými v literatuře:

Tabulka 7 - Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu získaná z doporučení z časopisu Aktuální gynekologie a doporučení z České gynekologie [35], upraveno.

Test	Cut off	FPR testu (%)
Kombinovaný	1:30 - 1:50	5
Sekvenční integrovaný	1:330	5

Tato tabulka je zajímavá tím, že je v ní uvedeno jakým způsobem musí být nastaveno cut off jednotlivých testů, aby bylo dosaženo FPR max. 5 %.

Tabulka 8 – Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu, z Novelizovaného doporučení pro screening vydaného Registrem laboratoří, provádějících screening VVV [36], upraveno.

Test	Cut off	FPR testu (%)
Kombinovaný	1:30	0,5
Sekvenční integrovaný	1:180	2,25

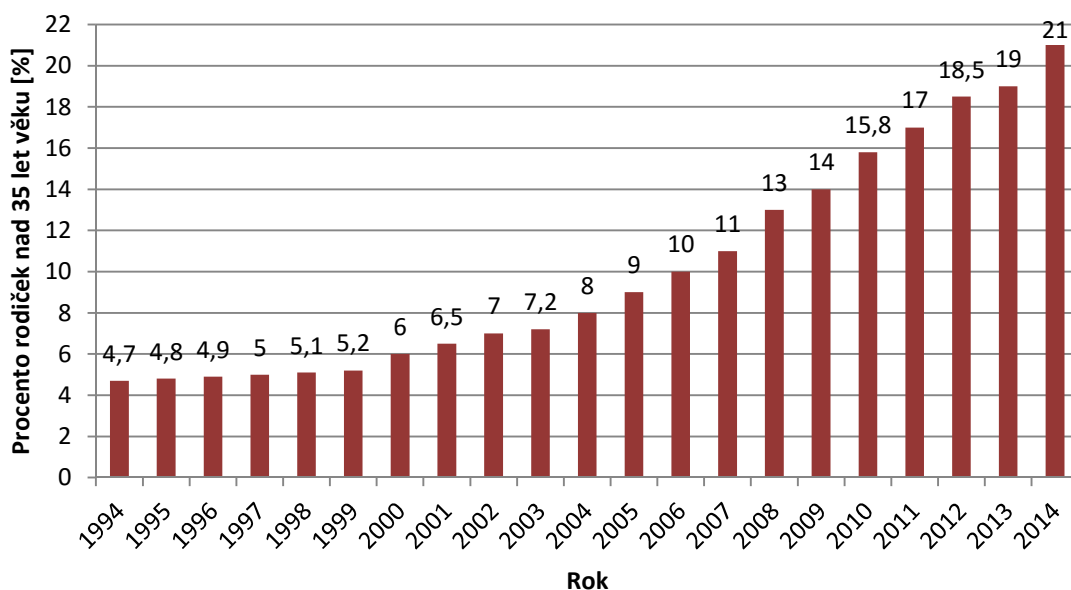
Registr laboratoří provádějící screening vrozených vývojových vad zahrnuje 36 laboratoří vyšetřujících v prvním i druhém trimestru. Ve svém Novelizovaném doporučení pro screening z roku 2010 uvádí údaje ze studie SURUSS (2003), která udává u kombinovaného testu při cut off 1:30 0,5% FPR a u sekvenčního integrovaného testu při cut off 1:180 FPR 2,25%

Tabulka 9 – Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu ve zvolené gynekologické praxi

Test	Cut off	FPR testu (%)
Kombinovaný	1:250	3,3
Sekvenční integrovaný	1:250	5

Zvolená gynekologická praxe má v modulu OSG nastavenou cut off hodnotu na 1 : 250 pro oba trimestry. Výpočtem jsem zjistila, falešnou pozitivitu u kombinovaného testu v prvním trimestru 3,3 % a v sekvenčním integrovaném testu 5 %. V obou případech můžeme konstatovat, že vypočtená falešná pozitivita, nepřesahuje hodnotu FPR nalezenou v literatuře.

Nejnižší falešnou pozitivitu udává studie SURUSS. Této hodnoty je však dosaženo, jak je patrné v tabulce 8, poměrně vysoko nastavenou hranicí rizika mezi pozitivním a negativním výsledkem. Lze tedy říci, že ve zvolené gynekologické praxi bylo docíleno přijatelné falešné positivity při, podle mého názoru, rozumně stanovené hranici rizika.



Graf 2 – Procento rodiček nad 35 let věku v České republice, v letech 1994 – 2014, [8], upraveno.

Jak je patrné z grafu 2, v roce 1994 se procento rodiček nad 35 let pohybovalo okolo 5. Od roku 2000 pozorujeme jejich pozvolný nárůst, který se v roce 2014 vyšplhal až na 21 %. Do roku 2016 se dá předpokládat nárůst počtu těchto žen.

Tabulka 10 - Pravděpodobnost výskytu Downova syndromu spolu se vzrůstajícím věkem matky [12].

Maternal Age	Incidence of Down syndrome	Maternal Age	Incidence of Down syndrome	Maternal Age	Incidence of Down syndrome
20	1 in 2,000	30	1 in 900	40	1 in 100
21	1 in 1,700	31	1 in 800	41	1 in 80
22	1 in 1,500	32	1 in 720	42	1 in 70
23	1 in 1,400	33	1 in 600	43	1 in 50
24	1 in 1,300	34	1 in 450	44	1 in 40
25	1 in 1,200	35	1 in 350	45	1 in 30
26	1 in 1,100	36	1 in 300	46	1 in 25
27	1 in 1,050	37	1 in 250	47	1 in 20
28	1 in 1,000	38	1 in 200	48	1 in 15
29	1 in 950	39	1 in 150	49	1 in 10

Tabulka 7 znázorňuje pravděpodobnost výskytu Downova syndromu spolu se vzrůstajícím věkem matek, přičemž u matek ve věku 20 – 22 let je pravděpodobnost výskytu Downova syndromu 1 z 2000 narozených dětí.

Matky ve věku 23 – 30 let ohrožuje riziko postižení potomka asi 1 z 1000. U matek nad 30 let stoupá pravděpodobnost výskytu postižení už na 1:900 a u 35letých žen se dále zvyšuje pravděpodobnost výskytu Downova syndromu na 1 : 350, což potvrzuje teorii, která říká, že se se vzrůstajícím věkem matky zvyšuje pravděpodobnost výskytu Downova syndromu.

7 Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo seznámení s prenatální diagnostikou VVV obecně a její organizací v České republice. Ve své práci jsem se zaměřila na část prenatální diagnostiky zabývající se screeningem chromozomálních vad u plodu. Ve zvolené gynekologické praxi jsem se zúčastnila provádění prvotrimestrálního kombinovaného testu a jeho vyhodnocení. Statistickým zpracováním výsledků vzorku žen z této praxe jsem zjistila, že procento falešné positivity testu, který je zde používán – sekvenční integrovaný test – je srovnatelné s procentem falešné positivity udávané v literatuře.

8 Citovaná literatura

- [1] ŠÍPEK, A., GREGOR, V. aj. Primární prevence vrožených vad a úloha kyseliny listové. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. 2013, roč. 5, 47-51 s. [cit. 2016-05-08]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2013_103.pdf
- [2] BINDER, T. aj. *Porodnictví*. 1.vyd. Praha: Karolinum, 2011, 297 s. ISBN 978-80-246-1907-1.
- [3] *Genetika - biologie* [online]. ŠÍPEK, Antonín. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz>
- [4] MAČÁK, J. a kol. *Patologie*. 2. vyd. Praha: Grada, 2012, 347 s. ISBN 978-80-247-3530-6.
- [5] HÁJEK, Z., ČECH, E. aj. *Porodnictví*. 3. vyd. Praha: Grada, 2014, 538 s. ISBN 978-80-247-4529-9.
- [6] *Fetopatologie a vývojová patologie embrya a plodu* [Online]. Ježová M. aj. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: https://atlases.muni.cz/atlases/feto/atl_cz/main+fetopatologie+pvhod.html.
- [7] Medixa.org [online]. © 2016 [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://cs.medixa.org/lecba/preimplantacni-geneticka-diagnostika>
- [8] *Vrozené vady*. [Online]. ŠÍPEK, A. aj. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.vrozene-vady.cz/>
- [9] SELIKOWITZ, M. *Down syndrome*. 3rd ed. United States: Oxford Univesity Press, 2008, 211 s. ISBN 978-0-19-923277-2.
- [10] MAŘÍKOVÁ, T., SEEMANOVÁ, E. *Klinická genetika:praktické aplikace*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2013, 59 s. ISBN 978-80-246-2318-4.
- [11] SADLER, T. *Langman's medical embryology*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012, 384 s. ISBN 978-1-4511-1342-6.
- [12] *National Down Syndrome Society* [online]. © 2012 [cit. 2016-05-16]. Dostupné z: <http://www.ndss.org/Down-Syndrome/What-Is-Down-Syndrome/>.

- [13] ŠÍPEK, A. aj. Cytogenetické varianty v klinické pediatrické praxi: přehledové články. *Pediatric pro praxi* [Online]. 2012, roč. 13, č. 6, 398 - 400 s. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2012/06/10.pdf>
- [14] ŠMARDA, J. Downův syndrom: Jeho obraz z lékařského hlediska. *Speciální pedagogika*. 2013, roč. 4, 306 - 317 s. ISSN 1211-2720.
- [15] BELOŠOVIČOVÁ, H., CALDA, P. Screening Downova syndromu v prvním, druhém nebo obou trimestrech? *Aktuální gynekologie a porodnictví*. [online]. 2012, roč. 4, 14 – 21 s. [cit. 2016-05-10]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2012_67.pdf
- [16] ŠÍPEK, A. aj. Prevalence vybraných vrozených vad v České republice: vývojové vady ledvin, srdce a vrozené chromozomové aberace. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*, 2013, roč. 62, č. 3, 112 - 128 s. ISSN 1210-7913.
- [17] *Průručka laboratorních vyšetření*. [Online]. FONS [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.katalogfons.cz/Produkty/FA64D246-D2C0-4563-AB01-566DCECE7752>
- [18] NICOLAIDES, K. H. *UZ screening v 11. - 13. ⁺⁶ gestačním týdnem*. 1.vyd. Londýn: Fetal Medicine Foundation, 2004, 117 s. ISBN 80-244-0885-6.
- [19] CALDA, P. Ultrazvuková diagnostika v gynekologicko - porodnické praxi. *Moderní gynekologie a porodnictví*, 2012, roč.21, č.4, 358 - 424 s. [cit. 2016-05-10]. ISSN 1211-1058.
- [20] *Nápověda k programu SmartMEDIX* [Online]. SmartMEDIX [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://portal.medax.cz/help/?modulename=OSG&formname=OsgOptions>.
- [21] SLEZÁKOVÁ, L. aj. *Ošetřovatelství v gynekologii a porodnictví*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011, 269 s. ISBN 978-80-247-3373-9
- [22] *Pronatal Medical group: Centrum asistované reprodukce* [Online]. PRONATAL. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.pronatal.cz/cs/pacienti/Cytogenetika/>
- [23] *Medicína, nemoci, studium na 1. LF*. [Online]. ŠTEFÁNEK, J. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: www.stefajir.cz
- [24] *Gate2biotech: vše o českých biologických technologiích na jednom místě* [Online]. JAIP. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.gate2biotech.cz/primarni-prevence-vyvojovych-vad/>

- [25] CALDA, P. Ultrazvukové vyšetření v graviditě. *Medicína pro praxi* [Online]. 2005, roč. 3, 117-119 s [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2005/03/08.pdf>
- [26] CALDA, P., BŘEŠŤÁK, M. Doporučený postup k provádění rutinního ultrazvukového vyšetření v těhotenství. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [Online]. 2012, roč. 4, 22-30 s. [cit. 2016-05-10]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: http://www.actualgyn.com/pdf/en_2012_68.pdf
- [27] LOUCKÝ, J. aj. Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství. *Klinická biochemie a metabolismus* [Online]. 2015, roč. 23, č. 44, 27-30 s. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-1/KBM-1-2015-dop-vvv-27.pdf>
- [28] Prenatální diagnostika. *Lékařské listy* [online]. Mladá fronta, 2002 [cit. 2016-05-16]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/prenatalni-diagnostika-142155>
- [29] RABASOVÁ, J. Laboratorní příručka. *Cytogenetická laboratoř Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Hradec Králové* [Online]. 2015, 1-34 s. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://laboratorni-prirucka-olg-verze-7revize-1.pdf>
- [30] HÁJEK, Z. aj. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 443 s. ISBN 80-247-0418-8
- [31] *Vitalion* [Online]. MAFRA [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://vysetreni.vitalion.cz/amniocenteza/>
- [32] *Gennet* [Online]. GENNET [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.gennet.cz/en/3d-4d-ultra/invazivni-vykonyen/kordocenteza-pubs-en/>
- [33] *Těhotenství od A do Z* [Online]. TOMAN, F. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.tehotenstviaz.cz/index.php?strana=&kat=53&c=467>
- [34] LOUCKÝ, J., Prenatální screening vrozených vývojových vad plodu a biochemická diagnostika. *GynUltrazvuk* [Online]. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://www.gynultrazvuk.cz/data/staticky-text/1/dokumenty/raabe-16el-pln-c5-5-bez.pdf>

[35] IMALAB, PREDIKO, MZ BIOCHEM. *Souhrnná informace o činnosti Zlínského genetického centra za kalendářní rok 2013* [online]. 2013 [cit. 2016-05-16]. Dostupné z: http://www.imalab.cz/images/file/ZGC_brozurka.pdf

[36] LOUCKÝ, J., SPRINGER, D., ZIMA, T. *Registr laboratoří provádějící screening: Novelizované doporučení pro screening* [online]. 2010 [cit. 2016-05-16]. Dostupné z: http://www.imalab.cz/images/file/poster_screening_vvv.pdf

Seznam obrázků

Obrázek 1 - Žádanky na screeningové vyšetření v I. a ve II. trimestru těhotenství.....	33
Obrázek 2 - Zpráva o screeningovém vyšetření v I. trimestru těhotenství.....	34
Obrázek 3 - Zpráva o screeningovém vyšetření ve II. trimestru těhotenství.....	35

Seznam tabulek

Tabulka 1- Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu	36
Tabulka 2 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu.....	37
Tabulka 3 - Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu	38
Tabulka 4 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu.....	39
Tabulka 5 - Hodnoty ultrazvukových a biochemických markerů u těhotných žen v prvním trimestru a vyhodnocení prvotrimestrálního screeningu	40
Tabulka 6 - Hodnoty biochemických markerů u těhotných žen ve druhém trimestru a vyhodnocení integrovaného screeningu.....	41
Tabulka 7 - Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu získaná z časopisu Aktuální gynekologie a doporučení [35], [36], upraveno.....	45
Tabulka 8 – Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu, z Novelizovaného doporučení pro screening vydaného Registrem laboratoří, provádějících screening VVV [37], upraveno.....	46
Tabulka 9 – Falešná pozitivita a cut off hodnota kombinovaného a sekvenčního integrovaného testu ve zvolené gynekologické praxi	46
Tabulka 10- Pravděpodobnost výskytu Downova syndromu spolu se vzrůstajícím věkem matky [38].....	47

Seznam grafů

Graf 1 – Downův syndrom v České republice, 1994 – 2014, procento prenatalně diagnostikovaných a ukončených případů z celku [8].....	43
Graf 2 – Procento rodiček nad 35 let věku v České republice, v letech 1994 – 2014, [8], upraveno.....	47