

Prenatální screening a diagnostika vrozených vývojových vad z pohledu gynekologa

MUDr. Antonín Šípek, CSc.
Oddělení lékařské genetiky
Thomayerova nemocnice
Vídeňská 800
140 59, Praha 4

Mail: registrvvv@seznam.cz
<http://www.vrozene-vady.cz>



Primární prevence zabraňuje 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.

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.

Sekundární prevence

VVV

Sekundární prevence:

Využívá metod prenatálního screeningu a metod prenatální diagnostiky vrozených vývojových vad.

Prenatální screening

VVV

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 specifitu.

Screeningové testy

- 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.

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;**

Screeningové programy

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;**

Screeningové programy

e) Integrovaný screening

Provádí se jako společné – integrované zhodnocení výsledků kombinovaného (I. trimestrálního) screeningu a biochemického screeningu II. trimestru. Dosahuje vysoké senzitivity, ovšem je zapotřebí aby byly biochemické vzorky vyhodnocovány ve stejné laboratoři.

Používá se pro výběr těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomálních odchylek;

Screeningové programy

f) neinvazivní prenatalní testování/screening (NIPT/NIPS) chromozomů č.21 - Downova syndromu, č.18 - Edwardsova syndromu a č. 13 - Patauova syndromu.

V závislosti na fetální frakci (5 - 25% celkové volné DNA – která se zvyšuje během těhotenství) **je statisticky hodnocena relativní četnost standardizovaných volných fragmentů DNA v mateřské plasmě příslušejících ke sledovaným chromozomům.**

Metodika:

Trisomie je vysoce pravděpodobná, pokud se relativní zvýšení četnosti fragmentů určitého chromozomu blíží polovině hodnoty fetální frakce.

K vyšetřování se používají standardní techniky celogenomové „masivní paralelní sekvenace“ (MPS) volné DNA mateřské plasmy na přístrojích třídy HiSeq (Illumina) spojené s bioinformatickou analýzou výsledků.

Efektivita:

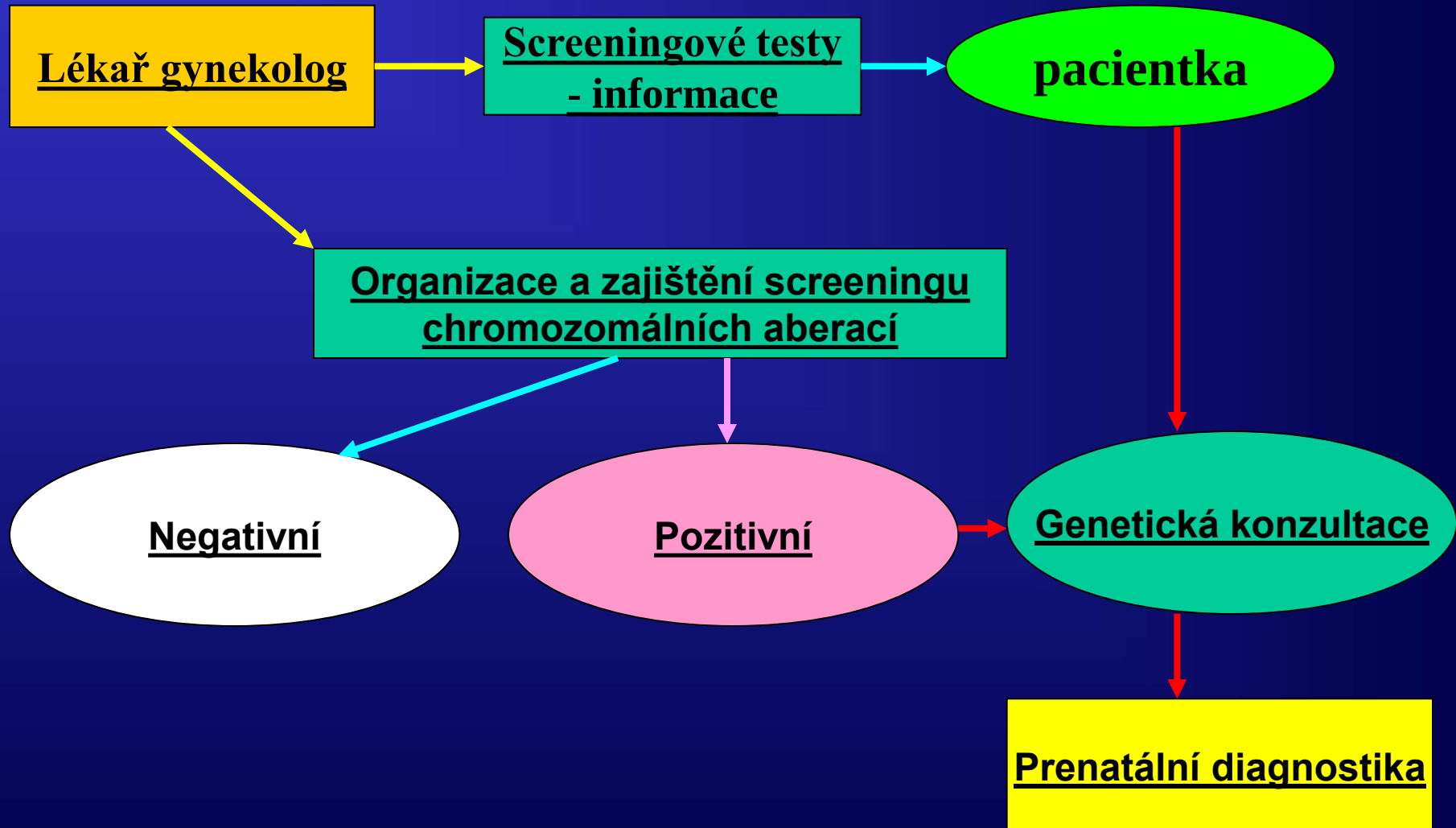
- Tato opakovaně validovaná metoda vyšetření volné DNA plodu v krvi matky diagnostikuje trizomie chromozomů č. 21, 18, 13, X a Y plodu se senzitivitou nad 95-99 %.
- Celogenomová MPS volné DNA má však potenciál pro neinvazivní prenatální diagnostiku i dalších genetických vad.

- Indikace:
- NIPT(NIPS může být indikován po 10. týdnu těhotenství po genetické konzultaci:
- Zvýšeném riziku trisomie chromozomu č.21 ,13 a 18
- Atypickém výsledku screeningu s hraničním rizikem.
- Věku nad 35 let.
- Psychologická indikace - obava o osud gravidity.
- Suspektním závěru genealogické studie.

Limitace testu:

- Časté trisomie jsou příčinou přibližně 70 % závažných chromozomových aberací.
- NIPT/NIPS není univerzální prenatální test.
V mnoha případech je indikováno invazivní prenatální vyšetření a přímé vyšetření vzorku buněk plodu cytogenetickými metodami nebo metodami molekulární genetiky.

Prevence vrozených vad – prenatalní diagnostika



Prenatální diagnostika VVV

Prenatální diagnostika

představuje soubor vyšetřovacích metod a postupů určených pro vyšetření a diagnostiku nenarozeného dítěte v děloze matky.

Tato vyšetření mají za účel stanovit případnou přítomnost VVV vad plodu v průběhu gravidity. Indikuje se většinou na podkladu zvýšeného rizika přítomnosti VVV plodu buďto ze screeningového programu vyhledávání VVV, nebo je zvýšené riziko stanoveno na základě přítomnosti jiných faktorů.

Prenatální diagnostika

Samotný pojem prenatální diagnostiky je značně široký;

dle WHO jej lze definovat jako „**všechny prenatální aktivity, které mají za cíl diagnostiku vrozených vad, za které jsou považovány veškeré anomálie na morfologické, strukturální, funkční nebo molekulární úrovni přítomné za porodu (i když se mohou manifestovat později).**“

Prenatální diagnostika

vyžaduje mezioborový přístup, ve kterém se uplatňuje zejména klinická genetika, gynekologie a porodnictví, klinická biochemie a zobrazovací metody.

Jedním z hlavních úkolů prenatální diagnostiky je **prevence narození dítěte s těžkými poruchami tělesného a duševního vývoje**. Respektive jejím cílem je podání informací matce dítěte (popř. rodičům) o stavu a diagnóze plodu, její prognóze a dalším možném postupu.

Ultrazvuková diagnostika vrozených vad

Mezi metodami prenatalní diagnostiky je ultrazvukové vyšetření nedocenitelné, neboť téměř jako jediné umožňuje plod zobrazit. Navíc jde o vyšetření všeobecně dostupné a pro plod i matku bezpečné.

V průběhu těhotenství se standardně provádí několik ultrazvukových vyšetření. Obecně mluvíme o vyšetření prvního, druhého a třetího trimestru.

Ultrazvuková diagnostika vrozených vad

Vývoj a také velikost plodu se v jednotlivých trimestrech liší, stejně tak se liší i taktika vyšetření a spektrum abnormalit, které je ultrazvukem možné diagnostikovat.

Podrobné ultrazvukové vyšetření plodu – 20.-22. týden těhotenství

Hlavní skupiny vrozených vad, které je možné ultrazvukem zjistit, jsou tyto:

- ⇒ rozštěpové vady obličeje (rozštěpu rtu apod.)
- ⇒ defekty neurální trubice (NTD – Neural Tube Defects),
- ⇒ vrozené vady srdeční,
- ⇒ rozštěpové vady stěny břišní (gastroschíza, omfalokéla)
- ⇒ defekty končetin,
- ⇒ vrozené vývojové vady urogenetické soustavy,
- ⇒ další strukturní vrozené vady, například brániční kýla
atd.

Prenatální diagnostika

S invazivní prenatální diagnostikou jsou spjata další specifická opatření pro následnou péči o matku a dítě:

- **porod ve specializovaném zařízení** s návazností na novorozeneckou jednotku akutní anesteziologicko-resuscitační nebo intenzivní péče, chirurgickou, chirurgickou popř. jinou léčbu)
- **zahájení prenatální terapie plodu.**

1) Indikace pro invazivní prenatální diagnostiku

- Základním všeobecně přijímaným pravidlem 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 nebo ultrazvukový screening – je doporučeno vyšetření genetikem a případně provedení dalších vyšetření – invazivní prenatální diagnostika;

1) Indikace pro invazivní prenatální diagnostiku

- b) přítomnost strukturální chromozomální vady u jednoho z rodičů.
- c) 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 v normě, v některých případech může být riziko zvýšené i v dalším těhotenství. *Příčina tohoto zvýšení nebyla jednoznačně určena;*

1) Indikace pro invazivní prenatalní diagnostiku

- d) rodinná anamnéza AR x AD dědičného onemocnění, které lze diagnostikovat prenatalně, vyloučit či potvrdit biochemickým nebo molekulárně genetickým vyšetřením.
- e) rodinná anamnéza X vázaného onemocnění (onemocnění vázaného na pohlaví, onemocnění vázané na X chromozom).

2. Vyšetření vzorku z invazivní prenatální diagnostiky

- Metody invazivní prenatální diagnostiky slouží k získání vzorku fetální tkáně (buněk) pro provedení určitých vyšetření:
- A: Hlavním vyšetřením je takzvané **stanovení karyotypu plodu** (=počet a základní struktura chromozomů; genetická výbava plodu).
- B: Dalším vyšetřením, které můžeme provést ze vzorku je **vyšetření aneuploidií chromozomů 13, 18, 21, X a Y metodou QF-PCR (tzv. Amnio-PCR)**

2. Vyšetření vzorku z invazivní prenatální diagnostiky

- Ad B: Metoda QF-PCR (kvantitativní fluorescenční PCR) umožňuje rychlou prenatální detekci **nejčastějších aneuploidií (chromozomů 13, 18, 21, X a Y)** pomocí vysoce polymorfních STR markerů specifických pro každý chromozom.
- Vzorek DNA získaný z plodové vody nebo CVS je amplifikován pomocí PCR s fluorescenčně značenými primery, takže produkty lze separovat a kvantifikovat na automatickém genetickém analyzátoru.

2. Vyšetření vzorku z invazivní prenatální diagnostiky

- C: ze vzorku můžeme provést vyšetření metodou **Array CGH (komparativní genomová hybridizace)** – čipová technologie.
- Jde o možnost získání mnohem detailnější informace o genetické výbavě jedince (proti vyšetření karyotypu lze vyšetřit i velkou řadu mikródelečních a mikróduplikačních syndromů a genových onemocnění).

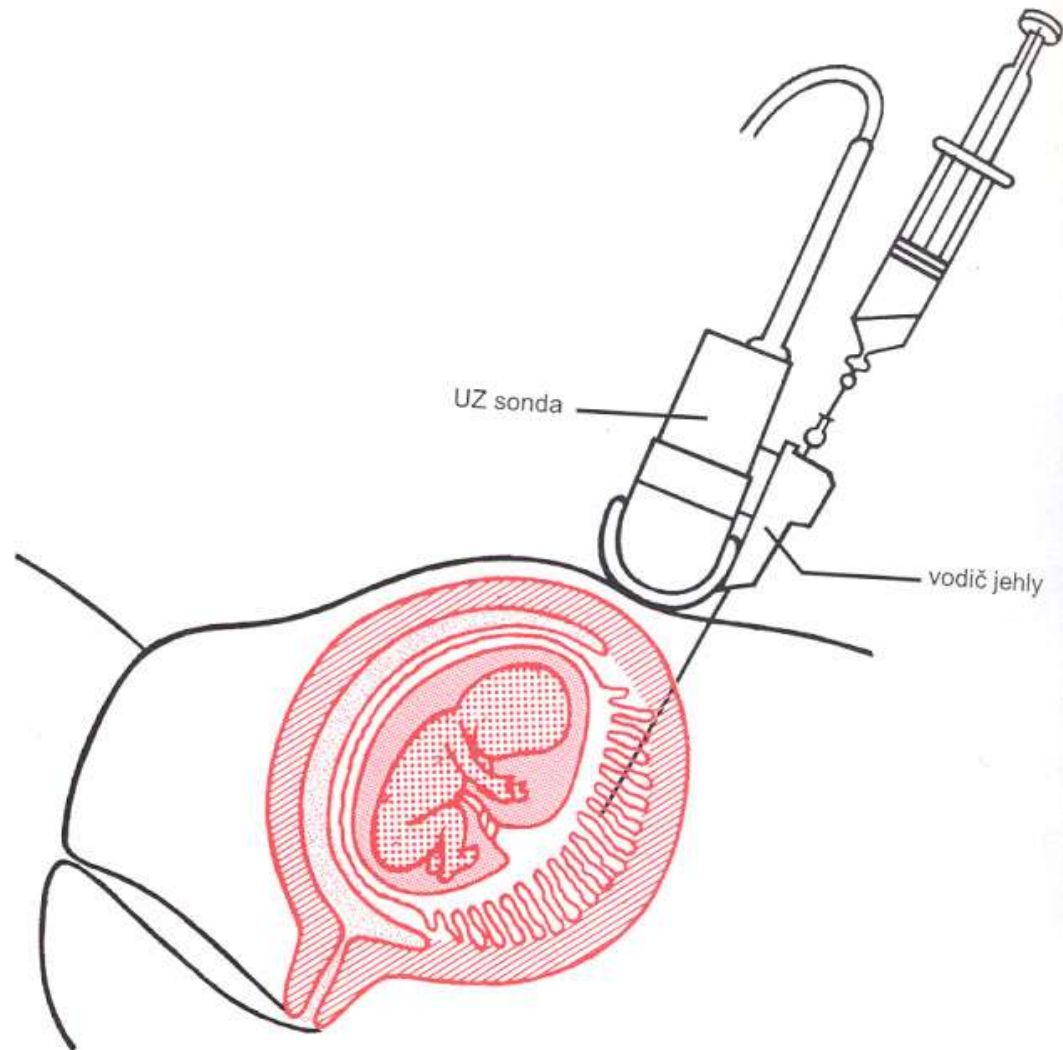
3. Metody invazivní prenatální diagnostiky

- 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.**

- 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 13.týdnem těhotenství.
- Získaný vzorek tkáně se využívá ke stanovení karyotypu plodu – k vyloučení vrozených chromozomálních aberací. Vzorek lze však využít i pro jiná genetická vyšetření.

- Odběr choriových klků
- **Riziko SA je stejné jako u amniocentézy (AMC** 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 zhruba 2 – 5 %. **Provádí se za ultrazvukové kontroly.**
- **Úspěšnost chromozomálního vyšetření je stejná jako při amniocentéze (to jest >99 %).**
- **Zhruba 2% vyšetřených vzorků ze CVS přinášejí ne zcela jednoznačné výsledky, které pak následně vyžadují potvrzení případné abnormality vyšetřením materiálu získaného z odběru plodové vody (AMC; amniocentéza).**

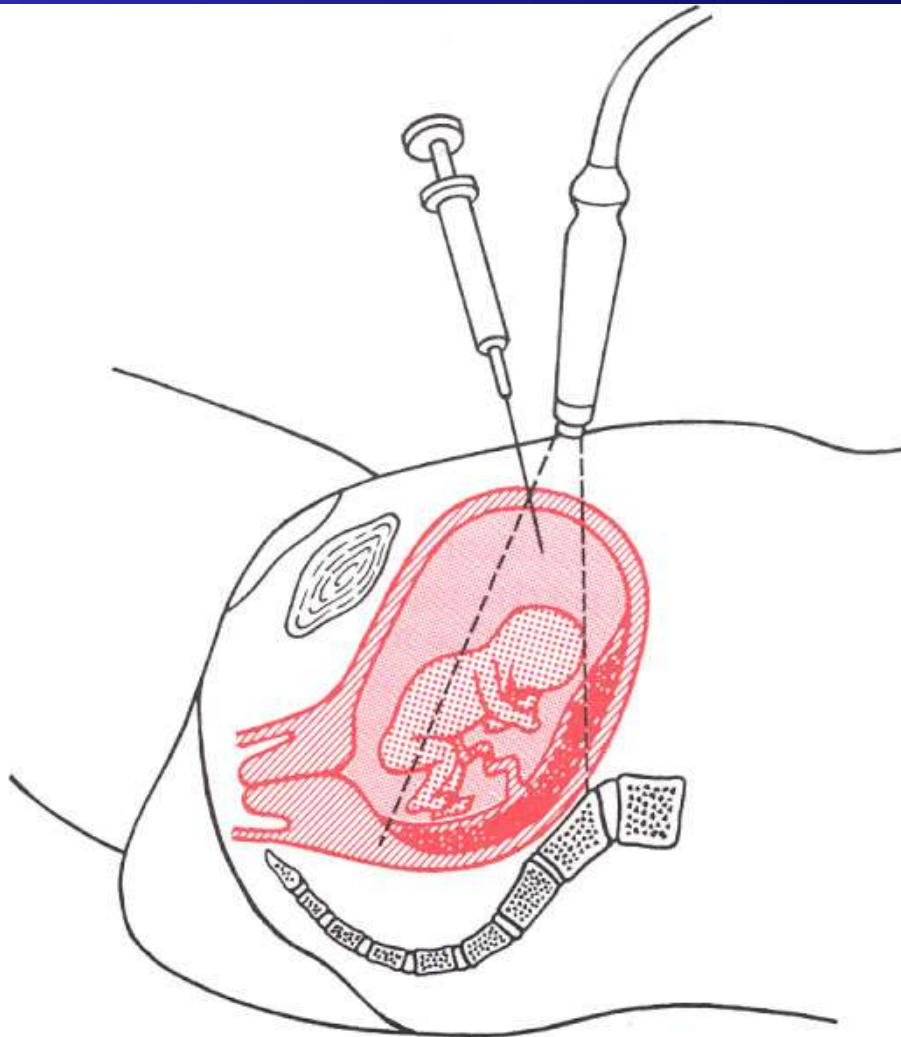
Odběr choriových klků



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.**
- **Riziko potracení plodu** následkem tohoto invazivního výkonu je přibližně o 0,5 až 1,0 % zvýšeno nad základní úroveň běžného rizika.

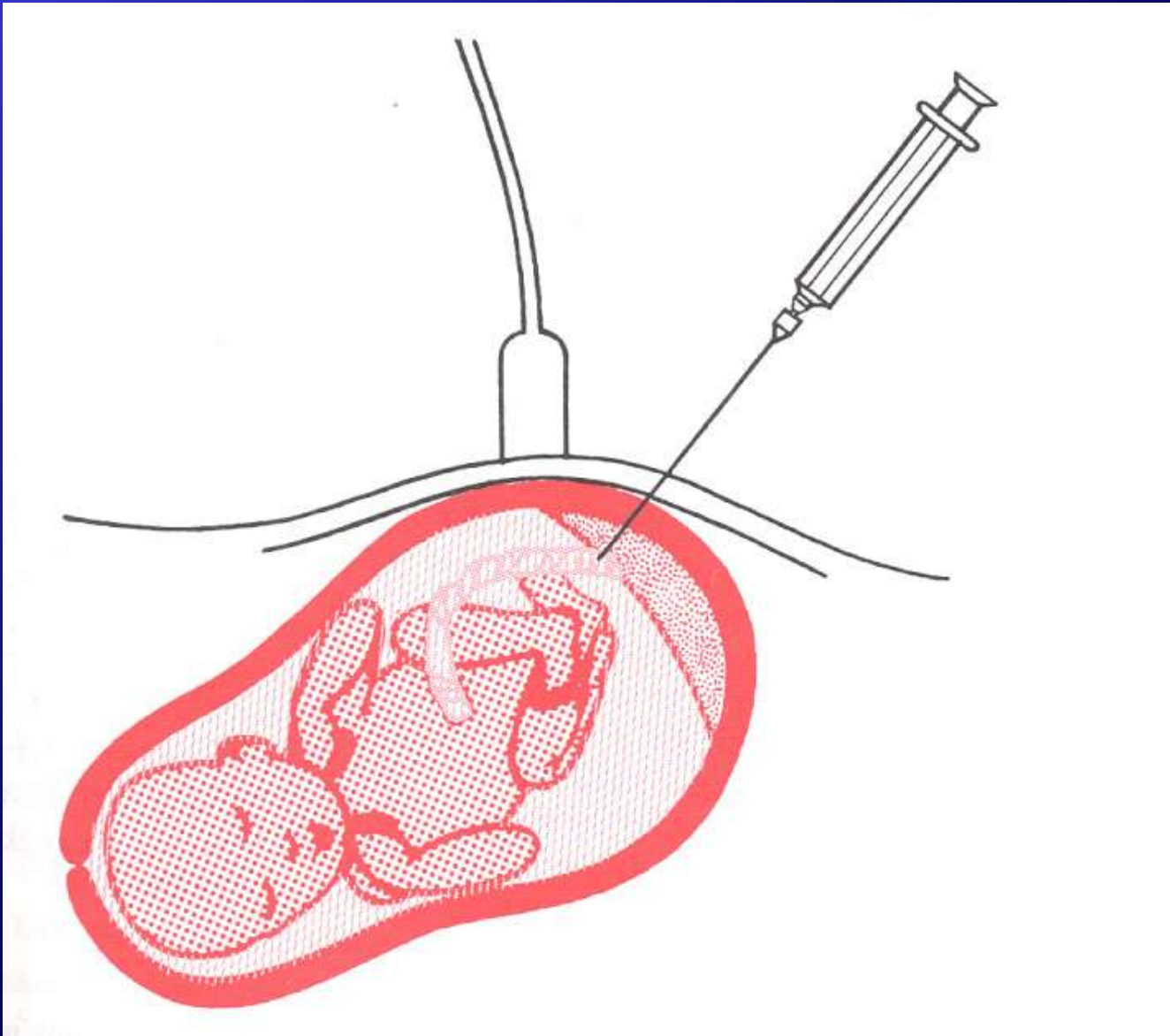
Amniocentéza



Kordocentéza

- **Kordocentéza neboli punkce pupečníku (=odběr fetální krve při napíchnutí pupečnickové cévy - CC) je další metodou invazivní prenatální diagnostiky.**
- **Na rozdíl od CVS a AMC vyžaduje kultivace fetálních buněk jen několik dnů.**
- **Obvykle je CC užívána jako následné vyšetření karyotypu, pokud například kultivace buněk z AMC selhala.**
- **Kordocentéza je většinou prováděna po 20. týdnu gravidity a Incidence SA způsobených tímto zákrokem je asi 2 – 3 %.**

Kordocentéza



Fetoskopie

- Fetoskopie je endoskopická metoda **užívaná k prenatální diagnostice** či (nověji) **k prenatální terapii plodu**. Zákrok slouží k přímému zobrazení plodu v děloze pomocí tenkého a flexibilního endoskopického nástroje – fetoskopu.
- Fetoskop se zavádí do děložní dutiny drobnou břišní incizí. **Celý zákrok probíhá pod ultrazvukovou kontrolou, aby nedošlo k poškození zdraví plodu či matky.**

Fetoskopie

- **Provádí se obvykle v 18.–20. týdnu těhotenství.**
Od fetoskopie, jakožto od čistě diagnostické metody, lze již od počátku 21. století pozorovat výrazný celosvětový odklon.
- **Riziko potratu po provedeném výkonu fetoskopie je relativně vysoké a pohybuje se v rozmezí 3–10 %.**

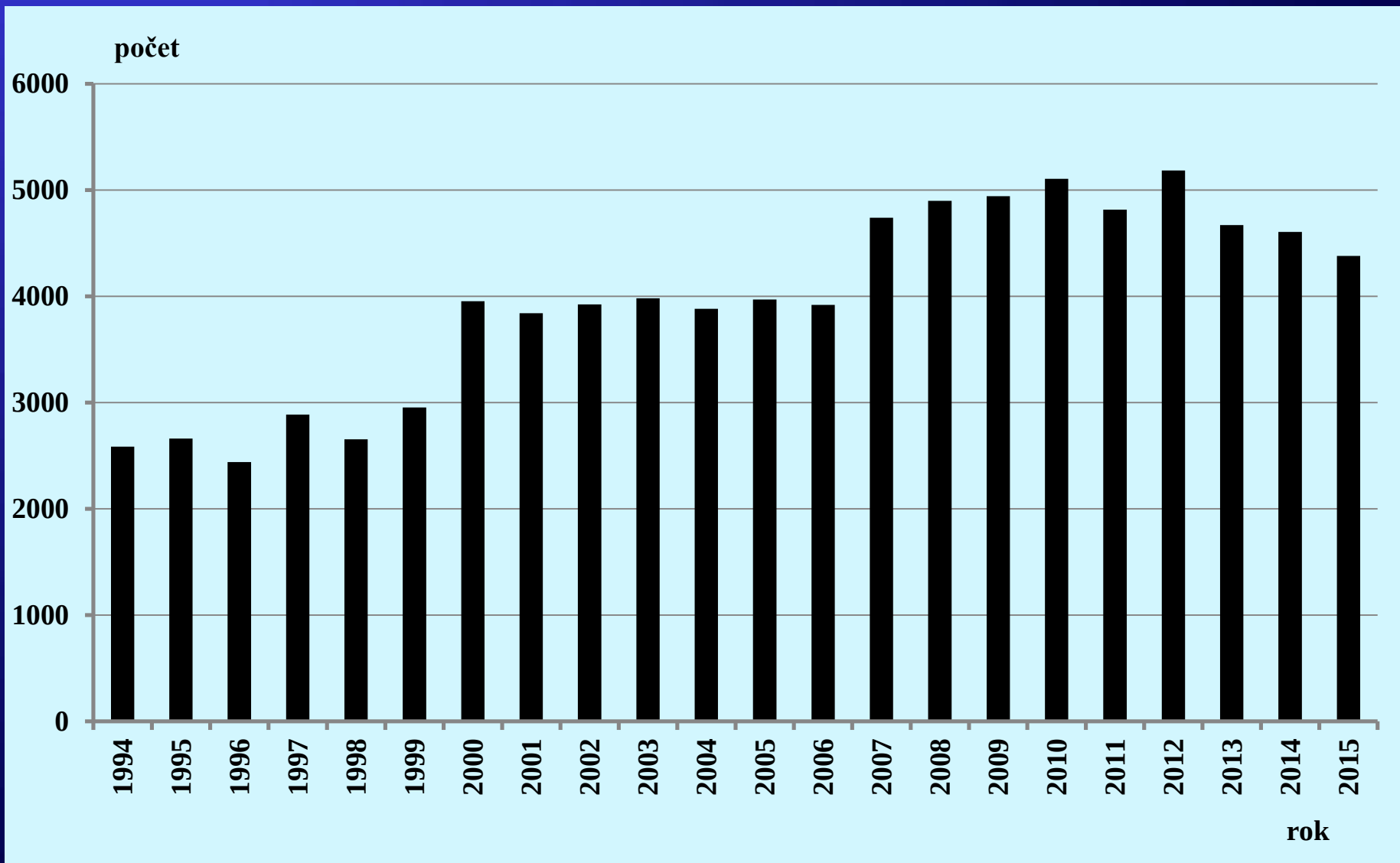
Registrace vrozených vad v České republice

2016 - Nová struktura dat v NRVV – Projekt E-reg

Vrozené vady (VV) a Geneticky podmíněná onemocnění (GPO) u plodu, dítěte nebo dospělého

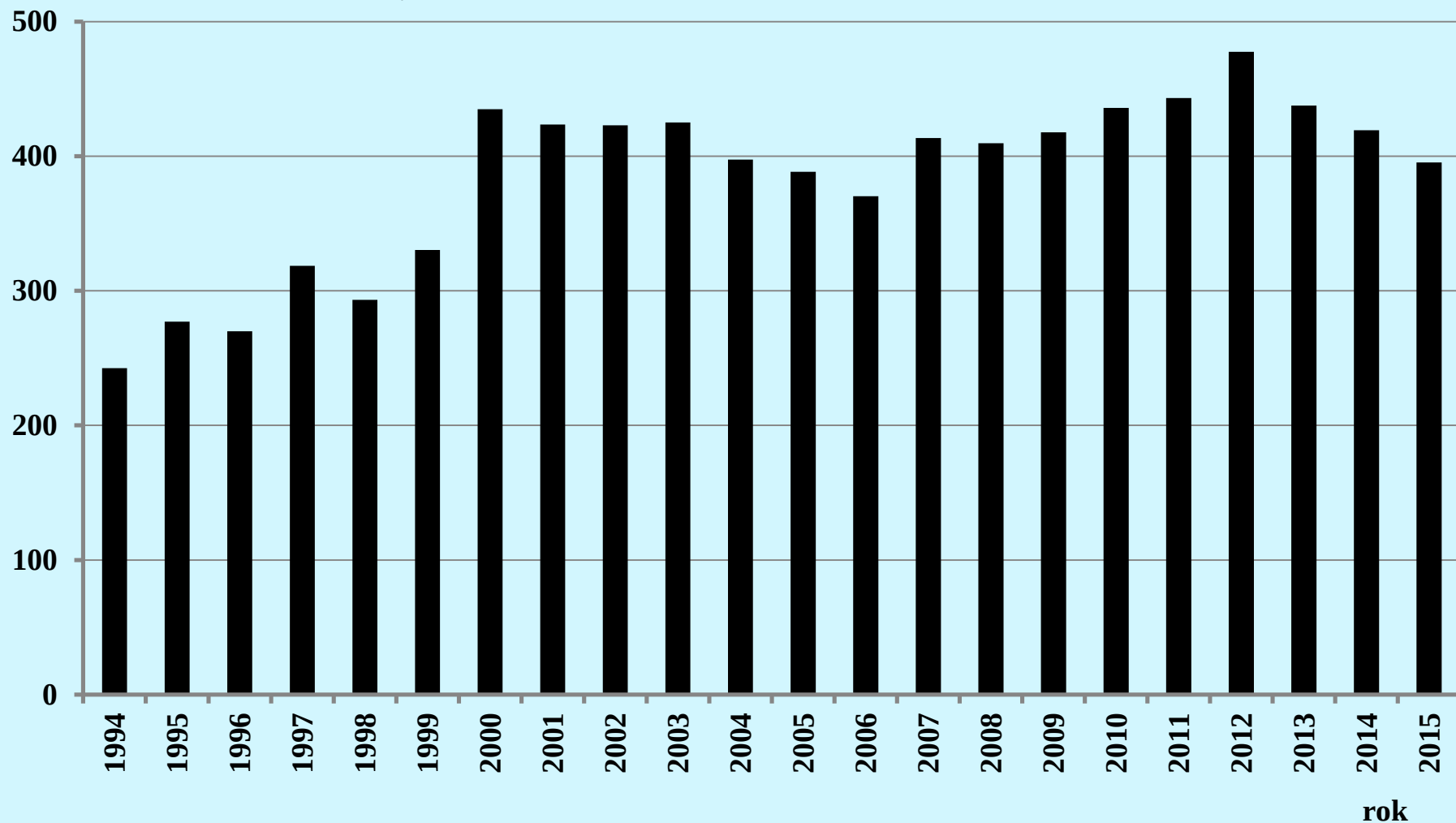
- Klasifikace hlášené diagnózy dle MKN-10.
- Klasifikace hlášené diagnózy dle Orpha number Orphanetu
- Klasifikace hlášené diagnózy Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.omim.org/>)
- Klasifikace hlášené diagnózy dle Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) (<http://www.ssiem.org>)

Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 – 2015

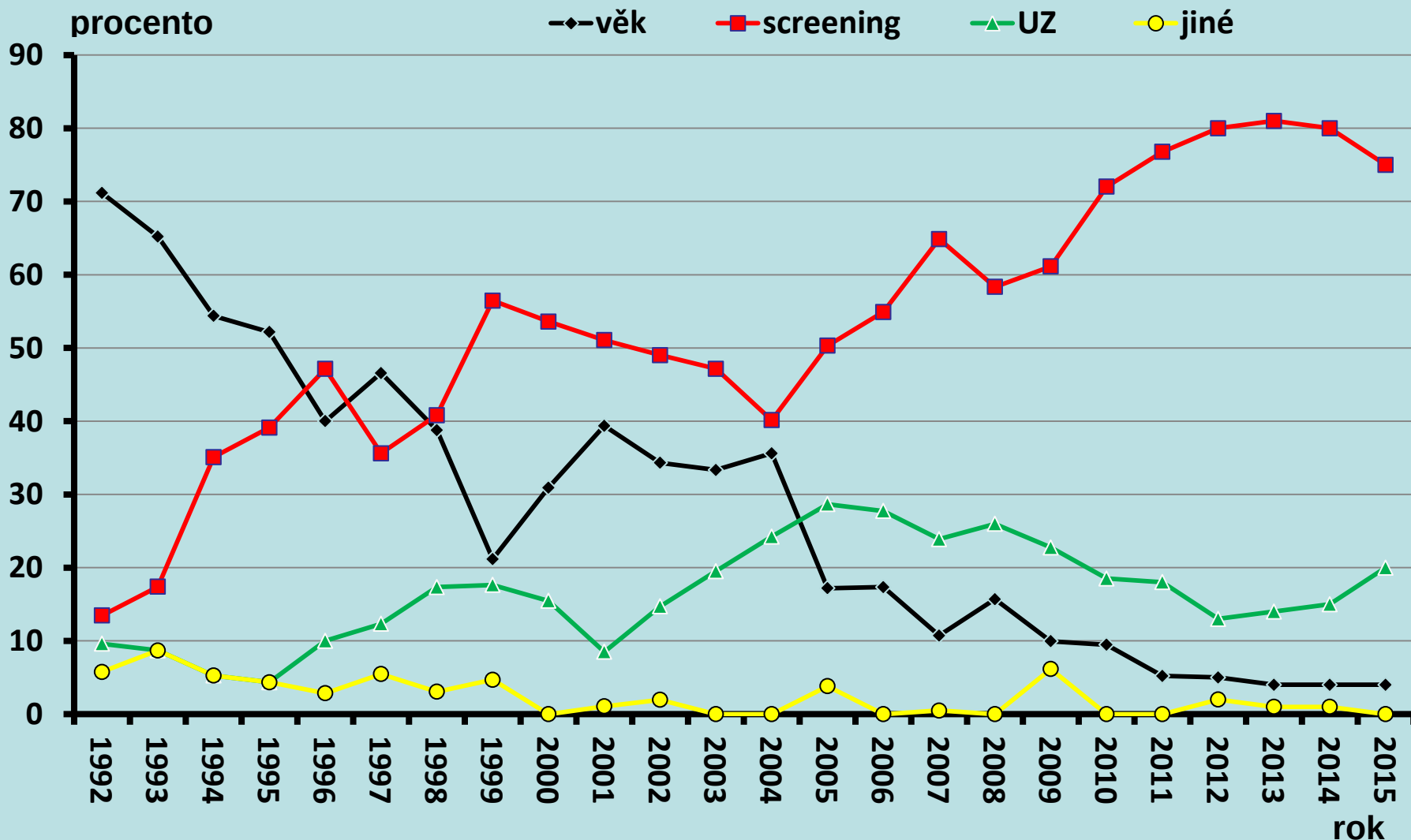


Vrozené vady u narozených v ČR, 1994 - 2015

na 10 000 živě narozených



Indikace k invazivní prenatální diagnostice u plodů s diagnostikovaným DS, ČR 1992 - 2015



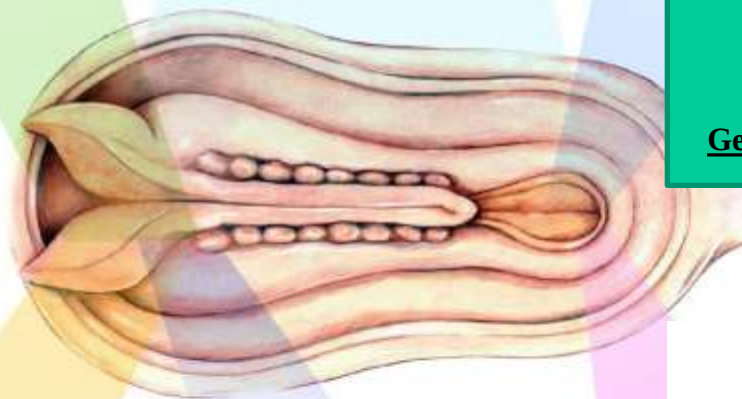
Anencephaly



Craniorachischis



Open spina bifida



WHO/CDC/ICBDSR.
Birth defects surveillance:
atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.



Iniencephaly



Encephalocele



Closed spina bifida

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.

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, mohou pro tuto vadu svědčit i deformity dolních končetin, způsobené defektem inervace příslušných svalových skupin.

Rozštěpové vady břišní stěny

do skupiny rozštěpových vad břišní stěny řadíme **omfalokélu a gastroschízu**.

V etiologii těchto poruch se zřejmě také uplatňují ischemické změny.

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, 40 % je provázeno VVV urogenitálního traktu.

Rozštěpové vady břišní stěny

Prenatální diagnostika

Z neinvazivních metod se stále využívá biochemický screening - **vyšetření α -fetoproteinu** ze séra matky. **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.

Rozštěpové vady břišní stěny

Omfalokéla



WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.

Rozštěpové vady břišní stěny

Omfalokéla



Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza



WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.

Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza



WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies.
Geneva: World Health Organization; 2014.

Incidence vybraných vrozených vývojových vad a výsledky prenatální diagnostiky

..... možná někdy příště



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

Děkuji za pozornost

