

Vrozené vady:

incidence, prenatální diagnostika
a teratogenní vlivy

MUDr. Antonín Šípek.CSc.

**Ústav pro péči o matku a dítě
Praha**



Vrozená vada

je **následek** nebo **projev** **abnormálních vývojových pochodů** vyvolaných **genetickými, negenetickými** nebo **obojími faktory**.

Ty zasahují primárně **buňku (buňky)** a v úhrnu **buněčných změn** vedou k **alteraci tkáně** nebo **tkání, orgánu** či **orgánů**, nebo **celých systémů** produktu koncepce.

Tím vzniká **nepravidelnost (desorganizace)**, **redukce** nebo **nadbytek** struktur.

Mikroskopické až makroskopické změny struktur **mění vždy funkci buněk až systémů**, a to převážně ve smyslu **snížení až vymizení funkce (funkcí)**, málokdy ve smyslu plus.

Vrozená vada

nikdy se sama neupraví. K jejímu odstranění nebo kompenzaci jsou nutné (často ne však možné) jednorázové nebo opakované až trvalé léčebné procedury (operace, substituce, rehabilitace).

Teratogen

je zevní činitel pokládáný za příčinu vrozené abnormality.

Teratogenní potenciál

je ubikvitní nebo v konkrétních souvislostech specifický, na určité místo a na určitý čas vázaný faktor nebo soubor faktorů zvyšujících riziko teratogeneze.

Epidemiologií vrozených vad se zabývá populační teratologie.

Tento interdisciplinární obor hodnotí rozsah teratogenese v celé populaci, v dlouhých časových řadách a hledá průměrné četnosti vrozených vad v dané populaci, v určitém období a v daném prostředí.

Dále sleduje, zda v průběhu času nevznikají konsistentní trendy, i krátkodobé, jednorázové nebo opakované odchylky nad nebo pod průměrnou incidenci.

Tu si zatím odvozujeme z dlouhodobých průměrů.

Základní četnost –“baseline” – pracovní pojem vztažený ke konkrétní populaci v konkrétním čase.

Vrozené vady (VV)

většinou vznikají jako **důsledek střetu mezi genotypem jedince a působením zevního prostředí.**

Čistě autozomálně dominantní a autozomálně recesivní, či na X chromozóm vázané vady jsou tedy daleko méně četné než tzv. polygenní - multifaktoriální vrozené vady.

Pohyby četností v čase a prostoru

Časový rozměr tak naznačuje, od kdy působí nadprahový teratogenní potenciál.

Prostorová dimenze není podružná, informuje o rozložení teratogenního potenciálu, zda je difúzní nebo působí ohniskově nebo zda “cestuje”.

Pohyby četností v čase a prostoru

Akumulace je zahuštění intervalů mezi novými případy VV v poměrně velké populaci, a tedy i na poměrně velkém území.

Po dosažení “nové” četnosti jsou už intervaly mezi VV nezkrácené a tato situace trvá roky.

Za **klasický případ** akumulace se uvádějí VV CNS v Německu v době 2.světové války, kdy se četnost anencefalie, rozštěpu páteře a hydrocefalu dosáhly trojnásobku až pětinasobku předválečných hodnot. Návrat k předválečné normě nastal ve druhé polovině čtyřicátých let.

Pohyby četností v čase a prostoru

Shlukování / cluster /

je rychlá, krátkodobá změna četnosti VV.

Vzniká a odeznívá rychleji a je ohraničena na menší území, respektive na menší populaci /trvá týdny a měsíce/.

Je to prostě jakási exploze /outbreak/ nových případů prostorově sevřená, jež indikuje akci teratogenů jakoby spjatého a určitou lokalitou.

Pohyby četností v čase a prostoru

Jednosměrný dlouhodobý pohyb četnosti VV – je to dlouhodobé snižování nebo zvyšování četnosti .
Pojem dlouhodobý není nijak přesně vymezen, chápe se však jako perioda nejméně desetiletá.

Pohyby četností v čase a prostoru

Cyklické změny četnosti vrozených vad je opakování více či méně pravidelné, buď každoroční /sezónní/ anebo víceleté periody vzestupu a poklesu četnosti VV.

Sezónní cyklus je série krátkodobých změn, **víceleté cykly** jsou spojovací můstek k **dlouhodobým změnám** se střídáním směrů /růstu a poklesu/ četnosti VV.

Pohyby četností v čase a prostoru

Víceleté cyklické změny četnosti jsou v celku pravidelná střídání maxima a minima četnosti VV ve tří- čtyř- pěti-letých vlnách. Rozlišit skutečné cyklické změny podmíněně teratogeními vlivy od nahodilého vlnění VV s nízkou a velmi nízkou četností / populační šum / je prakticky nemožné.

Pohyby četností v čase a prostoru

Hnízdování / nesting / je shlukování VV ve velmi sevřeném prostoru, přičemž mezi jednotlivými případy může být vzácně interval měřený týdny, měsíci a nebo častěji několikaletá přestávka.

Pohyby četností v čase a prostoru

Homogenita četností VV je další prostorový fenomén našeho hodnotícího systému. Rozdělíme-li demografický celek na menší celky, tj. kraje nebo okresy, získáme sadu četností /ročních, čtvrtletních /všech nebo jednotlivých typů VV.

Poměr mezi nejvyšší a nejnižší četností udává míru homogenity teratogeneze.

Vysoká homogenita indikuje poměrně rovnoměrnou hladinu teratogeneze.

Nízká homogenita naopak indikuje značně rozdílné teratogení potenciály.

Vývoj prenatální diagnostiky v České republice

1970 - kultivace buněk plodové vody

1971 - první prenatálně zachycený Morbus Down

1977 - placentocentéza

1978 - fetoskopie

1980 - ultrazvuková diagnostika plodu

Vývoj prenatální diagnostiky v České republice

1983 - CVS

1985 - prenatální molekulárně genetická
diagnóza - hemofilie

1987 - kordocentéza

1988 - časná amniocentéza

1990 - prenatální biochemický screening

2000 – preimplantační genetická diagnostika

Registrace vrozených vad v České republice

Hlášení a registrace vrozených vad (VV) v České republice (ČR) má dlouholetou tradici a v současné době představuje konsektivní více než čtyřicetipětiletou řadu.

Neoficiální počátky registrace vrozených vad jsou na konci padesátých let, kdy MUDr. Jiří Kučera, CSc. z Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD) v Praze položil základy registrace VV v ČR.

Registrace vrozených vad v České republice

Oficiální registrace a hlášení vrozených vad bylo v ČR zavedeno 1. ledna 1964 u dětí živě a mrtvě narozených a u dětí zemřelých na novorozeneckých úsecích ženských oddělení.

Od 1. ledna 1965 došlo k rozdělení hlášení na vady vyskytující se u dětí perinatálně zemřelých (tj. dětí mrtvě narozených nebo zemřelých do 7 dnů) a u dětí žijících více než 7 dnů.

Registrace vrozených vad v České republice

Hlásilo se 36 druhů vybraných vrozených vad, které lze bezpečně diagnostikovat u novorozence. Celostátní registrace vrozených vad zůstala omezena pouze na novorozenecká oddělení a nepodchycovala děti s vrozenými vadami, které byly diagnostikovány v průběhu dalšího života dítěte.

Registrace vrozených vad v České republice

Od roku **1975** došlo v hlášení vrozených vad ke změně. Počet hlášených vad vzrostl ze 36 na 60 a byly hlášeny vrozené vady zjištěné u živě narozených dětí do 1 roku věku dítěte.

Hlášení se provádělo na "Statistickém lístku dítěte s vrozenou vývojovou vadou" - tiskopis **SEVT 23 568 3**.

Registrace vrozených vad v České republice

Další zásadní změna vstoupila v platnost v roce **1994** v souvislosti se zavedením 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (dále MKN - 10).

Pro hlášení vrozených vad se od tohoto data zavádí nově upravený tiskopis **NZIS 015 0** - Statistický lístek dítěte s vrozenou vývojovou vadou.

Registrace vrozených vad v České republice

Nově se definuje soubor dětí, za které se vrozené vady hlásí, i okruh vrozených vad, za které se vyplňuje tiskopis.

Sledují se vrozené vady zjištěné u dětí do dokončeného 15. roku života, tj. do 15. narozenin, a u mrtvě narozených dětí. Hlásí se vrozené vybrané vady, podle 10. revize MKN z kapitoly XVII. - Vrozené vady, deformace a chromosomální abnormality.

Registrace vrozených vad v České republice

Od roku **1996** byl zaveden tiskopis **NZIS 015 2** -
Statistické hlášení - vrozená vada plodu nebo
dítěte.

K tomuto datu byl i nově definován soubor plodů a
dětí podléhajících hlášení.

Registrace vrozených vad v České republice

Sledují se vrozené vady podle kapitoly XVII. -
Vrozené vady, deformace a chromosomální
abnormality - MKN - 10, zjištěné:

- u plodů, kdy se vrozená vada zjistila při
prenatální diagnostice
- u samovolných potratů nad 500 gramů
- u mrtvě narozených dětí
- u dětí do dokončeného 15. roku života

Registrace vrozených vad v České republice

Další změna byla provedena k 1. lednu 1997.
K hlášení se používá tiskopis **NZIS 015 3** -
Statistické hlášení - Vrozená vada plodu nebo
dítěte a jsou sledovány všechny vrozené vady
(i mimo kapitulu XVII.).

Registrace vrozených vad v České republice

Vrozené vady jsou jedním z informačních systémů v rámci **Národního zdravotnického informačního systému (NZIS)**, který je veden v **Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR)**.

Kontrolu vyplňování tiskopisů, jejich kódování, pořizování a zpracování provádějí pracoviště **ÚZIS ČR**.

Registrace vrozených vad v České republice

Další změna byla provedena od roku **2000**, kdy byly k dosavadním položkám přiřazeny údaje o provedení/neprovedení asistované reprodukce - tiskopis **NZIS 015 4**.

Poslední změna vstoupila v platnost v roce **2002**. Na základě zmocnění §67d zákona č.260/2001Sb. zřídilo Ministerstvo zdravotnictví ČR **Národní registr vrozených vad**, který je součástí Národního zdravotnického informačního systému (NZIS).

Registrace vrozených vad v České republice

- 1960 - neoficiální registrace vrozených vad (VV)
v ÚPMD v Praze**
- 1964 - oficiální registrace VV zjištěných
do 28. dne života, v ÚZIS**
- 1975 - rozšíření spektra sledovaných vad z 36
na 60, zjištěných do jednoho roku věku**
- 1994 – hlášení všech typů VV u dětí mrtvě a živě
narozených, zjištěných do 15 let věku**
- 1996 - součástí povinného hlášení jsou i údaje o
prenatální diagnostice.**

Spolupráce:

Ústav zdravotnických
informací a statistiky ČR

<http://www.vrozene-vady.cz>

Ústav pro péči o matku a dítě

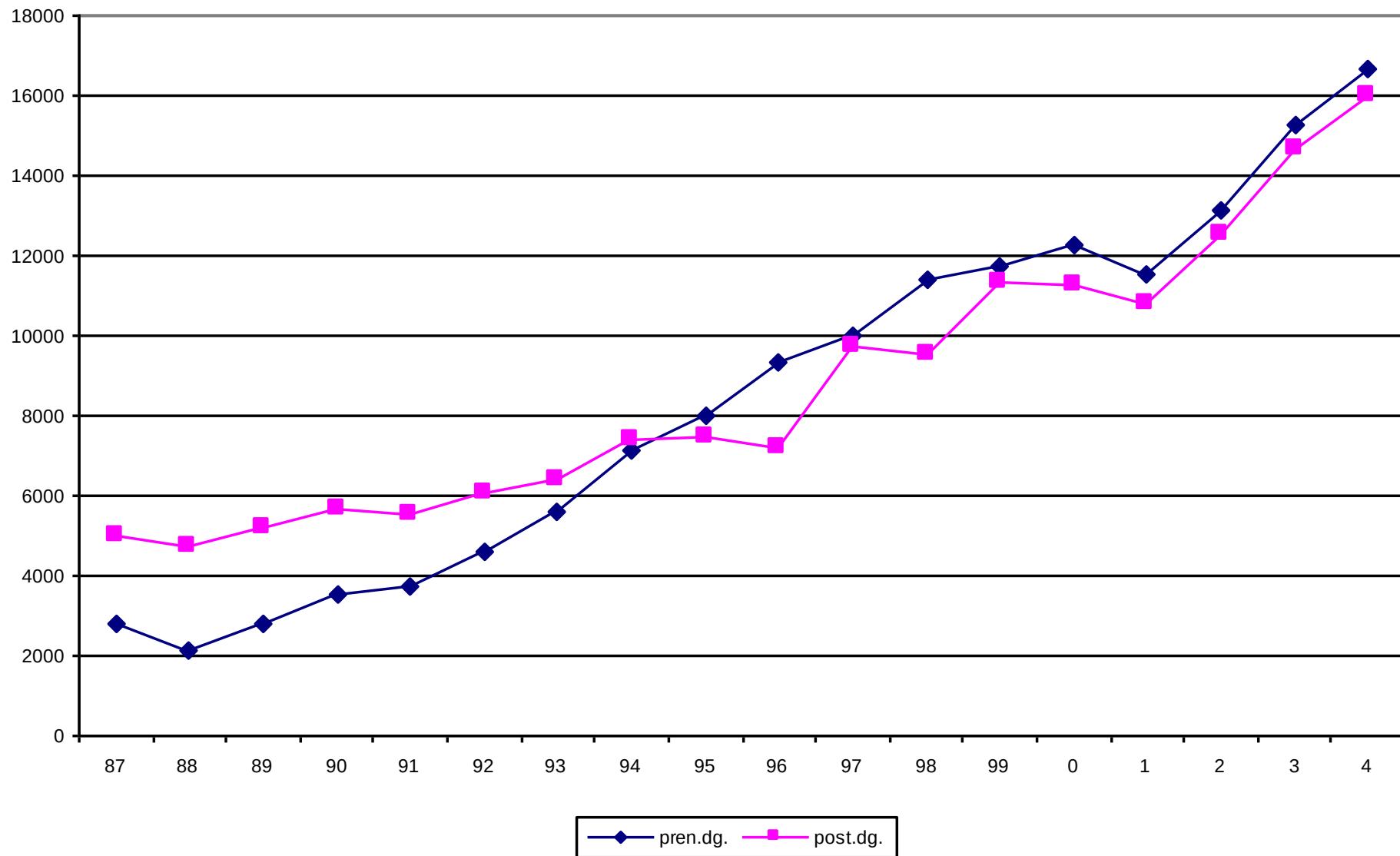
<http://www.uzis.cz/>

International Clearinghouse
for Birth Defects Surveillance
and Research System

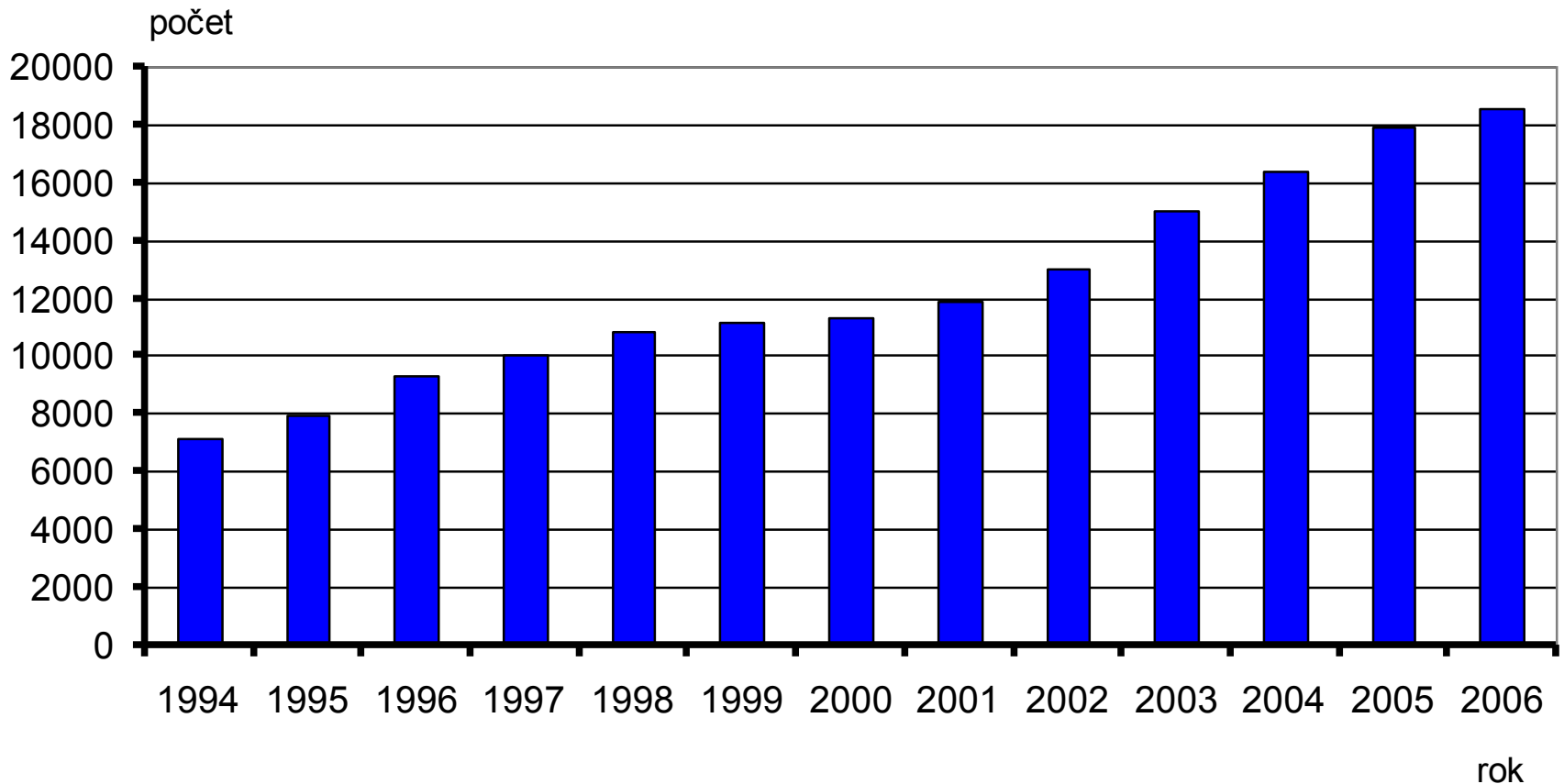
<http://www.upmd.cz/>

<http://www.icbdsr.org/>

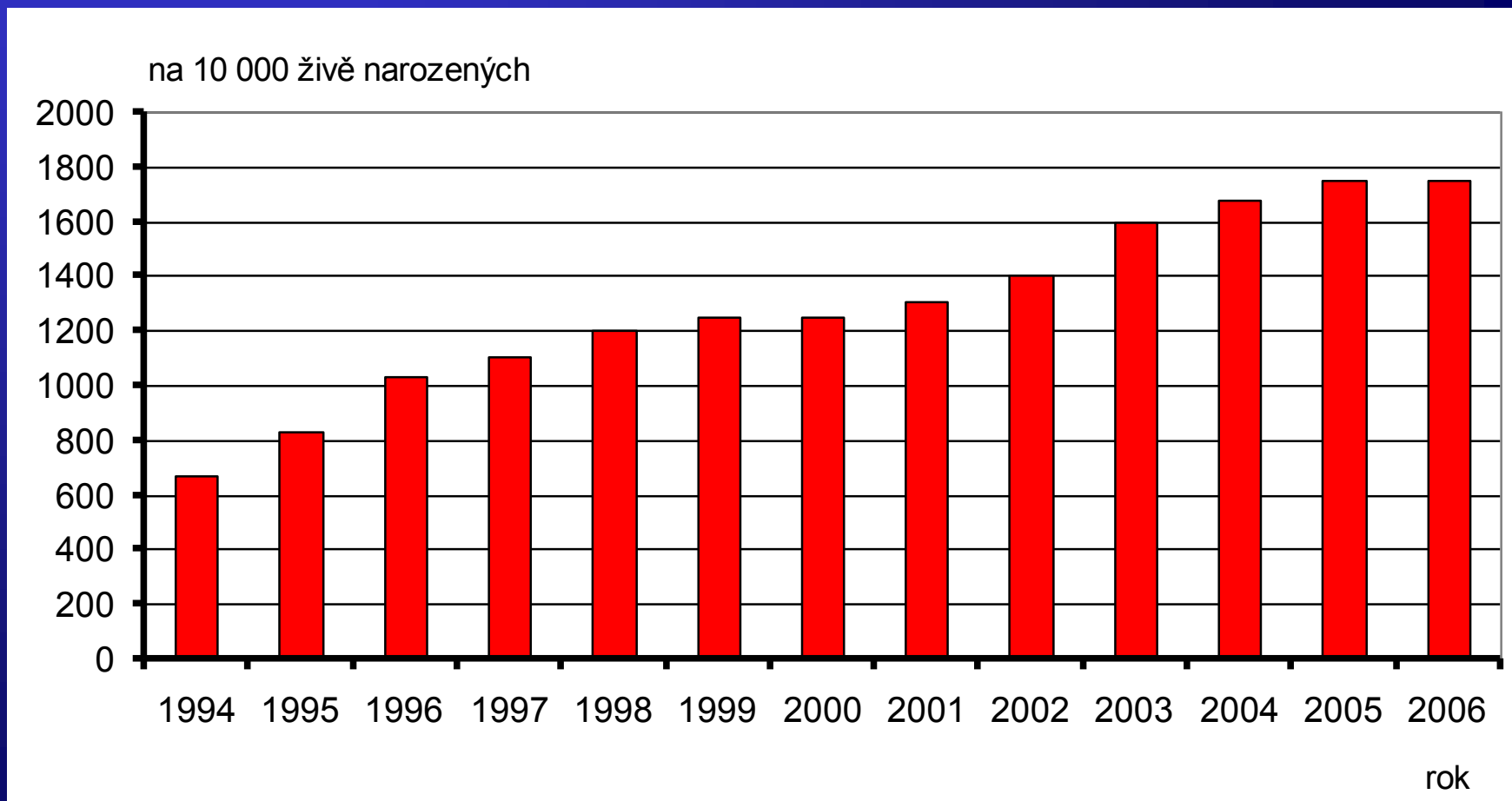
Cytogenetická vyšetření v ČR



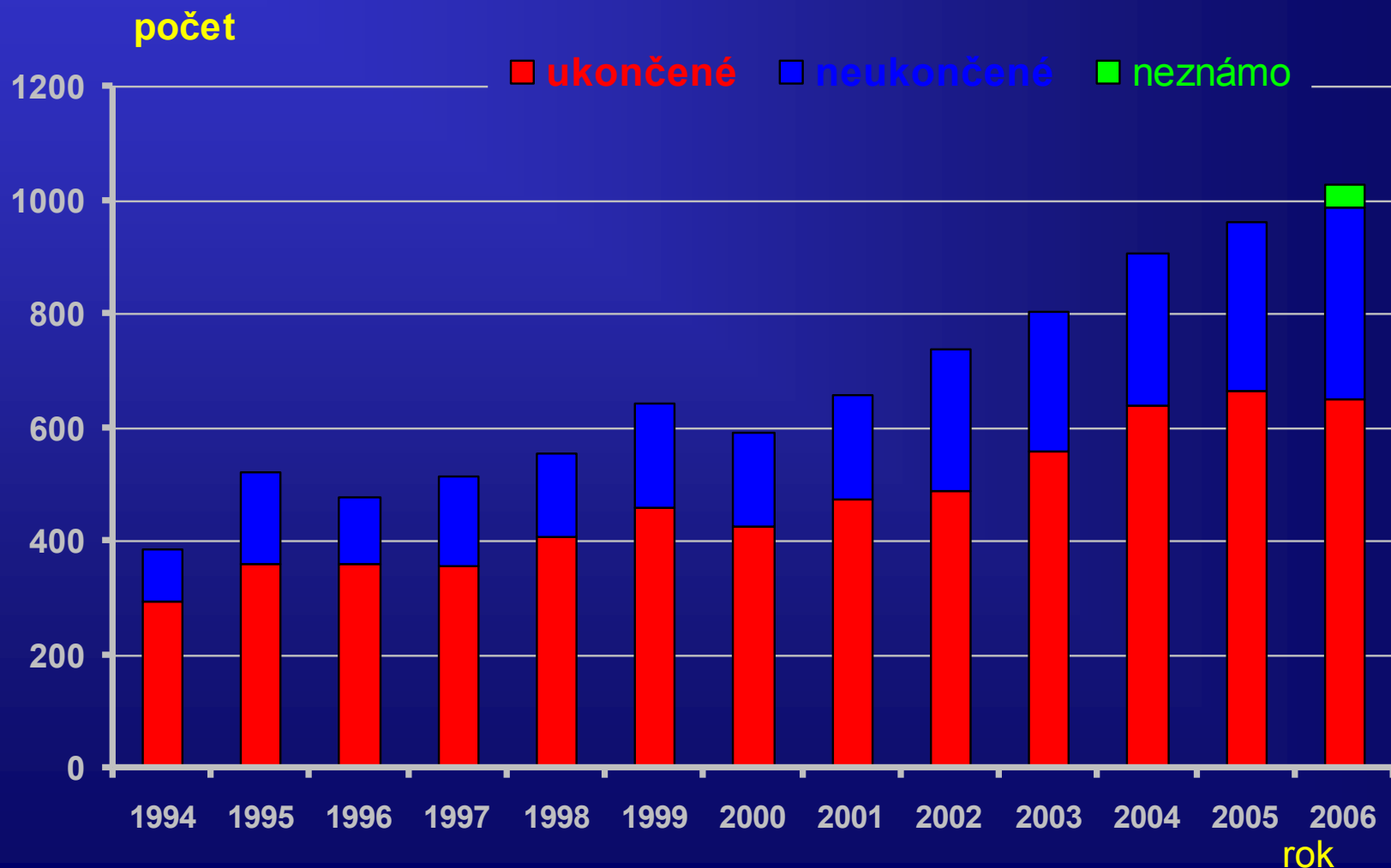
Invazivní prenatální diagnostika, ČR 1990 - 2006



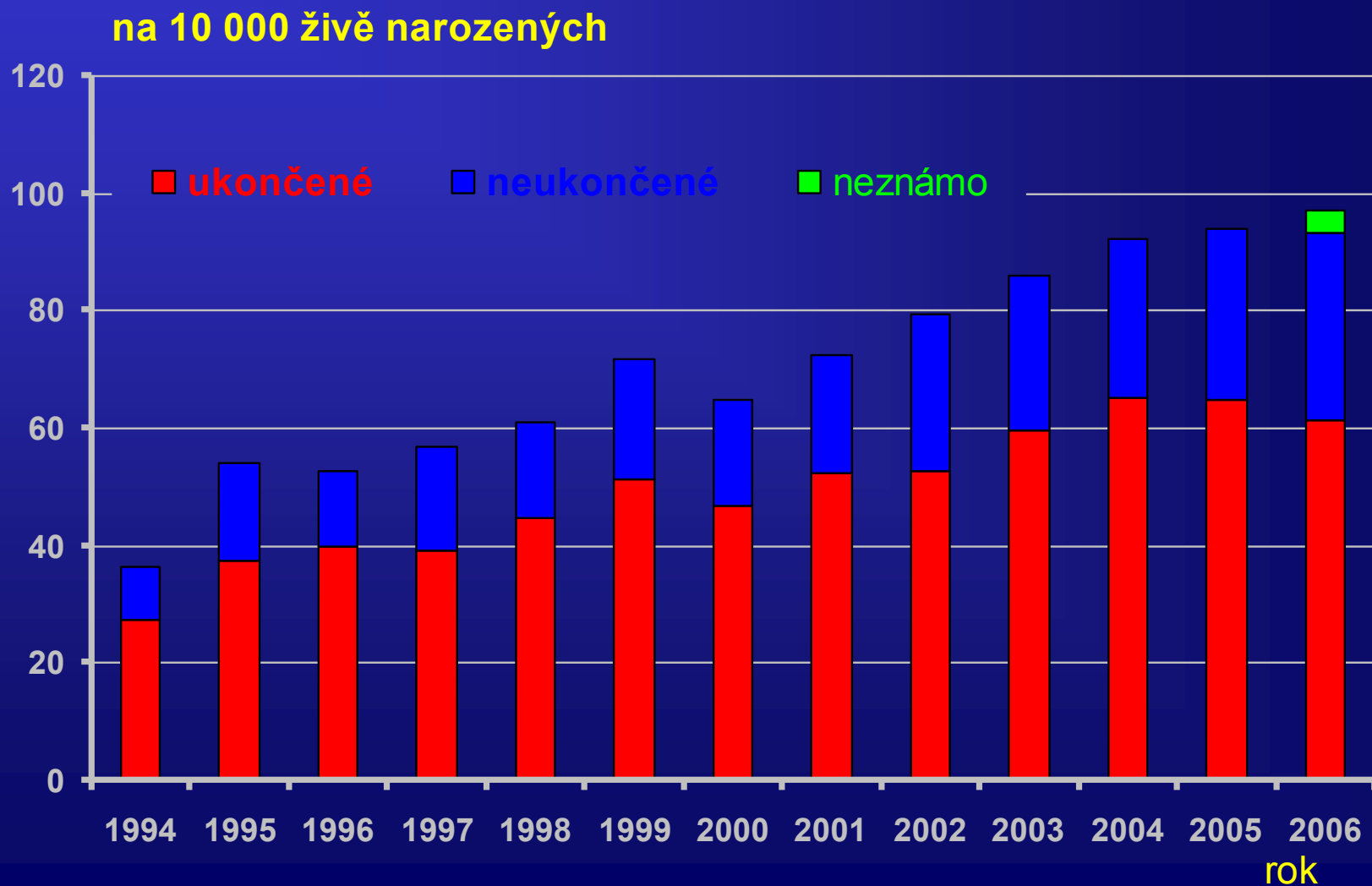
Invazivní prenatalní diagnostika, ČR 1990 - 2006



Prenatální diagnostika v ČR, 1994 - 2006

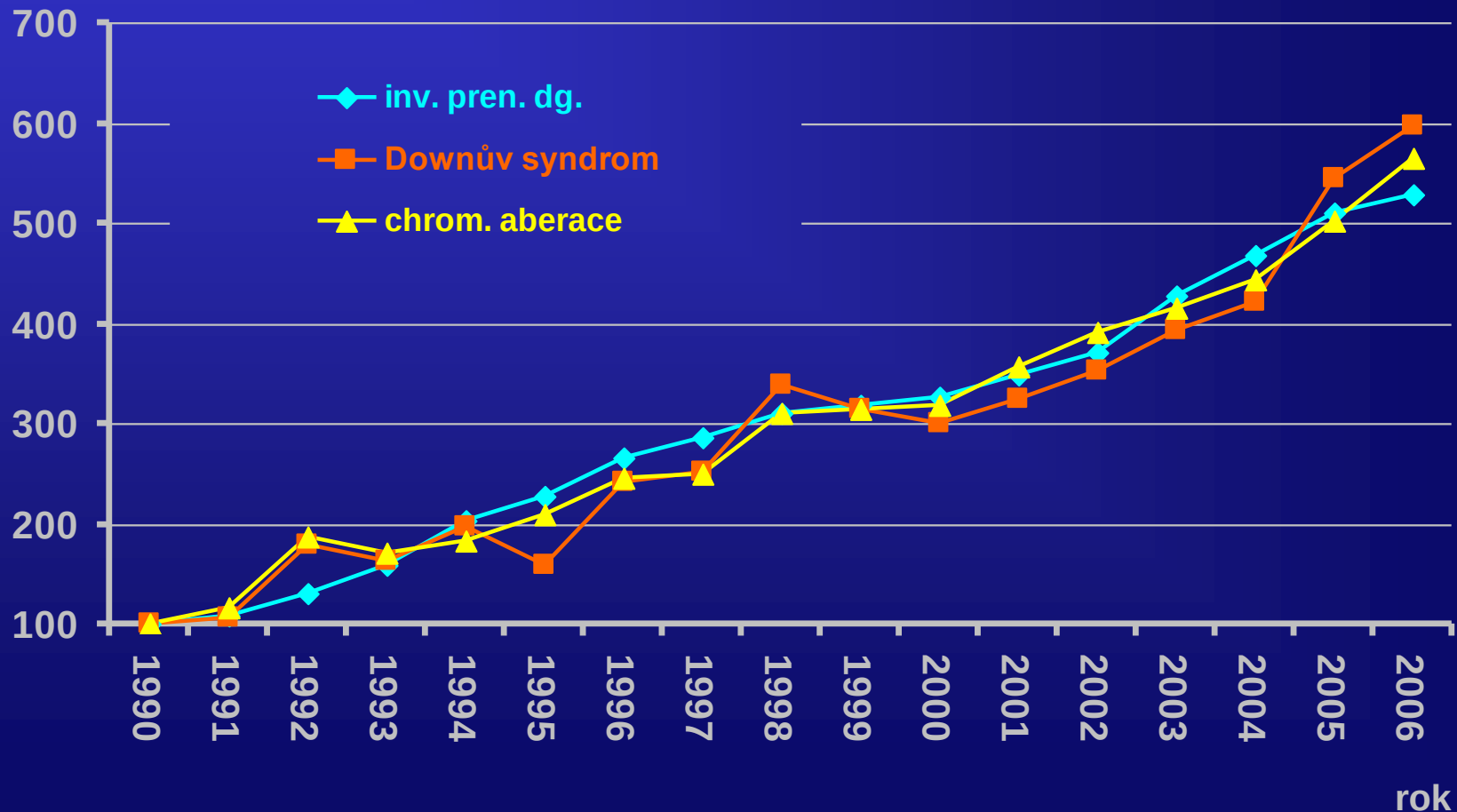


Prenatální diagnostika v ČR, 1994 - 2006

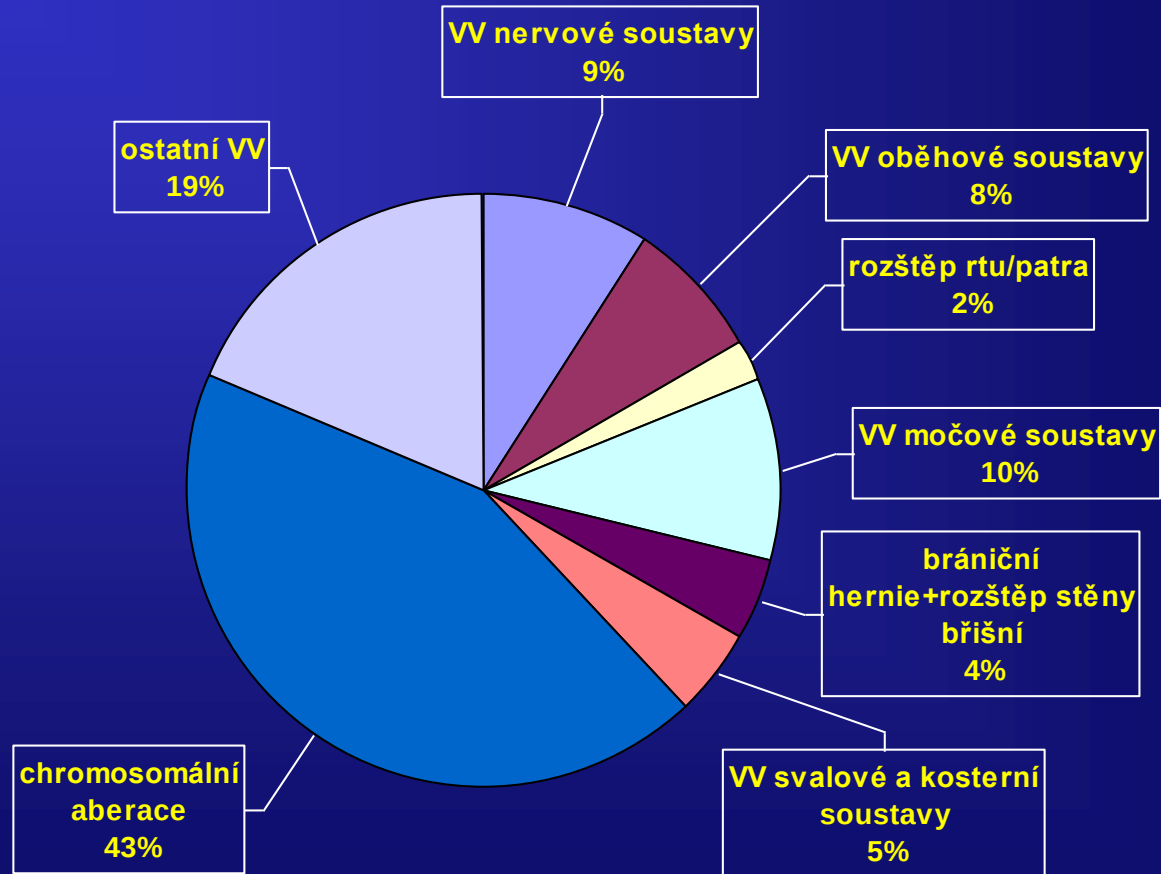


Invazivní prenatalní diagnostika, chromosomální aberace a Downův syndrom

procenta (rok 1990 = 100 %)

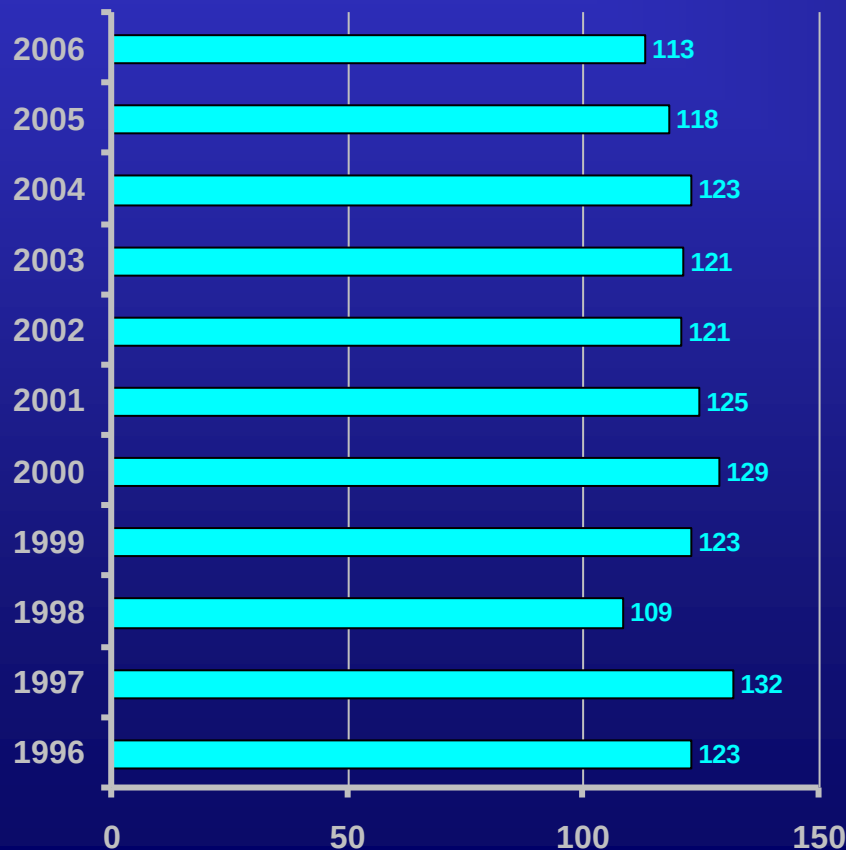


Prenatální diagnostika v roce 2006

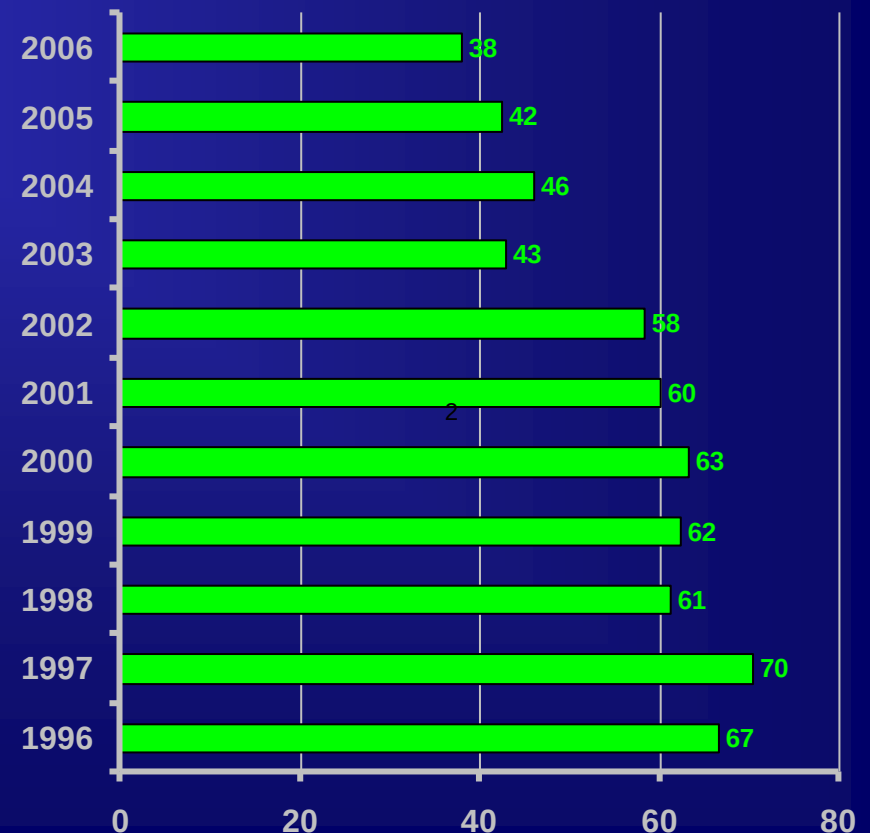


Invazivní prenatalní diagnostika, chromosomální aberace a Downův syndrom

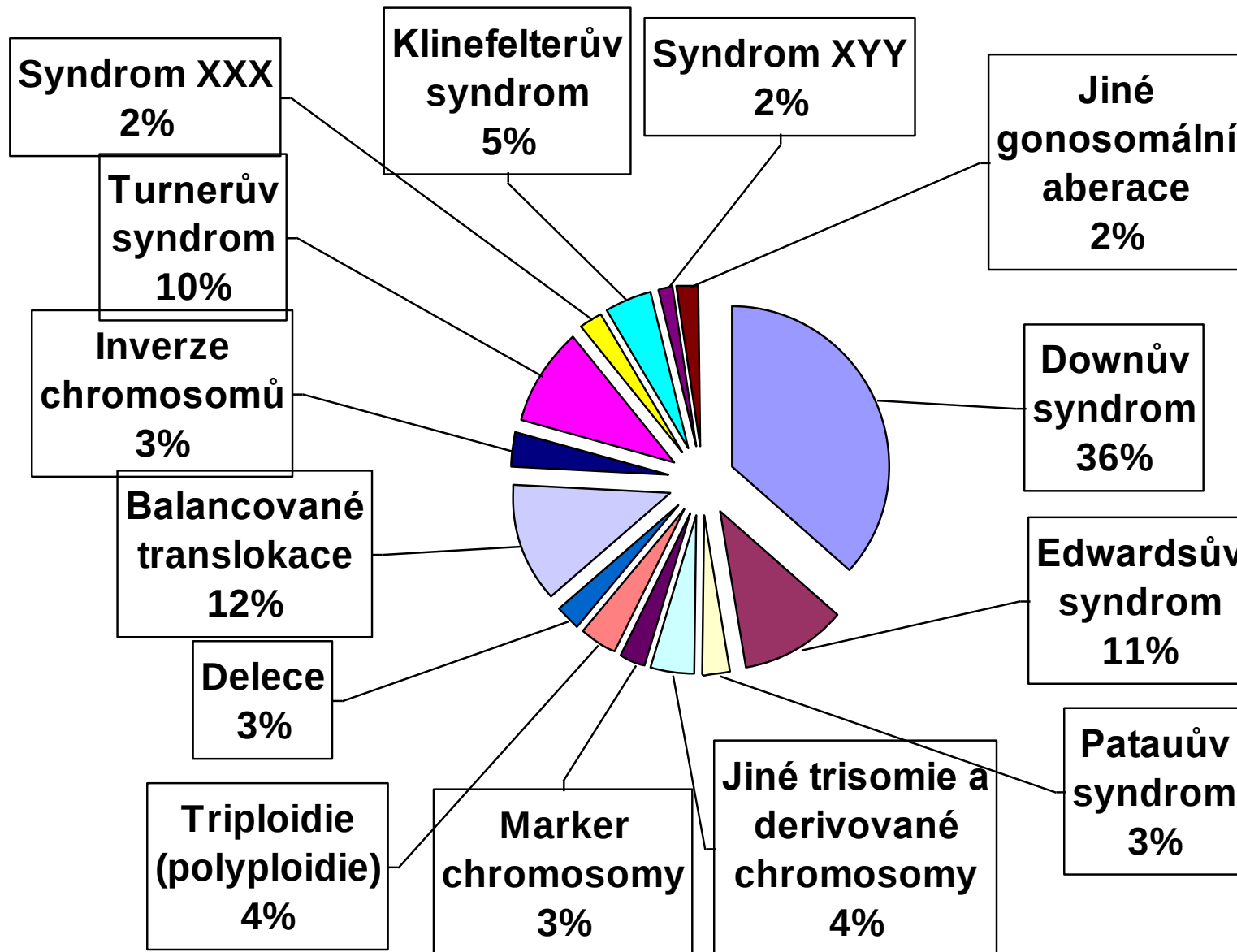
DS



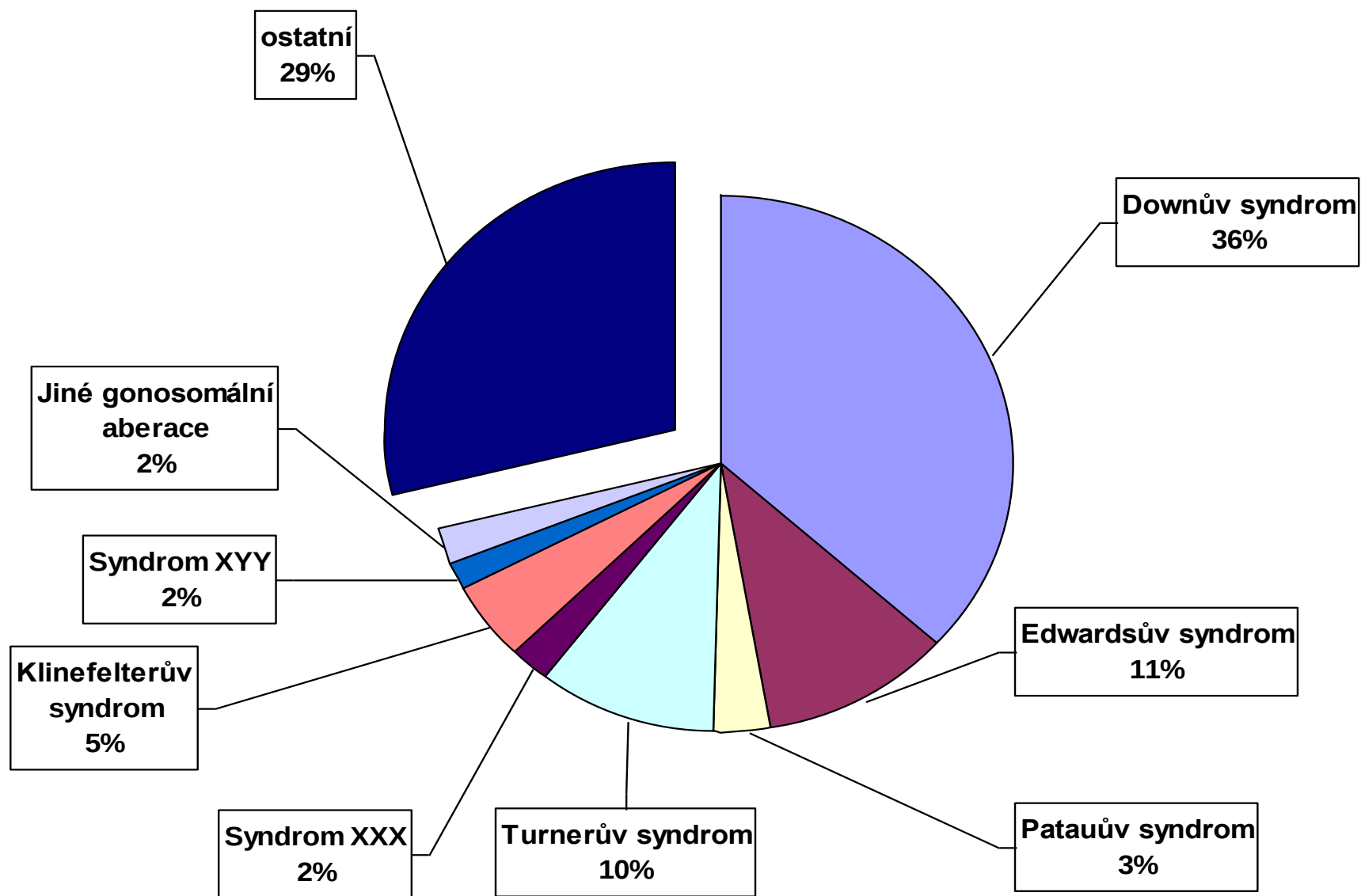
CHA



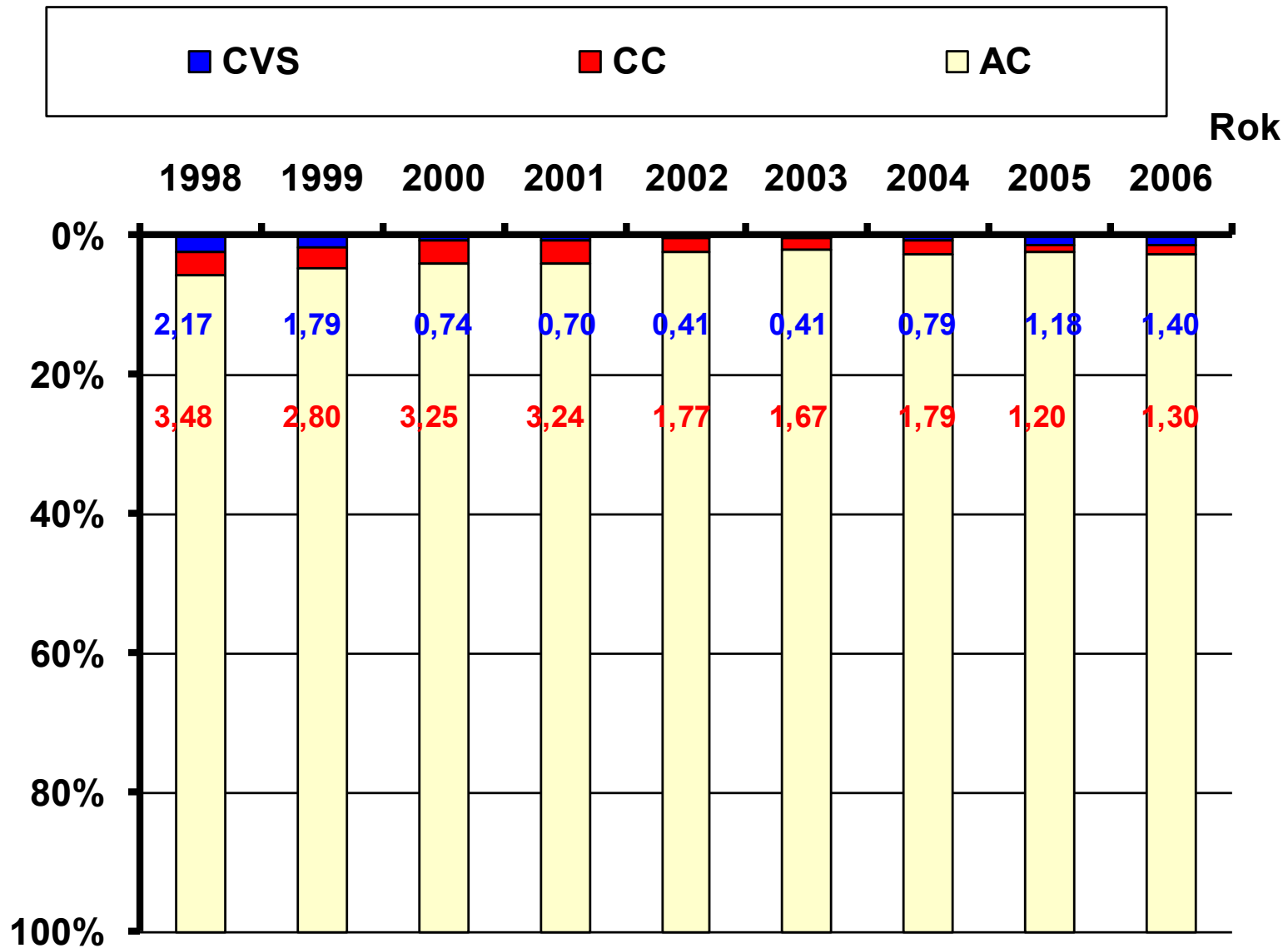
Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR 1994 - 2006



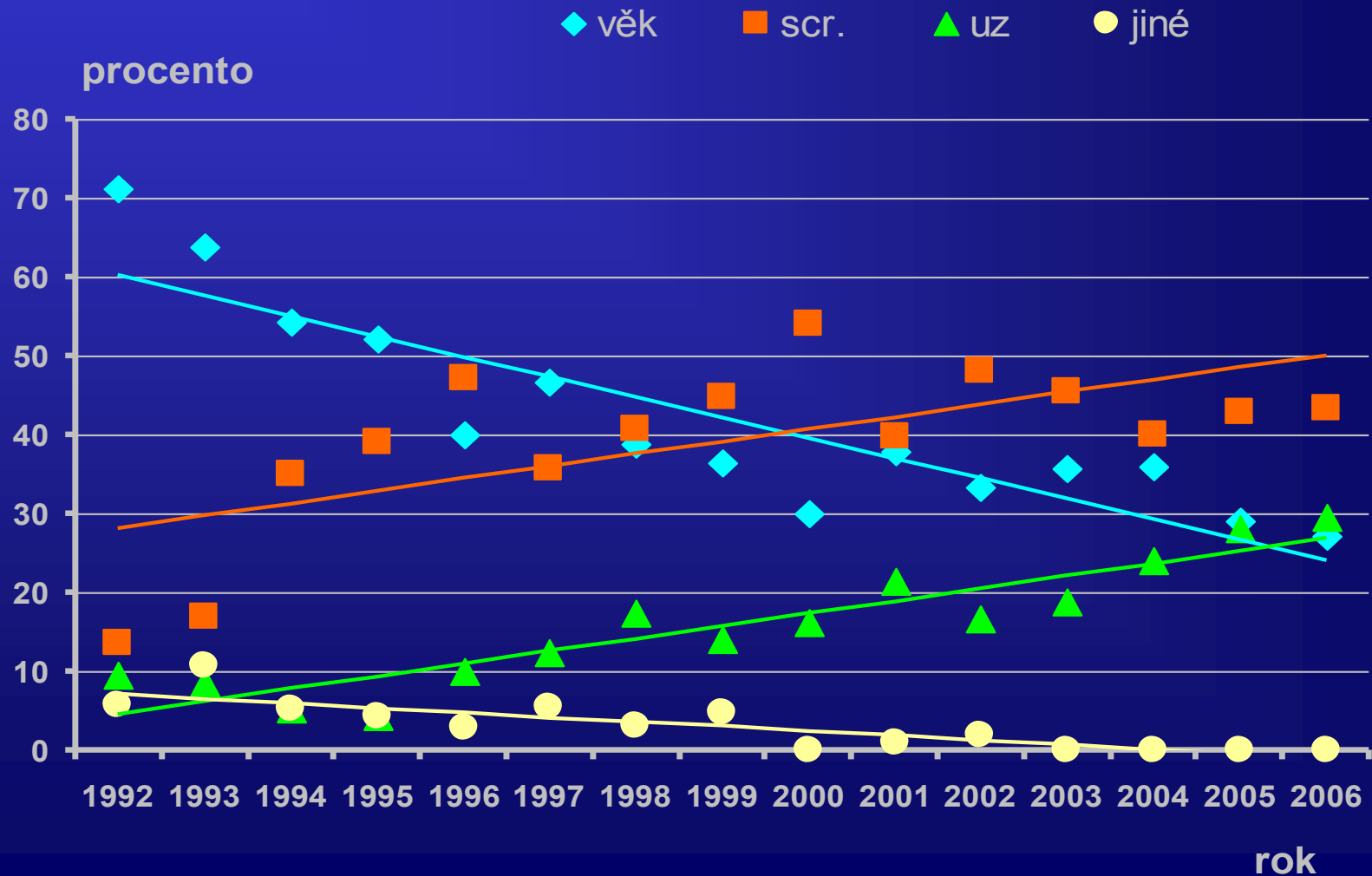
Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR 1994 - 2006



Metody prenatalní diagnostiky v ČR 1994 - 2006



Indikace k invazivní diagnostice Downova syndromu, ČR 1992 - 2006



Prenatální diagnostika

Zdravotníci vždy měli snahu zabránit narození postižených jedinců preventivními prostředky. Tyto můžeme rozdělit do dvou skupin:

Primární prevence zabráňuje vzniku dědičné choroby, geneticky podmíněné anomálie nebo multifaktoriálně podmíněné vrozené vady ještě před oplozením, tj. před vytvořením patologické zygoty u teratogenně podmíněných vad před jejich vznikem v průběhu těhotenství.

Prenatální diagnostika

Primární prevence

Mezi hlavní metody primární prevence patří **plánované rodičovství, reprodukce v optimálním věku, vyvarování se styku s mutageny a teratogeny před otěhotněním a v průběhu gravidity, zdravý způsob výživy s dostatkem vitaminů a stopových prvků**. Nelze opominout ani **prekoncepční i postkoncepční péči** o ženy chronicky nemocné (epilepsie, diabetes mellitus, fenylketonurie, poruchy štítné žlázy a jiné metabolické i endokrinní poruchy).

Prenatální diagnostika

Sekundární prevence

- zasahuje až po vytvoření patologické zygoty nebo plodu v různých stadiích intrauterinního vývoje a zabraňuje narození postiženého dítěte s vrozenou vadou (vrozenými vadami) předčasným ukončením takovéto gravidity.

Ke zjištění těchto patologických stavů využíváme metod prenatální diagnostiky.

I. Genetické poradenství

- Mezi genetikou a prenatálním vývojem lidského jedince existuje velmi složitý vztah, který má zásadní a praktické důsledky pro lidské zdraví a lidské nemoci.
- Pochopení normálních vývojových mechanismů a jejich genetické kontroly je nezbytné pro porozumění vzniku vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných onemocnění.
- Pro úspěšné zavedení preventivních a terapeutických postupů je potom nezbytné co nejlepší porozumění patogenezi onemocnění na molekulárně-genetické úrovni.

- Klinická genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, klinické, sociální a psychologické aspekty.
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny, i v genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout tu nejvhodnější péči, která musí zahrnovat informování postiženého jedince a ostatních členů rodiny takovým způsobem, aby co možná nejlépe porozuměli povaze a důsledkům onemocnění.
- Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr – potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejím riziku a o možnostech, jak toto riziko mohou modifikovat.

1) Časté indikace ke genetické konzultaci:

- **Genetickou konzultaci nejčastěji vyhledávají rodiče dítěte s potencionálním nebo se známým genetickým postižením, ale konzultujícím může být i dospělý s určitou abnormalitou nebo s abnormalitou v rodinné anamnéze.**
- **Genetické poradenství je však také nedílnou součástí celospolečenských screeningových programů, prenatálních vyšetření a diagnostických genetických vyšetření.**
- **Indikacemi pro doporučení ke genetické konzultaci mohou tedy být: předchozí dítě s vrozenou vadou, s mentální retardací nebo s jiným typem dědičného onemocnění; pacient se zvýšenou zátěží dědičného onemocnění v rodinné anamnéze; prenatální diagnostika u těhotné ženy z různých indikací; opakované potrácení, infertilita či sterilita; chronické onemocnění ženy plánující graviditu,**

2) Průběh genetické konzultace:

- Zavedené standardní metody lékařské péče vyžadují, aby ti, kdo poskytují genetickou konzultaci, znali anamnézu, která zahrnuje rodinné a klinické informace, poradili pacientům, jaké je jejich genetické riziko a riziko ostatních členů rodiny, nabídli genetické diagnostické vyšetření nebo prenatální diagnostiku v případě, že je indikována.**
- Obecně vzato, lékaři pacientům nedoporučují jak se mají rozhodnout s ohledem na různá vyšetření a možnosti péče, ale místo toho jim poskytují dostatek informací k jejich vlastnímu rozhodnutí.**
- Tento přístup ke genetickému poradenství, který se nazývá nedirektivní genetické poradenství, je v tomto oboru široce přijat jako standardní praxe.**

3) Prevence opakovaného výskytu choroby v rodinách:

- **Mnoho rodin vyhledává genetickou poradnu především proto, aby zjistili, jaké je riziko dědičné choroby nebo vrozené vady pro jejich děti a jaké jsou možnosti opakovanému výskytu konkrétní choroby či vady zabránit.**
- **Prenatální diagnostika je jednou z možností, kterou můžeme těmto rodinám nabídnout, rozhodně to však není možnost jediná.**
- **Mezi další možnosti, které genetické poradenství v prevenci výskytu dědičného onemocnění nebo vrozené vady patří různá genetická laboratorní vyšetření – vyšetření karyotypu, biochemická analýza nebo molekulárně genetické vyšetření DNA.**
- **Tato vyšetření jsou například indikovány v těch případech, kdy je konzultován pár s rodinnou anamnézou výskytu genetického onemocnění.**

4) Vedení jednotlivých případů v genetickém poradenství

- **V genetickém poradenství musí být každý případ veden přísně individuálně podle potřeb konkrétního pacienta a situace, genetický postup je možné však shrnout do několika zásadních bodů:**
 - **a) Shromáždění informací – osobní anamnéza, rodinná anamnéza, anamnéza partnera, klinické vyšetření, případně další hodnocení;**
 - **b) Hodnocení – fyzické a klinické vyšetření, popřípadě hodnocení dalších speciálních vyšetření, potvrzení nebo stanovení diagnózy, je-li to možné;**
 - **c) Poradenství – rozvaha o povaze důsledcích onemocnění, riziko rekurence;**
 - **d) Rozhodování o dalším postupu a doporučení k dalším specializovaným vyšetřením nutným k naplnění diagnózy;**

5) Stanovení rizika rekurence

- Odhad rizika rekurence (= opakování; opakovaného výskytu) je jedním ze základních bodů genetického poradenství. V ideálním případě se opírá o znalost genetické povahy daného onemocnění nebo vrozené vady a o rodokmen konkrétní rodiny, které se provádí genetické poradenství.**
- Člen rodiny, jehož riziko genetického postižení se má stanovit může být například sourozenec postiženého dítěte nebo žijící či budoucí dítě postiženého dospělého.**
- Stanovení rizika při známých genotypech bývá nejjednodušší. Znamená určení rizika u rodin, kdy nálezy všech členů rodiny jsou známy nebo mohou být zjištěny.**
- Například pokud o obou členech páru víme, že jsou heterozygotní přenašeči autozomálně recesivního onemocnění, a zajímáme se o pravděpodobnost, že budou mít postižené dítě potom riziko(pravděpodobnost), že dítě nemoc zdědí, je 1 ze 4 ($1/4$ – či 25%) pro každé těhotenství.**

8) Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

- **Rodičovský pár zvažující možnost prenatální diagnostiky potřebuje informace, které mu umožní porozumět jeho situaci a dát nebo odepřít souhlas s provedením prenatální diagnostiky.**
- **Lékař genetické poradny navíc musí zhodnotit celkovou situaci a odhadnout genetické riziko.**
- **Úvodní genetická konzultace před zvažovaným prenatálním vyšetřením se obvykle zabývá:**
 - **a) Rizikem, že plod bude onemocněním nebo vrozenou vadou postižen;**
 - **b) Podstatou a pravděpodobnými následky daného postižení;**
 - **c) Riziky a omezeními případných dalších postupů a vyšetření; d) Potřebným časem, než může být výsledek vyšetření k dispozici;**
 - **e) Možností výkon zopakovat, dojde-li k selhání nebo s tím, že mohou být někdy nutná další následná vyšetření a konzultace a že ani tehdy nemusí být výsledek definitivní.**

8) Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

- Přestože naprostá většina prenatálních vyšetření končí ujištěním, že jejich potomkovi dané postižení nebo vrozená vada nehrozí, je nutné s rodiči probrat všechny dostupné možnosti výběru dalšího postupu v případě nalezení vrozené vady nebo dědičného onemocnění.**
- Předčasné ukončení těhotenství je pouze jednou z těchto možností. Rodiče však musí být srozuměni s tím, že podstoupení prenatální diagnostiky v žádném případě neznamena závazek ukončit těhotenství, bude-li nalezena vrozená vada.**
- Smyslem prenatální diagnostiky je zjistit, zda-li je plod postižen daným onemocněním. U vrozených vad operabilních je úkolem prenatální diagnostiky vyloučit možné sdružení s jinými vrozenými vadami, chromozomálními aberacemi nebo dědičnými onemocněními. V těchto případech není nález takovéto vrozené vady jednoznačnou indikací k předčasnému ukončení těhotenství.**

II. Účel prenatalní diagnostiky

- **Prenatální diagnostika zahrnuje nezbytnou mezioborovou spolupráci více lékařských oborů – lékařské genetiky, porodnictví a ultrazvukové diagnostiky.**
- **Z důvodu náročnosti integrace těchto oborů je prenatalní diagnostika obvykle prováděná v multidisciplinárních centrech, v nichž lékařská genetika hraje vůdčí roli.**
- **Účelem prenatalní diagnostiky není pouze objevit odchylky ve vývoji plodu a umožnit předčasné ukončení postiženého těhotenství v případě, že je u plodu objevena vrozená vada nebo dědičné onemocnění.**

Cílů prenatalní diagnostiky je více:

- a) Poskytnout párům s rizikem narození dítěte s vadou možnost informovaného výběru dalšího postupu;**
- b) Poskytnout uklidnění rodičů, zvláště ve skupinách s vysokým rizikem;**
- c) Umožnit párům s rizikem narození dítěte s konkrétním postižením, které by se jinak mohly vzdát snahy o vlastní děti, možnost započít těhotenství s vědomím, že to, zda plod je či není postižen, lze ověřit již před narozením. Mnoha párům s rizikem postiženého dítěte závažným dědičným postižením umožnila dostupnost prenatalní diagnostiky mít zdravé děti.**
- d) Párům v situaci před narozením postiženého dítěte poskytnutí optimálního postupu z hlediska péče o těhotenství, vedení porodu a postnatální péče;**
- e) Umožnit případnou prenatalní léčbu postiženého plodu. Ta je zatím k dispozici pouze pro velice malý počet vrozených vad a onemocnění.**

- **1) Indikace pro prenatální diagnostiku**
- **Základním všeobecně přijímaným pravidlem způsobilosti těhotné ženy k prenatální diagnostice pomocí různých invazivních metod je, že riziko postižení plodu by mělo být přinejmenším rovné nebo vyšší, než je riziko možnosti spontánního potratu v souvislosti s provedeným výkonem.**
- **Hlavní indikace k provedení jsou:**
 - a) pozitivní biochemický screening – je doporučeno vyšetření genetikem a případně provedení dalších vyšetření – invazivní prenatální diagnostika;**
 - b) pozitivní ultrazvukový screening - jsou-li rutinním ultrazvukovým screeningem u těhotenství s nízkým rizikem zjištěny odchylky, je doporučeno vyšetření genetikem a případně provedení dalších vyšetření – invazivní prenatální diagnostika;**
 - c) vysoký věk matky – definice vyššího věku matky se mezi různými státy liší, ale obvykle je za tuto věkovou hranici považován věk 35 let v době porodu. Tento věk byl vybrán proto, že riziko postižení plodu chromozomální odchylkou je přibližně rovné riziku spontánního potratu v souvislosti s provedenou invazivní prenatální diagnostikou. Pouhá věková indikace se ale v současné době již 100% nedoporučuje. Těhotným ženám se nabízí možnost podstoupit screeningové testy a o možné invazivní prenatální diagnostice se rozhodnout až na základě těchto výsledků;**

- **d) předchozí těhotenství s plodem či dítětem s chromozomální odchylkou vzniklou de novo (nově vzniklá odchylka bez dědičné predispozice). Ačkoliv rodiče dítěte s vrozenou chromozomální odchylkou mohou mít sami normální karyotyp (počet a základní strukturu chromozomů) v normě, v některých případech může být riziko zvýšené i v dalším těhotenství. Příčina tohoto zvýšení nebyla jednoznačně určena;**
- **e) přítomnost strukturální chromozomální vady u jednoho z rodičů.**
- **f) rodinná anamnéza dědičného onemocnění, které lze diagnostikovat prenatálně, vyloučit či potvrdit biochemickým nebo molekulárně genetickým vyšetřením. Většina těchto chorob v této skupině je podmíněna monogenními defekty (postižením jednotlivého genu), a tedy mají riziko rekurence (opětovného výskytu) 25 nebo 50 %. Do této kategorie spadají tedy i ty případy, kde je jeden z rodičů odhalen jako nosič případného onemocnění při populačním screeningu. Molekulárně genetické vyšetření a analýza DNA značně zvýšila počet takto diagnostikovatelných odchylek;**
- **g) rodinná anamnéza X vázaného onemocnění (onemocnění vázaného na pohlaví, onemocnění vázané na X chromozom). Riziko rekurence (opakovaného výskytu) může být až 25%. U řady takovýchto onemocnění je prenatální diagnostika již možná. Protože tato onemocnění postihují většinou chlapce, provádí se nejprve vyšetření pohlaví a molekulárně genetické vyšetření DNA se provádí pouze tehdy, je-li plod mužského pohlaví.**

2) Screeningové testy

- **Cílem primárního screeningu je identifikace těhotenství s vyšším rizikem vrozené vady a poskytnutí cílené prenatální diagnostiky. Screeningová vyšetření sice nedokáží určit, zdali je plod skutečně postižen, ale pomohou zúžit okruh těhotných se zvýšeným rizikem. Primární screening by měl splňovat určitá kritéria:**
- **a) Vyhledávací test musí být jednoduchý, nenáročný a snadno proveditelný;**
- **b) test musí mít vysokou senzitivitu a specificitu. Ideální screeningový test by identifikoval 100% vrozených vad (=100% senzitivita) a byl by zároveň negativní u všech nepostižených těhotenství (=100% specificita). Ve vztahu ke každé jednotlivé pacientce by měl mít lékař jistotu, že při pozitivním nálezu je plod skutečně postižen (100% pozitivní prediktivní hodnota) a že při negativním nálezu postižen není (100% negativní prediktivní hodnota). Doposud však žádný takovýto screeningový test neexistuje a současné screeningové metody se tomuto optimu jen více či méně přibližují;**
- **c) screeningový test musí být ekonomicky únosný pro veřejný zdravotnický systém, má-li být dostupný všem pacientkám;**
- **d) screeningový test musí být nezatěžující pro matku a plod. Výsledky screeningů v prenatální diagnostice nás informují, zda-li je či není u těhotné zvýšené riziko vrozené vady.**

3) Screeningové programy

- **V současné době neexistuje žádný univerzální screeningový test, který by byl schopen odhalit všechny druhy možného postižení plodu. Z tohoto důvodu v praxi využíváme řady různých screeningů, které se navzájem doplňují. Mezi tyto screeniny v současné době patří:**
- **a) screening chromozomálních aberací z různých důvodů - například věk matky, anamnestické údaje z rodinné anamnézy;**
- **b) kombinovaný screening I.trimestru (biochemické markery volná β podjednotka hCG a PAPP-A + ultrazvukové markery – NT /nuchální translucence, nuchální projasnění/) - výběr těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomálních odchylek;**
- **c) biochemický screening II.trimestru (alfafetoprotein, choriový gonadotropin, estriol, SP1 protein) – výběr těhotných s vyšším rizikem vrozených chromozomálních aberací, otevřených defektů neurální trubice (např. rozštěp páteře) a rozštěpů stěny břišní (např. omfalokéla a gastroschíza);**
- **d) ultrazvukový screening II.trimestru – k diagnostice různých tvarových a strukturálních vrozených vad, jakož i ke stanovení ultrazvukových markerů chromozomálních aberací;**

a) Screening chromozomálních aberací

- **Nejčastější a zároveň nejznámější chromozomální aberací je Downův syndrom. Výskyt se literárně udává 1 na 800 – 1 000 narozených. Je to i v současné době nejčastější příčina vrozené mentální retardace. Jedinci s Downovým syndromem se v současnosti mohou dožívat až 60 let. Onemocnění je často spojeno s malformacemi srdce, trávicího ústrojí, močové traktu, obličeje a u většiny přežívajících se vyvinou v průběhu dalšího života patologické změny na mozku obdobné jako v případě Alzheimerově nemoci.**
- **Dalšími klinicky závažnými chromozomálními aberacemi jsou trizomie 18.chromozomu (Edwardsův syndrom, výskyt cca.1 na 5 000 narozených) a trizomie 13.chromozomu (Patauův syndrom, výskyt cca 1 na 10 000 narozených).**
- **První metoda screeningu trizomie 21.chromozomu zavedená začátkem 70.let 20.století vycházela ze spojitosti výskytu této chromozomální odchylky s vyšším věkem matky. Již tehdy bylo zřejmé, že amniocentéza (=odběr plodové vody) představuje riziko spontánního potratu a společně s finanční náročností tohoto výkonu nemohla a nebyla prováděna všem ženám. Nejprve byla hranice od kdy byla amniocentéza nabízena stanovena na 40 let, teprve později byla tato hranice posunuta na 35 let věku v době porodu. Tato riziková skupina žen představovala v devadesátých letech minulého století zhruba 5 % populace těhotných žen. Takto využívaná metoda screeningu Downova syndromu měla procento zachytu (=DR – detection rate) zhruba 30 %.**

- **Většina, to jest asi 70% se ale rodí ženám s nízkým individuálním rizikem, mladším 35 let.**
- **Existuje několik screeningových možností, jak vyhledávat rizikové skupiny těhotných žen, ale jen jediná spolehlivá metoda prenatální diagnostiky – cytogenetické vyšetření karyotypu ze vzorku fetální tkáně získané při invazivní prenatální diagnostice.**
- **Obecně lze provádět jakékoliv invazivní vyšetření nebo zákrok tehdy, jestliže riziko zákroku/výkonu není vyšší než riziko vlastního onemocnění. Uvažujeme-li riziko možných komplikací u amniocentézy (=odběru plodové vody, viz.dále) 0,5 – 1,0 %, měli bychom amniocentézu provádět pouze u těch těhotných, kdy je riziko narození dítěte s vrozenou chromozomální aberací vyšší než 1 : 200 (=0,5 %). Většinou se za hranici positivity tohoto screeningu bere hodnota rizika 1:250 až 1:300.**
- **Z druhé strany však invazivní výkon nemůžeme provádět automaticky u všech těhotných žen z toho důvodu, že při riziku komplikací (spontánního potratu) 0,5 – 1,0 % by došlo v České republice ročně ke spontánnímu potratu 500 – 1 000 zdravých plodů.**
- **Ženy, které mají naopak výsledek screeningového testu negativní, musí být informovány, že jejich riziko mít dítě například s Downovým syndromem je sice díky negativnímu výsledku screeningu výrazně sníženo, ale není nulové (falešná negativita screeningu).**

Ad b) Kombinovaný screening I.trimestru

- **V devadesátých letech byl zaveden screening kombinující hledisko věku matky a tloušťky prosáknutí záhlaví (=NT – nuchal translucence) plodu v 11.–13+6. týdnu těhotenství při ultrazvukovém vyšetření.**
- **Zjistilo se, že s využitím této metody lze identifikovat zhruba 75% postižených plodů při podílu sonograficky pozitivních nálezů kolem 5%.**
- **V dalších letech se kombinací věku matky, ultrazvukového stanovení NT plodu a biochemických hodnot séra matky (volná β -podjednotka hCG (lidského choriogonadotropinu)) a těhotenského plazmatického proteinu (PAPP-A) v prvním trimestru podařilo zvýšit původní záchyt ze 75 % až na 85 – 90 % postižených plodů.**
- **V roce 2001 bylo dále zjištěno, že u 60 – 70 % plodů s trizomií 21.chromozomu není při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13+6 viditelná nosní kost (=NB – nasal bone) a další výsledky ukázaly, že přiřazení tohoto markeru může zvýšit záchyt plodů postižených případně chromozomální odchylkou při UZ vyšetřeních a sérových testech prvního trimestru na více než 95 %.**
- **Hranice positivity tohoto screeningu byla stanovena na 1:100.**

- **Další vývoj vyšetřovacích metod při stanovení biochemických analytů s výsledky známými do 30 minut od odebrání vzorku krve umožnil zavedení metody OSKAR na některá pracoviště (=One-Stop Clinic for Assessment of Risk). Další ultrazvukové markery používané v prvotrimestrálním screeningu jsou kromě přítomnosti/nepřítomnosti nosní kůstky (NB) také omfalokéla, megavesika nebo abnormality v měření průtoku v ductus venosus.**
- **Hodnota NT plodu se normálně zvětšuje s délkou těhotenství, kterou určujeme podle hodnoty CRL (vzdálenost od temene ke kostrči plodu).**
- **Čím vyšší je hodnota NT, tím je i vyšší pravděpodobnost rizika.**
- **Hladina volné β -podjednotky hCG v krvi matky se běžně s délkou gestace snižuje, ale u těhotenství s trizomií 21.chromozomu jsou hladiny volné β -podjednotky hCG zvýšené.**
- **PAPP-A v krvi matky se v průběhu gestace zvyšuje a u těhotenství s trizomií 21.chromozomu je tato hladina snížena.**
- **Čím je hladina β hCG vyšší a čím je hladina PAPP-A nižší, tím je vyšší riziko výskytu trizomie 21.chromozomu.**

Ad c) Biochemický screening II.trimestru

- **V polovině 80.let minulého století byla nalezena souvislost mezi výskytem trizomie 21.chromozomu a nízkými hladinami mateřského sérového alfafetoproteinu (MS – AFP; α fetoproteinu), zvýšenými hladinami lidského choriového gonadotropinu (hCG) a nízkými hladinami sérového nekonjugovaného estriolu (uE3).**
- **Následně bylo spočítáno, že s navrženým postupem kombinujícím mateřský věk s biochemickými hodnotami MS-AFP, hCG a uE3 se podaří místo 30 % (= detection rate věkového screeningu) zachytit až 66 % všech plodů s trizomií 21.chromozomu. Při tomto postupu je 5 – 7 % vyšetřených žen screening pozitivních (riziko vyšší než 1 z 270) a je jim doporučena invazivní prenatální diagnostika – v tomto případě nejčastěji amniocentéza – odběr plodové vody.**
- **Aplikací tohoto kombinovaného biochemického screeningu se podařilo zvýšit procento detekovaných chromozomálních aberací ve všech věkových kategoriích. Vedle možnosti prenatální detekce Downova (trizomie 21.chromozomu) a Edwardsova syndromu (trizomie 18.chromozomu) umožňuje rutinní používání biochemického vyšetření mateřského séra ve II.trimestru antenatální detekci otevřených defektů neurální trubice (anencefalie, rozštěp páteře) a defektů stěny břišní (omfalokéla a gastroschíza).**

- **Mateřský sérový screening mezi 16. až 18.týdnem gravidity může ve vztahu otevřeným defektům neurální trubice a břišní stěny dosáhnout až senzitivity 83 % a specificity až 98 %.**
- **V současné době by se již mohlo zdát, že při kvalitě a dostupnosti ultrazvukového vyšetření, je screening AFP zbytečný. Realita je však jiná, i v současnosti nejsou všude dostupné dostatečně kvalitní ultrazvukové přístroje a certifikovaní ultrasonografisté, a tak se pozitivita AFP markeru stává užitečným nástrojem k odeslání těhotné ženy do příslušného specializovaného centra prenatální diagnostiky k ověření a určení diagnózy.**
- **Tomu odpovídá v České republice v současné době průměrný týden při diagnostice těchto výše uvedených vrozených vad, který je za posledních deset let zhruba 17.-18.týden těhotenství.**

Ad d) Ultrazvukový screening II.trimestru

- **Ultrazvuková diagnostika (UZ) se již od samého počátku používání ultrazvukových přístrojů v gynekologii a porodnictví koncem šedesátých let stala nedílnou součástí prenatálního vyšetřování a její význam neustále narůstá.**
- **V sedmdesátých letech se objevila metoda odstupňování šedi (grey scale), která umožnila získat další podrobnější údaje o vyvíjejícím se plodu. Dalším významným úspěchem bylo praktické zavedení přístrojů se zobrazením ve skutečném čase (real time) a následně i přístroje, které umožňují tak zvaná doplerovská měření (=měření průtoku a hodnocení cirkulace v jednotlivých tkáních a orgánech).**
- **Ultrazvukový screening v 18. až 22.týdnu těhotenství se zaměřuje především na zjištění počtu plodů, vitalitu, biometrie plodu, stanovení délky těhotenství, určení proporcionality plodu, hodnocení nepřímých známek vrozené vady plodu (retardace růstu plodu, dysproporcionalita růstu plodu, přítomnost různých ultrazvukových markerů chromozomálních aberací, dále změněné množství plodové vody /anhydramnion, oligohydramnion, polyhydramnion/, změněná pohybová aktivita plodu) a samozřejmě i přímý průkaz vrozených vad plodu.**

- **Obecně se dá říct, že většina anomálií, které diagnostikujeme ultrazvukem, mohou být více či méně součástí různých chromozomálně podmíněných syndromů (souborů vrozených vad podmíněných odchýlným počtem nebo strukturou chromozomů). V současné době prováděné ultrazvukové vyšetření 3D (=trojrozměrné, prostorové zobrazení) a 4D (trojrozměrné zobrazení v reálném čase) není standardní, rutinní vyšetření. Provádí se jako cílené vyšetření v rámci screeningu (vyhledávání) některých vrozených vývojových vad (obličejové rozštěpy, defekty páteře apod.), při nejasných ultrazvukových nálezech ve dvojrozměrném obraze (=2D obraze). Na závěr nutno zmínit, že ultrazvukové zobrazení má nezastupitelné místo v realizaci dalších, invazivních prenatálně diagnostických vyšetření.**

III. Invazivní prenatální diagnostika

- **Metody invazivní prenatální diagnostiky slouží k získání vzorku fetální tkáně (buněk) pro provedení určitých vyšetření.**
- **Hlavním vyšetřením je takzvané stanovení karyotypu plodu (=počet a základní struktura chromozomů; genetická výbava plodu).**
- **Invazivní prenatální diagnostika využívá různých typů vyšetření, které se od sebe liší jednak způsobem provedení a typem získané fetální tkáně, jednak časovým zařazením provedení odběru v průběhu gravidity.**

- **1) Odběr choriových klků**
- **Odběr choriových klků (=CVS, chorion villus sampling) je časnou metodou invazivní prenatální diagnostiky. CVS zahrnuje bipsii (=odběr) vilózní tkáně choria (plodových obalů).**
- **Obvykle je toto vyšetření prováděno mezi 10. až 12.týdnem těhotenství.**
- **Získaný vzorek tkáně se využívá ke stanovení tak zvaného karyotypu plodu (viz.dále) – což je určení počtu a základní struktury chromozomů.**
- **Riziko případné ztráty je stejné u CVS (odběru choriových klků) jako u amniocentézy (AMC; odběr plodové vody) a je přibližně o 0,5 až 1,0 % zvýšeno nad základní úroveň tohoto rizika, které v době od 7. do 12.týdne těhotenství činí v závislosti na věku těhotné a dalších faktorech zhruba 2 – 5 %.**
- **Úspěšnost chromozomálního vyšetření je stejná jako při amniocentéze (to jest >99 %).**
- **Nutno však uvést, že zhruba 2% vyšetřených vzorků ze CVS přinášejí ne zcela jednoznačné výsledky, které pak následně vyžadují potvrzení nebo vyvrácení případné chromozomální abnormality vyšetřením materiálu získaného z odběru plodové vody (AMC; amniocentéza).**

2) Amniocentéza

- **Amniocentéza neboli odběr plodové vody (=AMC) je výkon, při němž je speciální jehlou přes stěnu břišní odebrán vzorek plodové vody. Plodová voda obsahuje buňky pocházející z plodu. Tyto buňky se v dalším průběhu vyšetření kultivují (zmnožují) a dále se z tohoto vzorku, podobně jako při vyšetření CVS provádí vyšetření karyotypu.**
- **Vlastní vyšetření se provádí za ultrazvukové kontroly, zhruba od 16.týdne těhotenství.**
- **Vlastní riziko potracení plodu následkem tohoto invazivního výkonu je přibližně o 0,5 až 1,0 % zvýšeno nad základní úroveň tohoto rizika, které v době od 7. do 12. týdne těhotenství činí v závislosti na věku těhotné a dalších faktorech zhruba 2 – 5 %.**

3) Kordocentéza

- **Kordocentéza neboli punkce pupečníku (=odběr fetální krve při napíchnutí pupečnickové cévy) je jednou z dalších metod invazivní prenatalní diagnostiky.**
- **Na rozdíl od odběru choriových klků (CVS) a odběru plodové vody (AMC) vyžaduje kultivace fetálních buněk získaných z fetální krve jen několik dnů.**
- **Obvykle je kordocentéza užívána jako následné vyšetření karyotypu, pokud například kultivace buněk získaných z plodové vody selhala nebo dala nejednoznačný výsledek nebo pokud není možná molekulárně genetická diagnostika onemocnění, které je zjistitelné biochemickým vyšetřením fetální plazmy nebo fetálních krevních buněk.**
- **Kordocentéza je většinou prováděna po 20. týdnu gravidity a incidence fetálních ztrát způsobených tímto zákrokem je asi 2 – 3 %.**
- **Kromě klasického cytogenetického vyšetření karyotypu, lze fetální leukocyty využít i k molekulárně genetickému vyšetření.**

Léky v těhotenství:

Rozvoj farmacie v současné době a registrace celé řady nových léků ve světě postavil před odborníky zabývající se sledováním incidencí a analýzami výskytu vrozených vad některé nové problémy – embryotoxicitu a teratogenní efekt xenobiotik.

Možné teratogenní účinky léků se začaly intenzivně zkoumat a sledovat začátkem sedmdesátých let, kdy po tzv. "thalidomidové aféře" v šedesátých letech nastal významný rozvoj teratologie. Začaly se objevovat první literární údaje o možných teratogenních účincích léků.

Léky v těhotenství:

Systematické mezinárodní studie rozdělily léky podle jejich účinků na čtyři základní skupiny:

1. léky s **prokázaným** teratogenním účinkem (cytostatika metotrexat a aminopterin, warfarin, vysoké dávky vitaminu A, alkohol, kokain).
2. léky s **pravděpodobným** teratogenním účinkem (antiepileptika, lithium).
3. léky s **možným** teratogenním účinkem (hormonální preparáty, amfetamin, diazepam, enzymové inhibitory, d-penicilamin).
4. léky, kde teratogenitu **nelze prozatím vyloučit**.

Léky v těhotenství:

Jiným rozdělením je dělení léků jako indikace k umělému ukončení těhotenství (UUT) podle jejich teratogenního a mutagenního účinku na tři skupiny:

- 1. Léky, jejichž užívání je vždy důvodem k UUT (cytostatika, imunosupresiva).**
- 2. Léky, které jsou důvodem k UUT, pokud byly podány ve 3. – 10. týdnu gravidity (některá chemoterapeutika, antibiotika, antiepiletika a psychofarmaka, hormonální preparáty a antimalarika).**
- 3. Skupina léků, jejich genetické a teratogenní riziko vyžaduje komplexní a individuální posouzení odborným klinickým genetikem.**

Léky v těhotenství:

Farmakokinetika léků je v těhotenství ovlivněna řadou fyziologických změn v organismu těhotné:
zmnožení extracelulární tekutiny, zvýšení glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinami, změny jaterních funkcí a oblenění střevní peristaltiky.

Konečná koncentrace preparátu ve tkáních plodu je ovlivněna **faktory mateřskými, placentárními a fetálními.**

Mateřské faktory - velikost dávky a způsob aplikace preparátu, frekvence podávání, jaterní funkce aj.

Placentární faktory - hemodynamika fetoplacentární jednotky, hydrosolubilita / liposolubilita preparátu, mechanismus aktivního transportu preparátu přes placentu, metabolismus preparátu v placentě, poškození placenty.

Fetální faktory - rozvoj jaterních funkcí a stupeň vývoje krevního oběhu plodu

Léky v těhotenství:

Teratogenní účinek preparátu je závislý i od **období**, v kterém noxa působí.

V období blastogeneze, tj. do 17. dne vývoje plodu, se nepříznivý účinek léku může projevit dvojím způsobem. Při rozsáhlém poškození buněk blastocysta odumře a časně se potratí. Při méně rozsáhlém poškození jsou zničené buňky nahrazeny nediferencovaným buňkami a blastocysta se dále normálně vyvíjí.

V období organogeneze (17. – 90. den) je riziko působení léků při vzniku jednotlivých orgánů do 56. dne. Při vzniku vrozených vad se uplatňují **tři faktory**: citlivost plodu závisí na: **stadiu embryonálního vývoje, genotypu plodu a na specifickém účinku na určitou složku buněčného metabolismu**. Podle literárních zdrojů jsou zhruba tři procenta vrozených vad způsobena teratogenním účinkem léků.

Léky v těhotenství:

K mezinárodnímu srovnání teratogenních účinků léků se využívá mezinárodní **ATC klasifikace** (sedmimístný kód charakterizující lék podle jeho použití a podle obsahu účinných látek).

Mezinárodní studie:

- pracovní skupina **MADRE** (MAIformation and DRug Exposure) v rámci organizace ICBDMs (International Clearinghouse for Birth defects Monitoring system)
- projekt **ENTIS** (European Network of Teratology Information Services) v rámci organizace EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies)
- OTIS** (Organization of Teratology Information Services)
v USA a Kanadě
- TIS** (University of Arizona)

Teratogenní účinek infekcí:

<u>Infekční agens</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Rubeolla	katarakta, hluchota, VCC, mikrocefalie, mentální retardace
Cytomegalovirus	mikrocefalie, chorioretinitida, hluchota, hepatosplenomegalie
Varicella zoster	mikrocefalie, chorioretinitis, defekty končetin, mentální retardace, katarakta
Parvovirus B-19	hydrops plodu, anemie, selhání srdce
Virus hepatitidy	biliární atřezie, poškození jater
Virus chřipky	riziko poruch uzávěru CNS
Virus Coxsackie	fetální pankreatitida, meningoencefalitida
Virus HIV	imunodeficiency, dysmorfie
Treponema pallidum	poruchy vývoje zubů, hydrops plodu, IUGR, chorioretinitida
Toxoplasma gondii	hydrocefalie, mikrocefalie, chorioretinitida, slepota,

Teratogenní účinek chemických látek a léků:

Prokázaný účinek:

<u>Lék</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Alkohol	faciální dysmorfie, retardace růstu mozku, VCC, poruchy růstu kostí
Warfarin	Chondrodysplasia punctata, riziko potratu
Retinoidy (analogy vit. A)	VVV podobné syndromu Di George, VVV CNS, VCC, atřezie zvukovodu VVV středního ucha
Aminopterin + methotrexat	VVV lebky a skeletu, anencefalie, faciální dysmorfie, IUGR
Kokain	Specifické VVV kardiovaskulárního systému, riziko potratu, porencefalie, VVV urogenitálního systému

Teratogenní účinek chemických látek a léků:

Pravděpodobný účinek:

<u>Lék</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Fenytoin	VCC, porucha uzávěru CNS, rozštěpy patra
Trimetadion	VCC, VVV urogenitálního systému, mentální retardace
Valproát	faciální dysmorfie, defekty CNS
Lithium	VCC / Ebsteinova anomálie /

Teratogenní účinek chemických látek a léků:

Možný účinek:

<u>Lék</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Kortikosteroidy	rozštěp patra, atrofie ledvin
Androgeny	maskulinizace genitálu
Progesteron	virilizace, vyšší riziko VCC, defektů CNS, redukčních vad končetin, atrezie jícnu
Diethylstilbestrol	Riziko adenokarcinomu pochvy, hypoplazie uteru, vejcovodů, u chlapců hypospádie, kryptorchismus, hypoplasie testes

Teratogenní účinek chemických látek a léků:

Možný účinek:

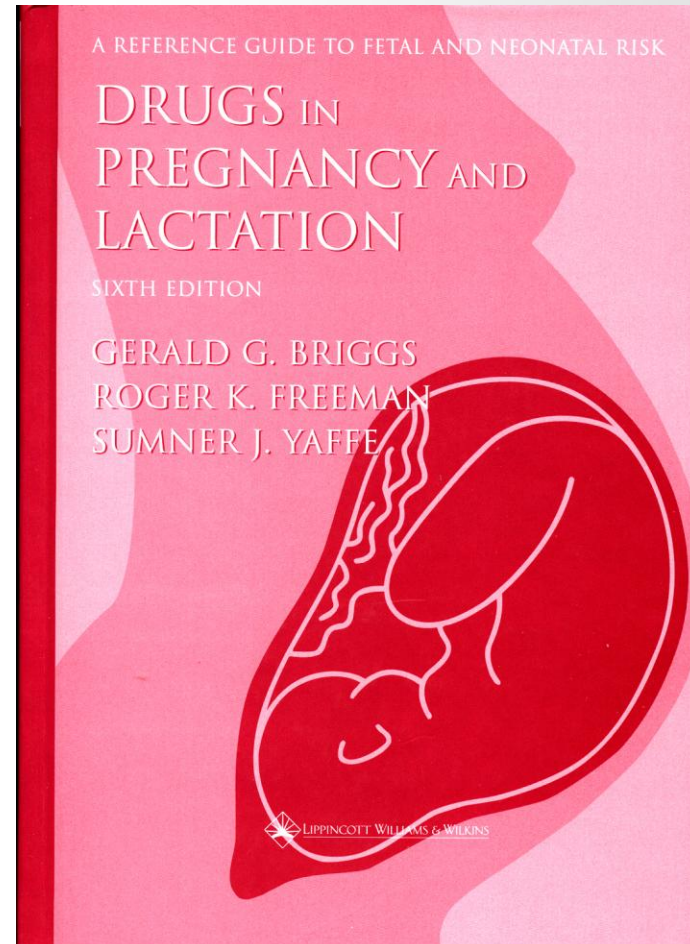
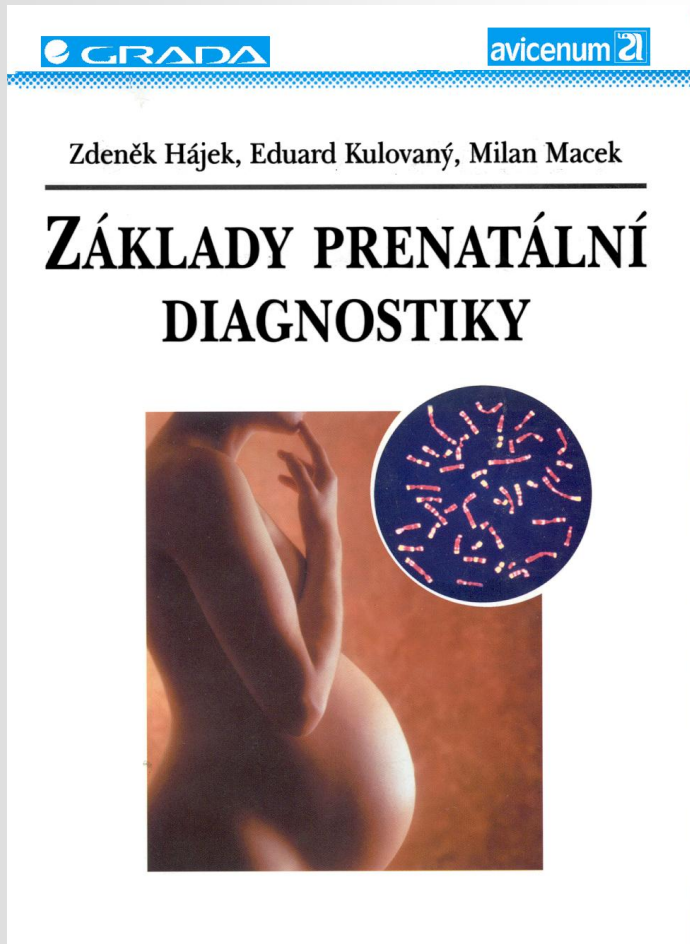
<u>Lék</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Inhibitory enzymů konvertujících angiotenzin	hypoplazie lebky, dysgeneze ledvin
Amfetaminy d-penicilinamin Diazepam	VCC, exencefalie, atrezie žlučových cest vrozené vývojové vady CNS rozštěp rtu a patra

Teratogenní účinek chemických látek a léků:

Účinek není vyloučen:

<u>Lék</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Bendectin	defekty končetin, brániční hernie
Chlordiazepoxid	VVV CNS
Klomifen	Downův syndrom, VVV CNS
Haloperidol	redukční deformity končetin
Meclizin	rozštěp patra, defekty končetin
Meprobamát	VCC
Salicyláty	VCC, rozštěpy páteře anencefalie, defekty končetin
Spermicidy	trizomie, hypospádie, redukční deformity končetin
Sulfonylurea	VCC, redukční deformity končetin

Teratogenní účinek chemických látek a léků:



Teratogenní účinek chemických látek a léků:

The logo for the Infomed Drug Guide, featuring the text "Infomed Drug Guide" in a bold, green, sans-serif font. The text is set against a light blue background with a fine, pixelated texture. The letters have a slight drop shadow, giving them a three-dimensional appearance.

Infomed Drug Guide

<http://www.infomed.org/100drugs/index.html>

The logo for perinatology.com, featuring the text "perinatology.com" in a white, sans-serif font. The text is centered on a dark blue rectangular background that has a subtle, wavy pattern resembling water or a digital interface.

perinatology.com

<http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>

CBO – Teratologická informační služba (CZTIS)

Společné pracoviště oddělení histologie a embryologie CBO a
kliniky gynekologie a porodnictví

100 00 Praha 10, Ruská 87, tel.: 67 102 310, fax: 67 102 311

Vedoucí:

Prof. MUDr. Richard Jelínek , DrSc. richard.jelinek@lf3.cuni.cz

Sekretariát:

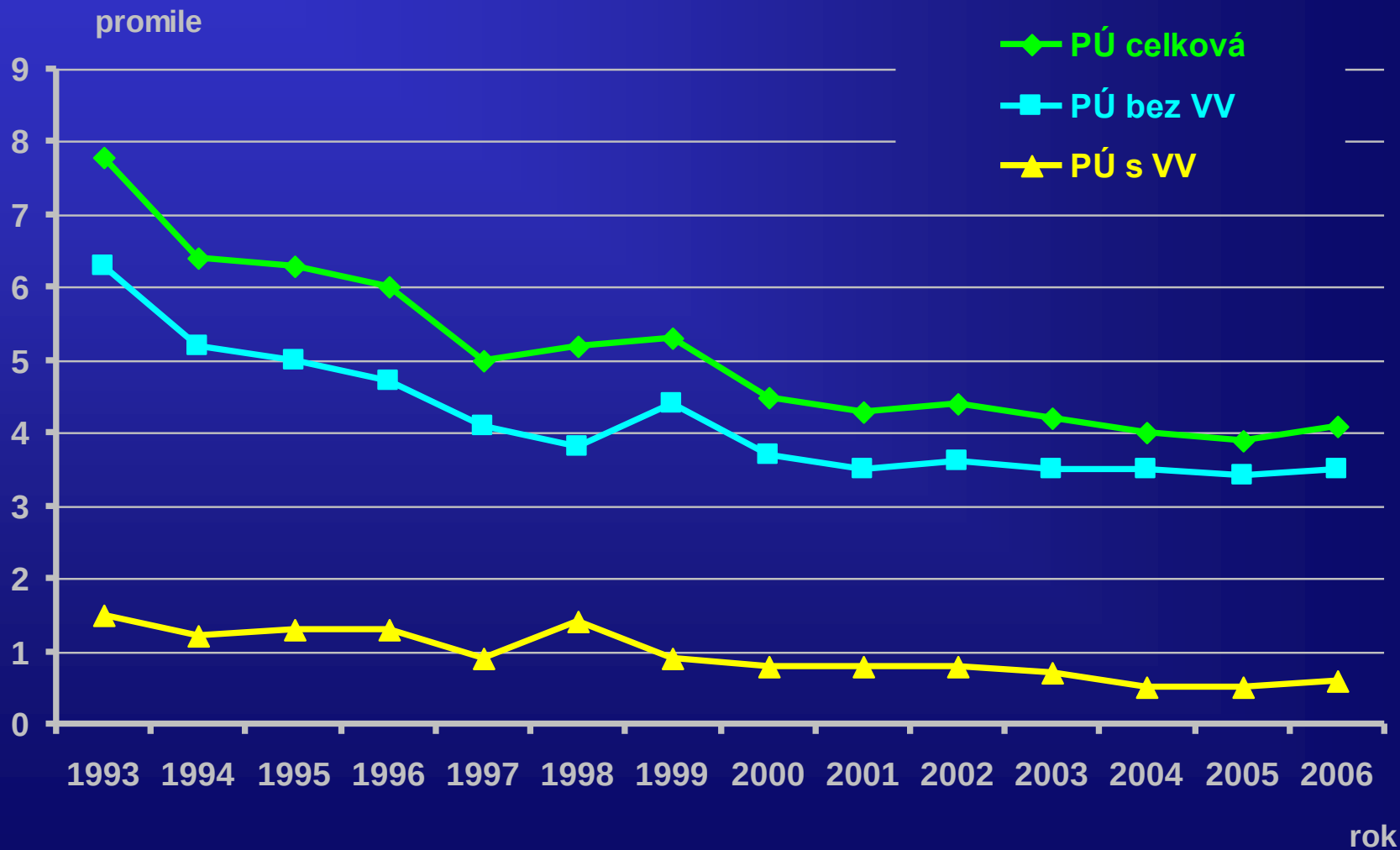
Ivanka Jelínková ivana.jelinkova@lf3.cuni.cz

Pracovníci:

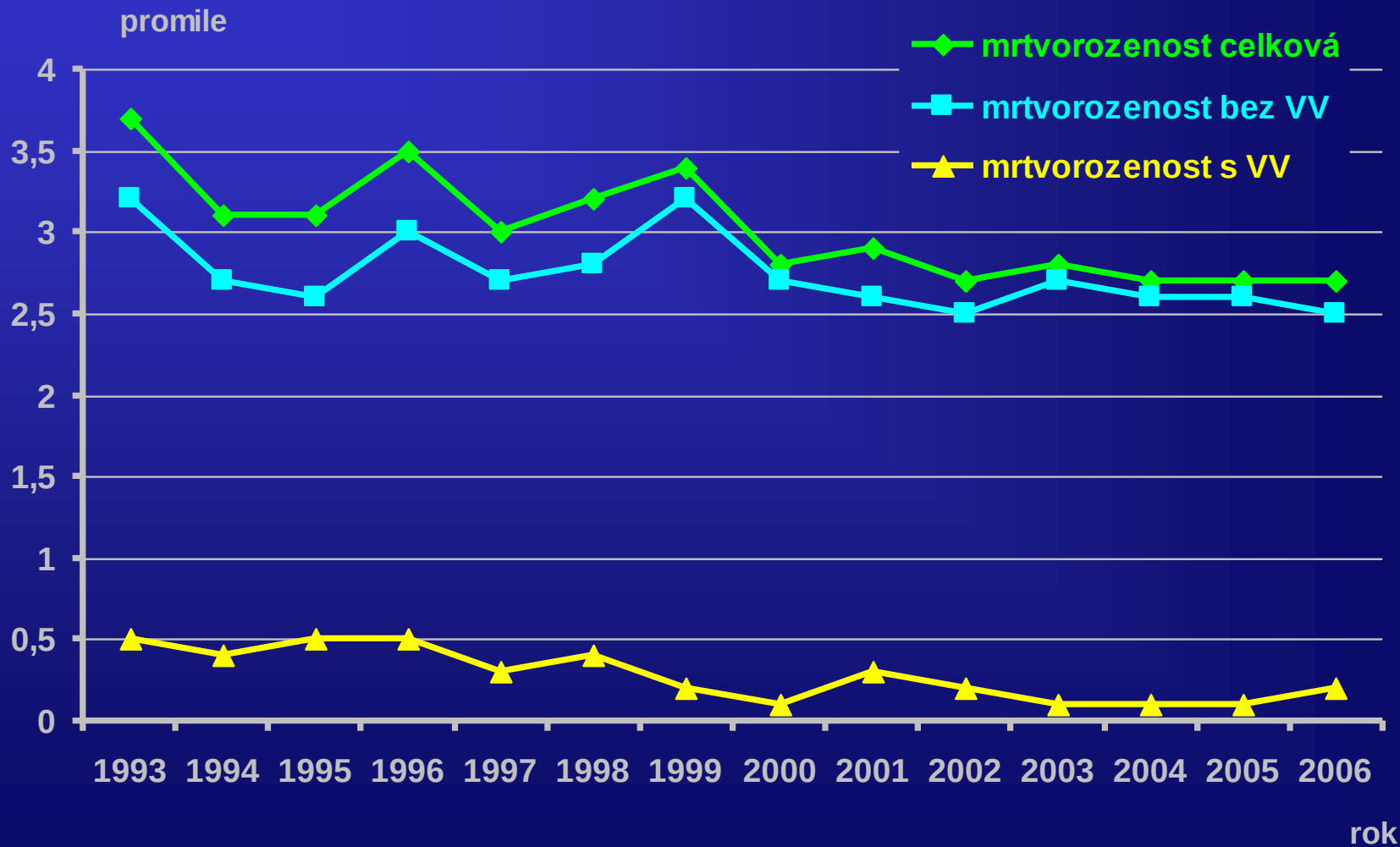
MUDr. Lucie Heringová , PhD.

MUDr. Eva Maňáková

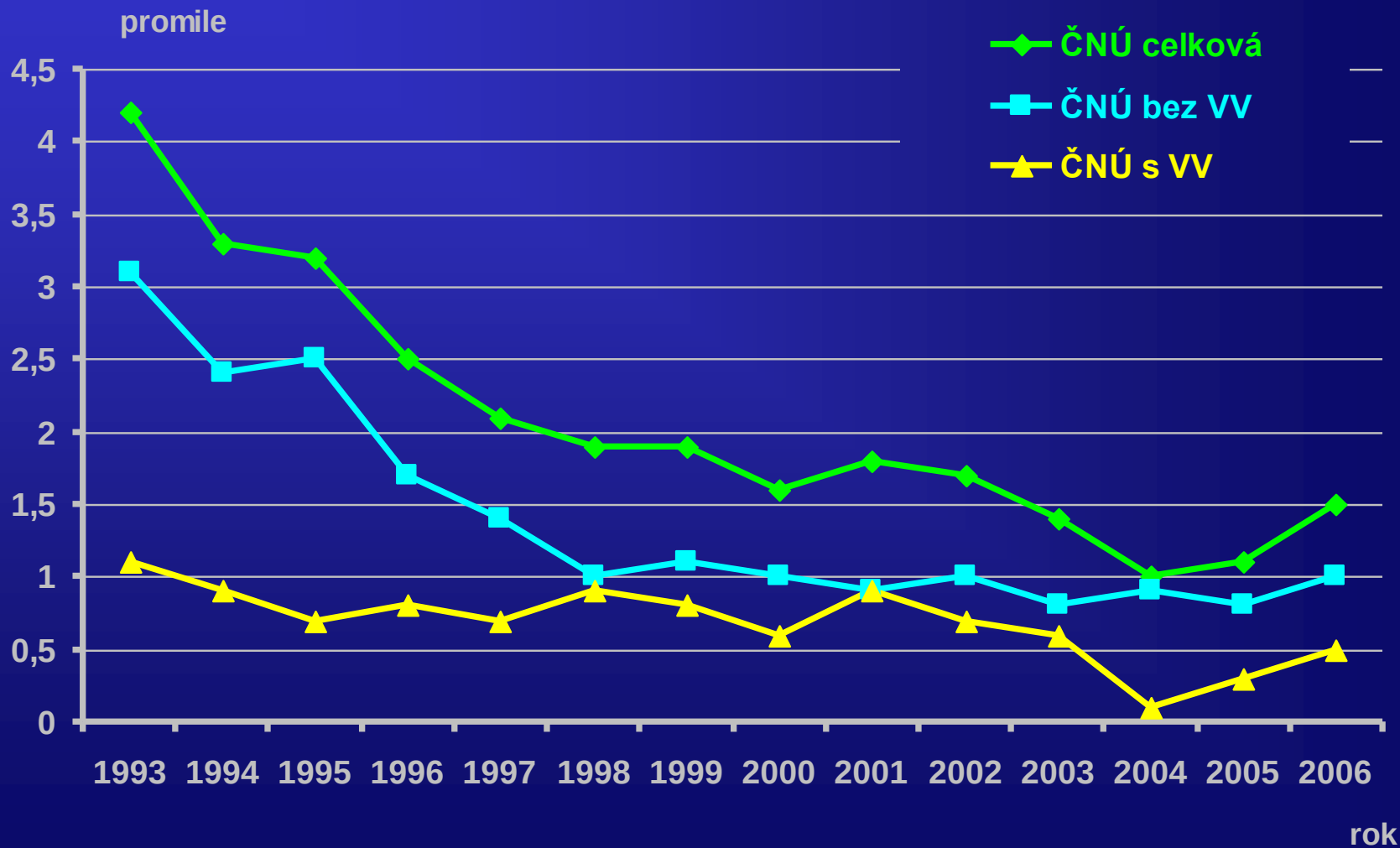
PÚ v ČR, 1993 - 2006, celková a s vrozenými vadami



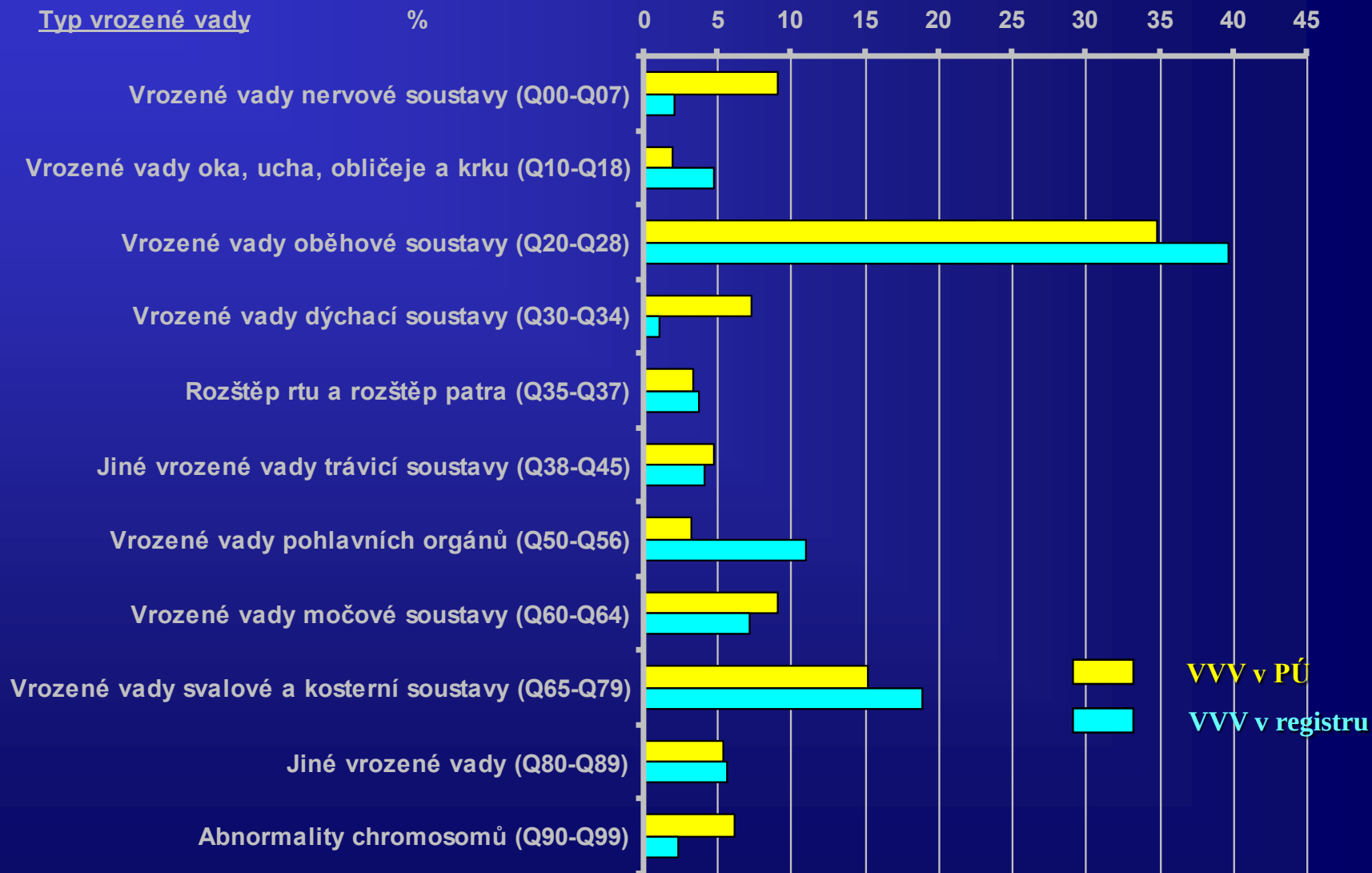
Mrtvorozenost v ČR, 1993 - 2006, celková a s vrozenými vadami



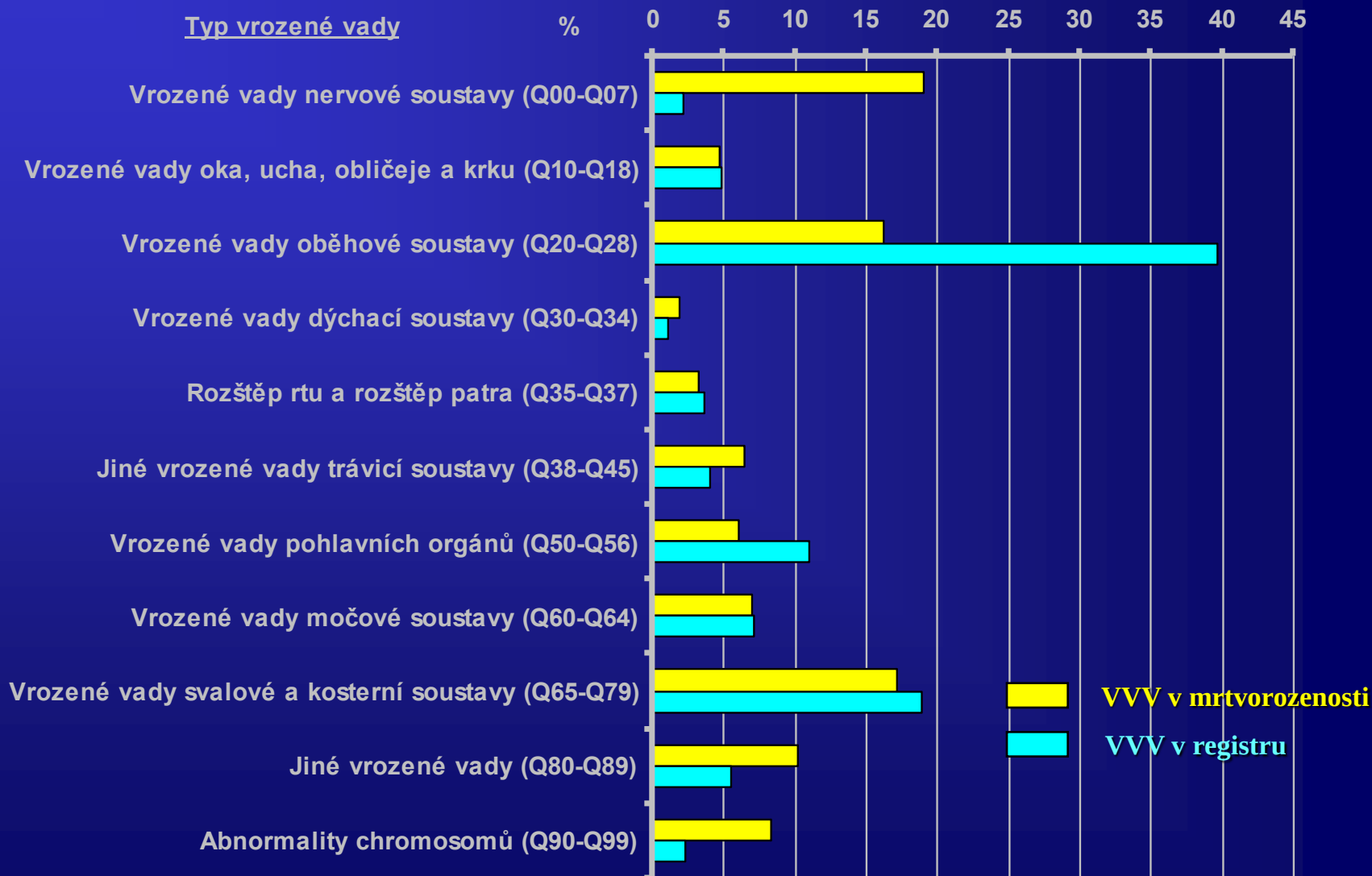
ČNÚ v ČR, 1993 - 2006, celková a s vrozenými vadami



Podíl vrožených vad na PÚ v ČR, 1994 - 2006

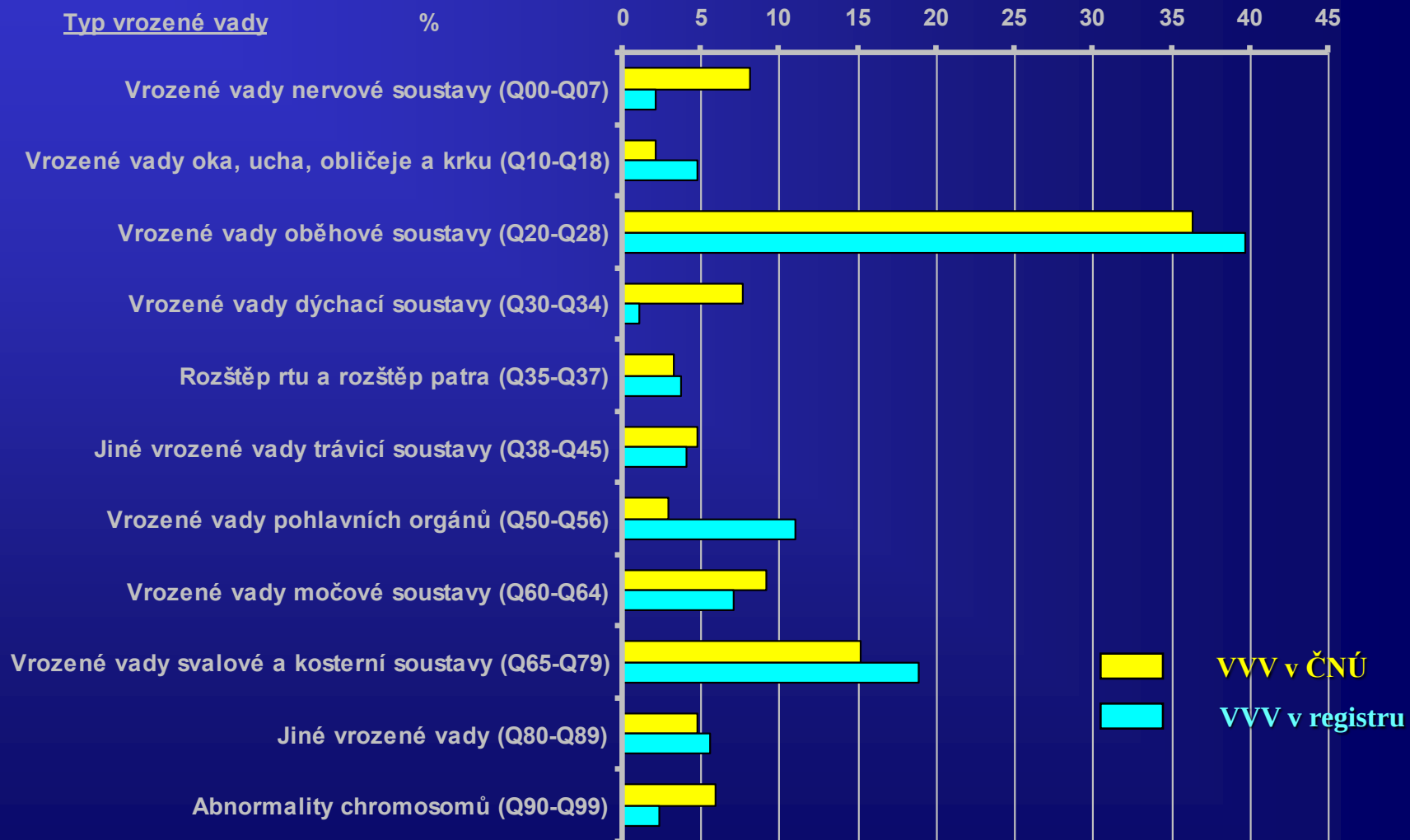


Podíl vrozených vad na mrtvorozenosti v ČR, 1994 - 2006



1,67 VV na 1 dítě

Podíl vrozených vad na ČNÚ v ČR, 1994 - 2006

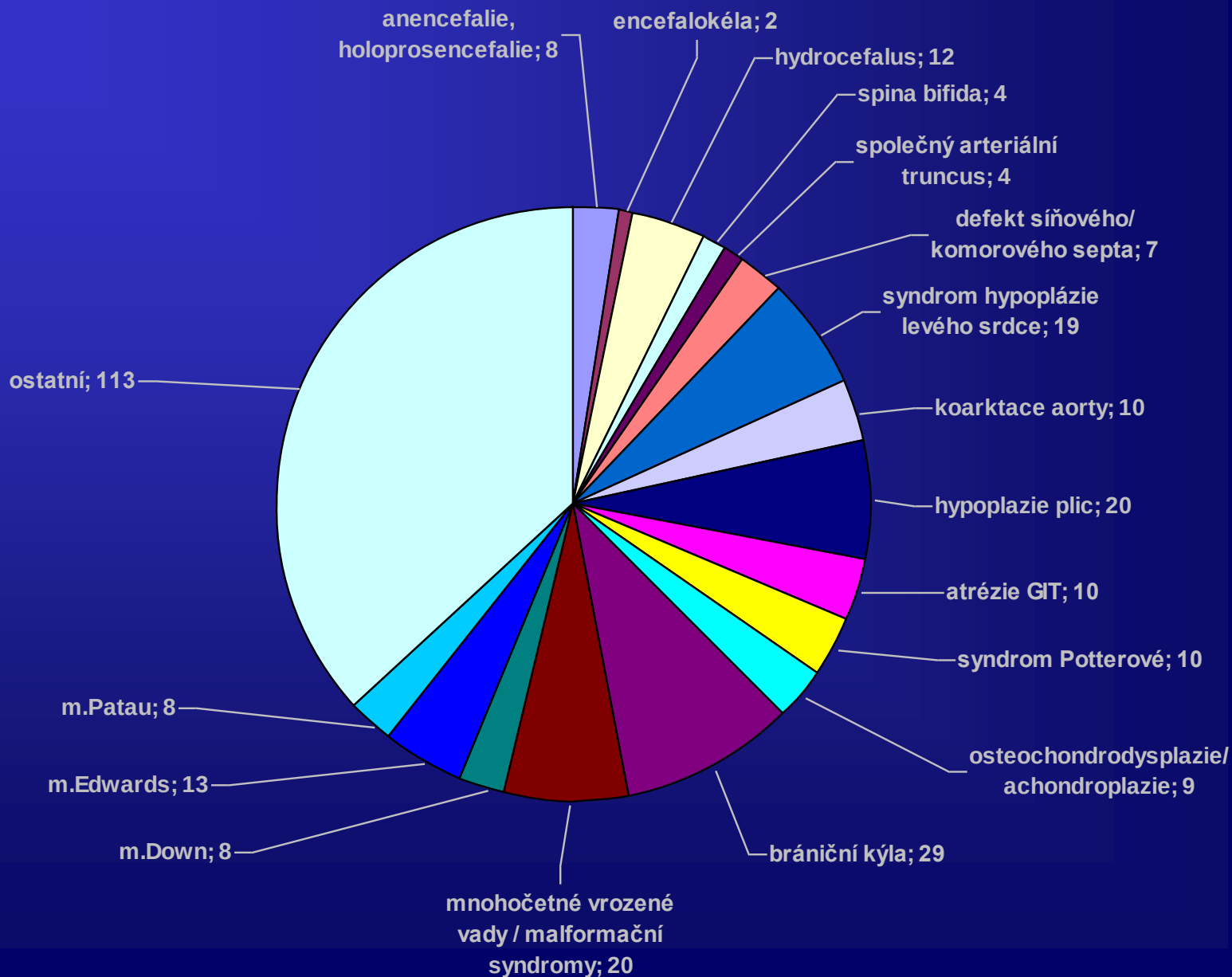


1,41 VV na 1 dítě

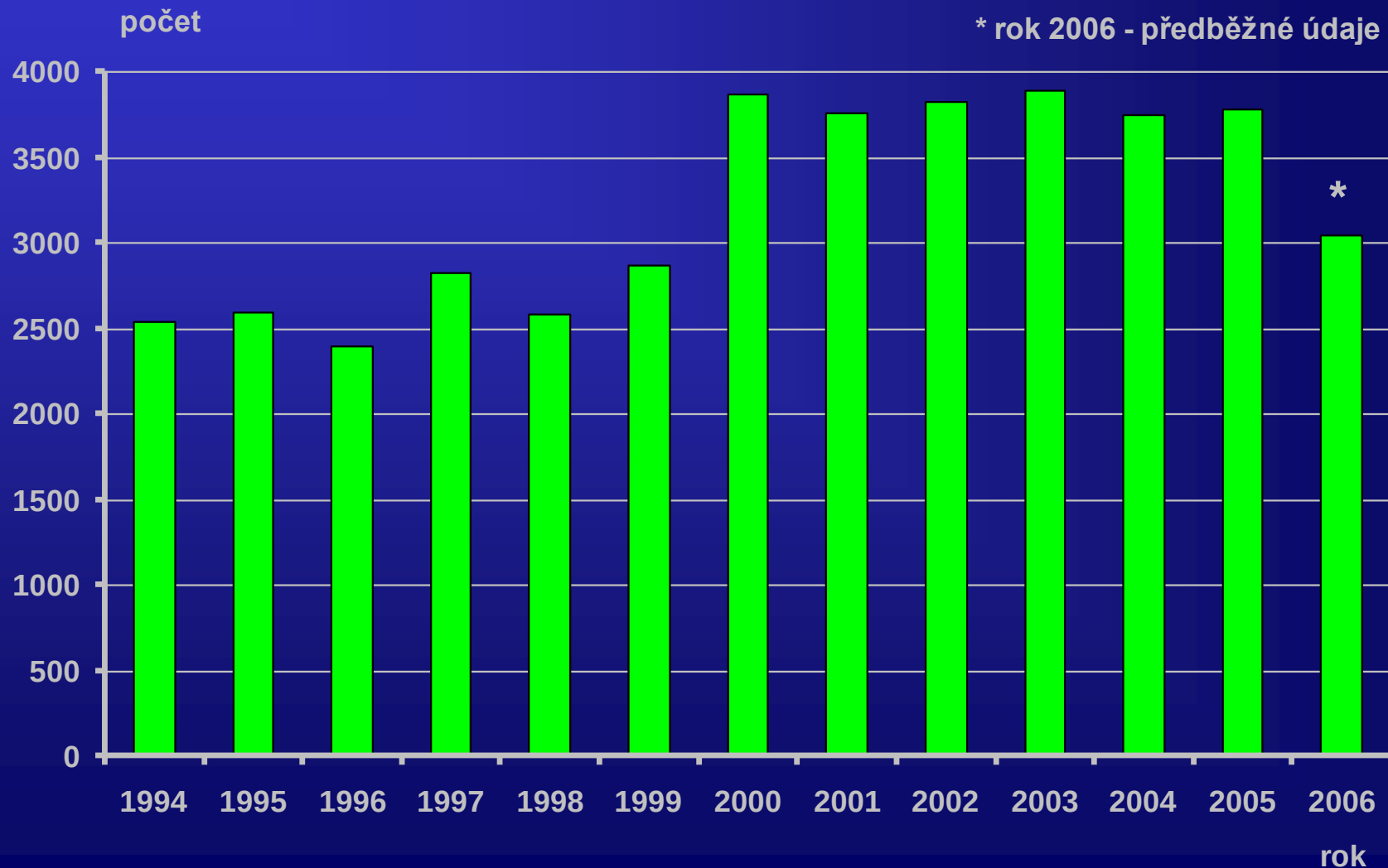
Podíl vrozených vad na úmrtnostech v ČR, 1994 - 2006

	1994 -1997	2002-2005	2006
<u>PÚ:</u>	19,83 %	15,15 %	14,63 %
<u>Mrtvorozenost:</u>	13,39 %	4,59 %	7,41 %
<u>ČNÚ:</u>	32,93 %	32,69 %	32,33 %

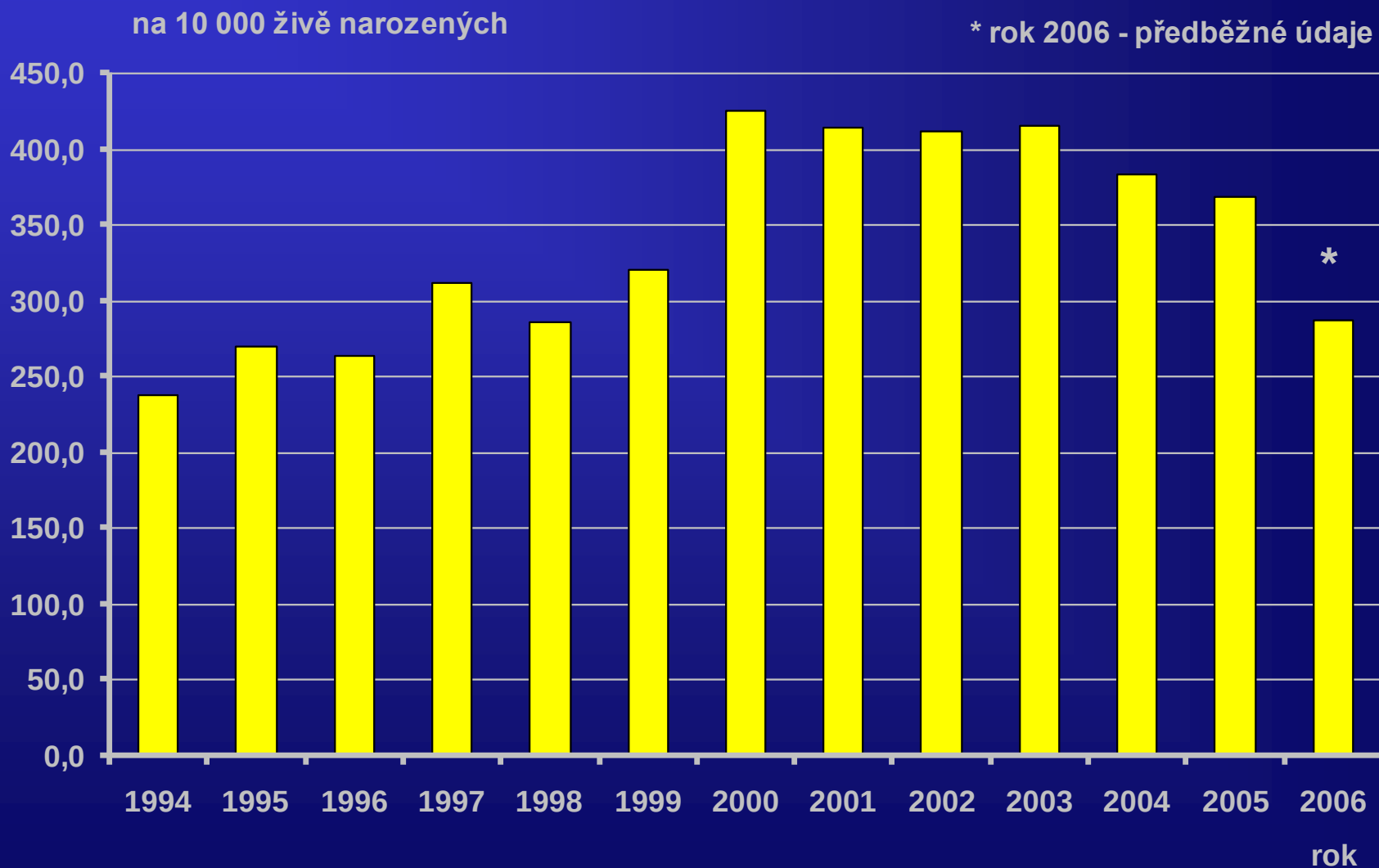
ČNÚ v ČR, 2000-2006, spektrum diagnóz



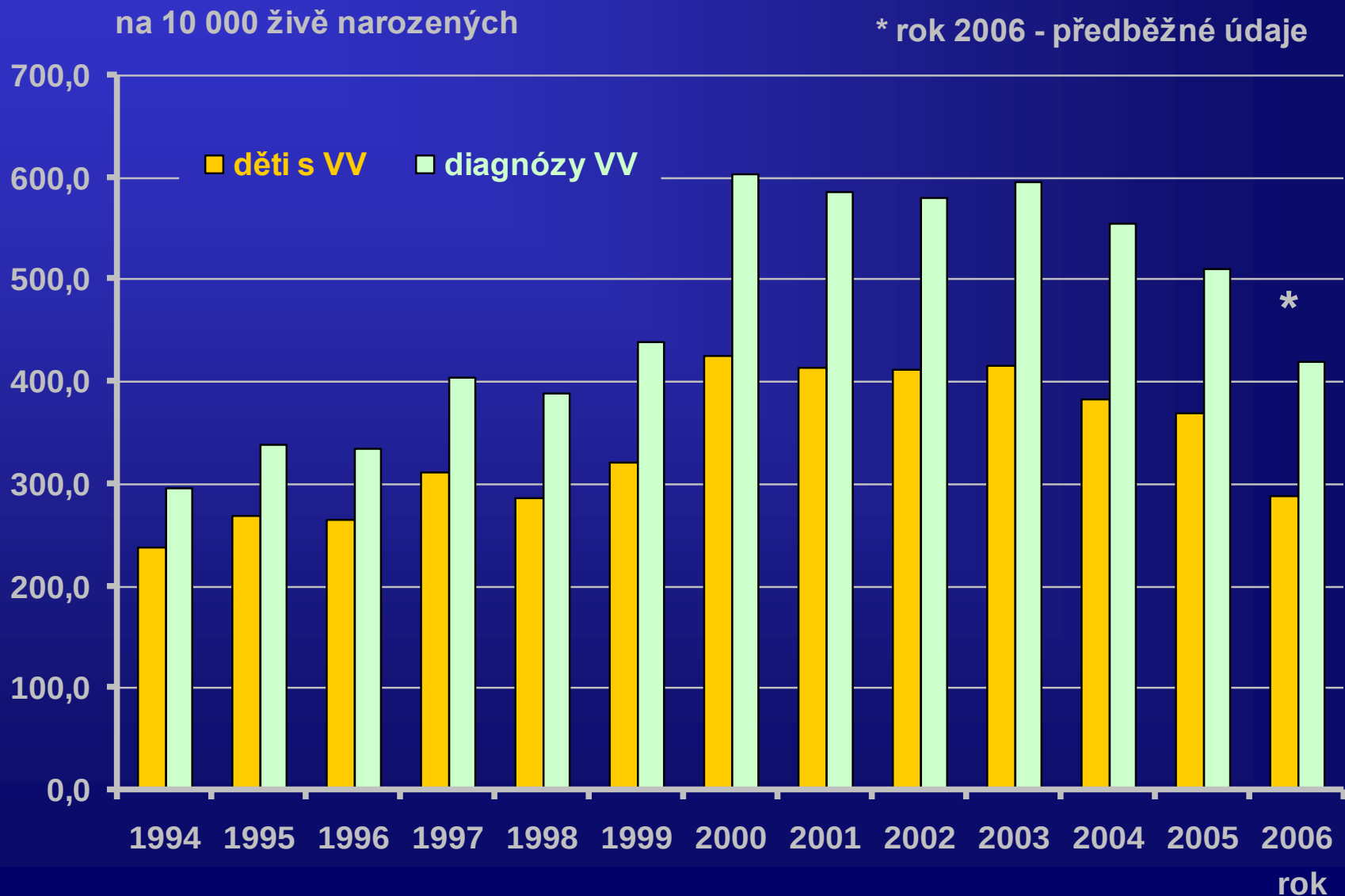
Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 – 2006



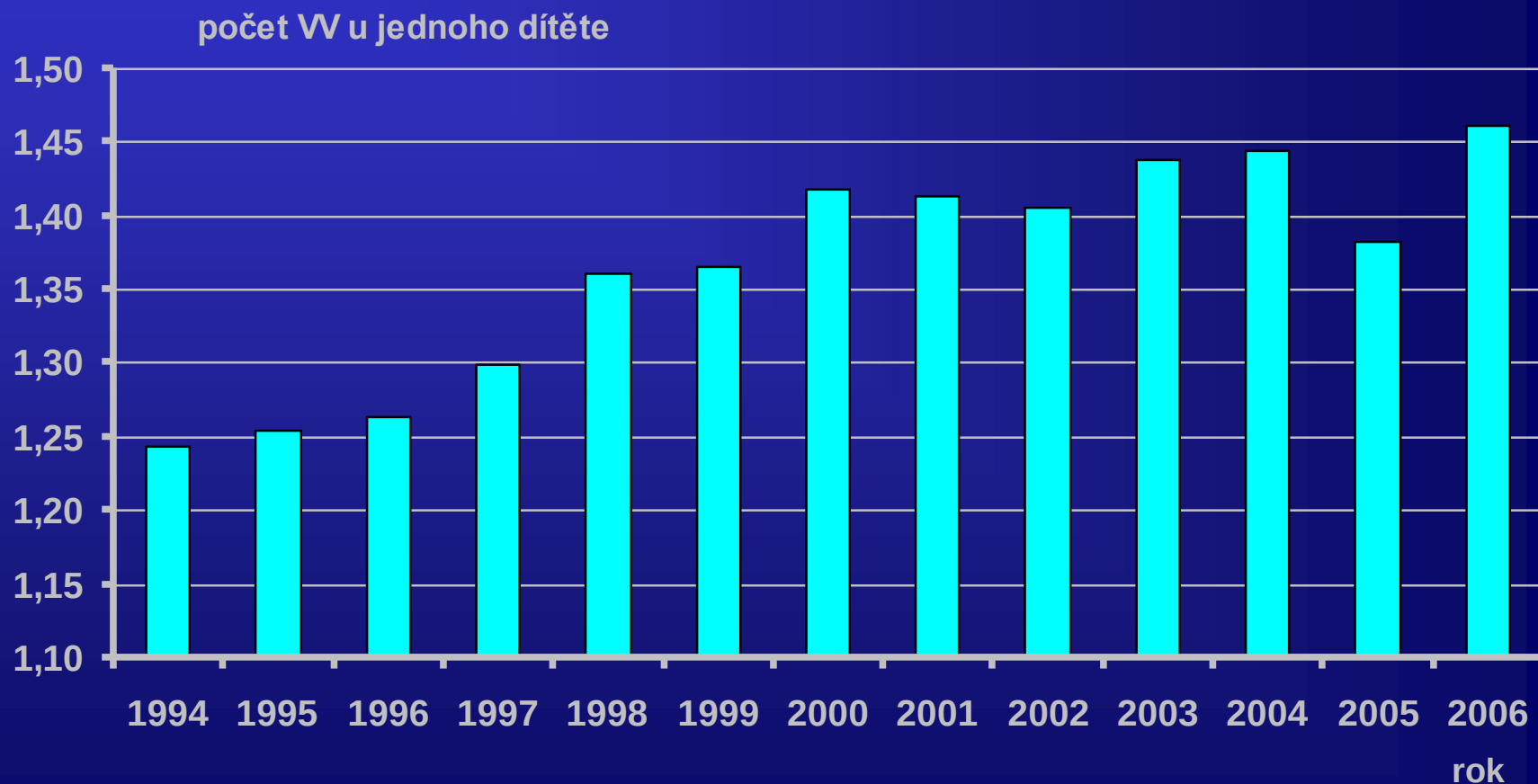
Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 - 2006



Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 - 2006



Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 - 2006



Rozštěpové vady centrálního nervového systému

do skupiny rozštěpových vad centrálního nervového systému řadíme anencefalii (A), spinu bifidu (SB) a encefalokélu (E).

Etiologie těchto vrozených vad (VV) je s největší pravděpodobností multifaktoriální, s určitým vlivem zevního prostředí na straně jedné a určitou rolí polygenní dědičnosti na straně druhé.

Incidence těchto vad jeví výrazné odchylky v závislosti na faktorech etnických, geografických, ale i sezónních a sociálních. Důležitou roli, dle novějších názorů, hraje při vzniku těchto vad nedostatek kyseliny listové v potravě těhotných žen a zvažuje se i možný vliv expozice tepla (saunování, horečka při infekci) a dalších teratogenů..

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika nekrytých defektů neurální trubice je založena na dvou nezávislých neinvazivních screeningových metodách - vyšetření hladin alfafetoproteinů v séru matky a ultrazvukovém vyšetření. U otevřených defektů neurální trubice jsou hladiny alfafetoproteinů zvýšené (podobně jako u defektů stěny břišní). Vyšetření se provádí v 15. - 17. týdnu gravidity. U krytých defektů bývají hladiny alfafetoproteinů normální. Samotný biochemický screening je zatížen určitým počtem falešně pozitivních, ale i falešně negativních výsledků, proto je nutné toto vyšetření kombinovat se sonografickým vyšetřením plodu.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Prenatální diagnostika

Ultrazvukovým vyšetřením je možné diagnostikovat anencefalii již kolem 10. týdne. Diagnostika dalších méně výrazných defektů neurální trubice je někdy složitější. Kromě přímé diagnostiky defektu, může pro tuto vadu svědčit i prokázaný hydrocefalus nebo deformity dolních končetin, způsobené defektem inervace příslušných svalových skupin. Při nejasném ultrazvukovém nálezu je třeba provést invazivní vyšetření - odběr plodové vody se stanovením hladin alfafetoproteinů v plodové vodě a stanovením karyotypu plodu.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Anencefalie

je vrozená vada charakterizovaná nálezem, kdy pro defekt uzávěru mozkových váčků je defekt měkkých i tvrdých tkání lebky.

Tato vada je letální, řada takto postižených plodů se samovolně potratí, odumře intrauterinně či se rodí předčasně.

Postnatální přežívání novorozenců s touto VV je jen krátkodobé.

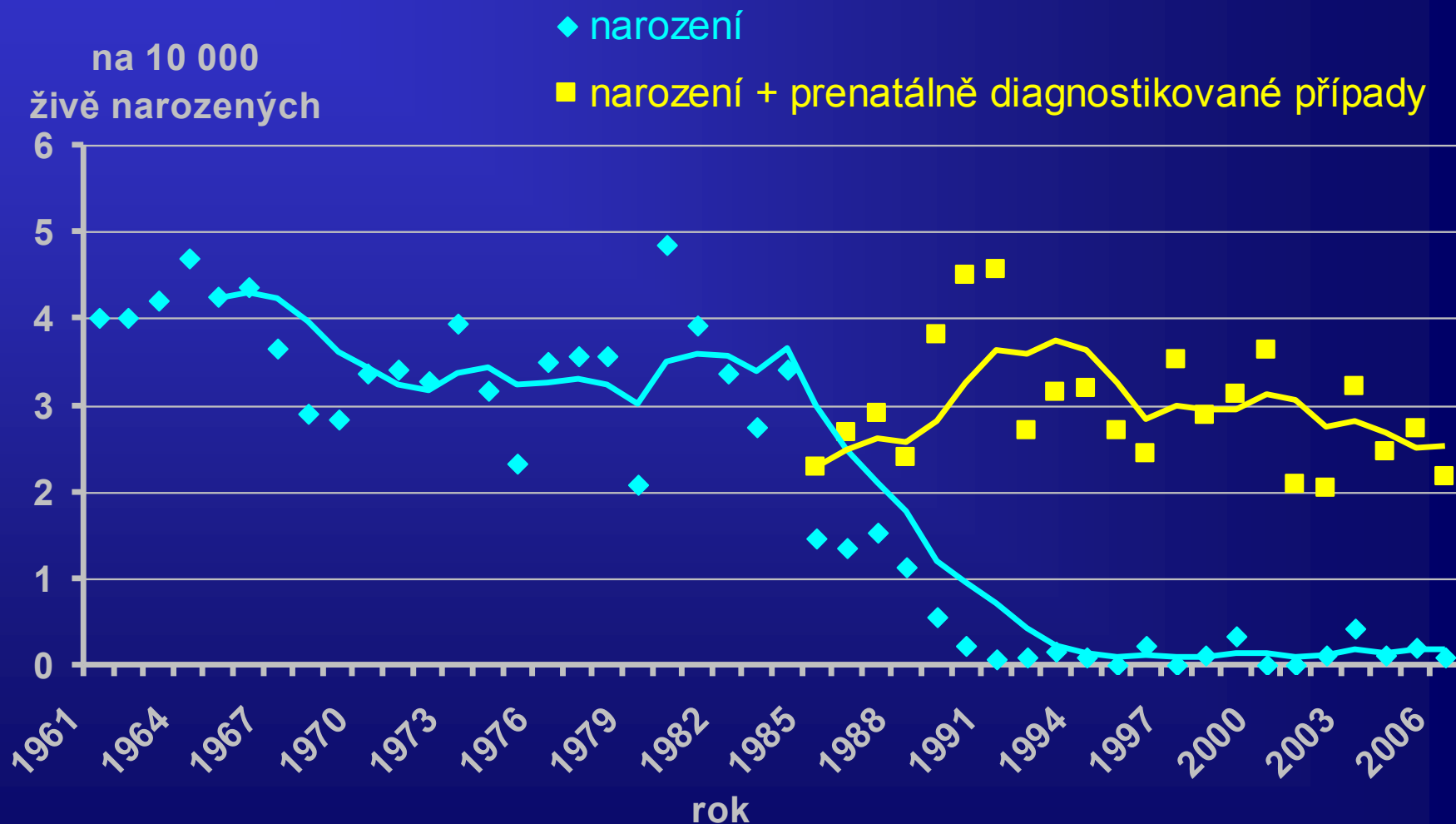
Anencefalie v ČR, 2000 – 2006

PD

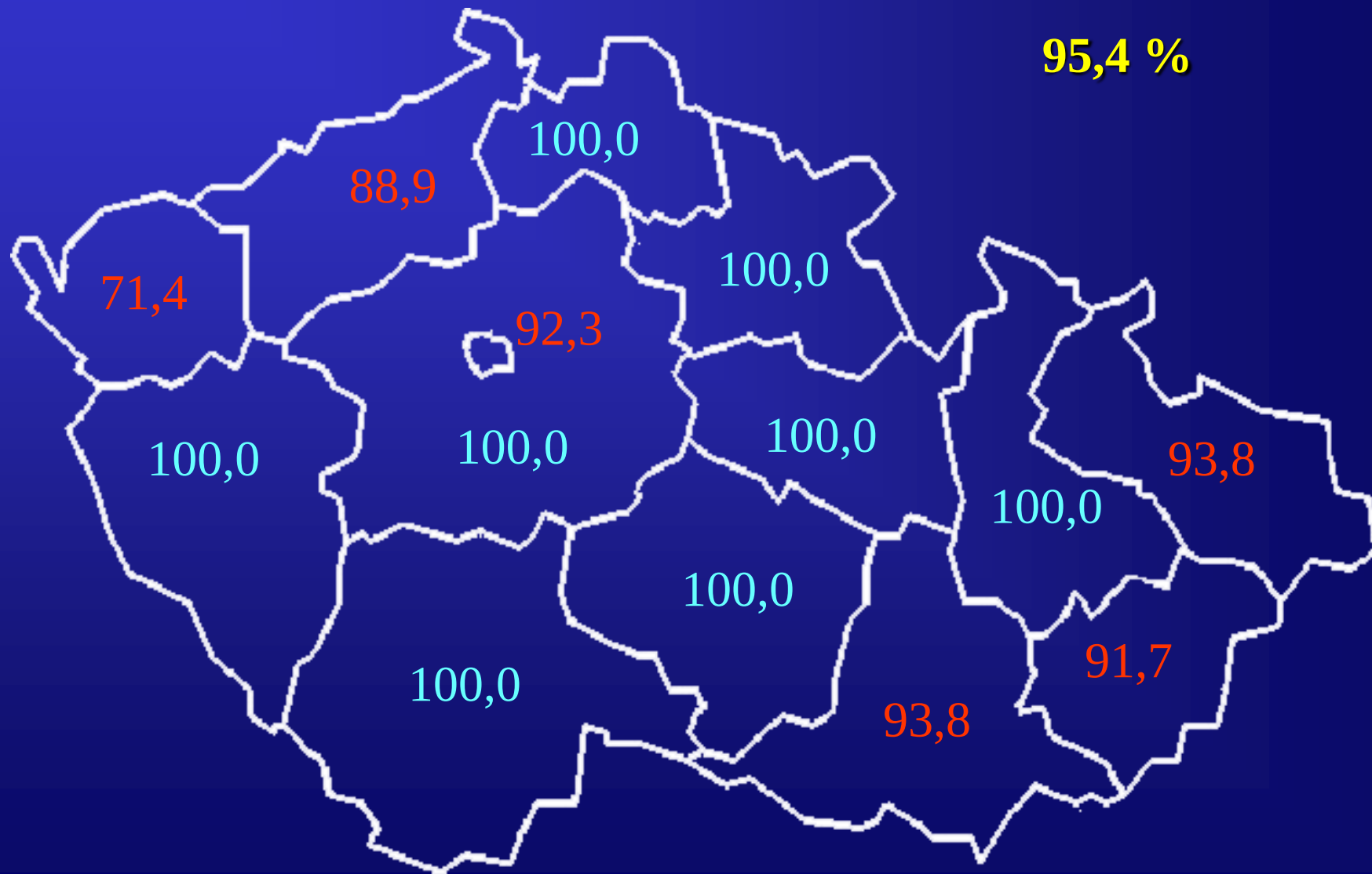
N

Kraj	2006	2000-2005	2006	2000-2005
Praha	1	11	0	1
Středočeský	0	18	0	0
Jihočeský	1	10	0	0
Plzeňský	3	11	0	0
Karlovarský	0	5	0	2
Ústecký	2	14	1	1
Liberecký	1	7	0	0
Královéhradecký	0	9	0	0
Pardubický	4	9	0	0
Vysočina	3	7	0	0
Jihomoravský	3	12	0	1
Olomoucký	0	11	0	1
Zlínský	3	7	0	0
Moravskoslezský	1	14	0	1

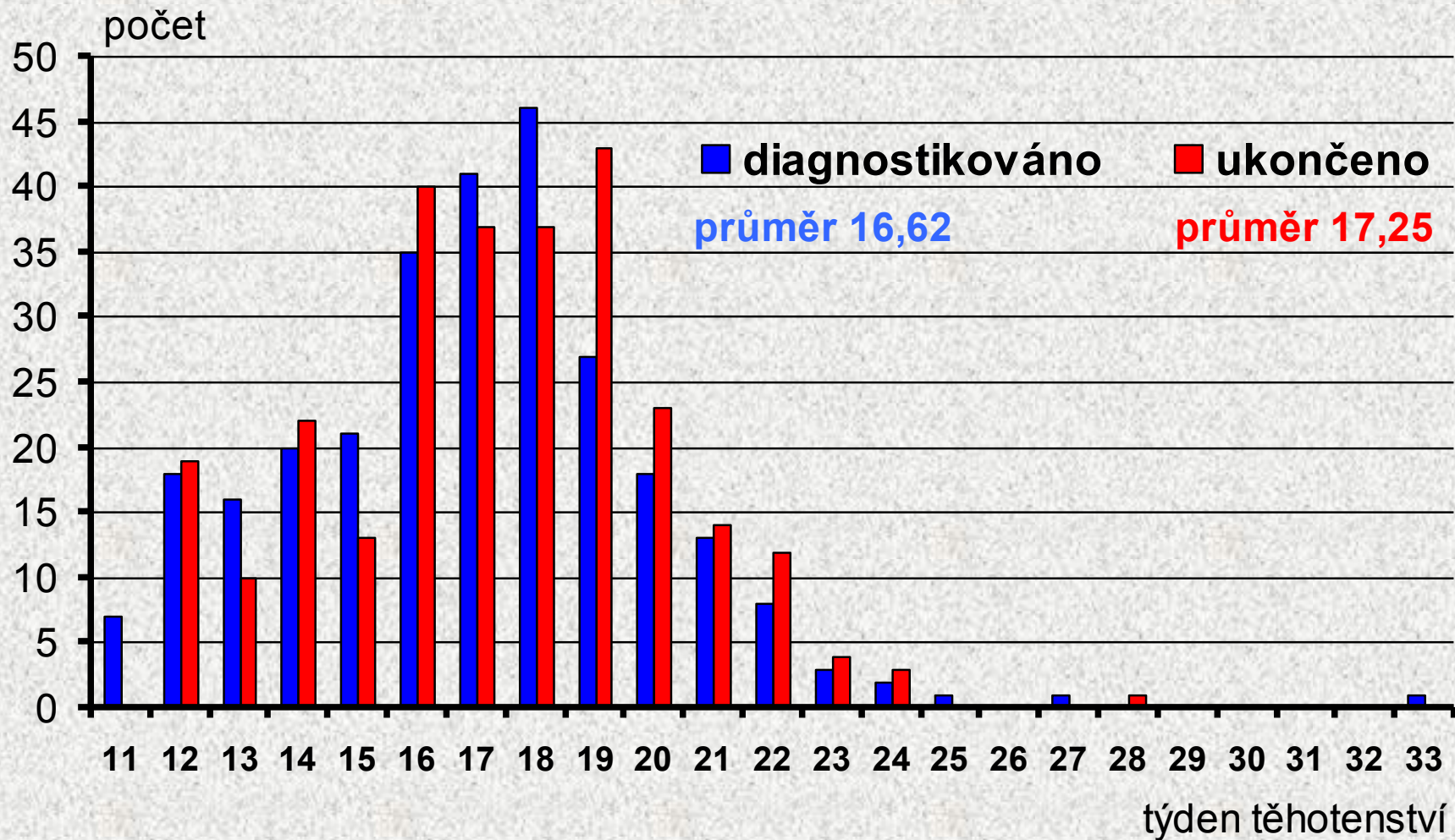
Incidence anencefalie, ČR 1961 - 2006



Prenatální diagnostika anencefalie v ČR: 2000 - 2006

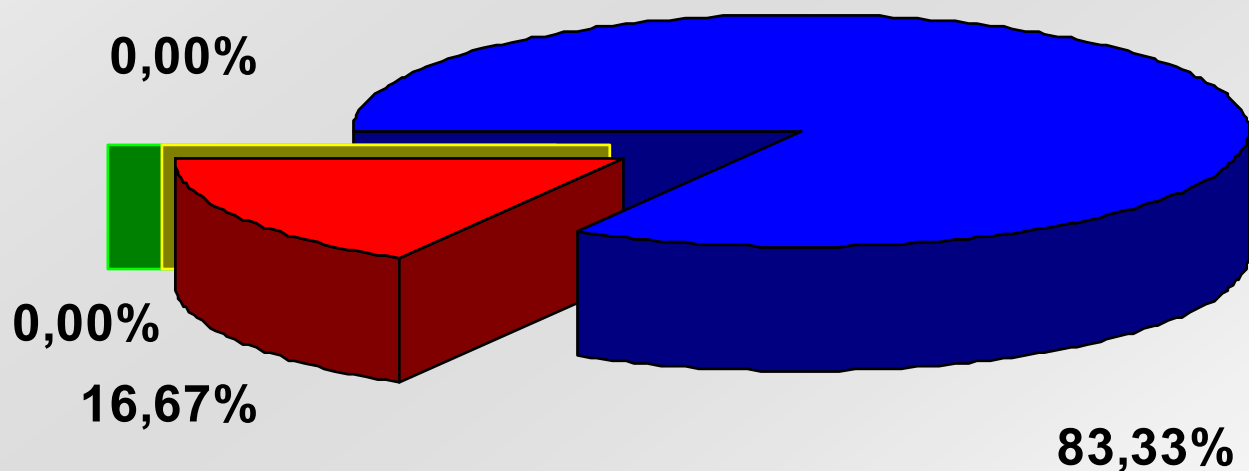


Týden těhotenství - anencefalie, ČR 1996 – 2006



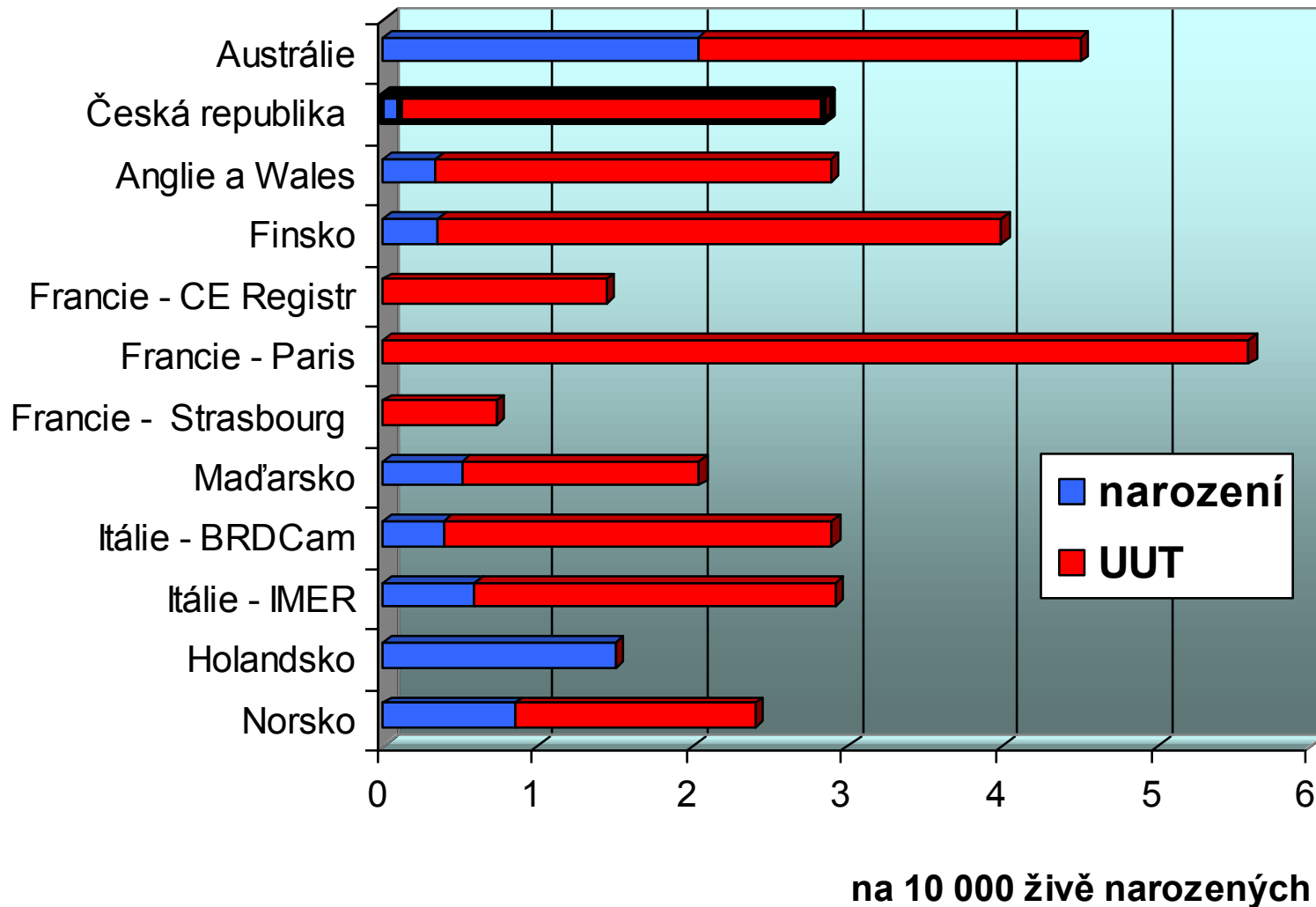
Anencefalie, ČR, 1994 – 2004

■ 0-6 dnů ■ 7-28 dnů ■ 29-365 dnů ■ přežívá



Anencefalie, ICBDMs, 1998

Registr



Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Spina bifida

je vrozená vada charakterizovaná defektem páteře ve střední čáře, který může mít za následek prolaps obsahu páteřního kanálu. Defekt může být lokalizován ventrálně nebo dorzálně. **Dorzální** defekty se dále dělí na defekty **kryté** a **nekryté**. Kryté defekty mohou být asymptomatické nebo s lokálním nálezem hypertrichózy či hyperpigmentace. U nekrytých dorzálních defektů rozlišujeme SB s meningokélou, meningomyelokélou, myelomeningokélou a s myeloschizou. Prognóza těchto VV je jak s hlediska mortality, tak i morbidit velmi závažná.

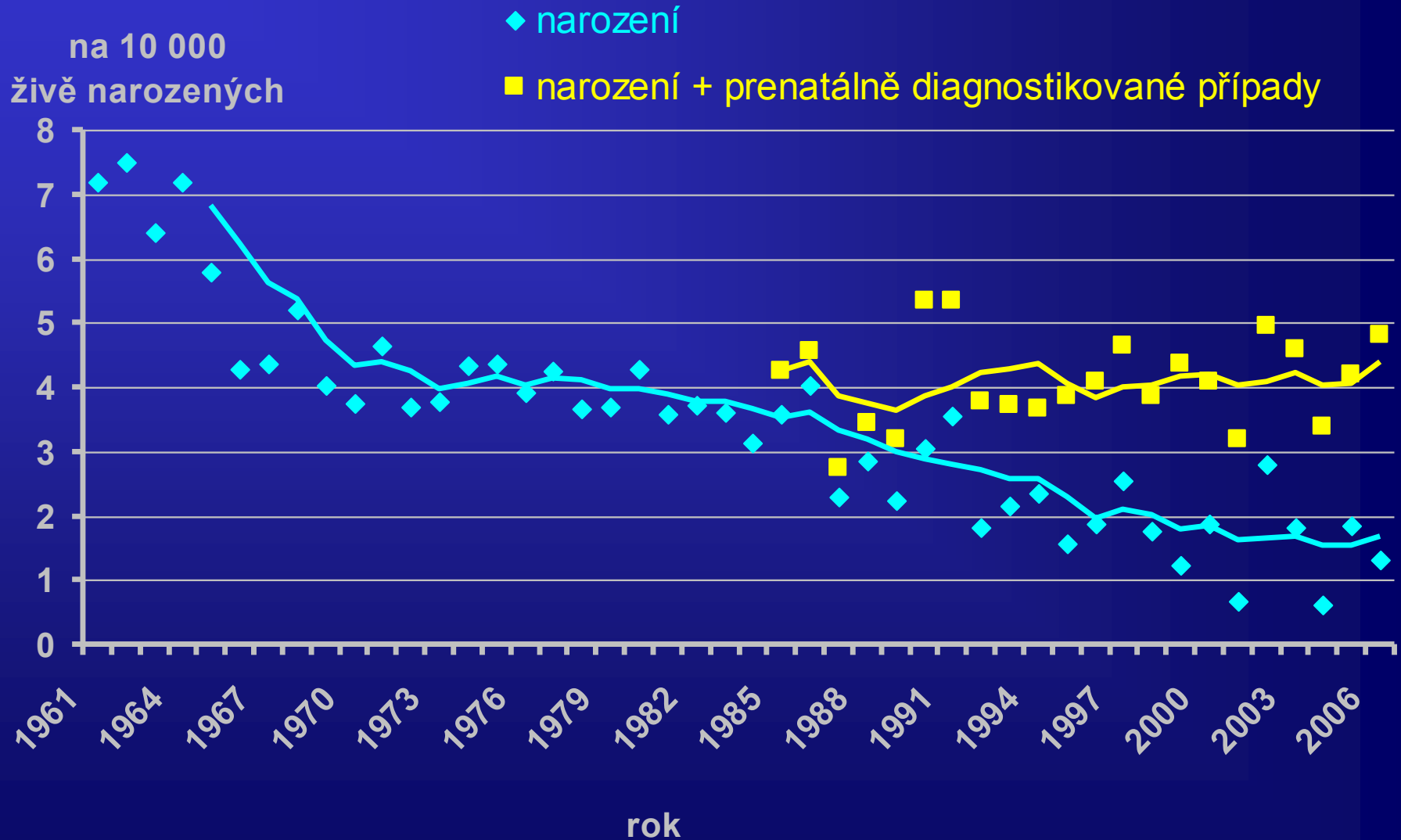
Spina bifida v ČR, 2000 – 2006

PD

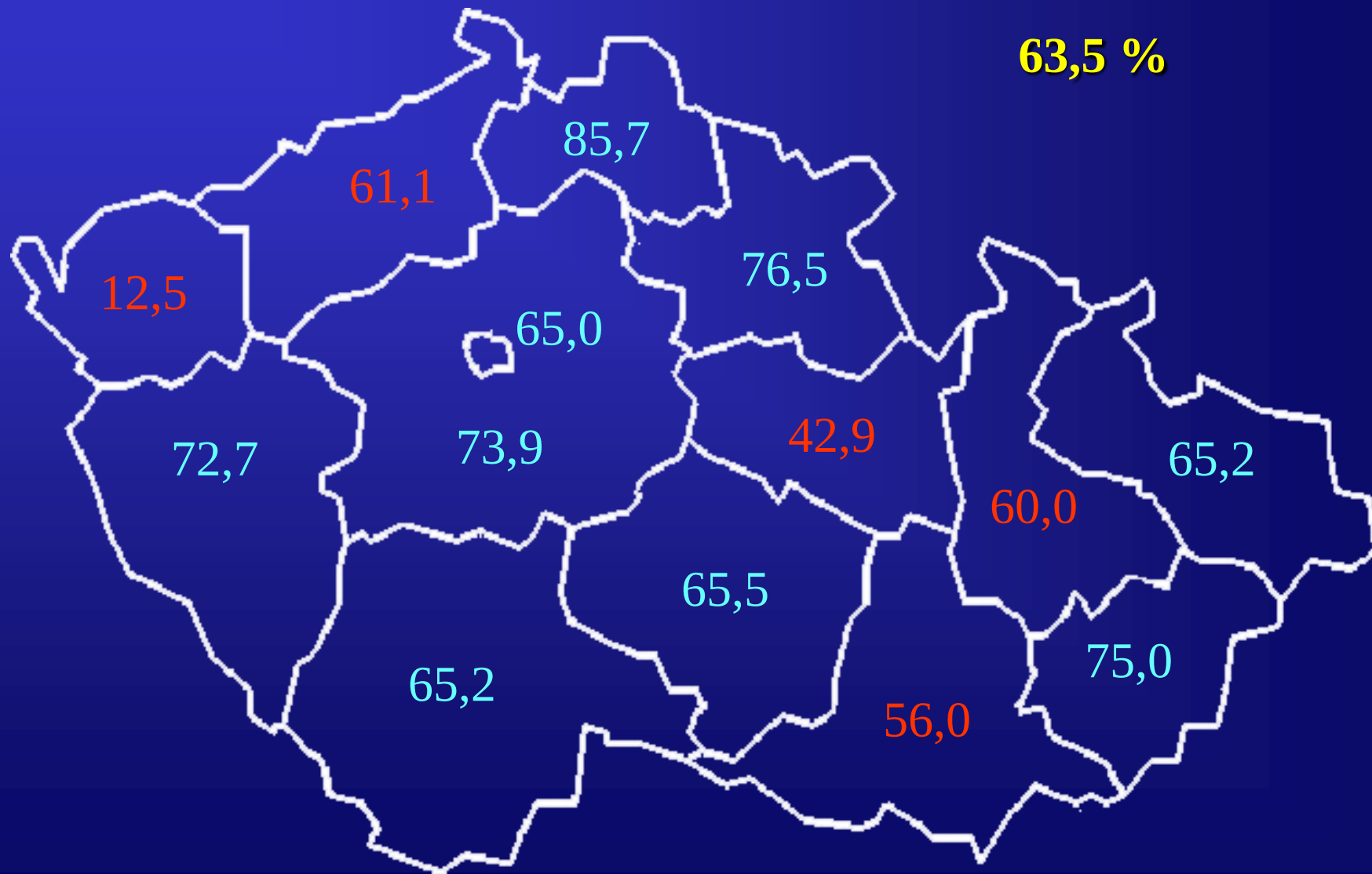
N

Kraj	2006	2000-2005	2006	2000-2005
Praha	3	10	1	6
Středočeský	4	13	0	6
Jihočeský	3	12	0	8
Plzeňský	3	5	0	3
Karlovarský	1	0	2	5
Ústecký	0	22	3	11
Liberecký	1	5	0	1
Královéhradecký	2	11	1	3
Pardubický	3	6	3	9
Vysočina	6	13	1	9
Jihomoravský	3	11	0	11
Olomoucký	3	15	0	6
Zlínský	2	4	0	4
Moravskoslezský	3	12	3	5

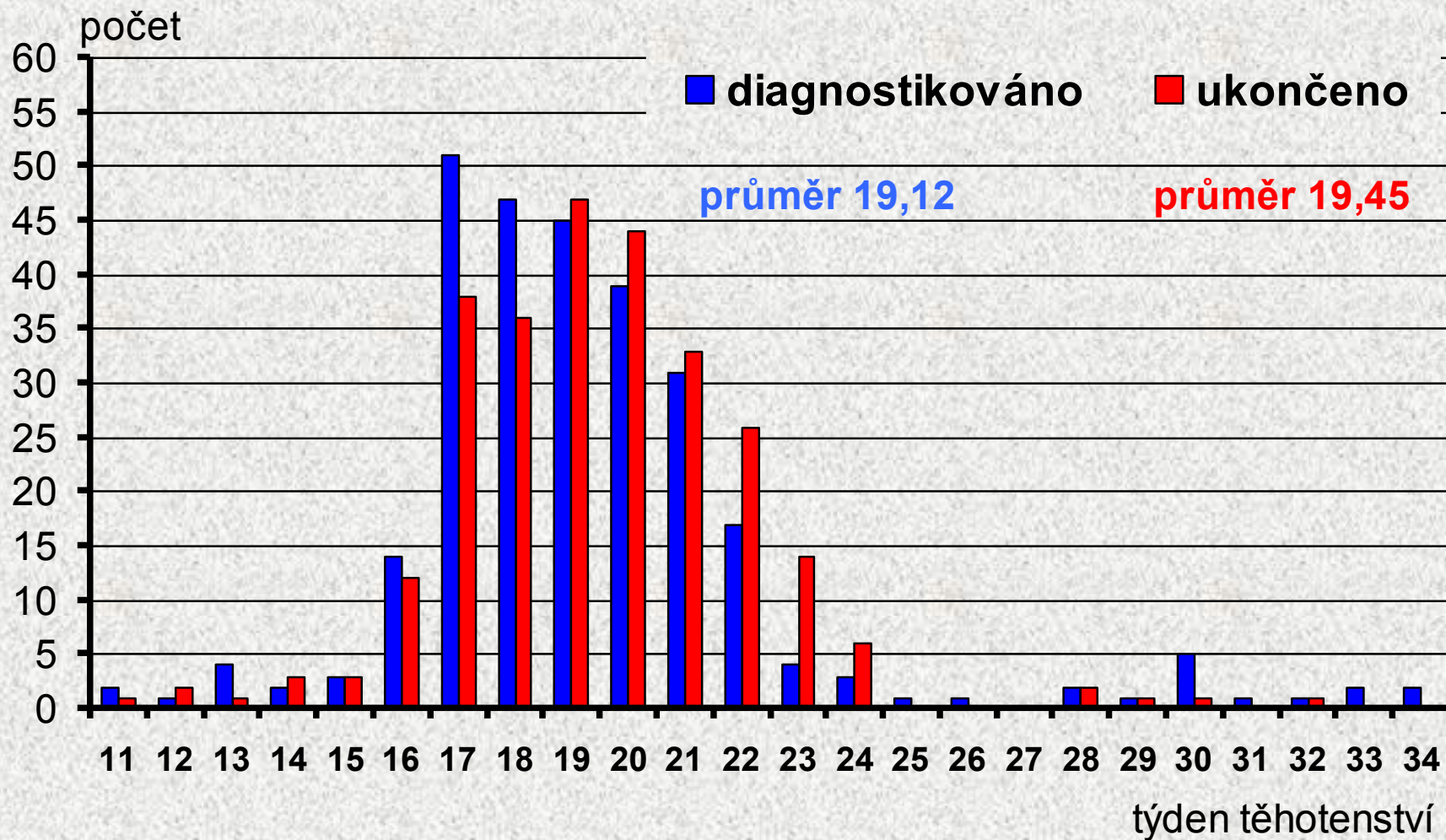
Incidence spina bifida, ČR 1961 - 2006



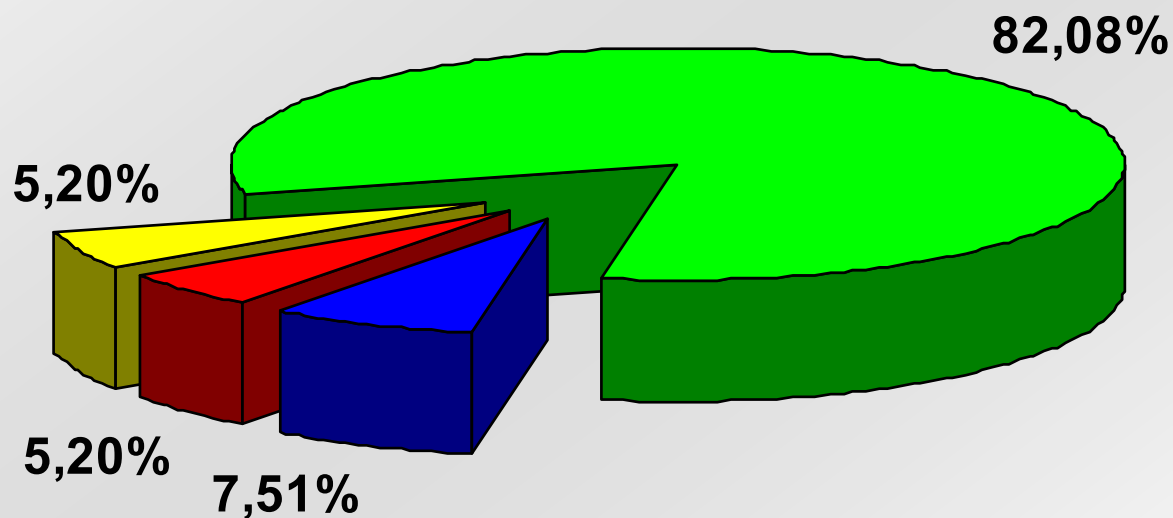
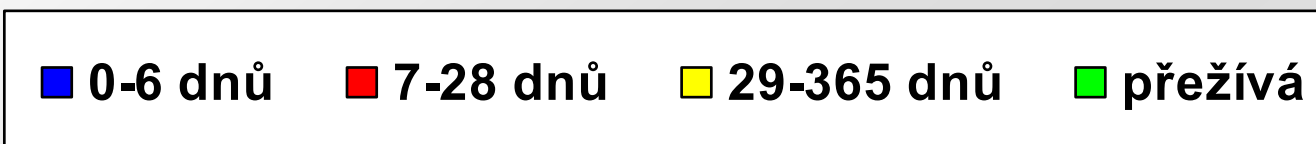
Prenatální diagnostika spina bifida v ČR: 2000 - 2006



Týden těhotenství - spina bifida, ČR 1996 - 2006

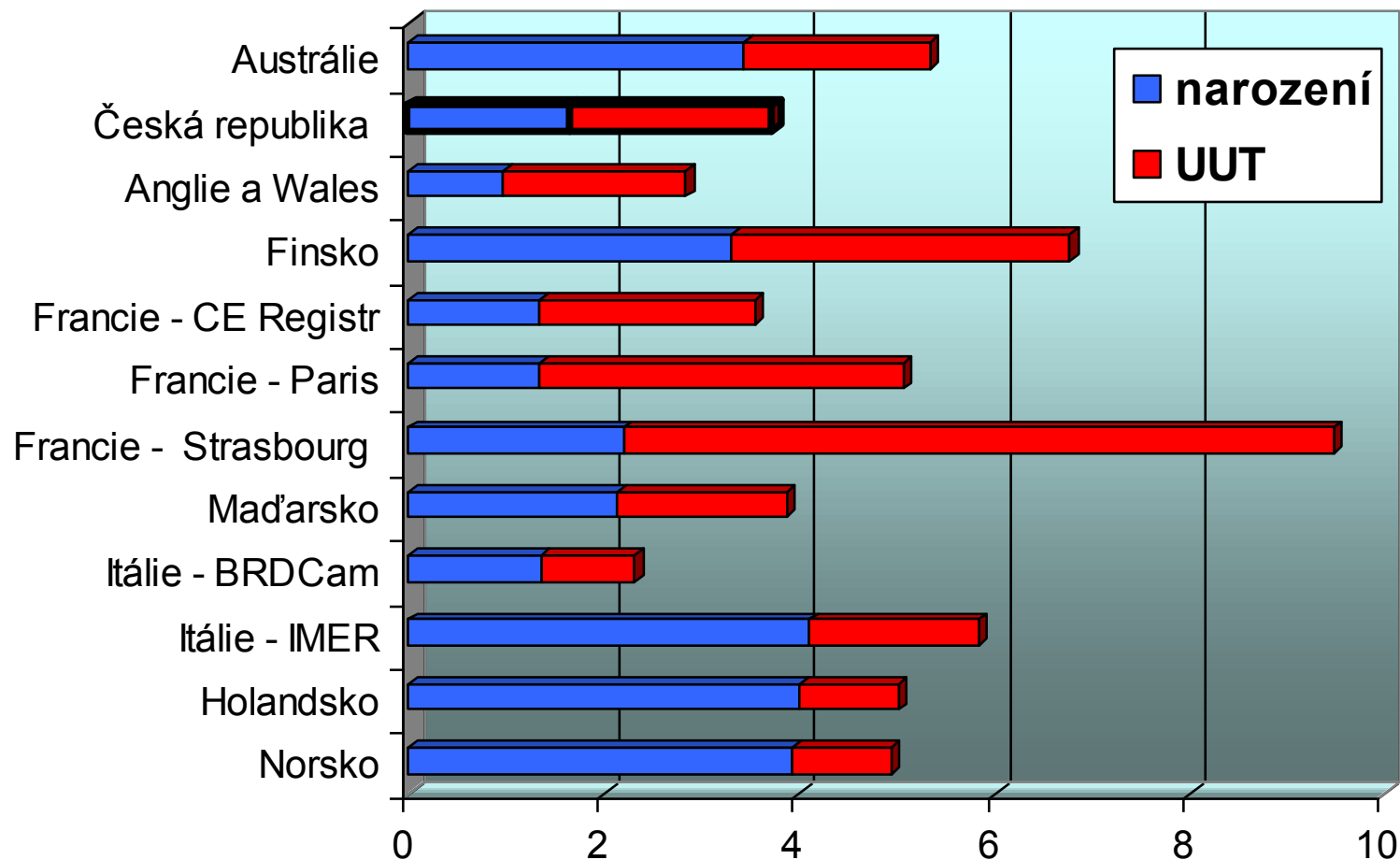


Spina bifida, ČR, 1994 – 2004



Spina bifida, ICBDMMS, 1998

Registr



na 10 000 živě narozených

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Encefalokéla

je vrozená vada charakterizovaná výhřezem tkání centrálního nervového systému doprovázená obvykle defektem kostí lebky a kožního krytu.

Další dělení je možné podle lokalizace tohoto defektu na okcipitální, parietální a ventrální.

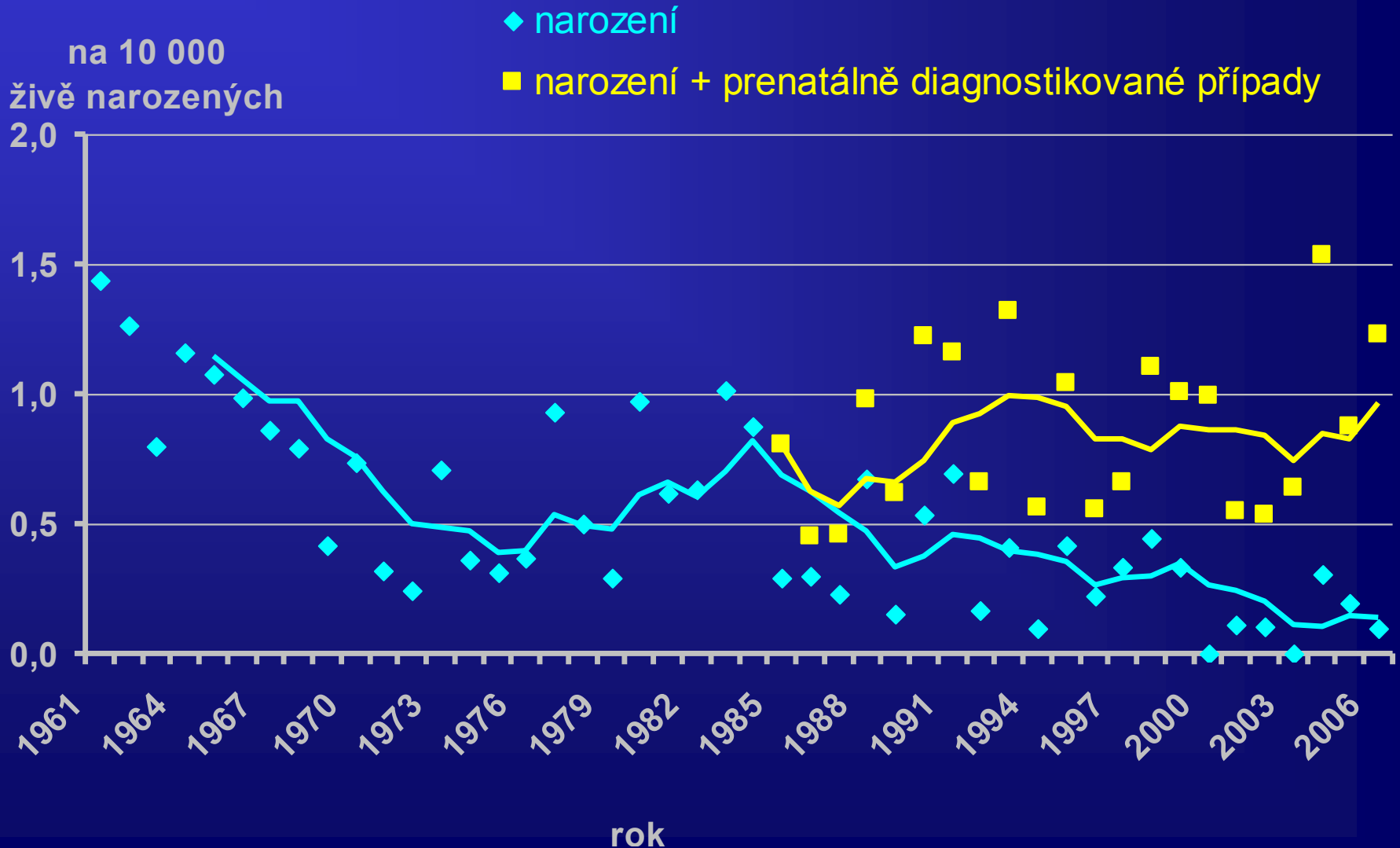
Encefalokéla v ČR, 2000 – 2006

PD

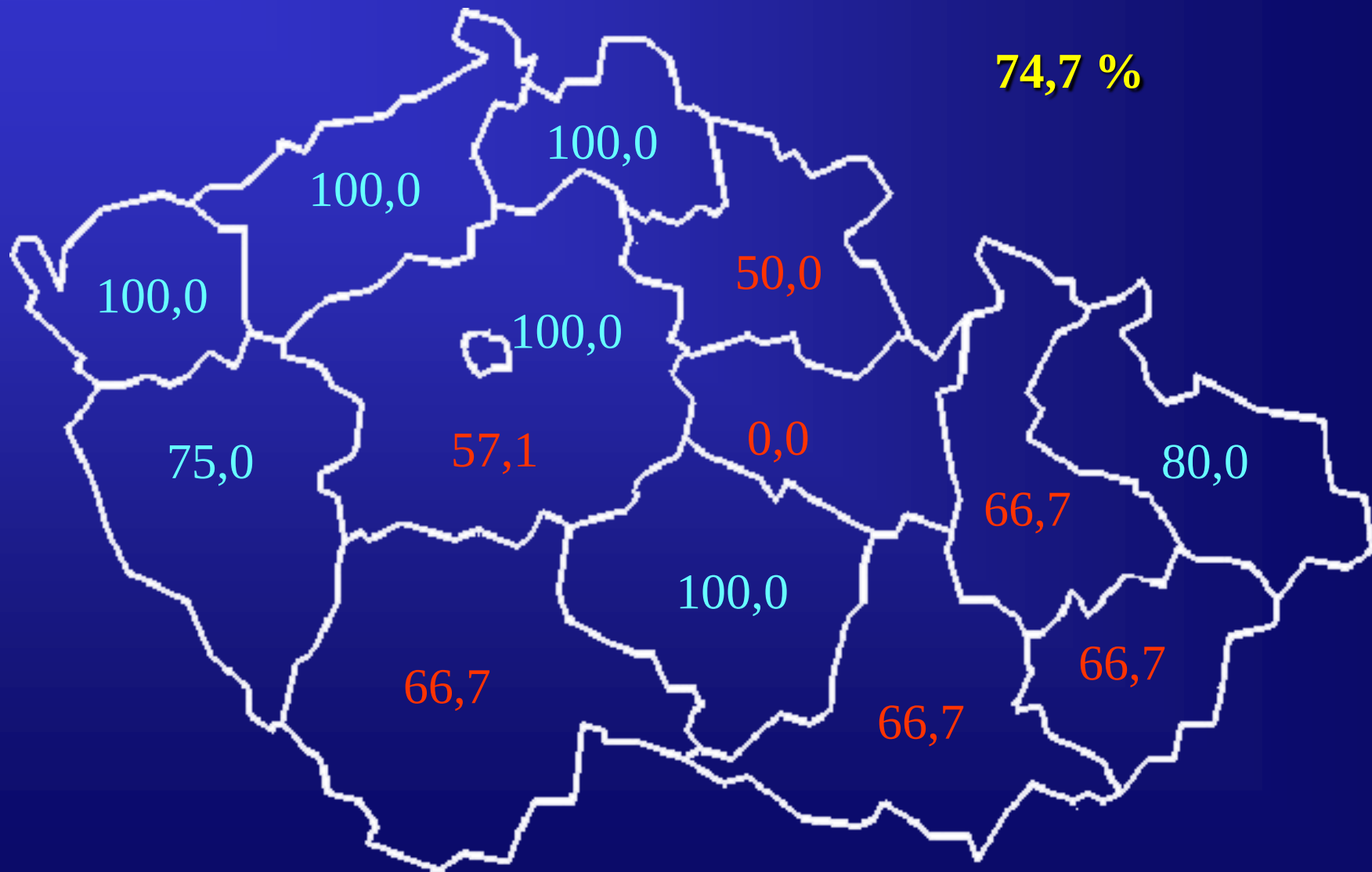
N

Kraj	2006	2000-2005	2006	2000-2005
Praha	1	3	0	0
Středočeský	0	4	0	3
Jihočeský	1	3	0	2
Plzeňský	0	3	0	1
Karlovarský	0	1	0	0
Ústecký	2	7	0	0
Liberecký	2	1	0	0
Královéhradecký	0	1	0	1
Pardubický	0	0	1	2
Vysočina	2	2	0	0
Jihomoravský	0	6	0	3
Olomoucký	0	2	0	1
Zlínský	1	3	0	2
Moravskoslezský	2	6	0	2

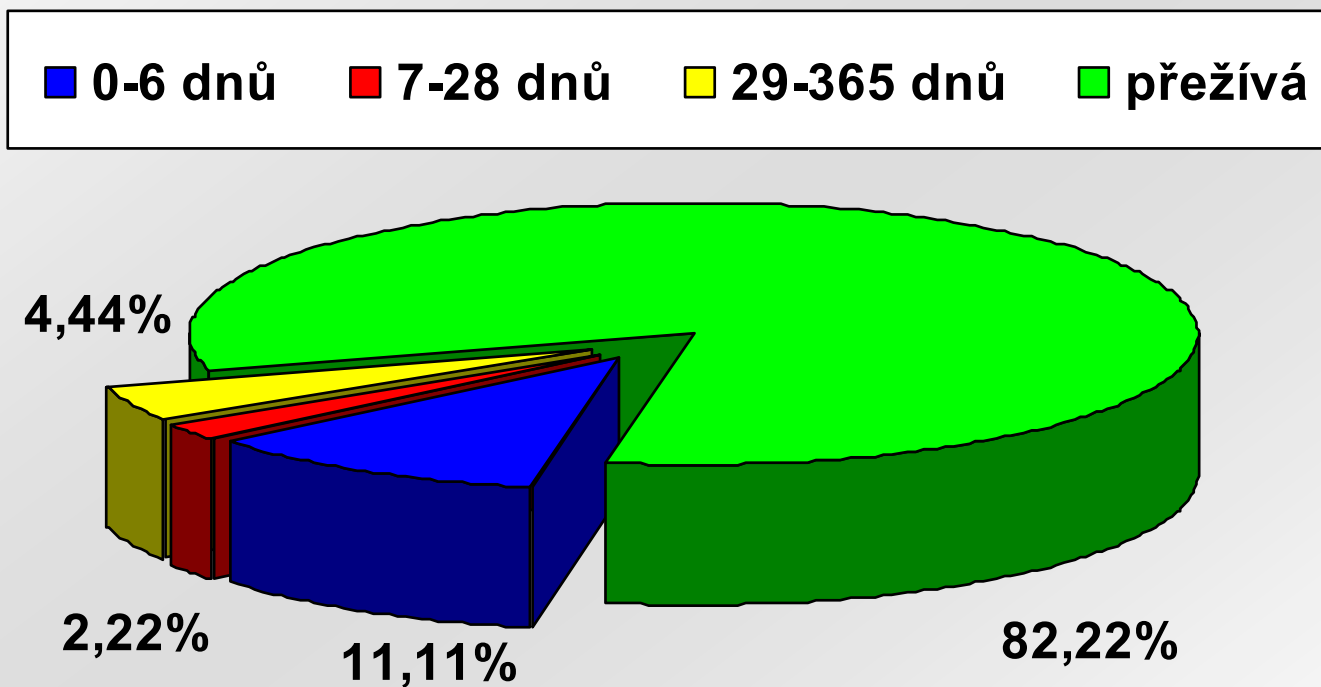
Incidence encefalokély, ČR 1961 - 2006



Prenatální diagnostika encefalokély v ČR: 2000 - 2006

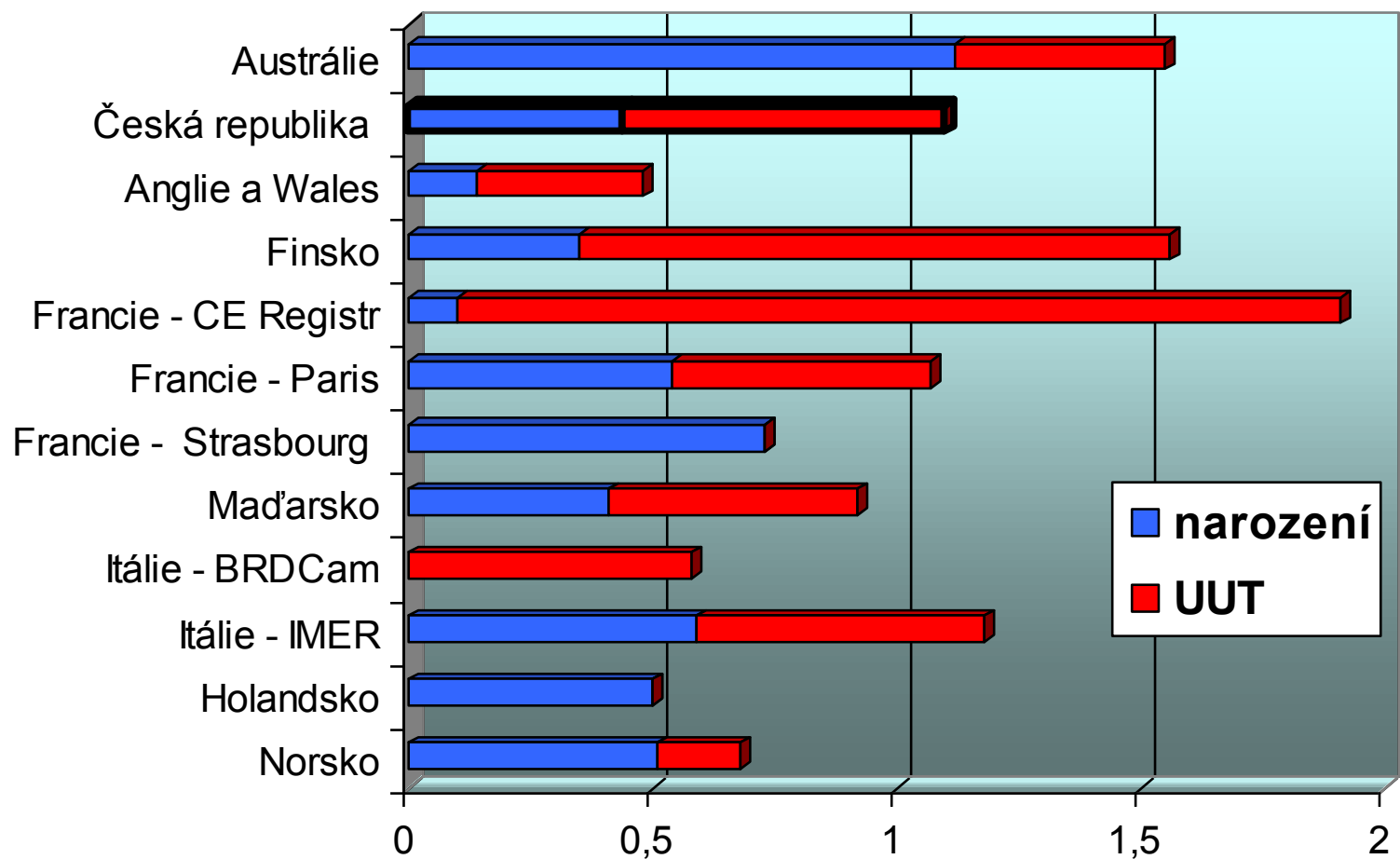


Encefalokéla, ČR, 1994 - 2004



Encefalokéla, ICBDMMS, 1998

Registr



na 10 000 živě narozených

Vrozený hydrocefalus

je vrozená vada charakterizovaná nahromaděním zvětšeného množství cerebrospinálního moku v komorovém systému mozku (hydrocefalus internus) nebo mezi mozkiem a dura mater (hydrocefalus externus). V důsledku toho se sekundárně zvětšuje velikost hlavičky plodu a dochází k poškození dalšího vývoje mozku. Existuje mnoho příčin vzniku této VV. Vrozený hydrocefalus se může vyskytovat samostatně nebo v kombinaci s jinými VV.

Vrozený hydrocefalus

Poměrně častý je současný výskyt vrozených srdečních vad, atrezií v oblasti GIT, chromozomálních abnormalit nebo anoftalmie.

Vrozený hydrocefalus též vzniká **sekundárně** u některých vrozených vad centrálního nervového systému. Z rozštěpových vad CNS bývá u otevřené spina bifida nebo encefalokély, při některých dalších VV mozku (Arnold-Chiariho malformace, agenese corporis callosi, agenese mozečku, Dandy-Walker syndrom) nebo je podmíněn geneticky - autozomálně recesivní (atrezie foramen Luschkae a Magendi) nebo na X-chromozom vázaná dědičnost (stenóza Sylviova aqueaduktu).

Vrozený hydrocefalus

Vyskytuje se i jako součást syndromů (Klippel-Feil, Walker-Warburg, VACTERL, Hydroletharus syndrome).

Vrozený hydrocefalus je spojován **i s výskytem intrauterinně proběhlých infekcí** - toxoplazmoza, rubeola, infekce cytomegalovirem), expanzivních procesů či intrauterinního krvácení.

Dalšími příčinami mohou být **hypersekrece mozkomíšního moku** (papilom chorioidálních plexů) nebo naopak hyporesorbce – chybění arachnoidálních klků, obliterace sagitálního sinu.

Výskyt vrozeného hydrocefalu v populaci je udáván přibližně 0,3 – 2,0 : 1 000 živě narozených.

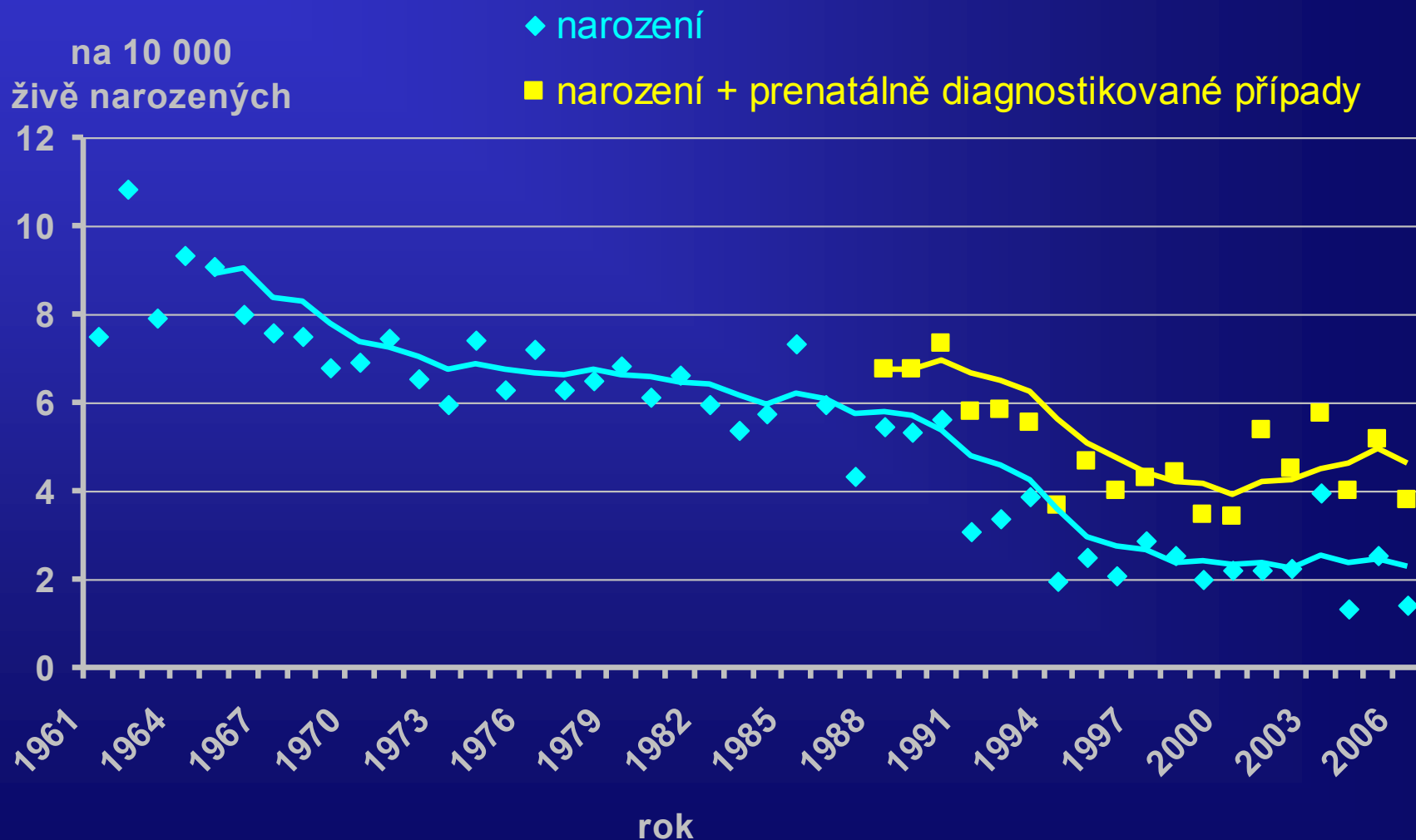
Vrozený hydrocefalus

Prenatální diagnostika:

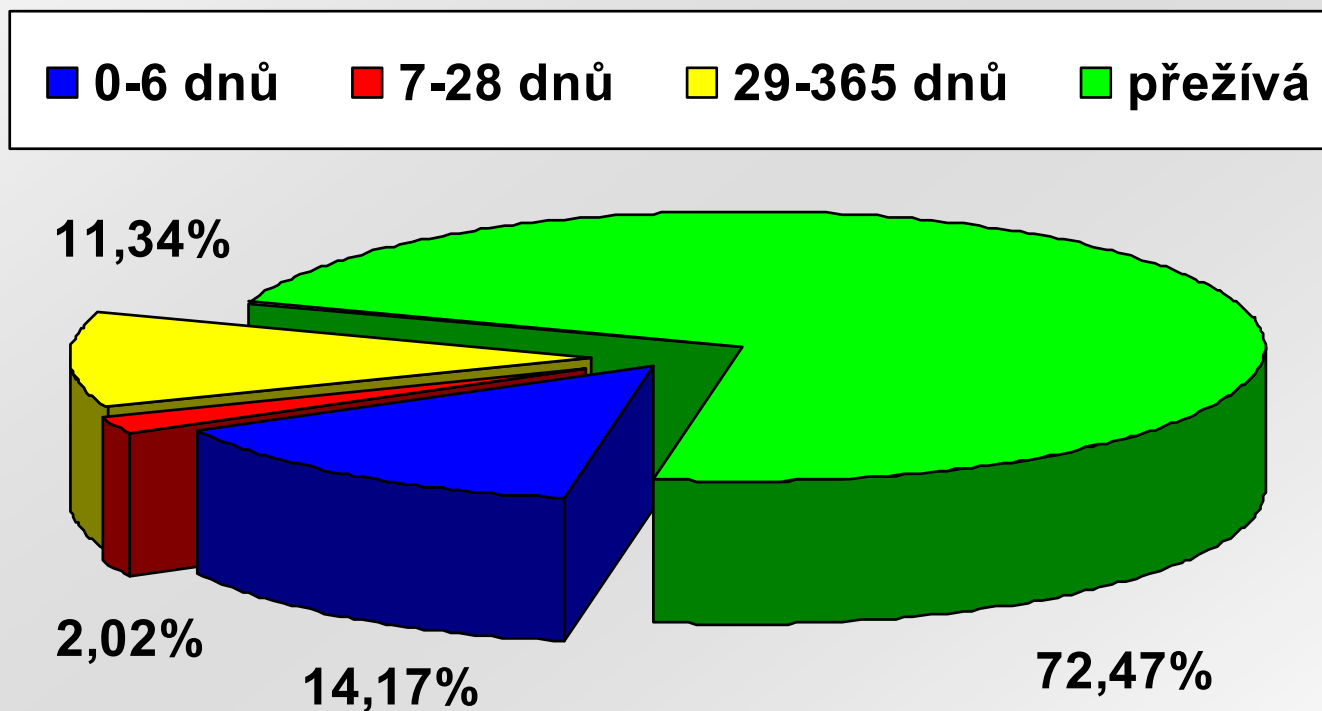
Kongenitální hydrocefalus bývá diagnostikován pomocí **ultrazvukového vyšetření**. Komory můžeme identifikovat již od 12. týdne těhotenství, proto můžeme identifikovat některé případy hydrocefalu časně, je však potřeba velké opatrnosti, aby se nezaměnily normálně se vyvíjející komory s dilatovanými.

První projevy dilatace postranních komor se objevují asi ve 22. týdnu gestace jako mediální přemístění postranní komory ke střední čáře. Je-li diagnostikován významný hydrocefalus až v pozdních týdnech gravidity, může díky velkému zvětšení hlavičky plodu dojít k problémům při porodu.

Incidence hydrocefalu, ČR 1961 - 2006

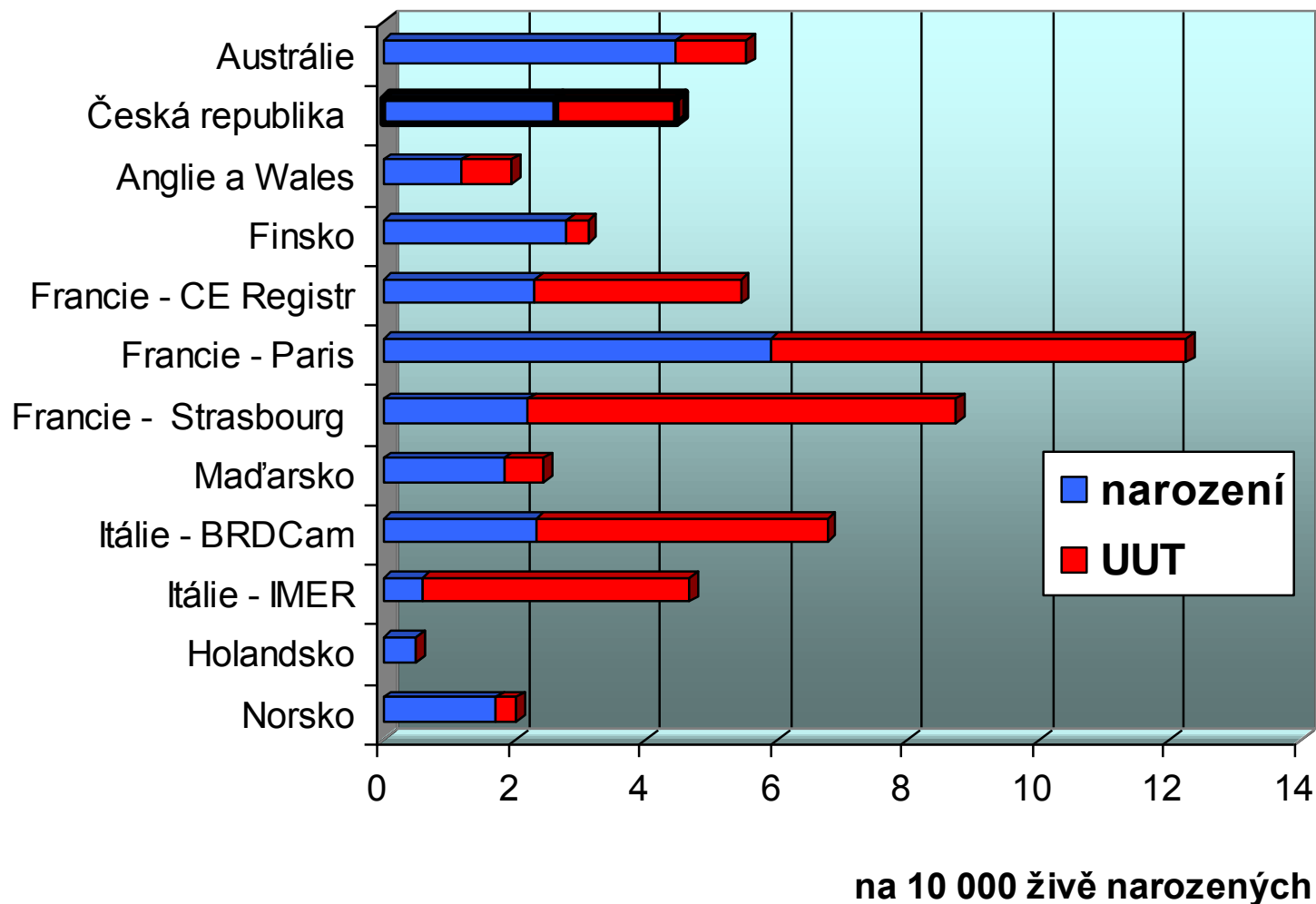


Kongenitální hydrocefalus, ČR, 1994 - 2004



Kongenitální hydrocefalus, ICBDMs, 1998

Registr



Rozštěpové vady břišní stěny

do skupiny rozštěpových vad břišní stěny řadíme **omfalokélu** a **gastroschízu**. V etiologii těchto poruch se zřejmě také uplatňují ischemické změny. Literárně udávaná četnost je zhruba 1 : 6 - 20 000 živě narozených. Rozdílná prognóza obou vad je dána především odlišným procentem přidružených anomálií. Špatná prognóza omfalokély je dána tím, že 10 až 50 % je provázeno srdeční vadou, téměř 40 % je provázeno VV urogenitálního traktu. Dále se často vyskytují i VV gastrointestinálního traktu nebo defekty neurální trubice.

Rozštěpové vady břišní stěny

Prenatální diagnostika

Z neinvazivních metod se využívá biochemický screening - vyšetření α -fetoproteinu ze séra matky, ovšem hlavní neinvazivní metodou, která vede k diagnostice, je ultrazvukové vyšetření plodu. Toto vyšetření umožňuje rozlišení mezi oběma typy vad. U gastroschízy je vždy patrný normální úpon pupečníku a jsou přítomny volné střevní kličky volně plovoucí v amniální tekutině. Defekt je nejčastěji vpravo od úponu pupečníku. Z invazivních metod se využívá amniocentézy k vyloučení či potvrzení chromozomálních aberací.

Rozštěpové vady břišní stěny

Omfalokéla

je ventrální defekt přední břišní stěny, při kterém dochází k herniaci intraabdominálních orgánů do baze pupečníku. Pro vznik omfalokély je důležitý jednak narušený vývoj břišní stěny, jednak porušená rotace prvního období, kdy se fyziologická kýla spontánně nereponuje a klička středního střeva zůstává zadržena v pupečním stvolu až do porodu. Herniované orgány jsou kryty amnioperitoneální membránou. Během vývoje vzniká vada chybným spojením čtyř ektomezodermových plotének. Pokud převažuje defekt kaudální či kraniální ploténky, může být omfalokéla provázena extrofií močového měchýře, defektem sternu či srdeční ektopií.

Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza

je paraumbilikální defekt břišní stěny s herniací (na rozdíl od omfalokély) - nekrytých intraabdominálních orgánů do amniální dutiny.

Příčinou vzniku této vady je ischemie při involuci umbilikální vény či omfalomezenterické arterie.

Přibližně v 25 % je současně přítomna další porucha gastrointestinálního traktu - malrotace, atrezie či stenóza.

V 15 % bývá součástí Beckwiteův-Wiedemannův syndrom (organomegalie, makroglosie a hypoglykémie).

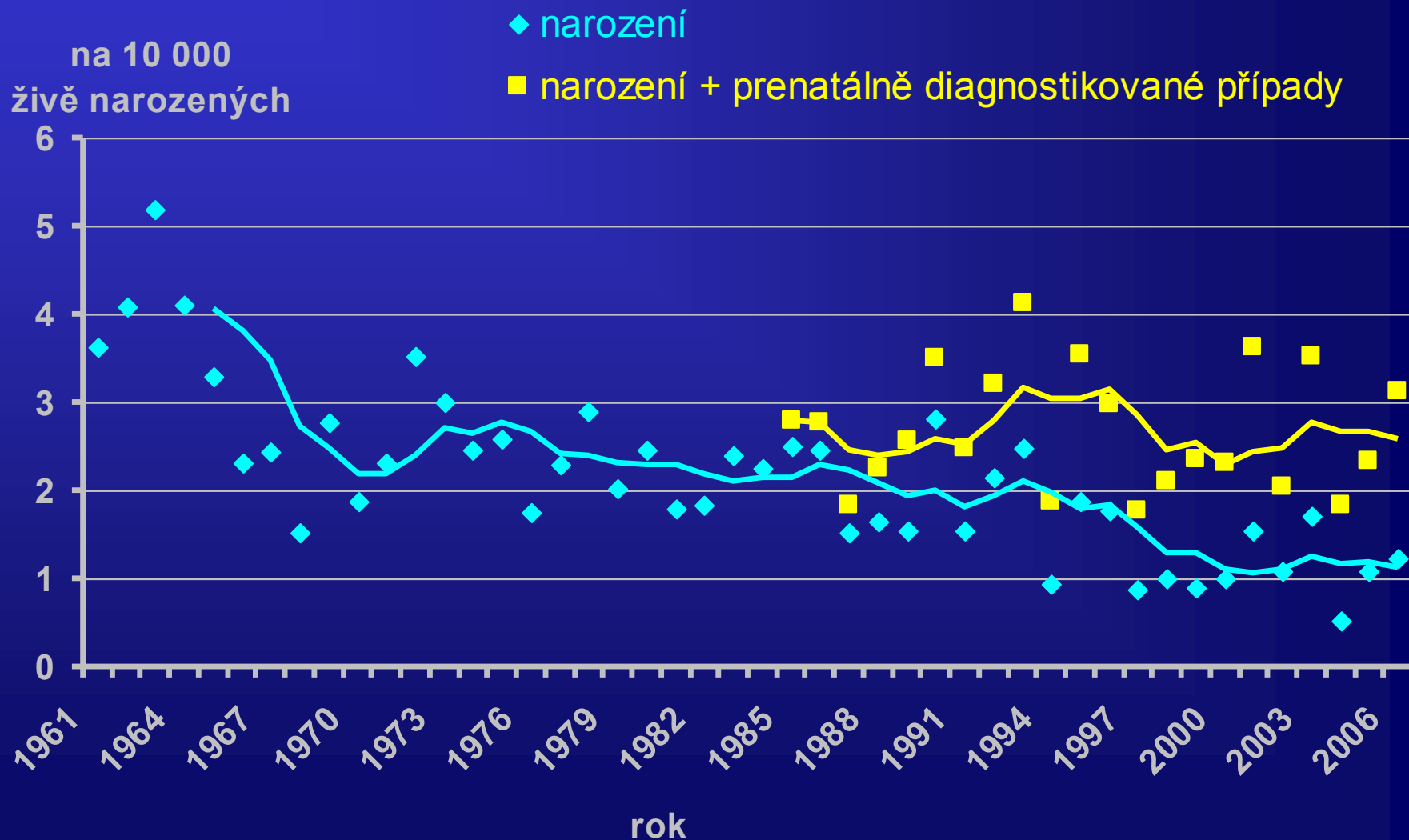
Omfalokéla v ČR, 2000 – 2006

PD

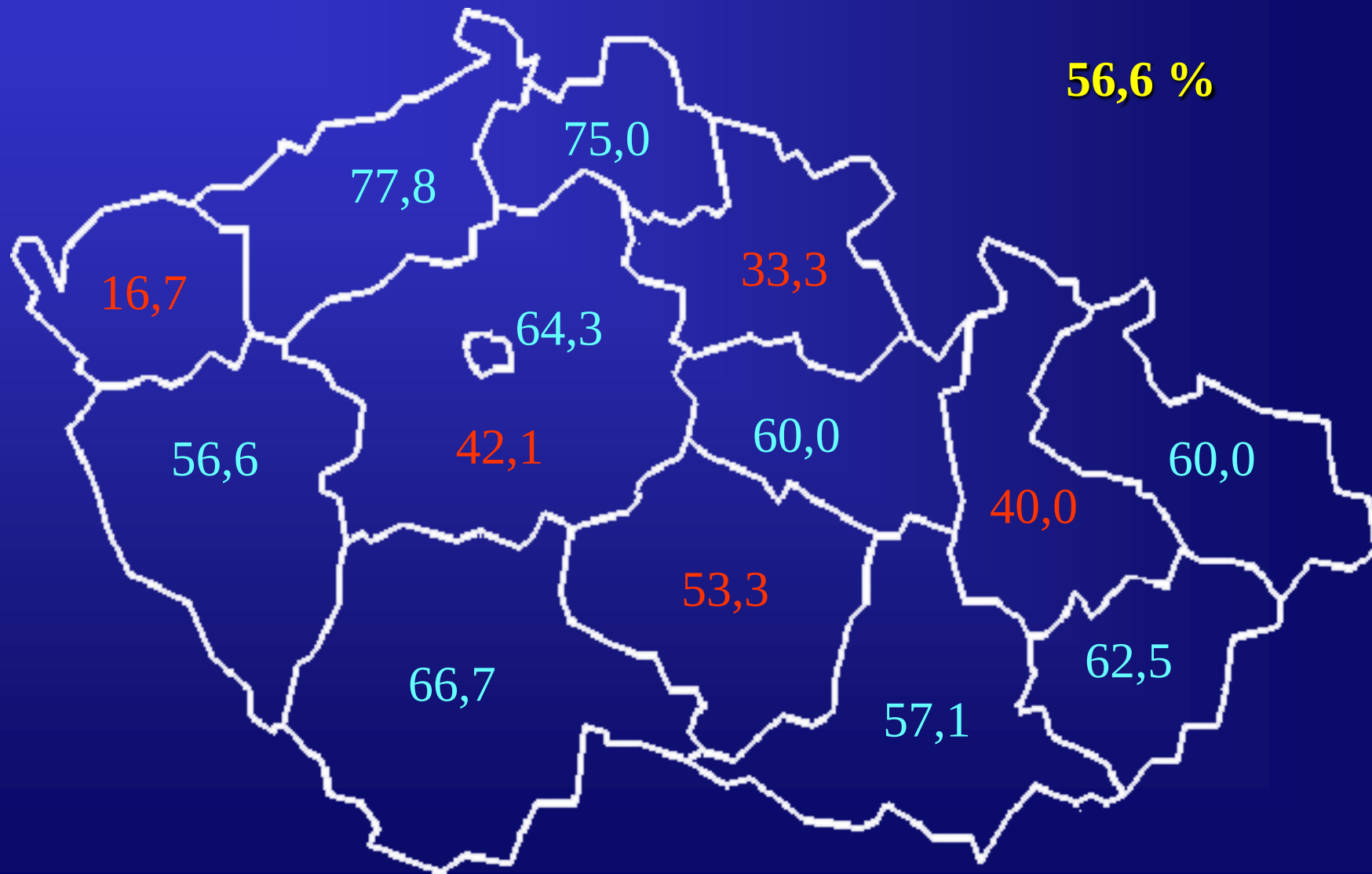
N

Kraj	2006	2000-2005		2006	2000-2005
Praha	2	7		3	2
Středočeský	0	8		1	10
Jihočeský	2	10		1	5
Plzeňský	2	0		3	1
Karlovarský	1	0		0	5
Ústecký	1	13		0	4
Liberecký	1	2		0	1
Královéhradecký	0	2		0	4
Pardubický	0	3		2	0
Vysočina	2	6		1	6
Jihomoravský	0	4		0	3
Olomoucký	2	3		0	3
Zlínský	1	3		0	6
Moravskoslezský	3	9		2	6

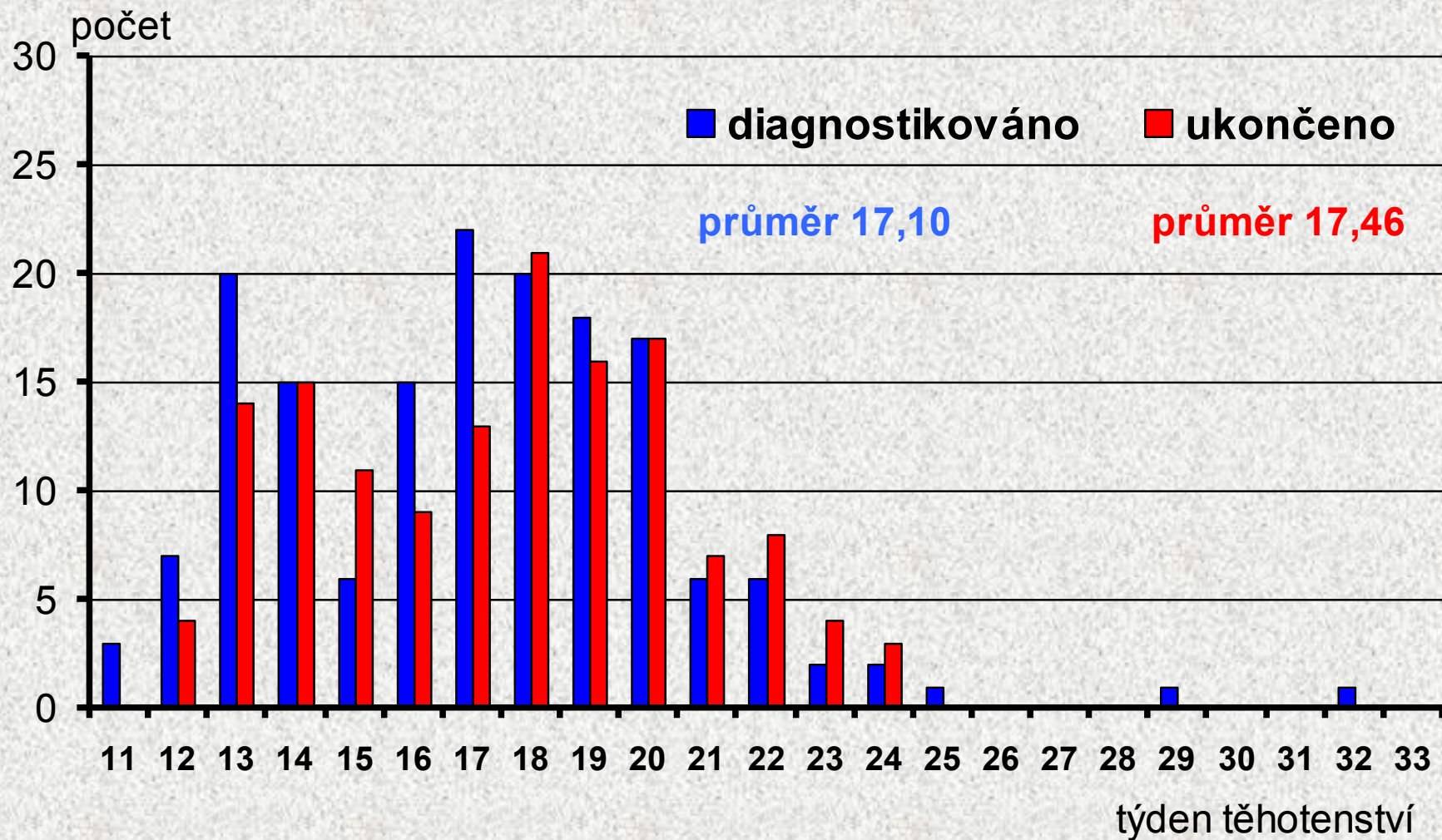
Incidence omfalokély, ČR 1961 - 2006



Prenatální diagnostika omfalokély v ČR: 2000 - 2006

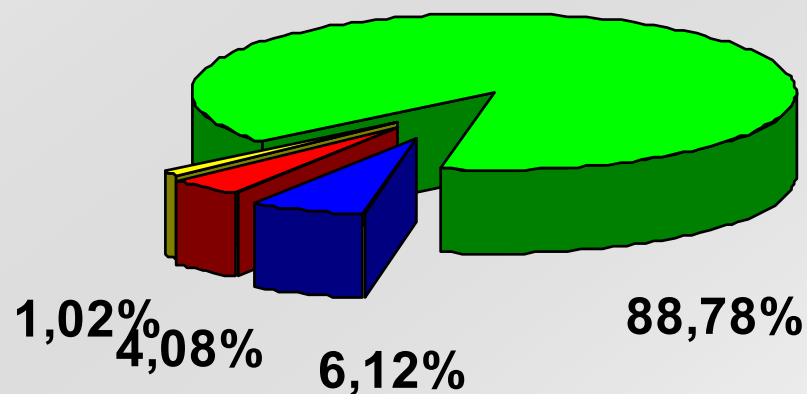


Týden těhotenství - omfalokéla, ČR 1996 - 2002



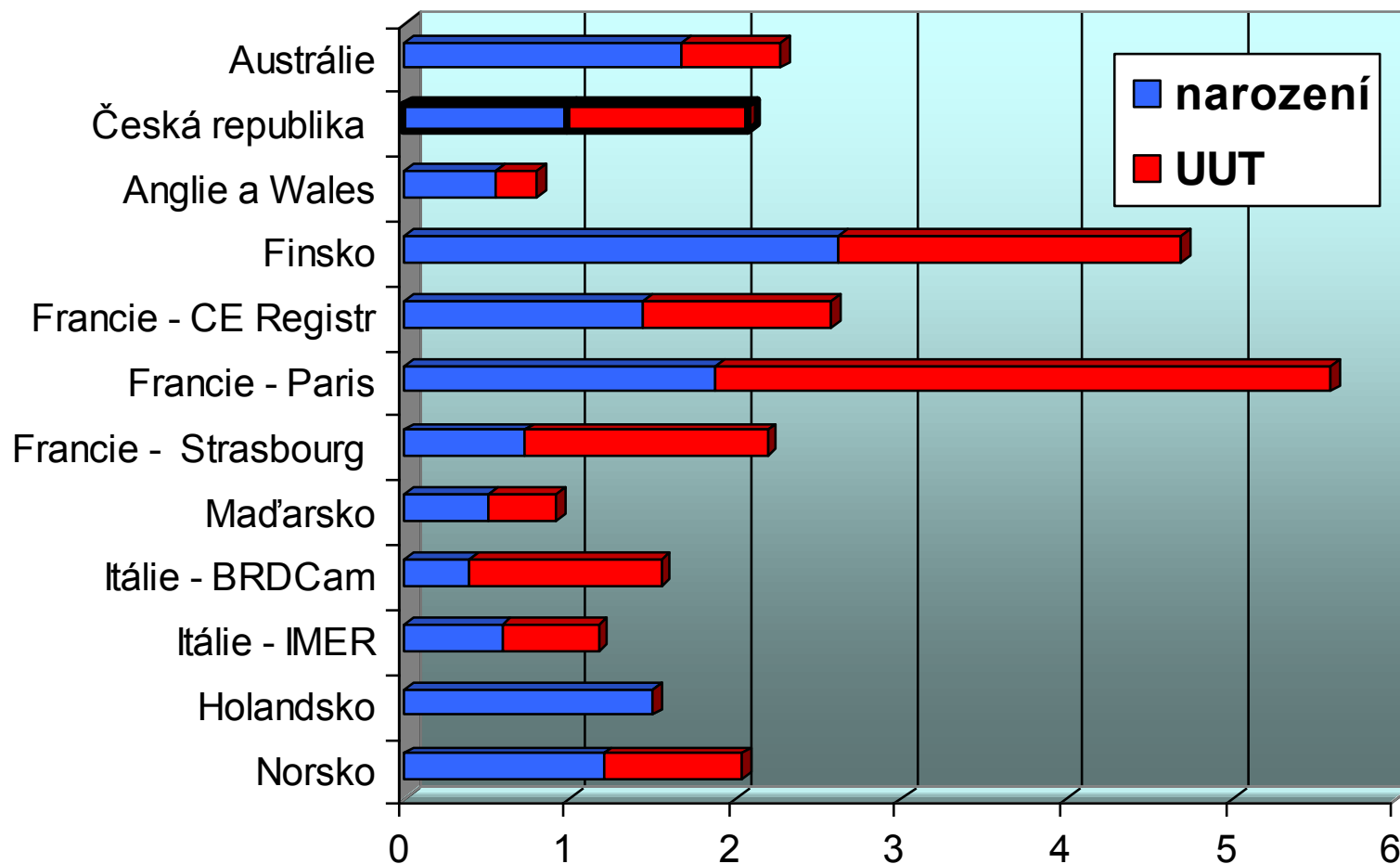
Defekty břišní stěny, omfalokéla ČR, 1994 – 2004

■ 0-6 dnů ■ 7-28 dnů ■ 29-365 dnů ■ přežívá



Omfalokéla, ICBDMS, 1998

Registr



na 10 000 živě narozených

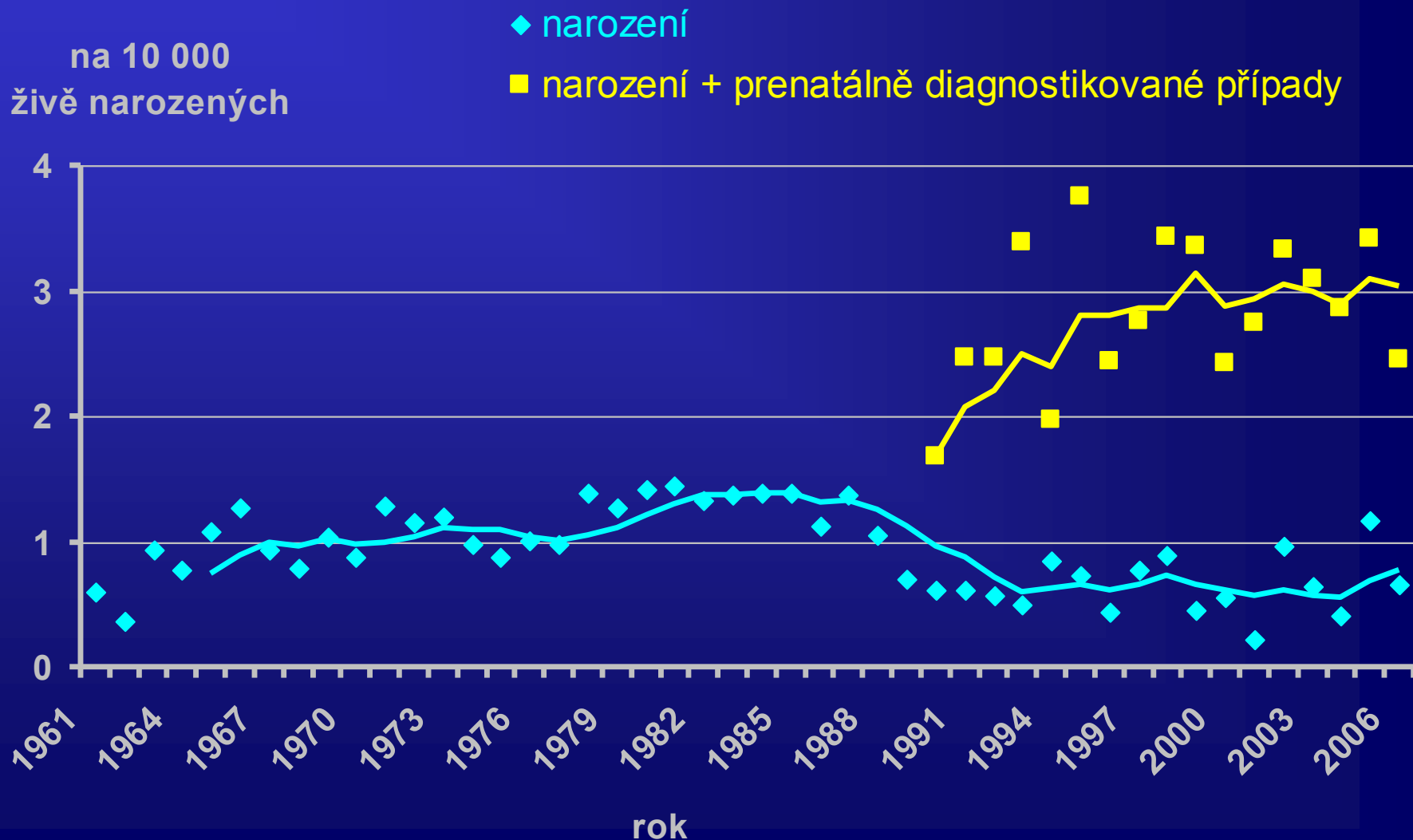
Gastroschíza v ČR, 2000 – 2006

PD

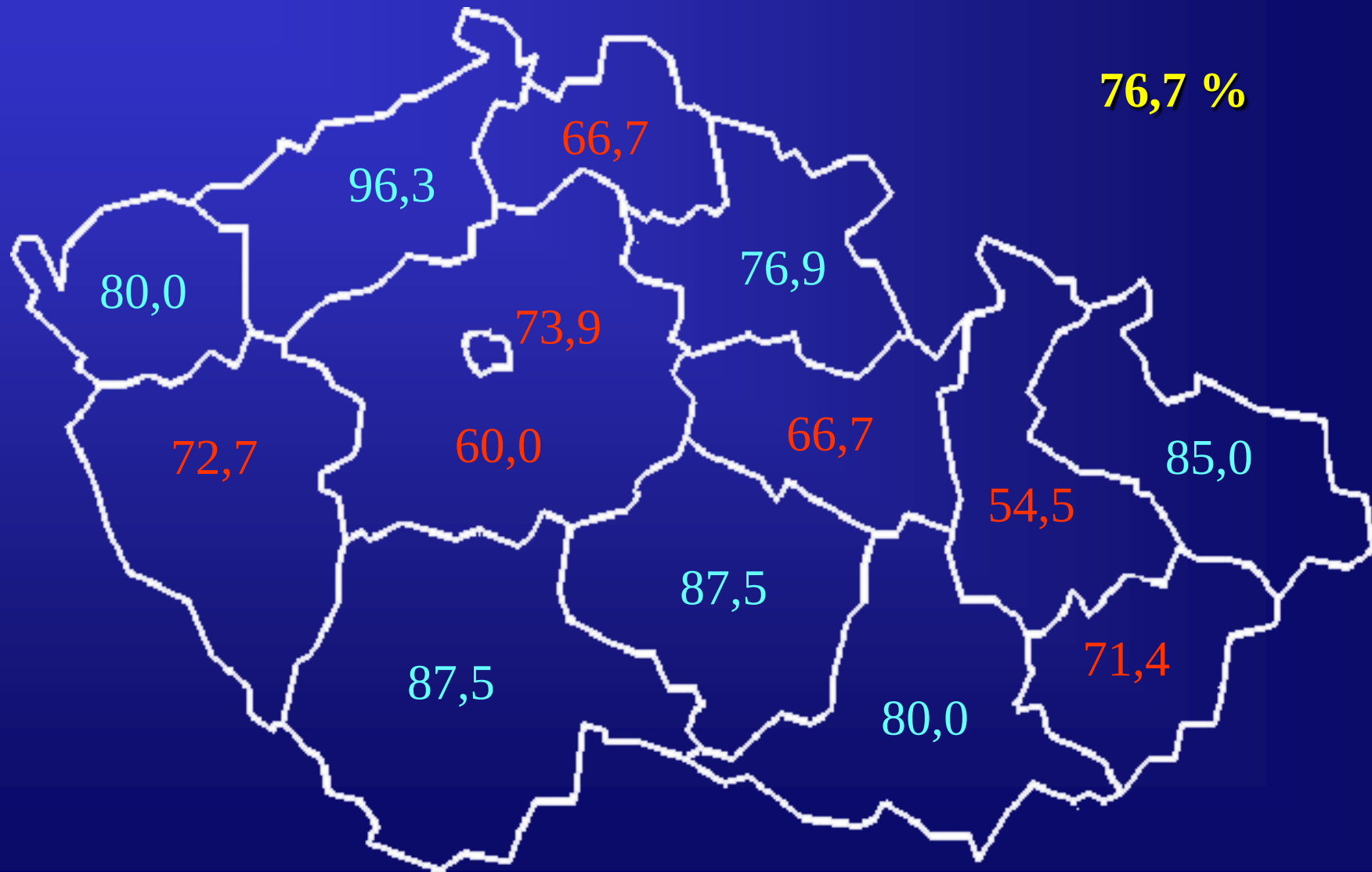
N

Kraj	2006	2000-2005		2006	2000-2005
Praha	2	15		0	6
Středočeský	3	12		2	8
Jihočeský	0	7		0	1
Plzeňský	3	5		1	2
Karlovarský	1	3		1	0
Ústecký	5	21		0	1
Liberecký	1	5		0	3
Královéhradecký	0	10		0	3
Pardubický	0	4		0	2
Vysočina	0	7		0	1
Jihomoravský	0	16		1	3
Olomoucký	0	5		1	1
Zlínský	0	6		1	4
Moravskoslezský	1	16		0	3

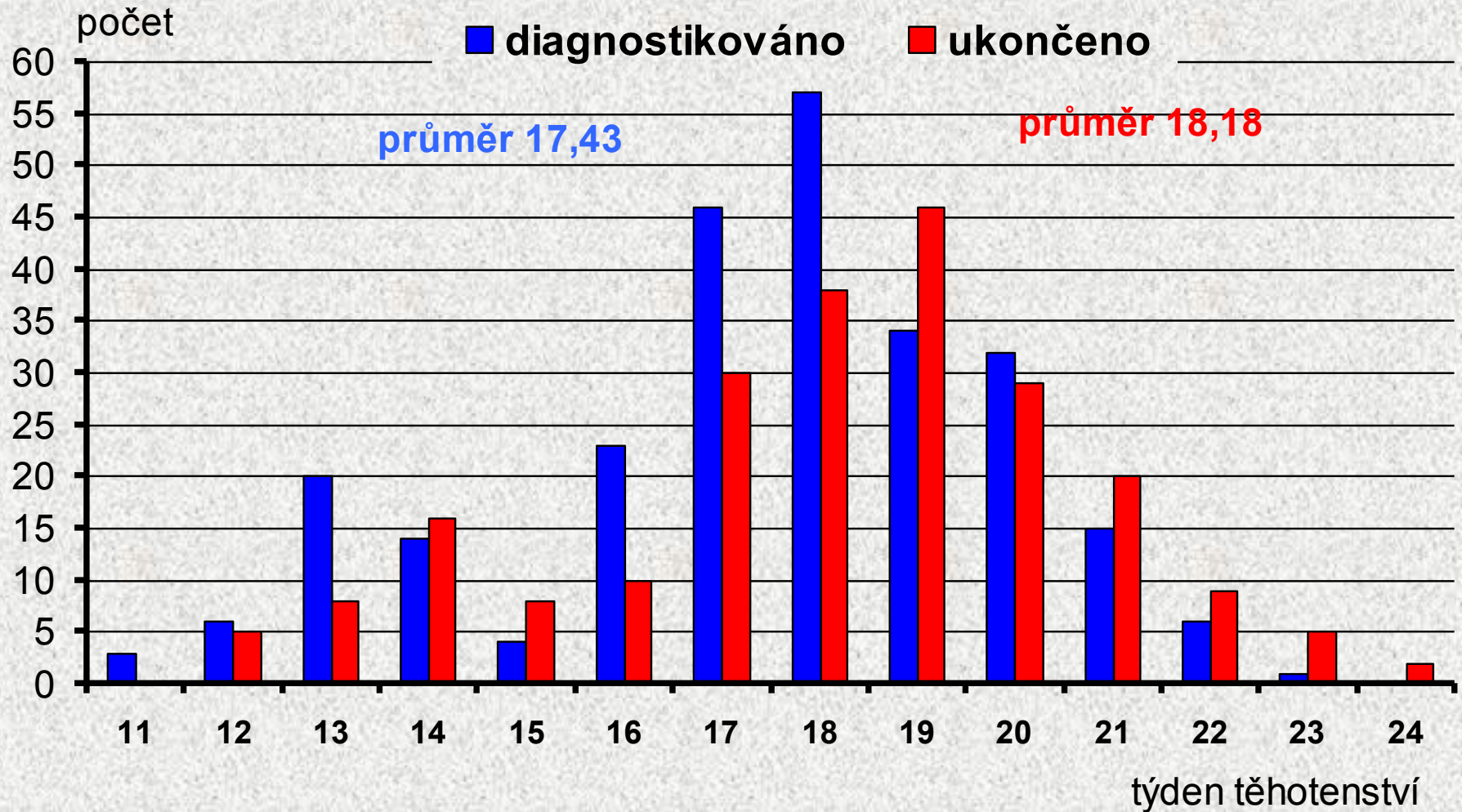
Incidence gastroschízy, ČR 1961 - 2006



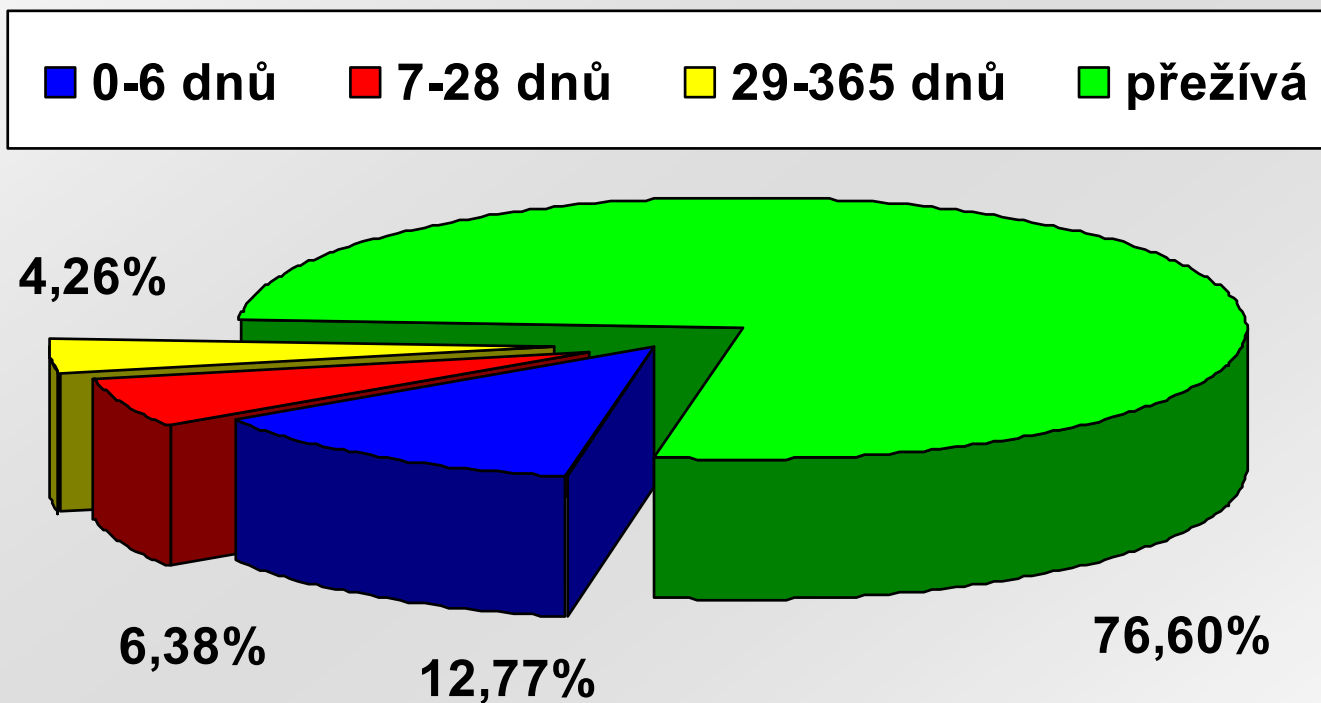
Prenatální diagnostika gastroschízy v ČR: 2000 - 2006



Týden těhotenství - gastroschíza, ČR 1996 - 2006

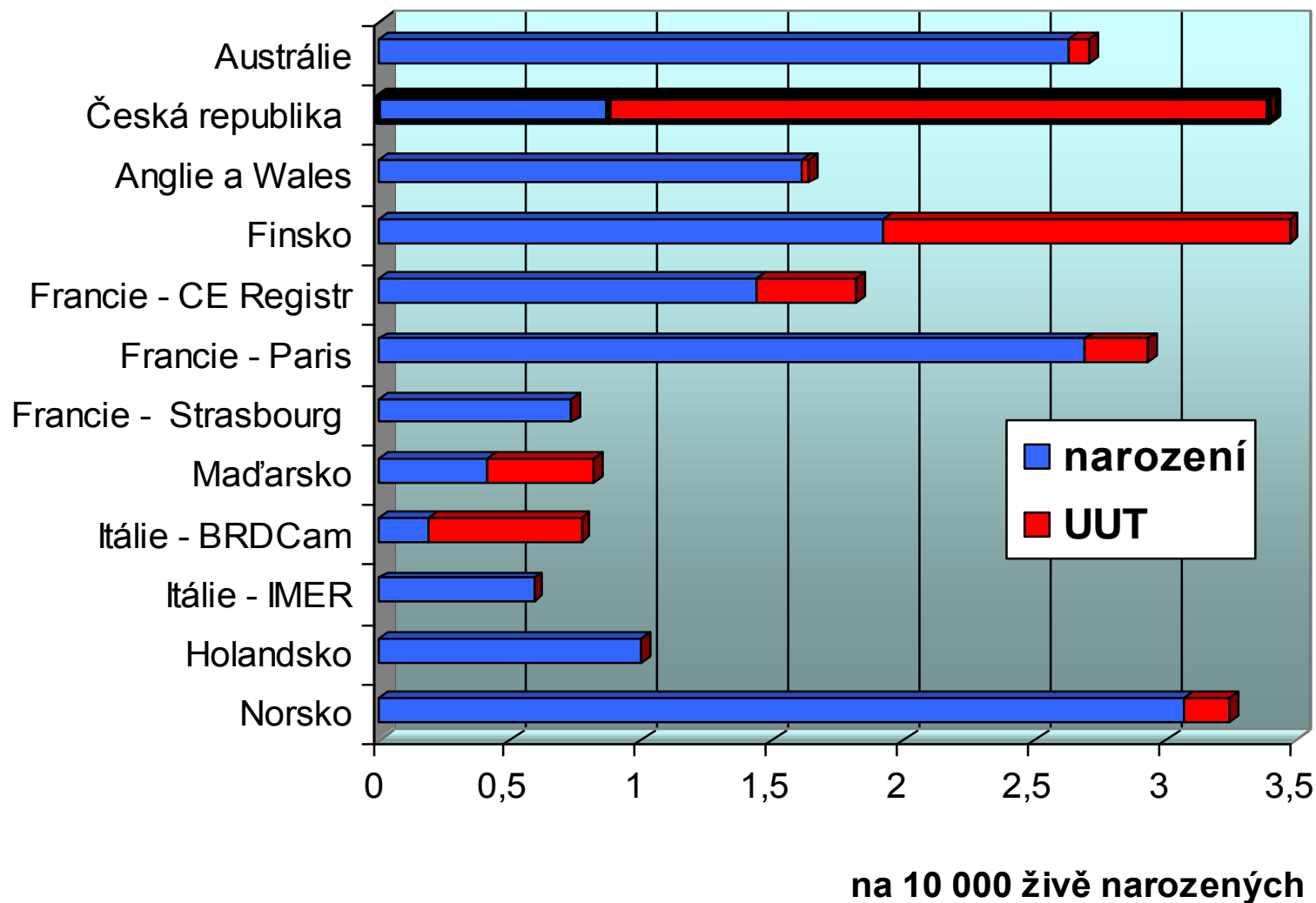


Defekty břišní stěny, gastroschíza, ČR, 1994 - 2004



Gastroschíza, ICBDMs, 1998

Registr



Vrozené vady ledvin

do skupiny vrozených vad ledvin patří:

Ageneze ledvin, hypoplázie ledvin, cystická dysplazie ledvin (nově nazývané souhrně jako **adysplazie**), **hydronefróza**.

Při adysplazii ledviny nejsou přítomny na obou stranách. Uretery a renální arterie chybějí, močový měchýř je hypoplastický nebo není vyvinut. Podle rodokmenů je adysplazie ledvin autozomálně dominantní se sníženou penetrací a různou expresivitou. Penetrace se odhaduje na 50-90 %. Charakteristickým znakem adysplazie ve fetálním období je oligohydramnion.

Vrozené vady ledvin

Dále se může vyskytnout u autozomálně dominantně dědičného syndromu akro-renal-mandibulárního. Ageneze ledvin však mohou být spojeny i se syndromem MURCS (aplazie Mullerova vývodu, aplazie stejnostranné ledviny a dysplazii cervikálních somitů). Při oboustranném postižení se sekvence MURCS kombinuje s oligohydramniovou sekvencí.

Ageneze ledvin může být někdy součástí chromozomálních syndromů - trizomie 22, 21, 13, 18, monozomie X. Z nemendelovských syndromů se výskyt ageneze ledvin udává u VATER syndromu, sporadicky se vyskytuje u diabetu mellitu matky nebo jako součást syndromu kaudální regrese.

Vrozené vady ledvin

Často bývají současně přítomny další VV: např. v sekvenci Potterové. Do obrazu této jednotky kromě oboustranné ageneze ledvin mohou patřit rozštěpové vady CNS, hypoplazie plic, další vady urogenitálního traktu a atrezie gastrointestinálního traktu (atrezie jícnu, anorektální malformace). Dědičnost této jednotky může být polygenní, autozomálně dominantní i autozomálně recesivní. Renální adysplazie se však vyskytuje i u některých autozomálně recesivních syndromů, např. syndromu Meckelova-Gruberova, Fraserova, COFS (cerebro-okulo-facio-skeletální syndrom), při syndromu Saldino-Noonanově.

Vrozené vady ledvin

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika ageneze ledvin je založena hlavně na neinvazivní screeningové metodě - ultrazvukovém vyšetření. Ageneze ledvin může být diagnostikována již od 12. týdne gravidity. Na agenezi ledvin může upozornit i diagnostikovaný oligohydramnion a absence náplně močového měchýře. V některých případech - hlavně u oboustranných agenezí tvořících sekvenci Potterové - jsou zvýšené hodnoty alfafetoproteinu v séru matky, není to však pravidlem.

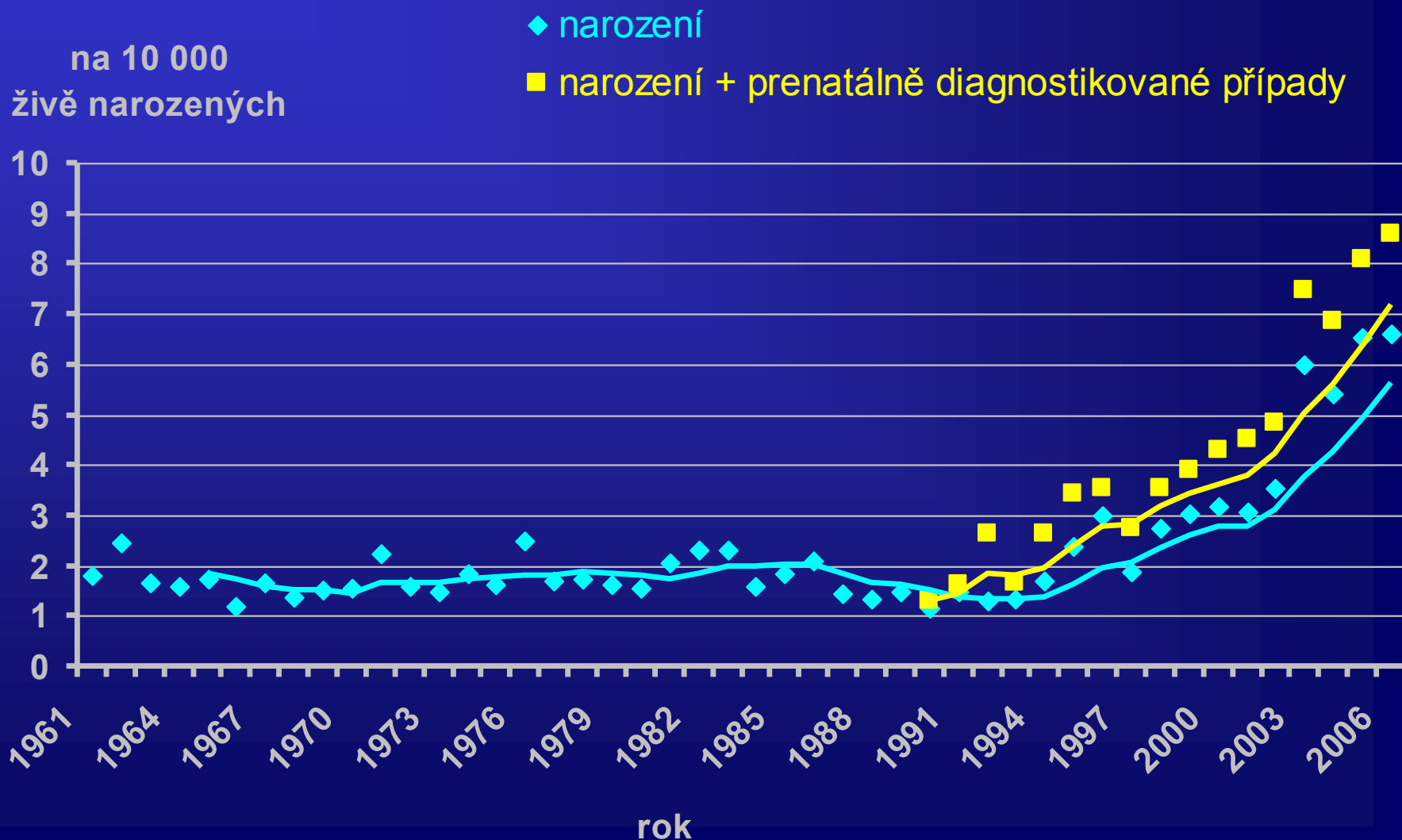
Ageneze/hypoplázie ledvin v ČR, 2000 – 2006

PD

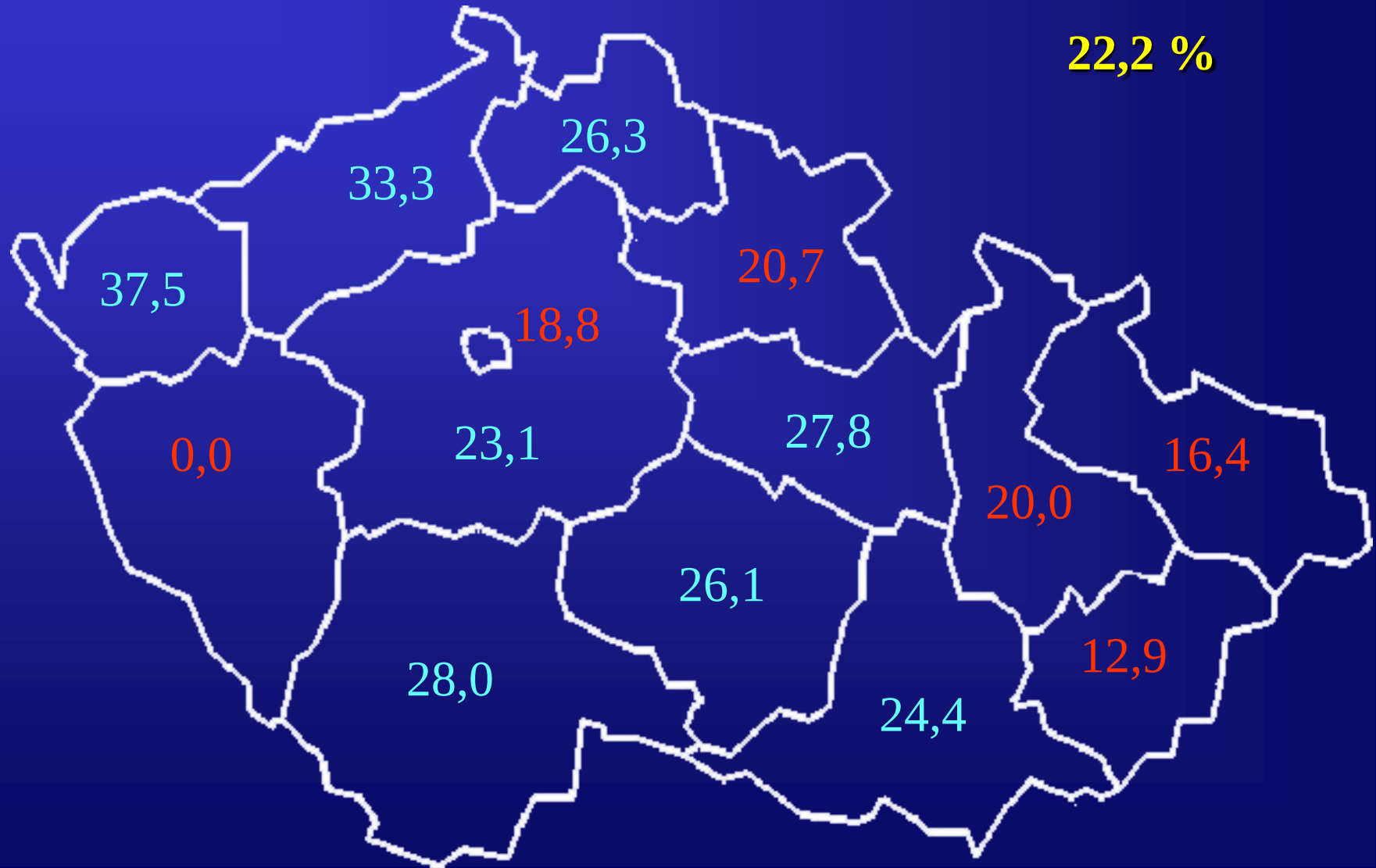
N

Kraj	2006	2000-2005	2006	2000-2005
Praha	1	5	8	18
Středočeský	1	5	4	16
Jihočeský	1	6	4	11
Plzeňský	0	0	0	7
Karlovarský	0	3	0	5
Ústecký	3	8	9	13
Liberecký	1	4	5	9
Královéhradecký	0	6	4	19
Pardubický	0	5	7	6
Vysočina	2	4	3	14
Jihomoravský	4	6	5	26
Olomoucký	0	4	2	25
Zlínský	0	6	7	17
Moravskoslezský	2	8	12	39

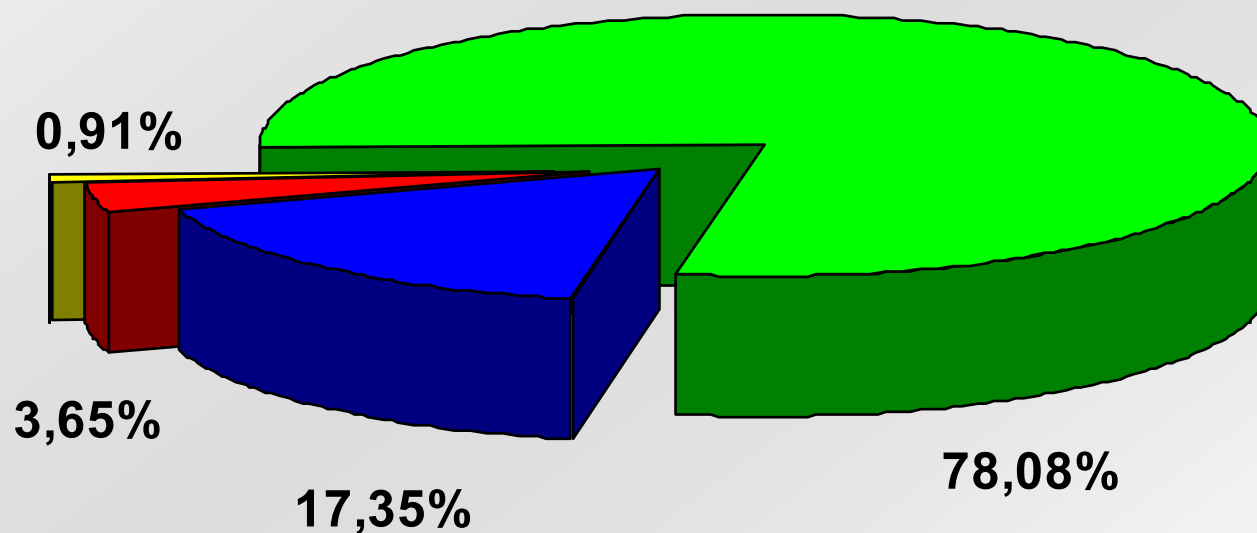
Incidence ageneze, hypoplázie ledvin, ČR 1961 - 2006



Prenatální diagnostika agneze/hypoplázie ledvin v ČR: 2000 - 2006

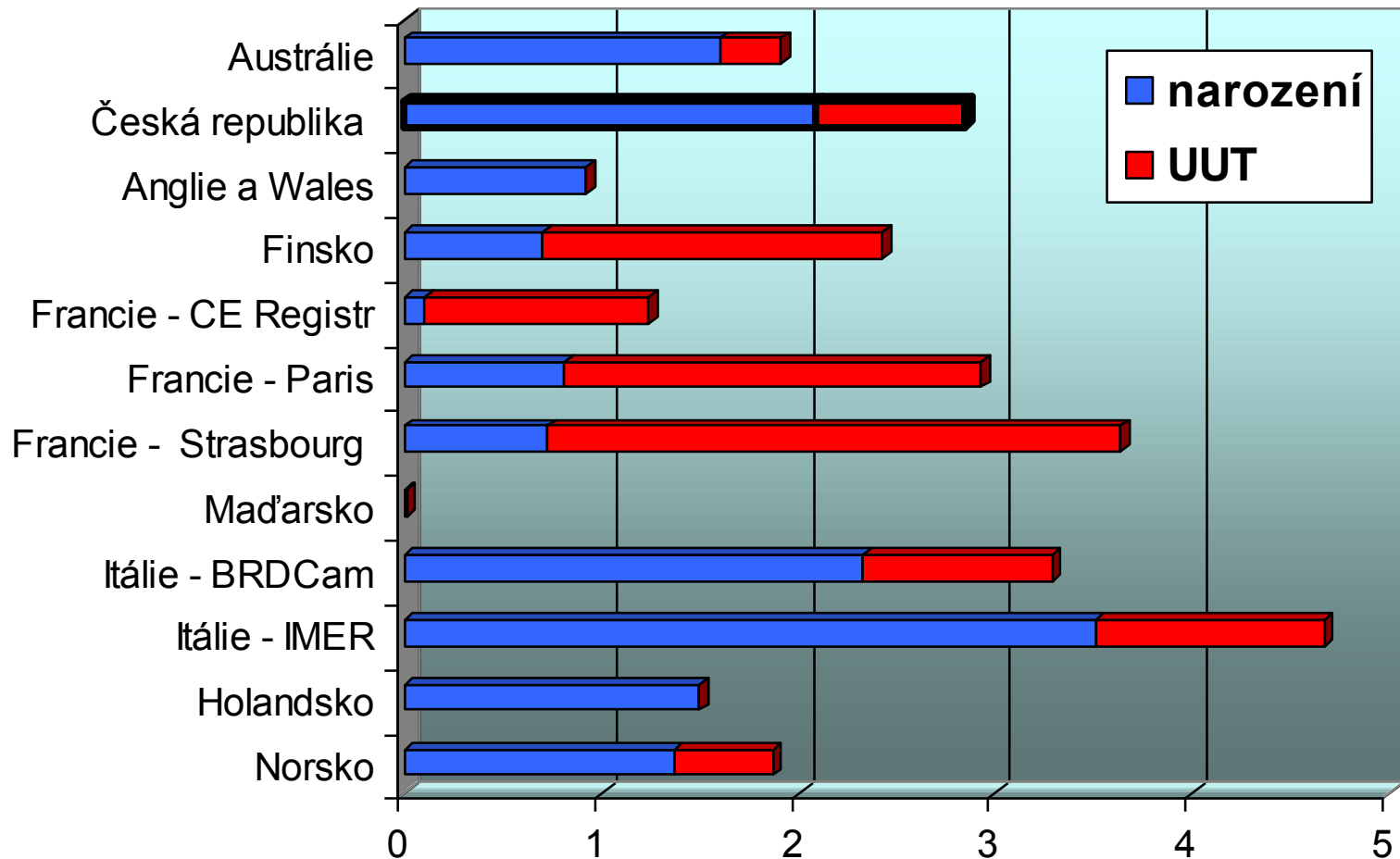


Ageneze/hypoplázie ledvin, ČR, 1994 - 2004



Ageneze/hypoplázie ledvin, ICBDMs, 1998

Registr



na 10 000 živě narozených

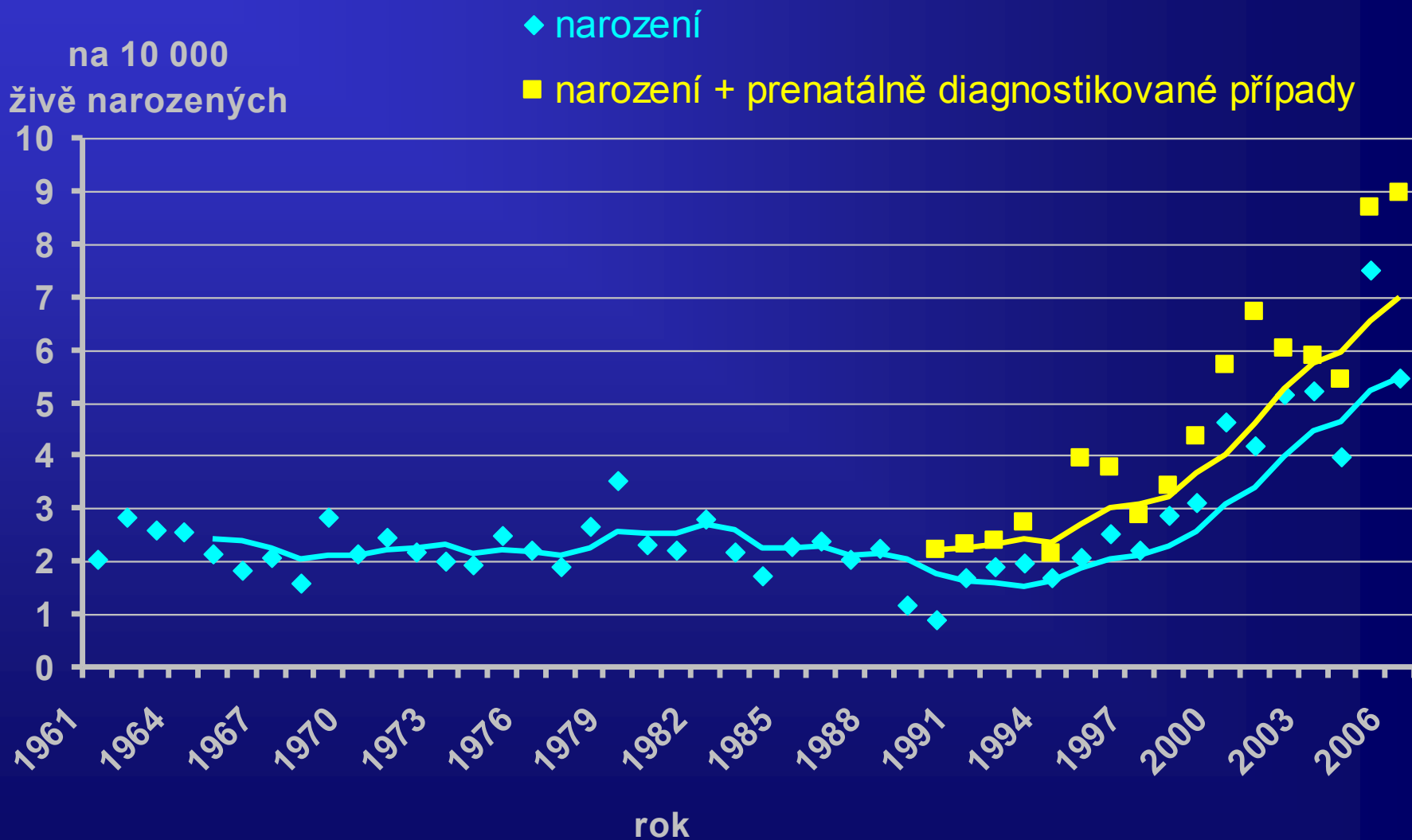
Cystické ledviny v ČR, 2000 – 2006

PD

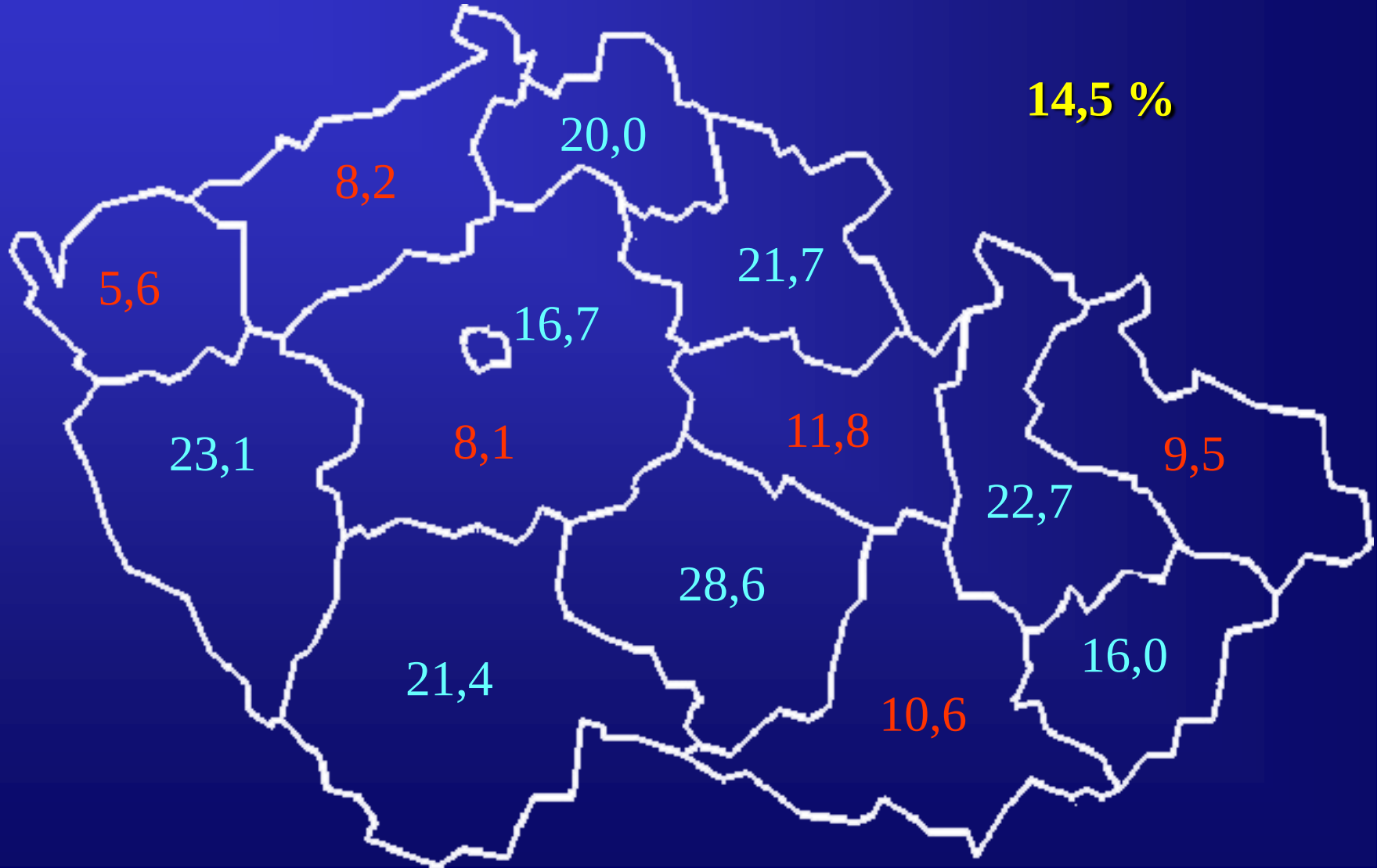
N

<u>Kraj</u>	<u>2006</u>	<u>2000-2005</u>		<u>2006</u>	<u>2000-2005</u>
Praha	4	5		10	35
Středočeský	1	2		3	31
Jihočeský	1	5		6	16
Plzeňský	1	5		1	19
Karlovarský	0	1		2	15
Ústecký	0	4		9	36
Liberecký	1	4		4	16
Královéhradecký	0	5		2	16
Pardubický	1	1		2	13
Vysočina	0	4		0	10
Jihomoravský	2	3		4	38
Olomoucký	1	3		3	18
Zlínský	0	5		3	14
Moravskoslezský	1	5		9	48

Incidence cystických ledvin, ČR 1961 - 2006

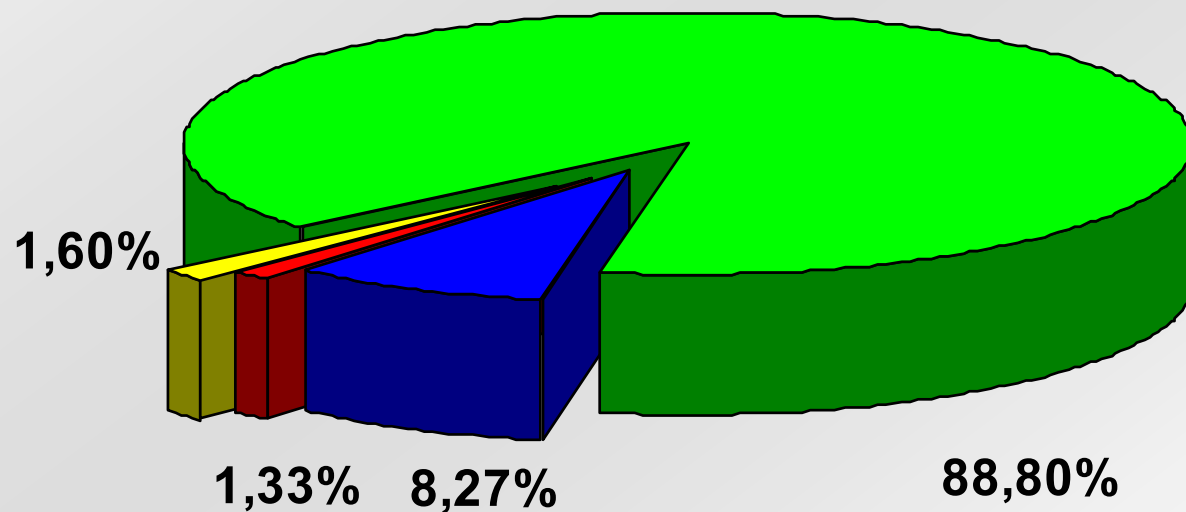


Prenatální diagnostika cystických ledvin v ČR: 2000 - 2006



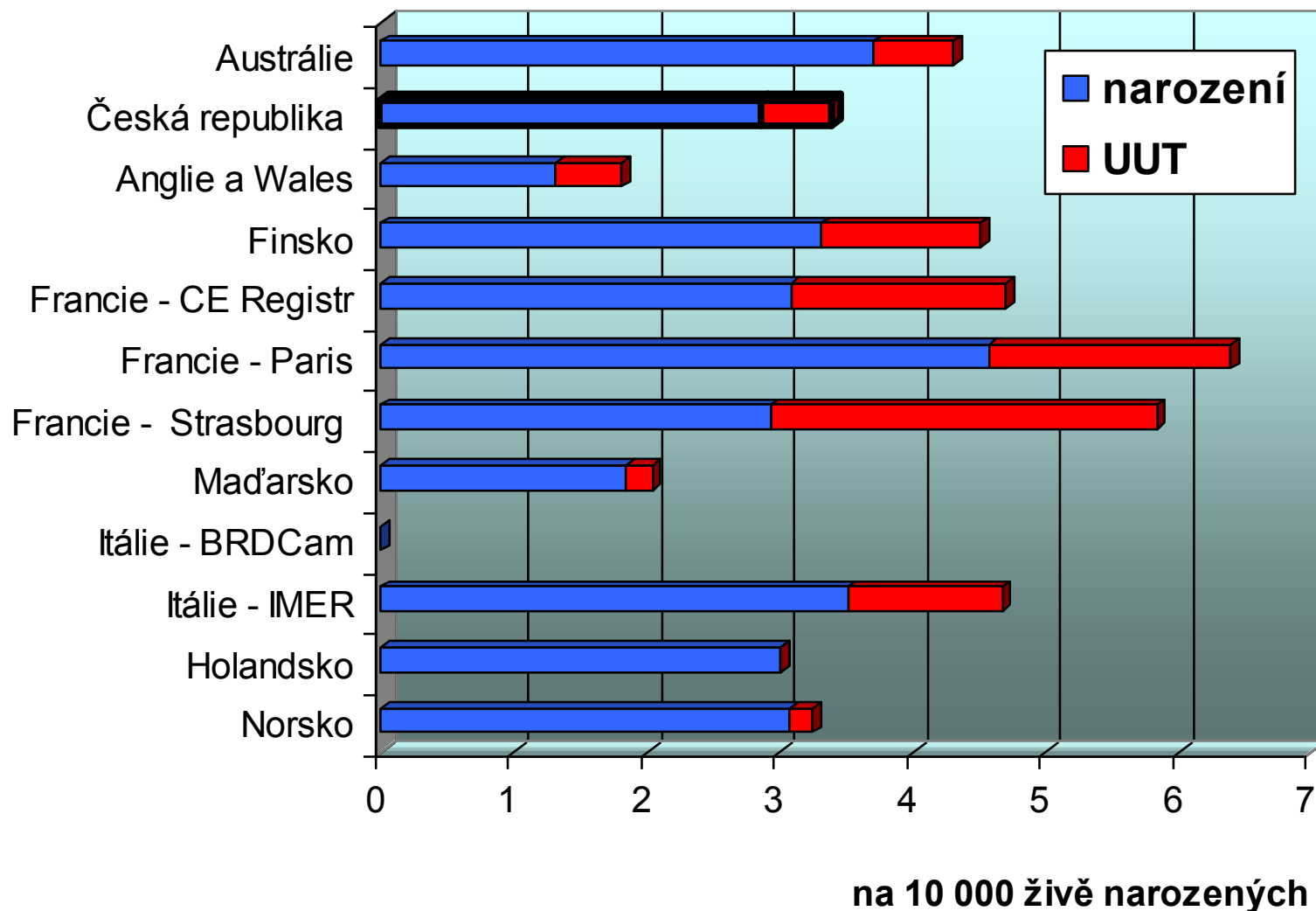
Cystické ledviny, ČR, 1994 - 2004

■ 0-6 dnů ■ 7-28 dnů ■ 29-365 dnů ■ přežívá



Cystické ledviny, ICBDMs, 1998

Registr



Downův syndrom

Downův syndrom (DS) i v současné době představuje jednu ze závažných vrozených vad. Je to nejčastější a nejznámější chromozomální aberace. Z tohoto důvodu patří Downův syndrom mezi první vrozené vady, které se lékařská věda snažila diagnostikovat postnatálně i prenatalně. V současnosti jsou v České republice (ČR) již téměř 2/3 případů diagnostikovány prenatalně a takto postižená těhotenství mohou být předčasně ukončena. Celková četnost v populaci se podle literárních údajů udává 1 : 750 až 1 : 1 000.

Downův syndrom

Genotyp

S dalším vývojem cytogenetických metod bylo zjištěno, že ne ve všech případech se u Downova syndromu jedná o volnou trisomii 21. chromozomu, i když je tato forma zdaleka nejčastější **(92,5 %)**.

Dle současných literárních údajů jde asi ve **4,8 %** o translokaci a v **2,7 %** o mozaiku. Dítě s translokací - nejčastěji t (14,21) - má sice 46 chromozomů, ale jeho karyotyp je také trisomický a fenotyp je identický s Downovým syndromem podmíněným volnou trisomií. U pacientů s mozaikou jde nejčastěji o souběžný výskyt buněčných linií se 46 a 47 chromozomy a ve fenotypu bývá méně výrazné postižení (včetně mentálního), což neplatí vždy.

Downův syndrom

Syndrom vývojových vad se slabomyslností a velmi charakteristickým klinickým vzhledem.

Hlavní příznaky:

”Ploché obličej” s mongoloidním postavením očních štěrbin, epikantus, hluboko uložený kořen nosu, malý nos a dysplastické ušní boltce, při krátké mozkové části lebky se strmě se svažujícím záhlavím, makroglosie (často lingua scrotalis), dysodoncie.

Krátká šíje s cutis laxa. Relativně malý vzrůst, krátké ruce a prsty, často s radiálně zahnutým malíčkem a čtyřprstová (opičí) rýha na dlani, ”sandálová” mezera mezi prvními prsty nohou.

Svalová hypotonie a všeobecně větší pohyblivost kloubů při ochablosti vazů, atlantoaxiální instabilita (v 5-20 %).

Slabomyslnost ve smyslu imbecility nebo debility. 20 % všech pacientů se pohybuje v dolní polovině normy. U 5-80 % všech pacientů s Downovým syndromem se vyvíjí od 6. měsíce života mikrocefalie, častěji u dívek.

Downův syndrom

Doplňující nálezy:

Vitium cordis u téměř poloviny případů (40 %), většinou defekty septa síní i komor, **A-V kanál**.

Nepatrná **exoftalmie**. Strabismus, nystagmus, malé bílé (Brushfieldovy) "porcelánové skvrny" v jasné iris malých kojenců, případně katarakta. Ve 25 % myopie větší než 5 dioptrií.

Asi u 2,5 % případů **duodenální atrezie nebo stenóza**.

Často descensus testis incompletus.

Nadprůměrná frekvence poruchy funkce štítné žlázy.

V 78 % bývají poruchy sluchu.

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

V prenatální diagnostice Downova syndromu má nezastupitelné místo *cytogenetické vyšetření* jako prakticky jediná možnost přímé detekce trisomie 21. chromozomu.

Z neinvazivních metod se v první řadě využívá biochemický screening - vyšetření *α -fetoproteinu* (u Downova syndromu snížené hodnoty), *choriového gonadotropinu*, *nekonjugovaného estriolu* a *proteinu SP1* ze séra matky.

Nověji je snaha tento screening posunout do I. trimestru a využít detekce dalších markerů (*PAPP-A – mateřský sérový plazmatický protein, volná beta podjednotka hCG* atd.).

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

Další neinvazivní metodou, která napomáhá k odhalení Downova syndromu, je *ultrazvukové vyšetření plodu*. Na riziko Downova syndromu nás může upozornit *nuchální edém, srdeční vada, dilatace dutého systému ledvin, kratší femur, kratší humerus, atrezie duodena*, hypoplazie střední falangy 5. prstu ruky, sandálové postavení palce na noze a cysty plexus choriodeus.

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

Z **invazivních metod** je k získání buněk plodu nejčastější odběr plodové vody pomocí ***amniocentézy*** kolem 16. týdne gravidity. V současné době se již na některých pracovištích provádí i tzv. ***raná amniocentéza*** ve 12. - 14. týdnů těhotenství. Další možností je ***odběr choriových klků*** při biopsii choria (CVS), který se může provádět od 11. týdne gravidity. V pozdějších týdnech gravidity lze k zjištění karyotypu plodu využít i krve plodu získané při ***punkci pupečníku (kordocentéza)*** nebo tkáně získané při ***placentocentéze (tzv. pozdní CVS)***.

Nově se využívá i přímá detekce trisomie 21. chromozomu pomocí techniky FISH (fluorescenční in situ hybridizace), dále se zkouší metoda FISH na fetálních buňkách vyskytujících se v krevním oběhu těhotné.

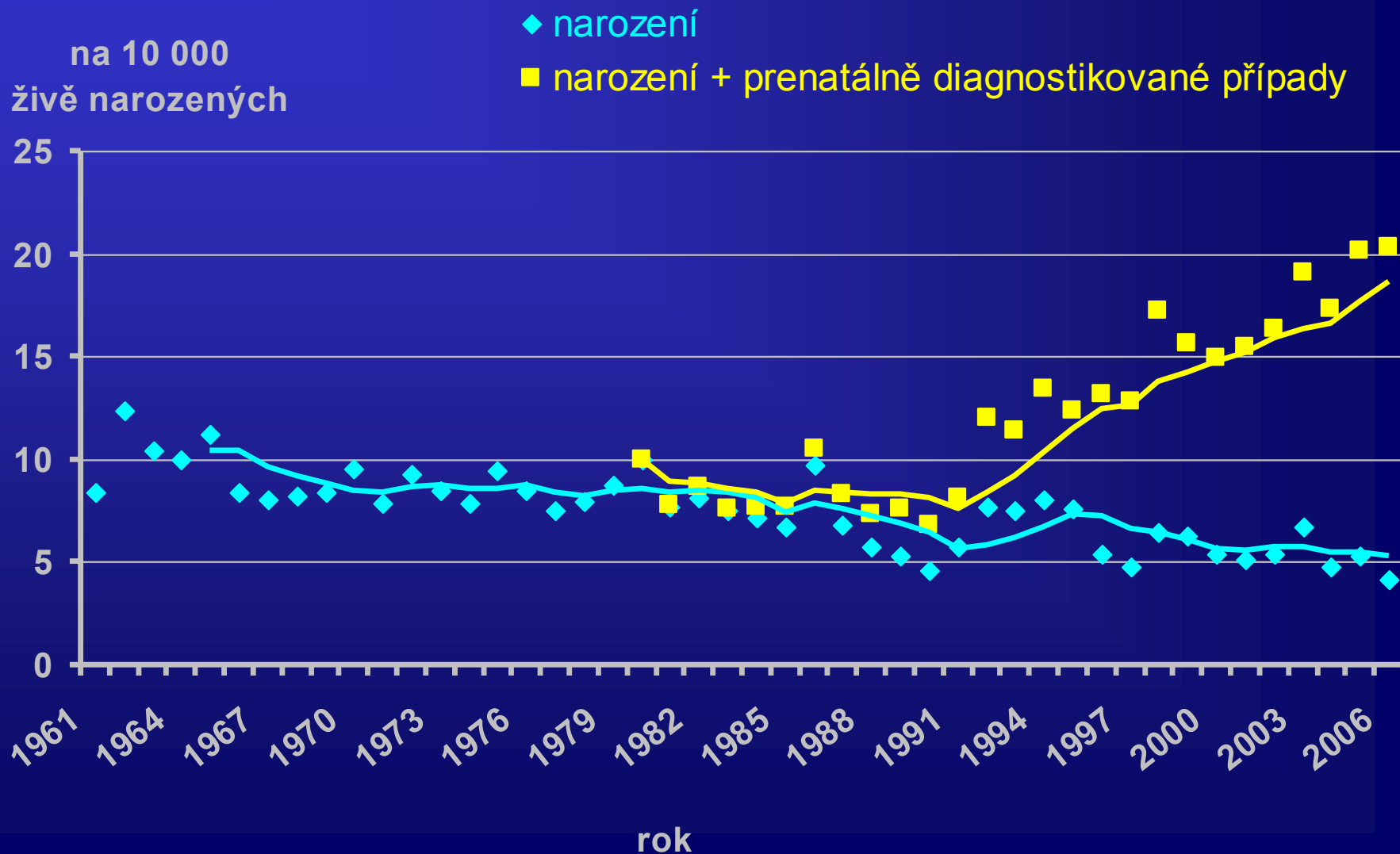
Downův syndrom v ČR, 2000 – 2006

PD

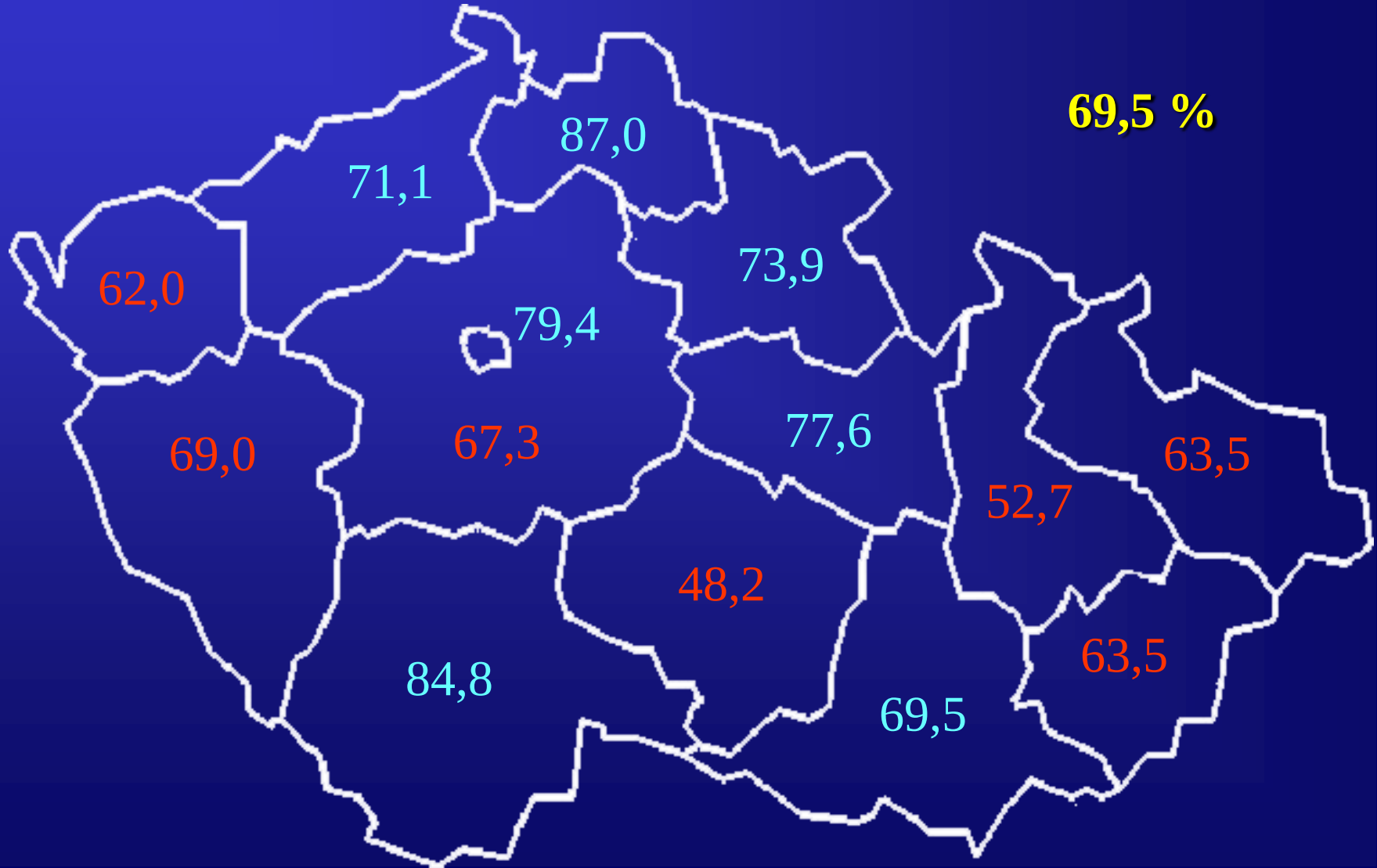
N

Kraj	2006	2000-2005	2006	2000-2005
Praha	28	115	2	35
Středočeský	25	78	8	42
Jihočeský	11	39	1	8
Plzeňský	8	32	3	15
Karlovarský	3	23	0	16
Ústecký	14	50	6	20
Liberecký	4	36	0	6
Královéhradecký	10	41	7	11
Pardubický	9	29	0	11
Vysočina	4	22	2	26
Jihomoravský	14	59	2	30
Olomoucký	8	32	4	19
Zlínský	6	33	8	27
Moravskoslezský	20	78	1	56

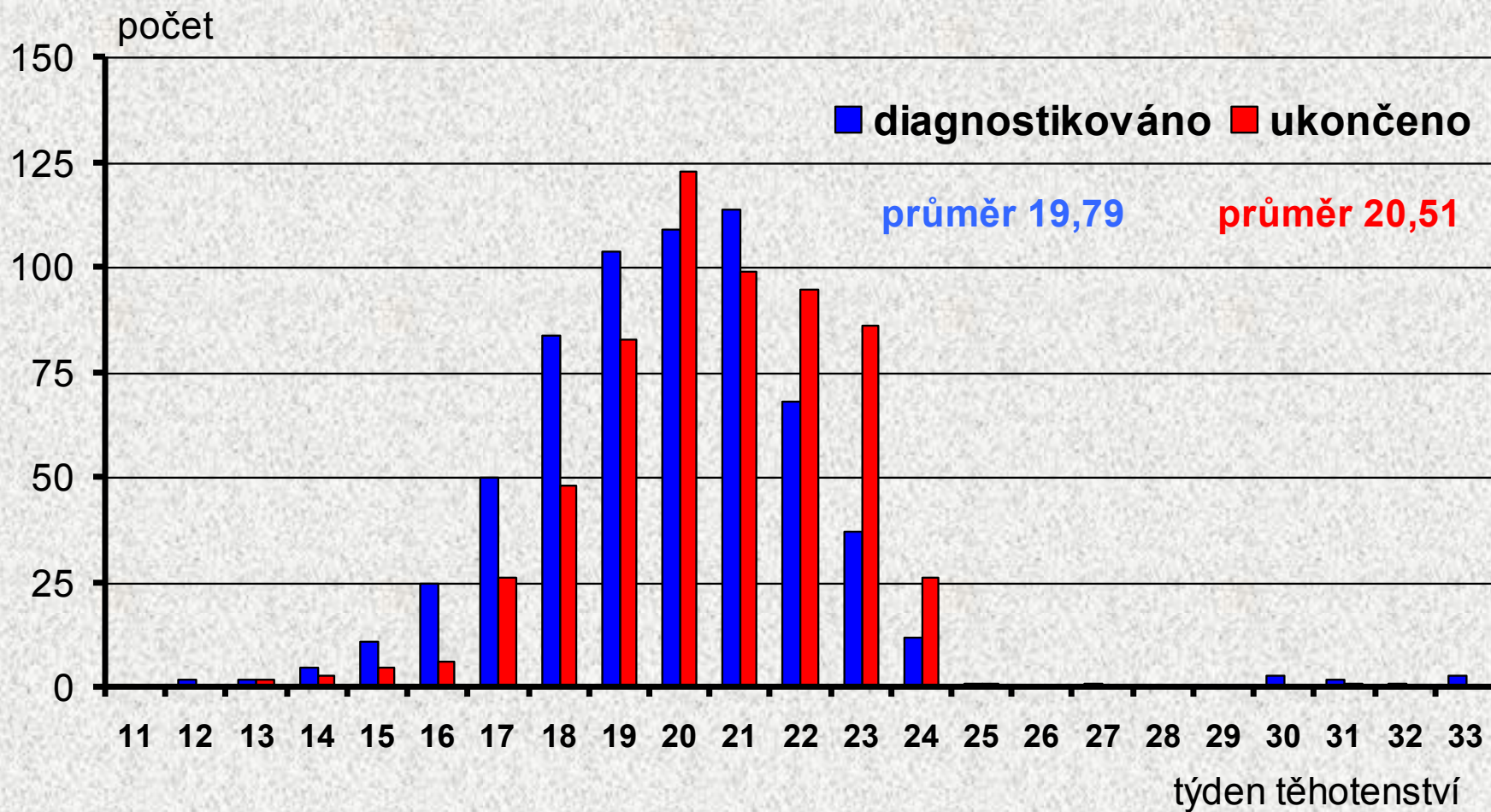
Incidence Downova syndromu, ČR 1961 - 2006



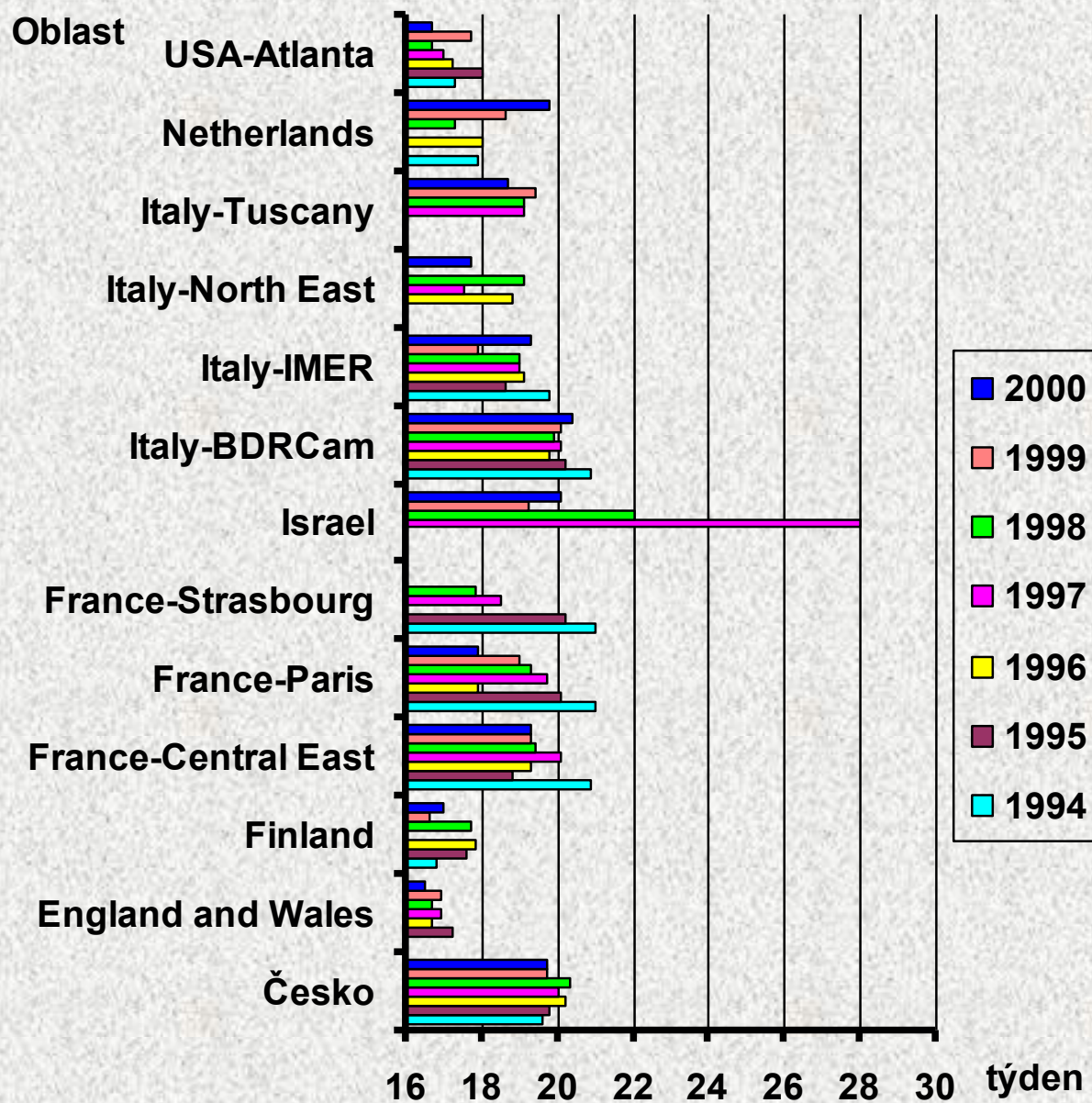
Prenatální diagnostika Downova syndromu v ČR: 2000 - 2006



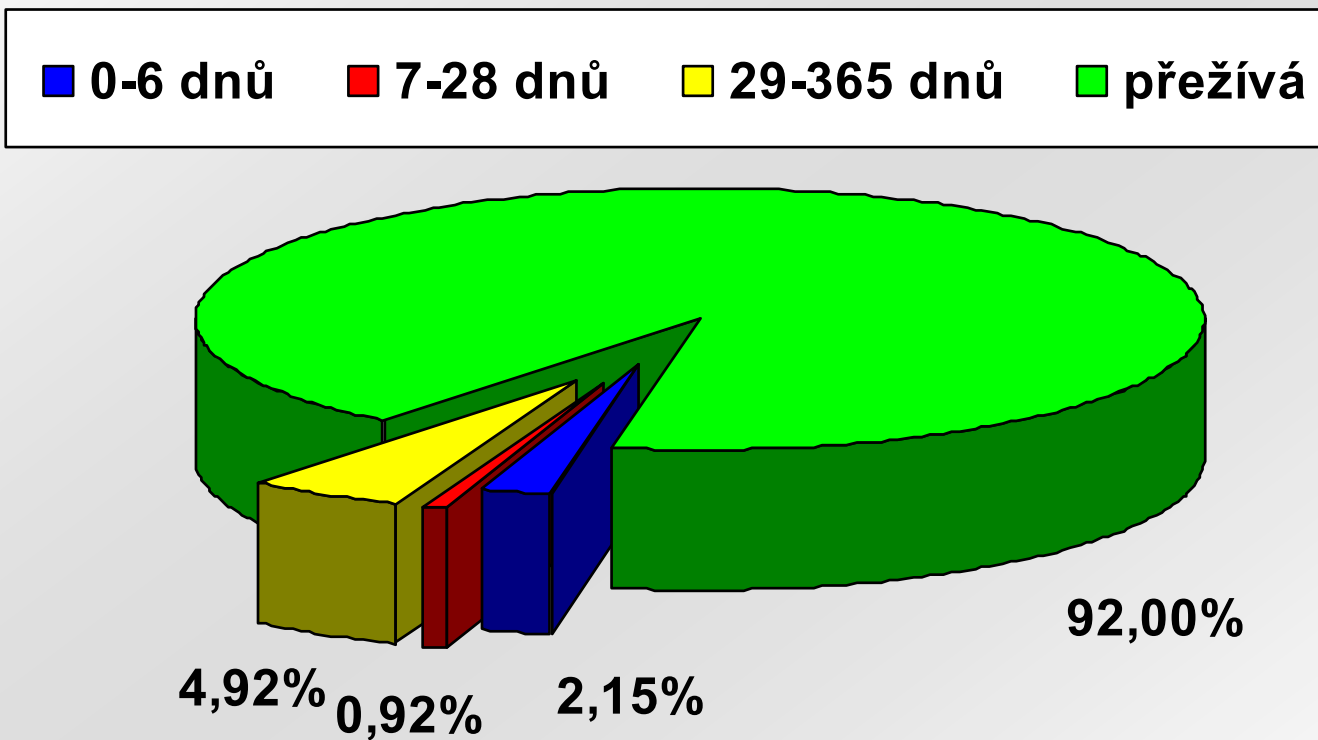
Týden těhotenství - Downův syndrom, ČR 1996 - 2006



Týden těhotenství prenatální diagnostiky Downova syndromu, ICBDMS 1994 - 2000



Downův syndrom, ČR, 1994 - 2004



<http://www.vrozene-vady.cz>

