

Vrozené vady a jejich prenatální diagnostika

MUDr. Antonín Šípek, CSc.

Oddělení lékařské genetiky

Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

Vídeňská 800

140 59, Praha 4

Mail: registrvvv@vrozene-vady.cz

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



Vrozená vada

je následek nebo projev abnormálních vývojových pochodů, které mohou být vyvolány genetickými, negenetickými nebo obojími faktory.

Ty faktory zasahují primárně buňku a následně vedou k poškození vývoje tkání či orgánů.

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

Mnoho vrozených vad vzniká společným působením genetických a zevních faktorů (teratogeny) na podkladě multifaktoriální dědičnosti.

Vrozené vady mohou být izolované nebo mnohočetné; klinicky nevýznamné či závažné.

Vrozené vady v současnosti v České republice nalézáme zhruba u 3 – 4% narozených dětí.

V současnosti je až 10 % vrozených vad u dětí způsobeno zevními podmínkami, které jsou ovlivnitelné a jejich negativnímu vlivu lze tedy předcházet.

Převážnou část z nich tvoří:

- 1) nesprávný životní styl rodičů (konzumace alkoholu, kouření a jiné škodliviny);**
- 2) různá infekční onemocnění těhotné ženy;**
- 3) nedostatek vitamínů (především kyseliny listové) nebo jejich nežádoucí užívání;**
- 4) chronická onemocnění těhotné ženy a jejich léčba (léky);**

Přibližně 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně – (jsou získané od jednoho nebo obou rodičů. Existují však různé typy dědičnosti vrozených vad a onemocnění, to však neznamená, že se vždy narodí postižené dítě. O možných rizicích je vhodné se poradit s lékařem (genetikem).

U přibližně 60 % vrozených vad zůstávají stále neznámé příčiny a ta jsou neovlivnitelné, ale primární prevencí lze i některým těmto případům čelit.

I. Úloha genetiky v medicíně:

Genetika jako specializovaný obor:

Klinická genetika dosáhla postavení jako medicínská specializace zabývající se diagnostikou, léčením a komplexní péčí o pacienty s dědičnými chorobami.

Umožňuje základní pohled na mnohá onemocnění, stimuluje vývoj nových diagnostických možností, preventivních opatření a terapeutických metod.

Úloha genetiky v medicíně:

Význam genetiky pro praxi všech lékařských oborů:

Hlavním aspektem klinické genetiky je zaměření nejen na individuálního pacienta, ale na celou jeho rodinu.

Zevrubná rodinná anamnéza je první důležitý krok při analýze jakéhokoliv onemocnění, nezávisle na tom, zda-li se jedná o geneticky podmíněné onemocnění, či nikoliv.

Úloha genetiky v medicíně:

Disciplíny genetiky:

Lidská genetika se zabývá variabilitou a dědičností u lidí.

Klinická genetika je soustředěna na variabilitu a dědičnost afekcí významných pro praktickou medicínu a výzkum.

Hlavní specializační oblasti lidské genetiky:

Cytogenetika,

molekulární genetika,

genomika,

populační genetika,

vývojová genetika a

klinická genetika.

Úloha genetiky v medicíně:

Hlavní specializační oblasti lidské genetiky:

- Cytogenetika – studium chromozomů,
- Molekulární genetiky – studium funkce a struktury jednotlivých chromozomů
- Genomika – studium genomu, jeho organizace a funkce
- Populační genetiky – studium proměnlivosti lidských populací a faktorů ovlivňujících frekvenci alel
- Vývojová genetiky – studium genetického řízení vývoje
- Klinická genetiky – aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči

Klasifikace geneticky podmíněných chorob

Prakticky každé onemocnění je výsledkem kombinovaného působení genů a prostředí, význam genetické komponenty může být větší či menší.

Rozlišujeme tři hlavní typy onemocnění, která jsou zcela nebo částečně podmíněna genetickými faktory:

- 1. Monogenní onemocnění**
- 2. Chromozomální poruchy**
- 3. Multifaktoriální onemocnění**

Typy monogenní dědičnosti

- Genetické choroby s klasickou mendelovskou dědičností
- Podoba rodokmenů s monogenními chorobami je určena zejména dvěma faktory:
- 1. Chromozomální polohou genového lokusu, která může být **autozomální** (=ležící na některém z autozomů) nebo **X-vázaná** (ležící na chromozomu X)
- 2. Skutečností, zda-li je fenotyp **dominantní** (projeví se tehdy, pokud jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu, ačkoliv na druhém chromozomu je alela normální); nebo **recesivní** (projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu).

Jsou tedy 4 základní typy dědičnosti:

- ✓ **Autozomálně dominantní**
- ✓ **Autozomálně recesivní**
- ✓ **X dominantní**
- ✓ **X recesivní**

Chromozomální aberace

- Chromozomovou sadu, která obsahuje jiný počet chromozomů než 46, označujeme **heteroploidní**.
- Přesný násobek haploidního počtu (n) chromozomů nazýváme **euploidní**, odchýlný počet chromozomů je **aneuploidní** (např. 47,XX+21 neb 47,XY+21)
- Jiné (násobky)– triploidie, tetraploidie (např 92,XXXX nebo 92,XXYY)

Chromozomální aberace

- Abnormality chromozomů mohou být buď **numerické** nebo **strukturální** a mohou zasahovat jeden nebo více autozomů, popřípadě gonozomů, nebo autozomy i gonozomy současně.
- Nejčastějším klinicky významným typem chromozomální abnormality je **aneuploidie**, kdy je abnormální počet chromozomů způsoben absencí chromozomu nebo přítomností nadbytečného chromozomu. Tento stav je téměř vždy spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje.
- **Reciproké translokace** (=výměna segmentů mezi homologickými chromozomy) jsou také poměrně časté, ale většinou nemají fenotypové postižení.

Genetické poradenství

- **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 informaci postiženému jedinci tak, aby porozuměl povaze a důsledkům onemocnění.**

Genetické poradenství

- Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr – potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejím riziku a o možnostech, jak toto riziko mohou modifikovat.
- Specifickým znakem genetického poradenství jeho zaměření nejen na původního pacienta, ale také na další členy pacientovy rodiny, a to současné i budoucí.

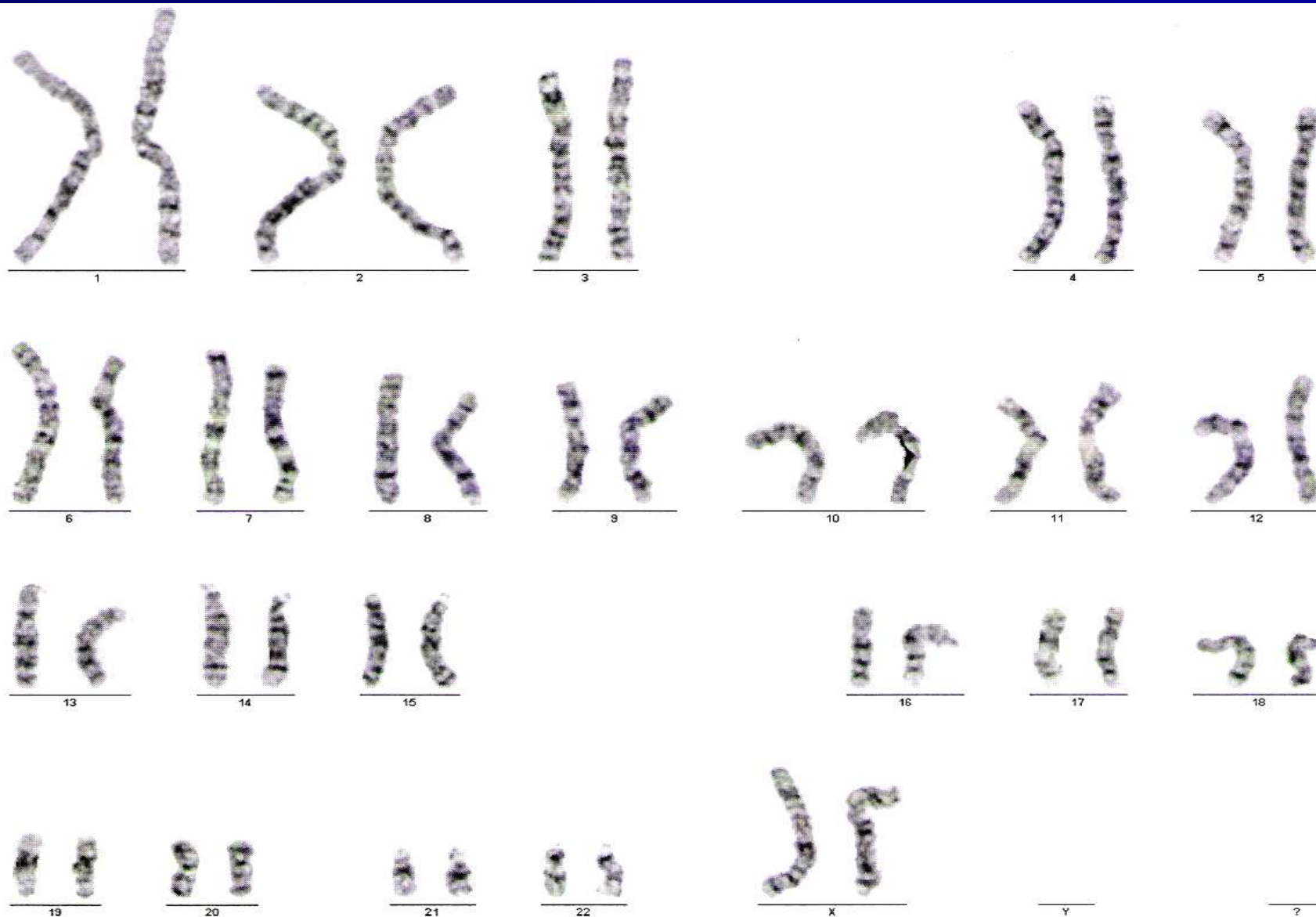
Indikace ke genetické konzultaci

- Genetické poradenství je však také nedílnou součástí 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;
 - konsanguinita partnerů;
 - prenatální diagnostika u těhotné ženy z různých indikací;
 - chronické onemocnění ženy plánující graviditu ;
 - kontakt s teratogeny (škodlivinami) v okolním prostředí.

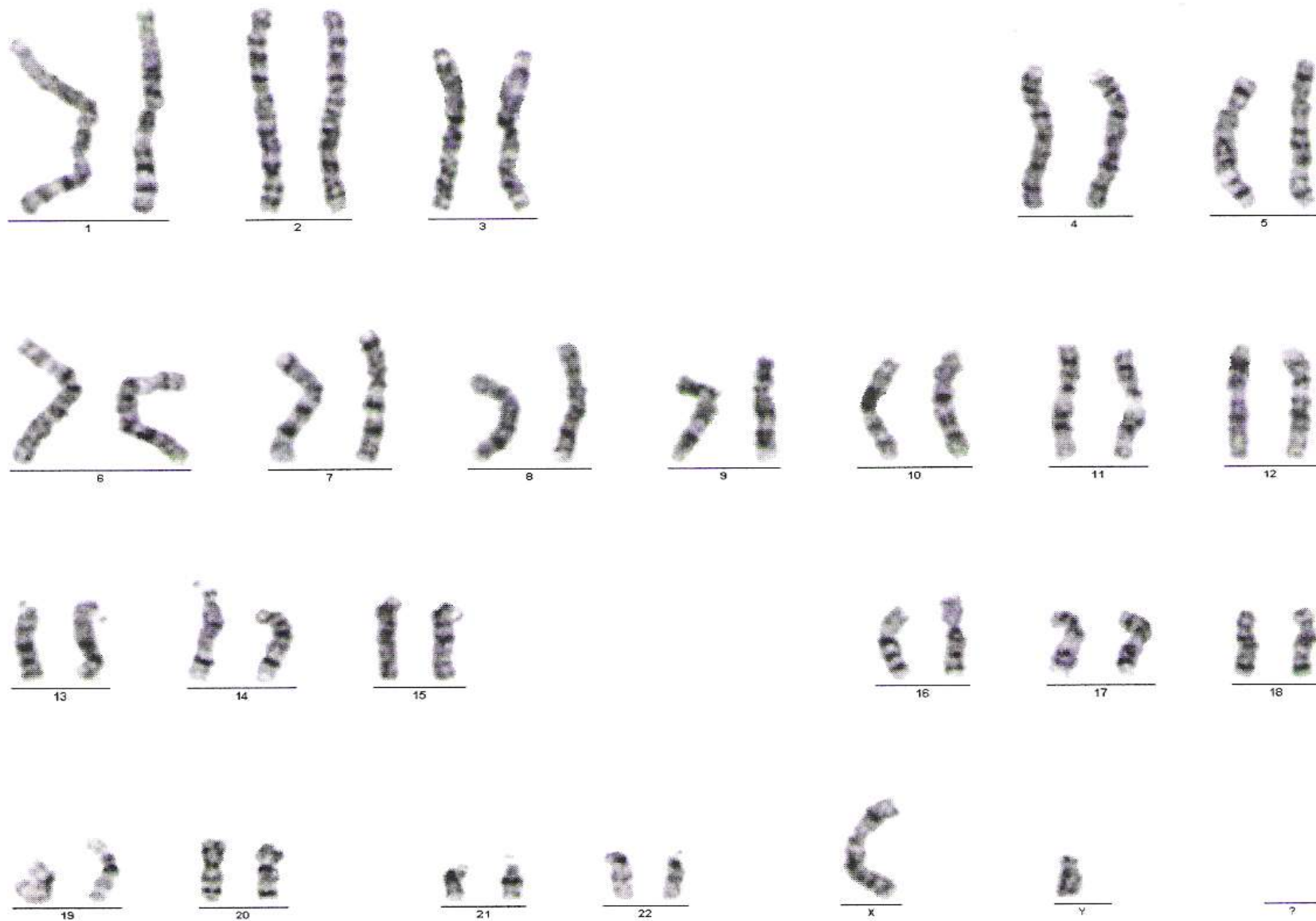
Průběh genetické konzultace

- Lékař – genetik zjišťuje podrobnou anamnézu, která zahrnuje rodinné a klinické informace.
- Nabízí genetické diagnostické vyšetření nebo prenatální diagnostiku v případě, že je indikována.
- Nabízí další možnosti péče, vyšetření a léčby ke snížení rizika choroby.
- Lékař pacientům nedoporučuje jak se mají rozhodnout, ale poskytuje jim dostatek informací k jejich vlastnímu rozhodnutí.
- Tento přístup se nazývá nedirektivní genetické poradenství.

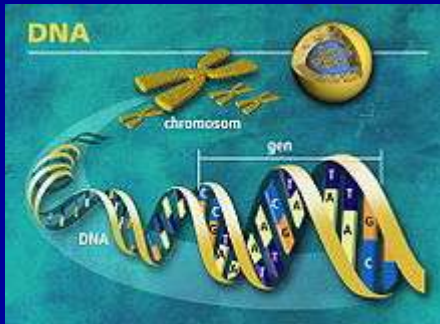
Normální lidský karyotyp - žena



Normální lidský karyotyp - muž



- DNA (čili deoxyribonukleová kyselina, zřídka i DNK) je nukleová kyselina, která je nositelkou genetické informace všech organismů.
- DNA je tedy pro život nezbytnou látkou, která ve své struktuře kóduje a buňkám zadává jejich program a tím předurčuje vývoj a vlastnosti celého organismu.
- DNA je biologická makromolekula – dvoušrobovice - tvořená dvěma řetězci tzv. nukleotidů v obou vláknech.



Genetické poradenství

- Genetické poradenství tak pomáhá jednotlivci či rodině:
 - 1) Porozumět lékařským údajům včetně diagnózy, pravděpodobnému dalšímu vývoji a prognóze;
 - 2) Porozumět, jak dědičnost přispívá k postižení a jaké je riziko opakování (rekurence) onemocnění nebo vrozené vady pro něj a pro ostatní členy rodiny;
 - 3) Porozumět možnostem, jak řešit riziko rekurence;
 - 4) Vybrat způsob, jakým se bude situace řešit, s ohledem na to, aby jim nejvíce vyhovoval, z hlediska rizik, cílů rodiny a jejích etických náboženských priorit;

Primární prevence

Soubor opatření, který má za cíl zabránit vzniku vrozené vady nebo genetického onemocnění ještě před jejich vznikem.

Velmi důležitá je tedy informovanost budoucích rodičů o existenci možných rizikových faktorů, které mohou zvyšovat riziko vrozené vady.

V některých případech je možné riziko snížit nebo odstranit.

Prevence vrozených vad

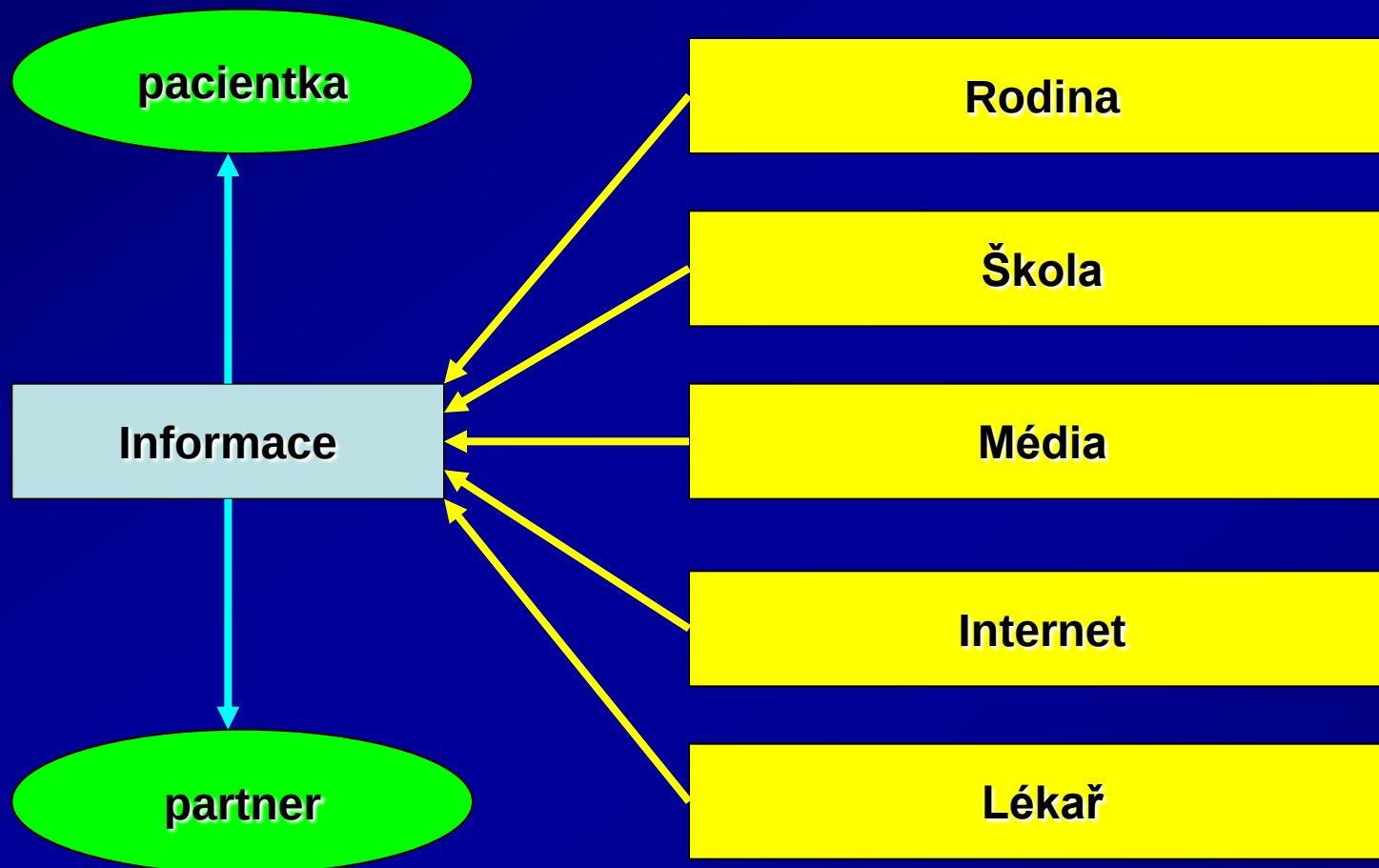
Zdravotníci vždy měli snahu zabránit narození postižených jedinců preventivními prostředky.

Primární prevence zabraňuje vzniku dědičné choroby, geneticky podmíněné anomálie nebo multifaktoriálně podmíněné vrozené vady ještě před oplozením, tj. před vytvořením patologického zárodku, u vrozených vad v důsledku vlivů zevního prostředí před jejich vznikem v průběhu těhotenství.

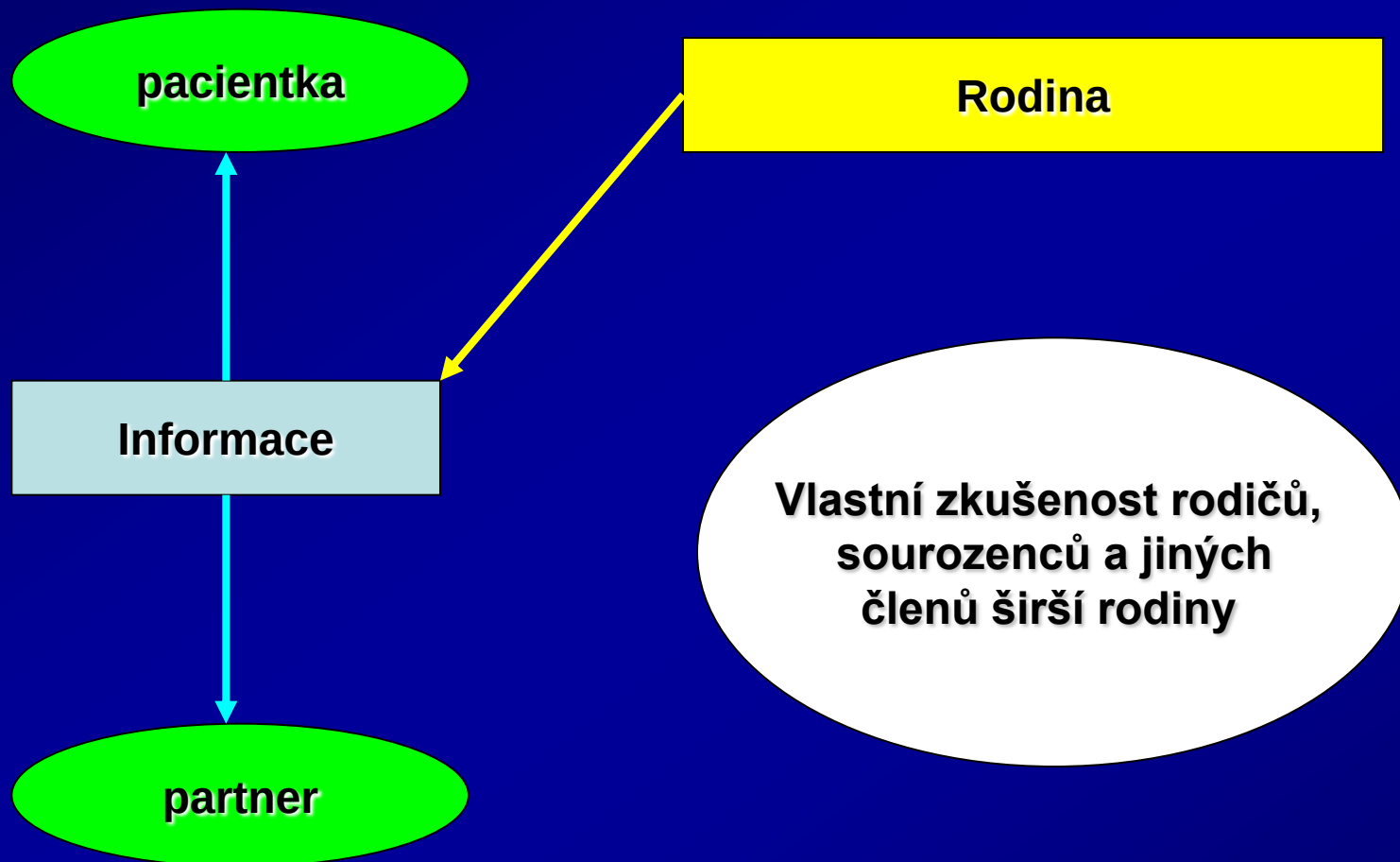
Primární prevence

Mezi hlavní metody primární prevence patří **plánované rodičovství, reprodukce v optimálním věku, vyvarování se styku s 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).

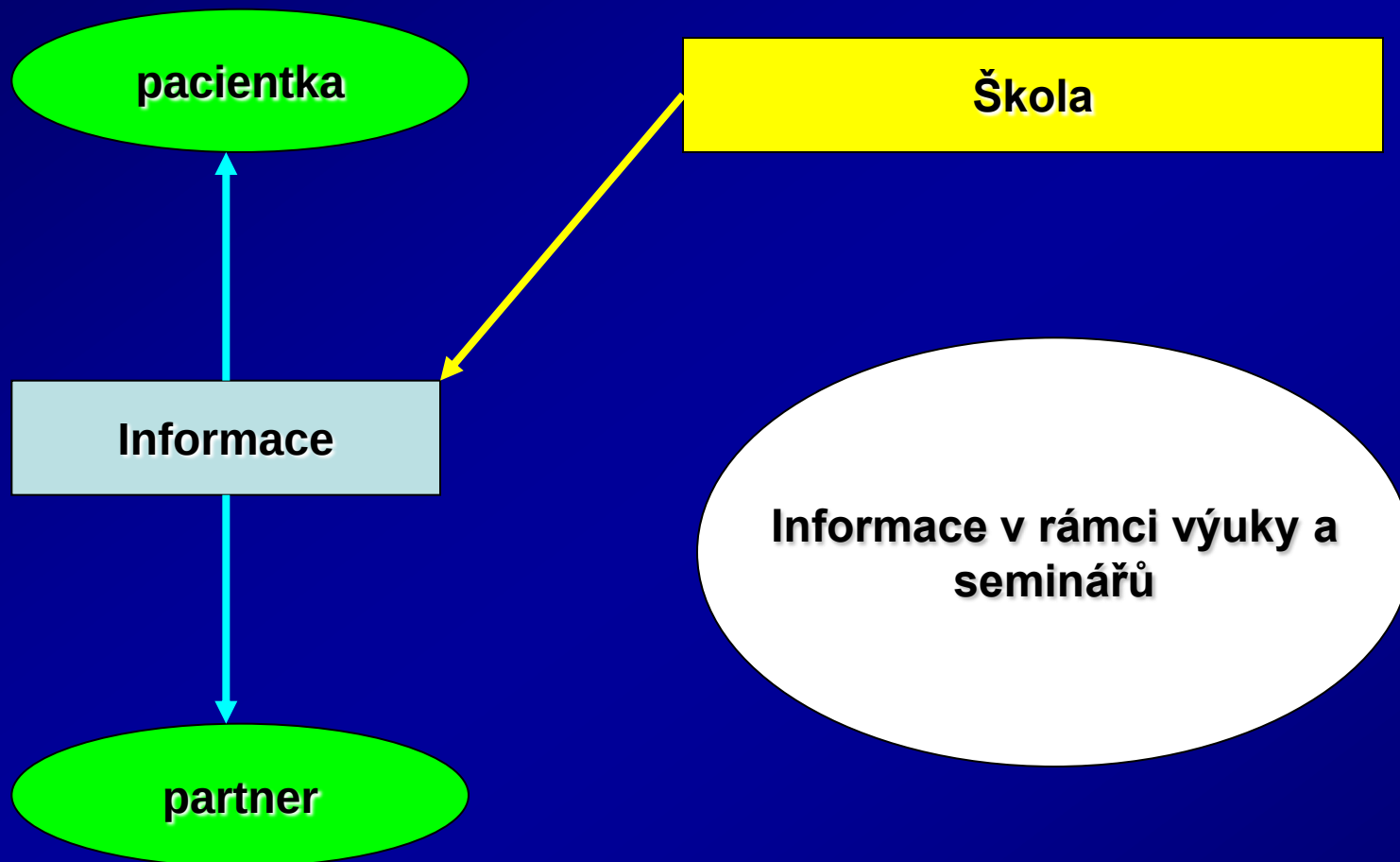
Primární prevence - prekoncepční péče



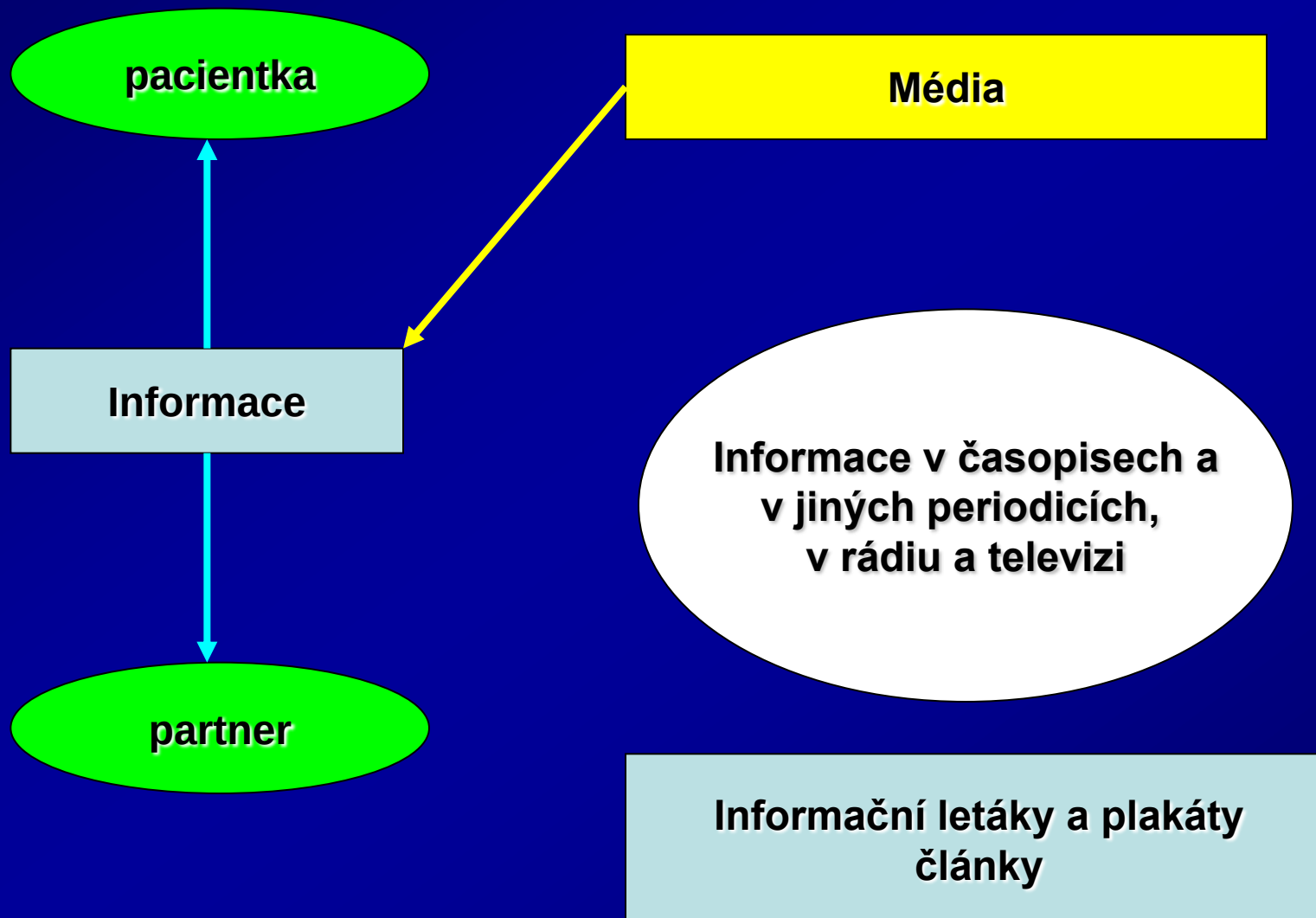
Primární prevence - prekoncepční péče



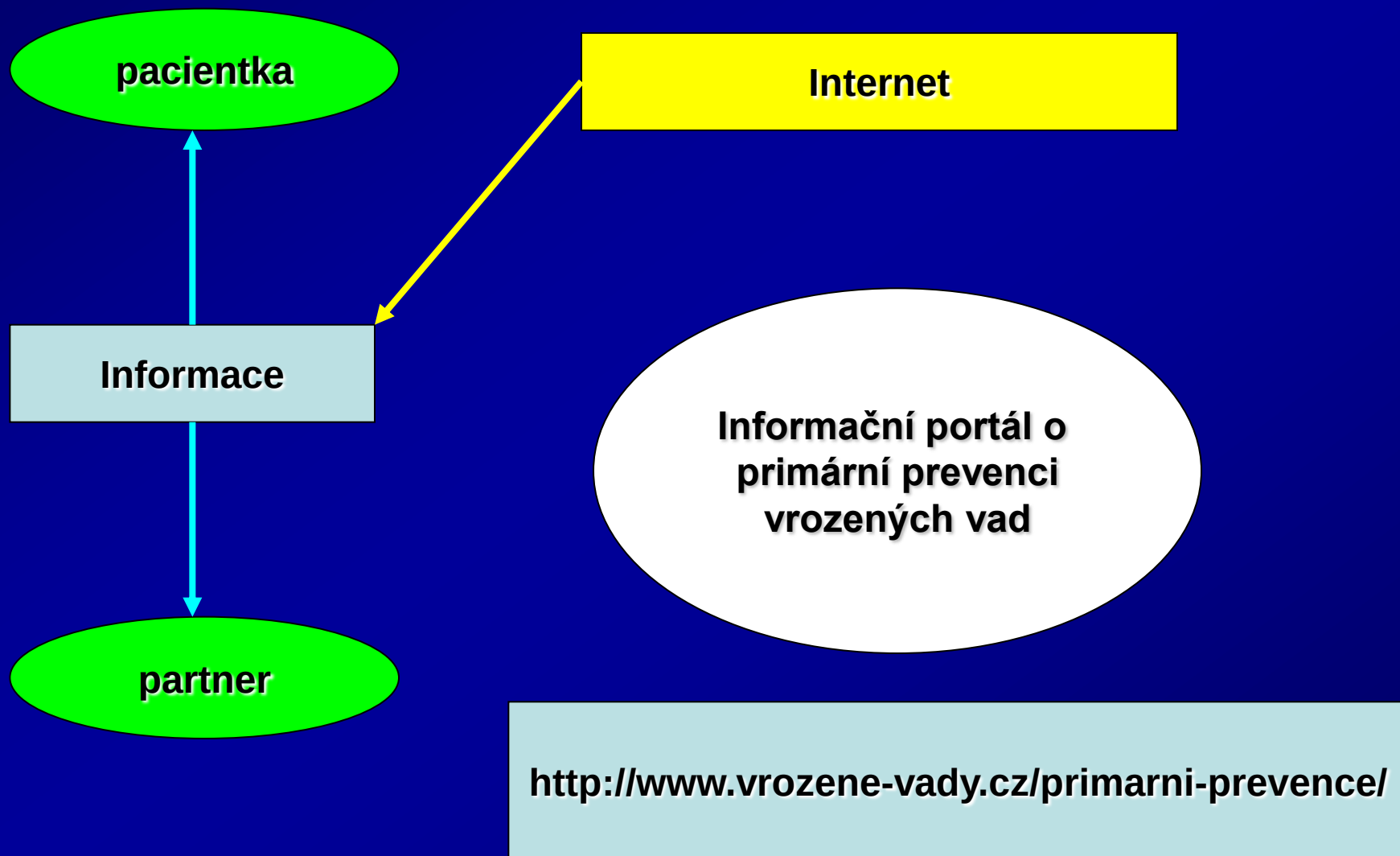
Primární prevence - prekoncepční péče



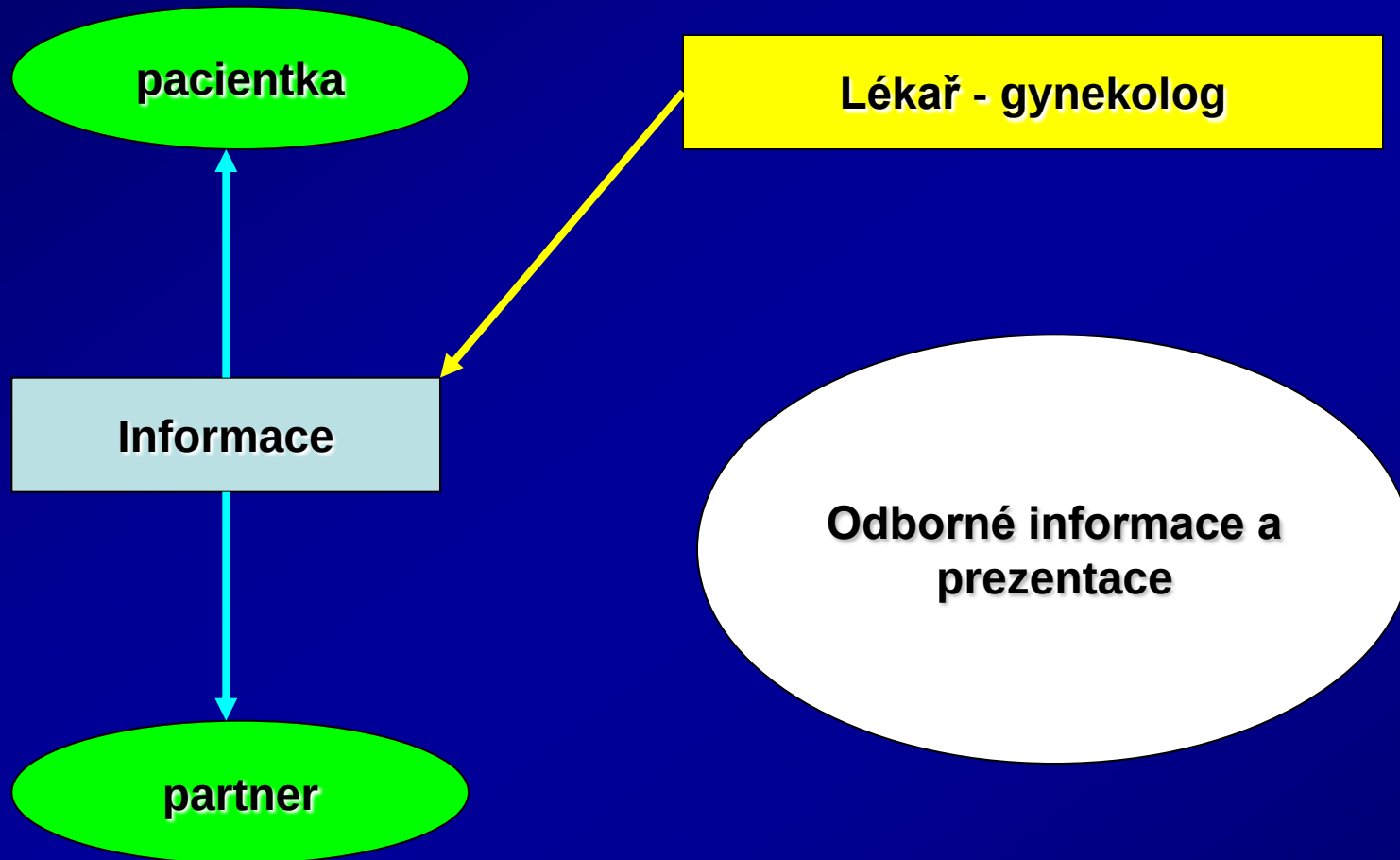
Primární prevence - prekoncepční péče



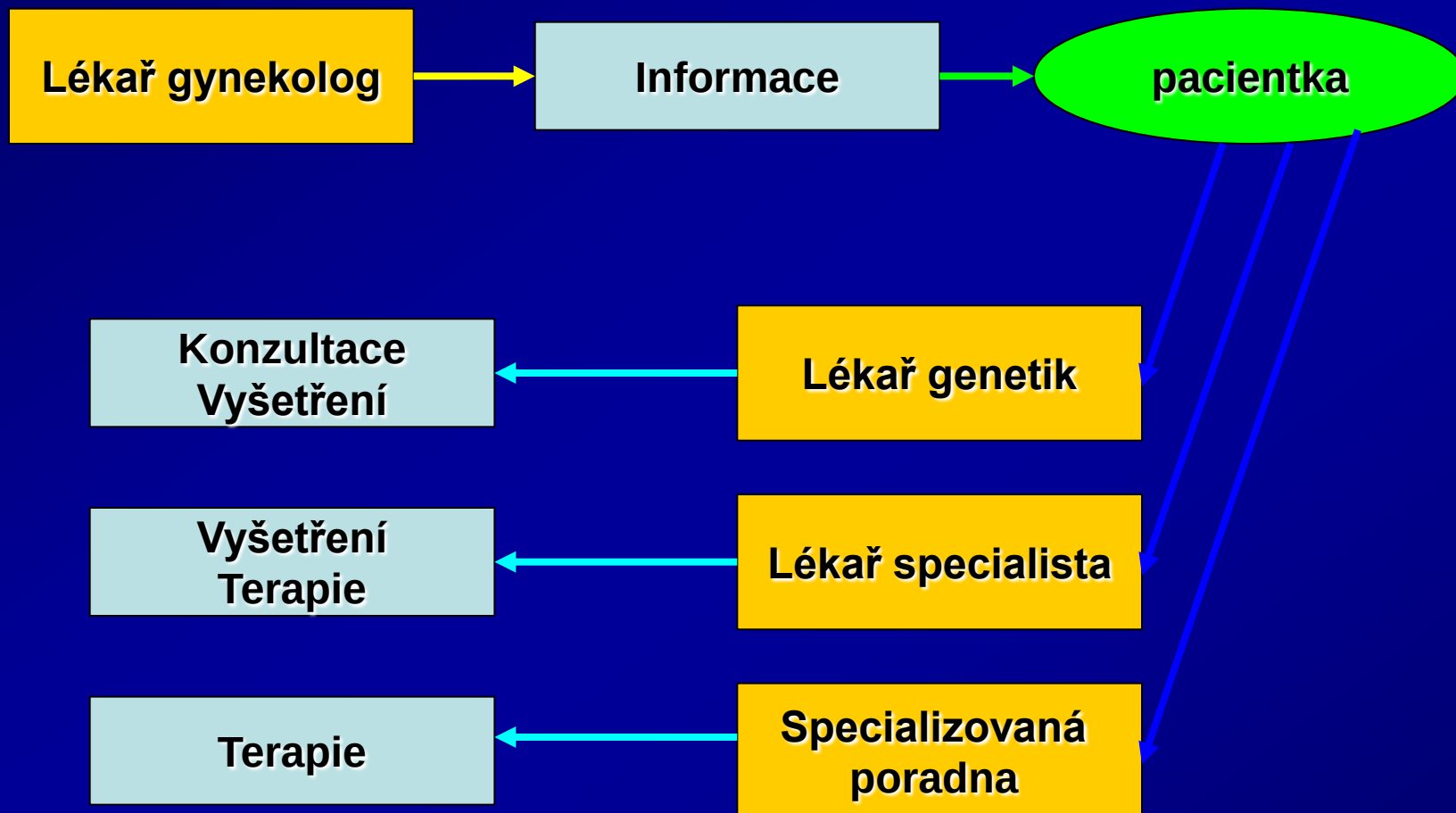
Primární prevence - prekoncepční péče



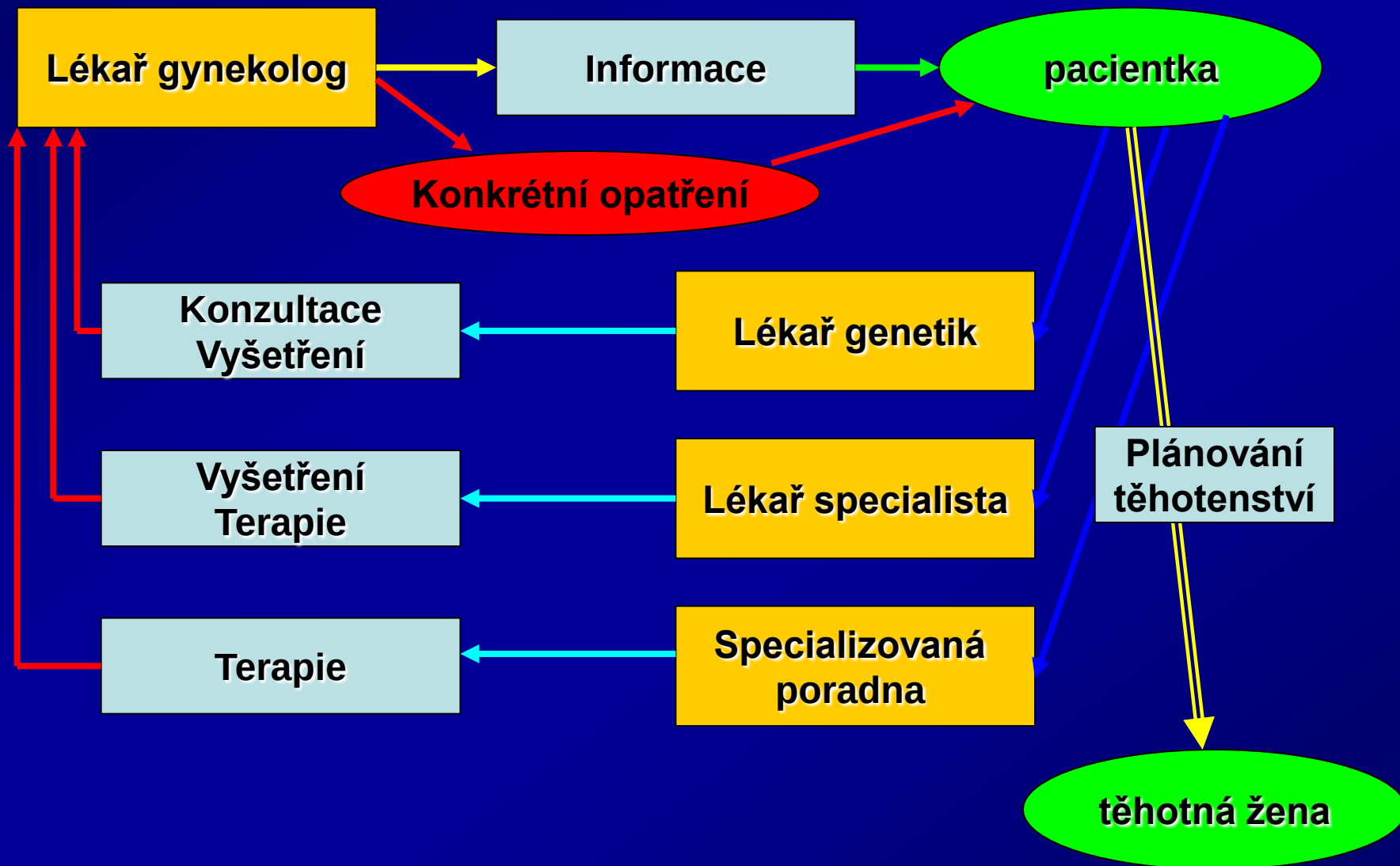
Primární prevence - prekoncepční péče



Primární prevence - prekoncepční péče



Primární prevence - prekoncepční péče





Vrozené vady

- [Základní informace](#)
- [Podrobné informace](#)
- [Historie a současnost](#)
- [Čtvrtletní data](#)
- [Sledované vady](#)

Genetika

- [Genetika obecně](#)
- [Informační letáčky](#)

Primární prevence

- [Primární prevence](#)
- [Informační materiály](#)

IVF

- [Základní informace](#)

Percentilové tabulky

- [Hypotrofie](#)

Články a prezentace

- [Prezentace](#)
- [Vybrané publikace](#)
- [Články a zajímavosti](#)



[Hlavní](#) - Program primární prevence

[Partnerské stránky](#)

Program primární prevence vrozených vývojových vad

Program primární prevence

Obecné informace

- [Poslání projektu](#)
- [Informace pro učitele](#)
- [Autorský kolektiv](#)
- [Podpořte nás odkazem](#)

Informační materiály

- [Alkohol a těhotenství](#)
- [Genetické poradenství](#)
- [Infekce v těhotenství](#)
- [Kouření a těhotenství](#)
- [Léky v těhotenství](#)
- [Výživa a těhotenství](#)

Dokumenty a odkazy

- [Seznam genetických pracovišť](#)
- [Dokumenty ke stažení](#)
- [Informační brožurky o genetice](#)
- [Užitečné odkazy](#)

Vítejte na stránkách projektu **Primární prevence vrozených vývojových vad**. Některá z rizik těchto vad jsou totiž do jisté míry ovlivnitelná a dá se jim dobře předcházet. Má proto smysl se touto problematikou podrobněji zabývat. V této části stránek obecně najdete řadu textů a dalších materiálů, které informují o možnostech prevence vrozených vývojových vad. V případě potřeby můžete uvedené autory projektu samozřejmě kontaktovat.



Primární prevenci vrozených vývojových vad je také věnován program **Mysli na mne včas**. Program byl vytvořen za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví ČR v rámci dotačního programu NPZ PPZ 10032 s názvem - Mysli na mne včas, hlavní řešitel Státní zdravotní ústav. Na realizaci programu jsme se Státním zdravotním ústavem spolupracovali a navrhli jsme odborné texty - leták a plakát - určený do ambulancí terénních gynekologů a praktických lékařů pro děti a dorost.



vše co gynekolog potřebuje



Eurocat



Mysli na mne včas dříve, než se narodím

více než 3 % dětí se v ČR ročně narodí s odchylkou, která vznikla v průběhu nitroděložního života

může se jednat o malou nepravidelnost, nebo o závažnou, život dítěte omezující poruchu

příčiny vzniku jsou ovlivnitelné i neovlivnitelné

- 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně
- 10 % vrozených vad je způsobeno známými příčinami zevního prostředí
- 60 % vrozených vad je způsobeno dalšími příčinami

pravděpodobnost vzniku vrozené vady zvyšují takzvané rizikové faktory některé rizikové faktory se týkají životosprávy budoucí matky (patří sem nedostatek či nadbytek některých minerálů a vitaminů ve stravě, užívání některých léků, kouření, stres, infekční choroby a další příčiny působící v době před početím a během těhotenství)

mysli na mne včas ...

*mysli na mne včas,
dříve než se narodím*

mysli na mne včas,

ještě dříve, než mě počnete

... plánuj své mateřství

*... přístupuj zodpovědně k počatí
a mámu nitroděložnímu vývoji*

Více informací na: www.szu.cz, projekt "Mysli na mne včas"
www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence

Všechny děti narozené v ČR do 31. prosince 2012 jsou automaticky zařazeny do projektu. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR.



Mysli na mne včas dříve, než se narodím

Narození zdravého dítěte je nejkrásnějším okamžikem v životě rodičů. Je vždy spojeno s očekáváním, nadějí ale i s obavami. S obavami z toho, že si dítě na svět přinese odchylku, která vznikne v důsledku abnormálního vývoje v matčině těle od oplodnění až k porodu, a kterou nazýváme vrozenou vývojovou vadou.

V současnosti je až 10 % vrozených vad u dětí způsobeno zevními podmínkami, které jsou ovlivnitelné a jejich negativnímu vlivu lze tedy předcházet. Převážnou část z nich tvoří:

- nesprávný životní styl rodičů (konzumace alkoholu, kouření a jiné škodliviny);
- různá infekční onemocnění těhotné ženy;
- nedostatek vitaminů (především kyseliny listové) nebo jejich nežádoucí užívání;
- chronická onemocnění těhotné ženy a jejich léčba (léky).

Přibližně 30 % vrozených vad je podmíněno dědičně – jsou získané od jednoho nebo obou rodičů. Existují však různé typy dědičnosti vrozených vad a onemocnění, to ale naznačuje, že se vždy narodí postižené dítě. O možných rizicích je vhodné se poradit s lékařem (genetikem).

U přibližně 60 % vrozených vad zůstávají stále neznámé příčiny a ty jsou neovlivnitelné, ale primární prevencí lze i některým těmto případům čelit. **Neovlivnitelná rizika bere na sebe člověk okamžikem zrození.**

O maximální snížení rizika vzniku vrozené vývojové vady nebo genetického onemocnění u plodu ještě před vznikem této odchylky v těhotenství usiluje tzv. primární prevence vrozených vývojových vad. Mezi metody primární prevence patří: omezení škodlivých (tzv. mutagenních, teratogenních – vyvolávajících odchylku) a infekčních vlivů na budoucí matku, respektive rodiče; plánované rodičovství (vzájemná informace o zdravotním stavu partnerů a výskytu vrozených vad či dědičných onemocnění v rodinách); léčba a úprava medikace (léků) u žen s chronickým onemocněním; doporučení vhodného termínu konceptce (početí) vzhledem k úpravě pracovního prostředí a zdravotního stavu partnerů; početí v optimálním věku aj.

Je velmi důležité, aby budoucí rodiče znali možné rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko vrozené vady. V určitých případech je možné riziko snížit nebo odstranit. Primární prevence však nemůže vzniku vrozené vady zabránit vždy. Proto k odhalení vrozených vad existuje ještě možnost provedení různých tzv. screeningových testů, ultrazvukových vyšetření a případně i cílené prenatální diagnostiky v průběhu těhotenství. Poradte se vždy se svým ošetřujícím gynekologem.

Primární prevenci jsou také věnovány webové stránky www.vrozene-vady.cz/primarni-prevence, na kterých jsou uvedeny informace a kontakty na příslušná odborná pracoviště.

Na webových stránkách Státního zdravotního ústavu (SZÚ) www.szu.cz si můžete zkontrolovat některé vaše rizikové faktory životního stylu a orientačně i váš denní příjem kyseliny listové – projekt Mysli na mne včas.

Všechny děti narozené v ČR do 31. prosince 2012 jsou automaticky zařazeny do projektu. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR.

Všechny děti narozené v ČR do 31. prosince 2012 jsou automaticky zařazeny do projektu. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR. Projekt je financován z rozpočtu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) a z rozpočtu Ministerstva zdravotnictví ČR.

Tento zdravotně výchovný materiál byl vydan za finanční podpory státního programu MZ „Národní program zdraví – Projekt podpory zdraví 2010, projekt č. 10032 Mysli na mne včas.“

PROGRAM PODPORY ZDRAVÍ

Mysli na mne včas.....dříve, než se narodím



Poslání projektu:

Cílem projektu je zpřístupnit laické veřejnosti informace o možnostech primární prevence vrozených vad ve srozumitelné podobě.

Hlavním cílem projektu je jednak vytvoření informačních materiálů (letáky, plakáty) určené do ambulancí obvodních gynekologů a do genetických ambulancí, jednak ve spolupráci s dalšími odborníky vytvořit informační portál věnovaný problematice možných rizikových faktorů, které mohou zvyšovat riziko vzniku vrozené vady.

Na tomto portálu jsou kromě výše zmíněných informací uvedeny i kontakty na spolupracující odborníky a jejich pracoviště.

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 prenatální diagnostika obvykle prováděná v multidisciplinárních centrech,
- 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 (sekundární prevence).

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.

Cílů prenatalní diagnostiky je více:

- c) **Párům v situaci před narozením postiženého dítěte poskytnutí optimálního postupu z hlediska péče o těhotenství, vedení porodu a postnatální péče;**
- d) **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 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;

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

- 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.

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

- 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.

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

- f) **rodinná anamnéza dědičného onemocnění,** které lze diagnostikovat prenatálně, vyloučit či potvrdit biochemickým nebo molekulárně genetickým vyšetřením.

Většina těchto chorob 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.

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

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;

2) 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.**

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;

3) 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;

a) Screening chromozomálních aberací

- Nejčastější a zároveň nejznámější je **Downův syndrom**. Výskyt cca 1 na 800 – 1 000 narozených. Je to nejčastější příčina vrozené mentální retardace. 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).

a) Screening chromozomálních aberací

- První metoda screeningu DS na začátku 70.let 20.století vycházela ze spojitosti výskytu DS s vyšším věkem matky.
- Již tehdy bylo zřejmé, že amniocentéza (AMC) představuje riziko spontánního potratu a společně s finanční náročností tohoto výkonu nemohla a nebyla prováděna všem ženám. Nejprve byla hranice od kdy byla AMC 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 záchytu (=DR – detection rate) zhruba 30 %.

- Asi 70% DS se ale rodí ženám s nízkým individuálním rizikem, mladším 35 let.
- Existuje několik screeningových možností, 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 tehdy, jestliže riziko výkonu není vyšší než riziko vlastního onemocnění. Uvažujeme-li riziko možných komplikací u amniocentézy 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 cca 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).

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 na UZ.**
- **Zjistilo se, že s využitím této metody lze identifikovat zhruba 75% postižených plodů při podílu sonograficky pozitivních nálezů kolem 5%.**

b) Kombinovaný screening I.trimestru

- **V dalších letech se kombinací věku matky, UZ stanovení NT plodu a biochemických hodnot v séru 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 %.**
- **V roce 2001 bylo dále zjištěno, že u 60 – 70 % plodů s DS není při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13+6 viditelná nosní kost (=NB – nasal bone). 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 ultrazvukové markery používané v prvotrimestrálním screeningu jsou kromě přítomnosti/nepřítomnosti nosní kůstky (NB) také omfalokéla, megavesika nebo abnormality v měření průtoku v ductus venosus, trikuspidální regurgitace.
- 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.

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 věk s biochemickými hodnotami MS-AFP, hCG a uE3 se podaří místo 30 % (= detection rate věkového screeningu) zachytit až 66 % všech plodů s DS. Při tomto postupu je 5 – 7 % vyšetřených žen screening pozitivních (riziko vyšší než 1 z 250- 300) a je jim doporučena invazivní prenatální diagnostika – v tomto případě nejčastěji amniocentéza.

c) Biochemický screening II.trimestru

- Aplikací tohoto kombinovaného biochemického screeningu se podařilo zvýšit procento detekovaných chromozomálních aberací ve všech věkových kategoriích. Vedle možnosti prenatalní 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 k otevřeným defektům neurální trubice a břišní stěny dosáhnout senzitivity 83 % a specificity až 98 %.**
- **Ani dnes, i při kvalitě a dostupnosti UZ vyšetření, je screening AFP není zbytečný. V současnosti nejsou všude dostupné dostatečně kvalitní UZ přístroje a certifikovaní ultrasonografisté, a tak se pozitivita AFP markeru stává užitečným nástrojem k odeslání těhotné ženy do příslušného specializovaného centra.**
- **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.**

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).

d) Ultrazvukový screening II.trimestru

- **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.**

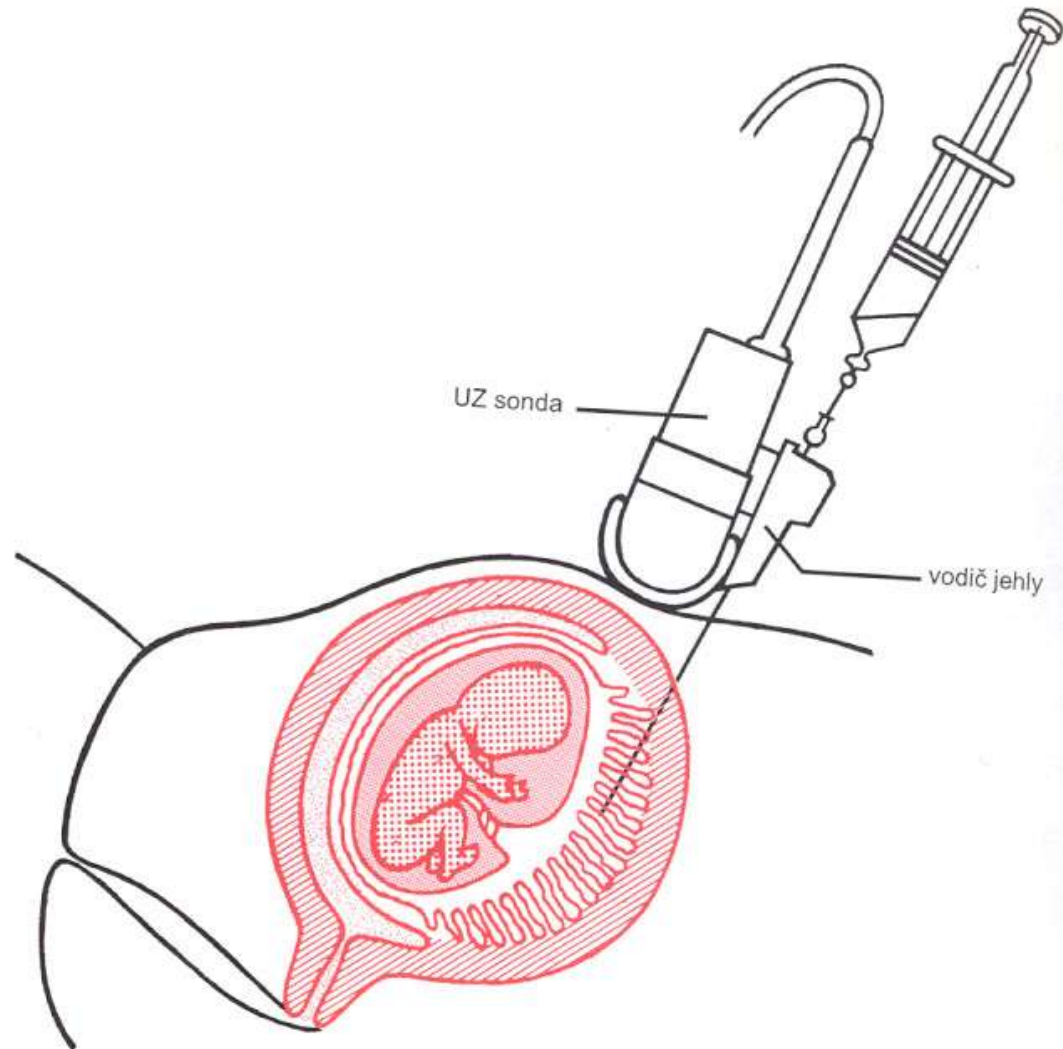
III. Invazivní prenatální diagnostika

- 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 karyotypu plodu – k vyloučení vrozených chromozomálních aberací.**

- **1) 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 %.**
- **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).**

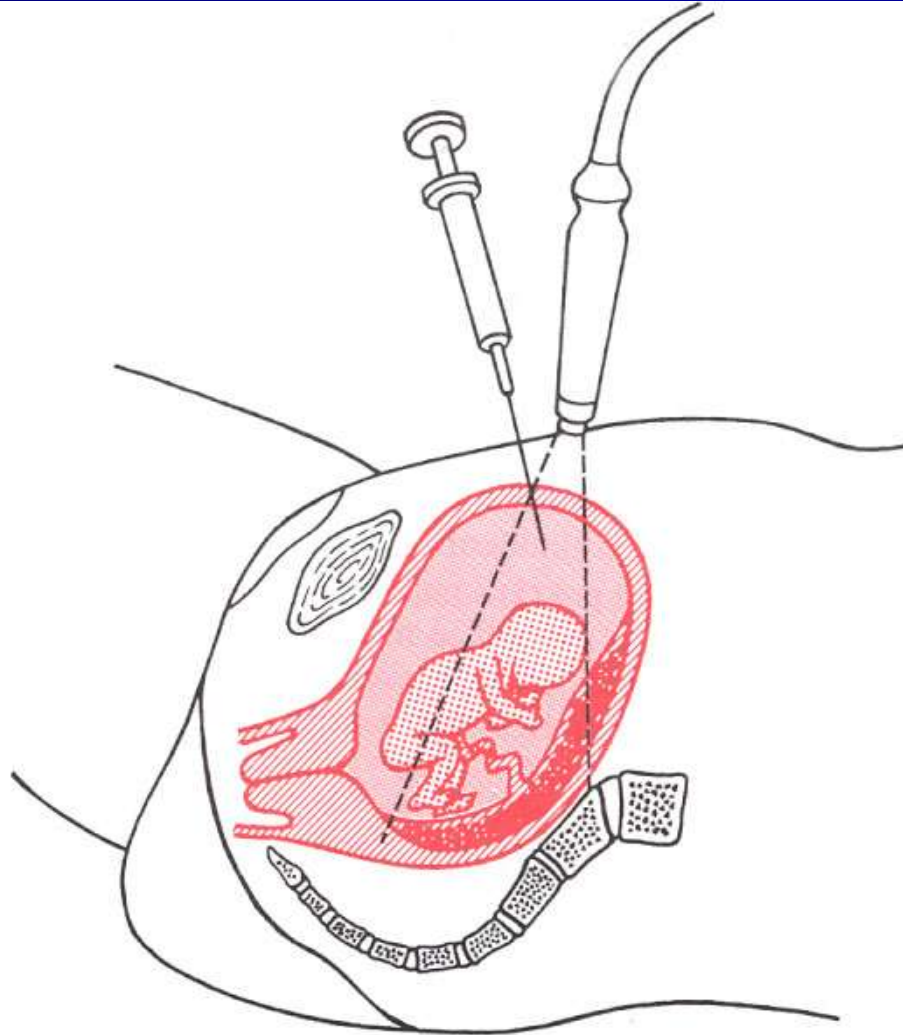
Odběr choriových klků



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 %.

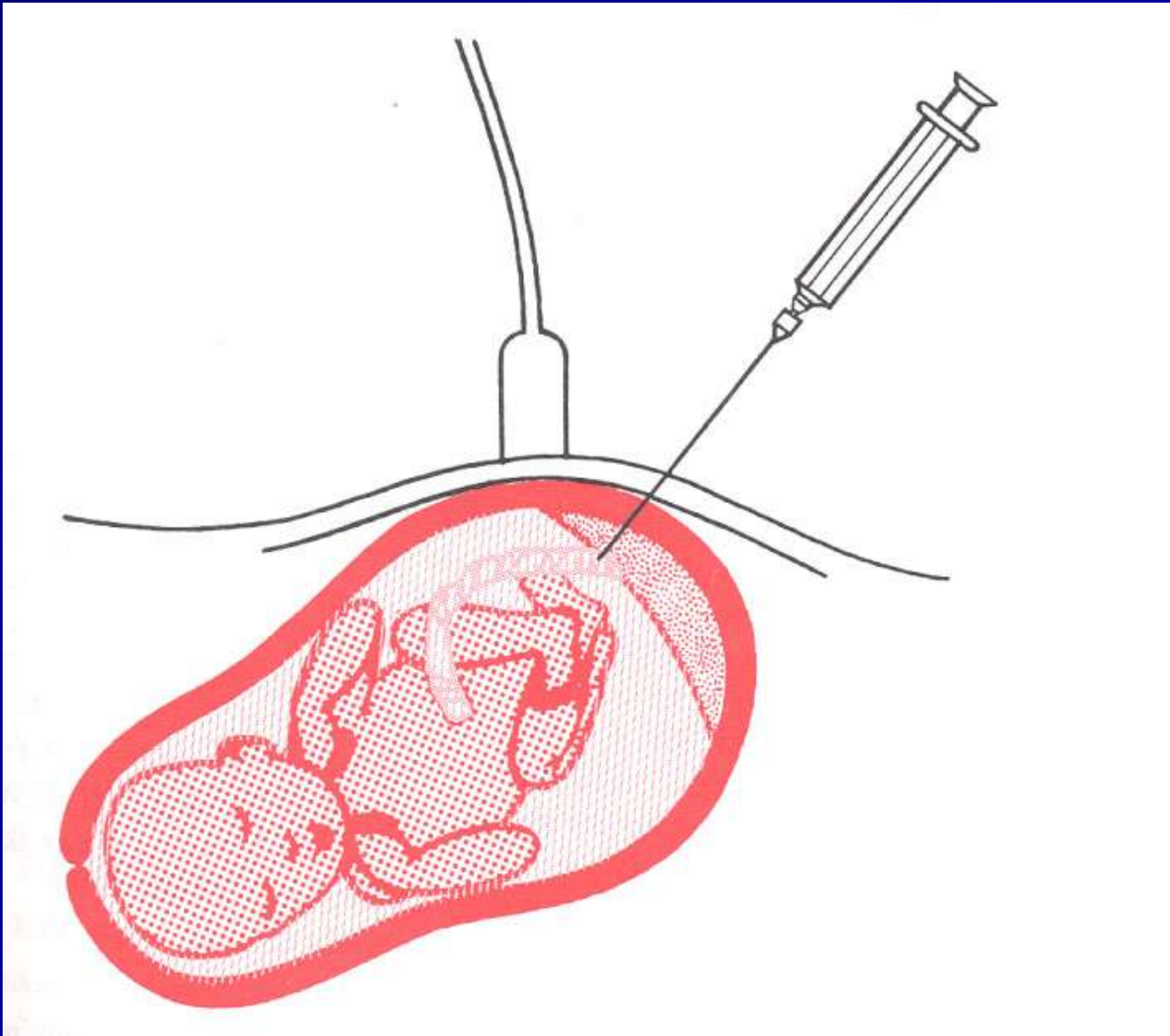
Amniocentéza



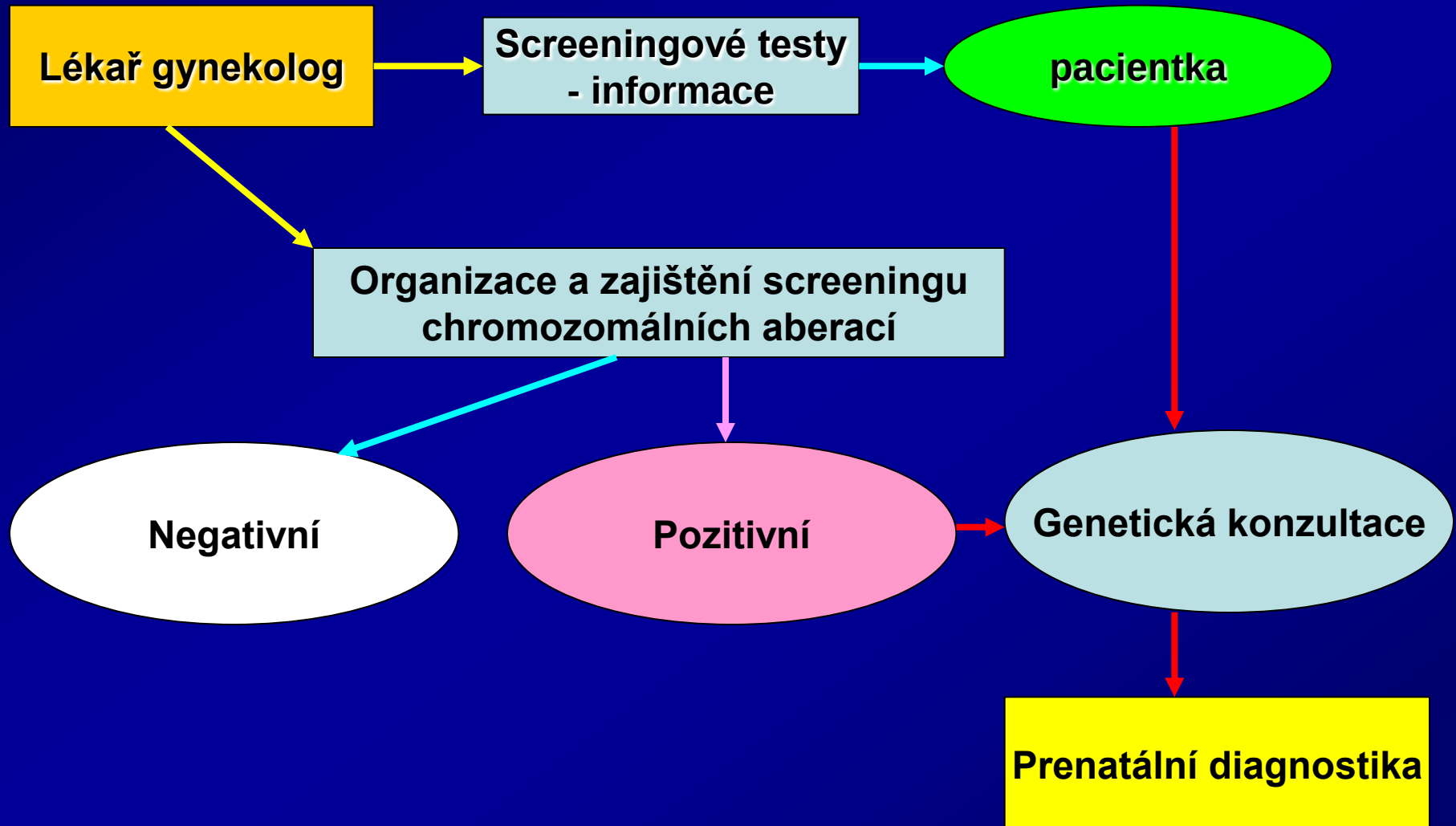
3) Kordocentéza

- 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 nebo pokud není možná molekulárně genetická diagnostika onemocnění, které je zjištěné biochemickým vyšetřením fetální plazmy nebo fetálních krevních buněk.
- Kordocentéza je většinou prováděna po 20. týdnu gravidity a incidence SA způsobených tímto zákrokem je asi 2 – 3 %.

Kordocentéza



Prevence vrozených vad – prenatalní diagnostika



DOPORUČENÍ K PROVÁDĚNÍ PRENATÁLNÍHO SCREENINGU TRIZOMIE 21

**autor: Doc.MUDr.Pavel Calda,CSc. leden 2010 - přijato sekci
ultrazvukové diagnostiky a perinatologickou sekci ČGPS ČLS JEP**

Základní principy:

1. Těhotná by měla mít možnost podstoupit některé z vyšetření stanovující individuální riziko Downova syndromu u plodu.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ve svém vyjádření ze dne 26. října 2009 doporučuje na základě dostupných literárních údajů využívat neinvazivní testy, které mají falešnou pozitivitu nižší než 2% a detekční účinnost vyšší než 90%.
3. Základní screeningová strategie by se měla opírat o prvotrimestrální screening, popsaný aktuálně Kaganem a spol.

DOPORUČENÍ K PROVÁDĚNÍ PRENATÁLNÍHO SCREENINGU TRIZOMIE 21

Základní principy: pokračování

4. Těhotné, které nepodstoupí prvotrimestrální kombinovaný screening by měly podstoupit biochemický test ve II. trimestru (AFP, hCG, estriol).
5. Sérum integrovaný biochemický test bez měření šíjového projasnění je vhodný pro ženy, které nemají přístup k ultrazvukovému měření šíjového projasnění.
6. Kontrola kvality: Screening Downova syndromu musí mít zajištěný centrální audit, který je schopen zajistit jak kvalitu biochemického, tak ultrazvukového vyšetření.
7. Pro vyšetření těhotné s pozitivním nálezem musí být k dispozici spolehlivý diagnostický test. Tuto podmínku splňují biopsie choria, amniocentéza a kordocentéza.

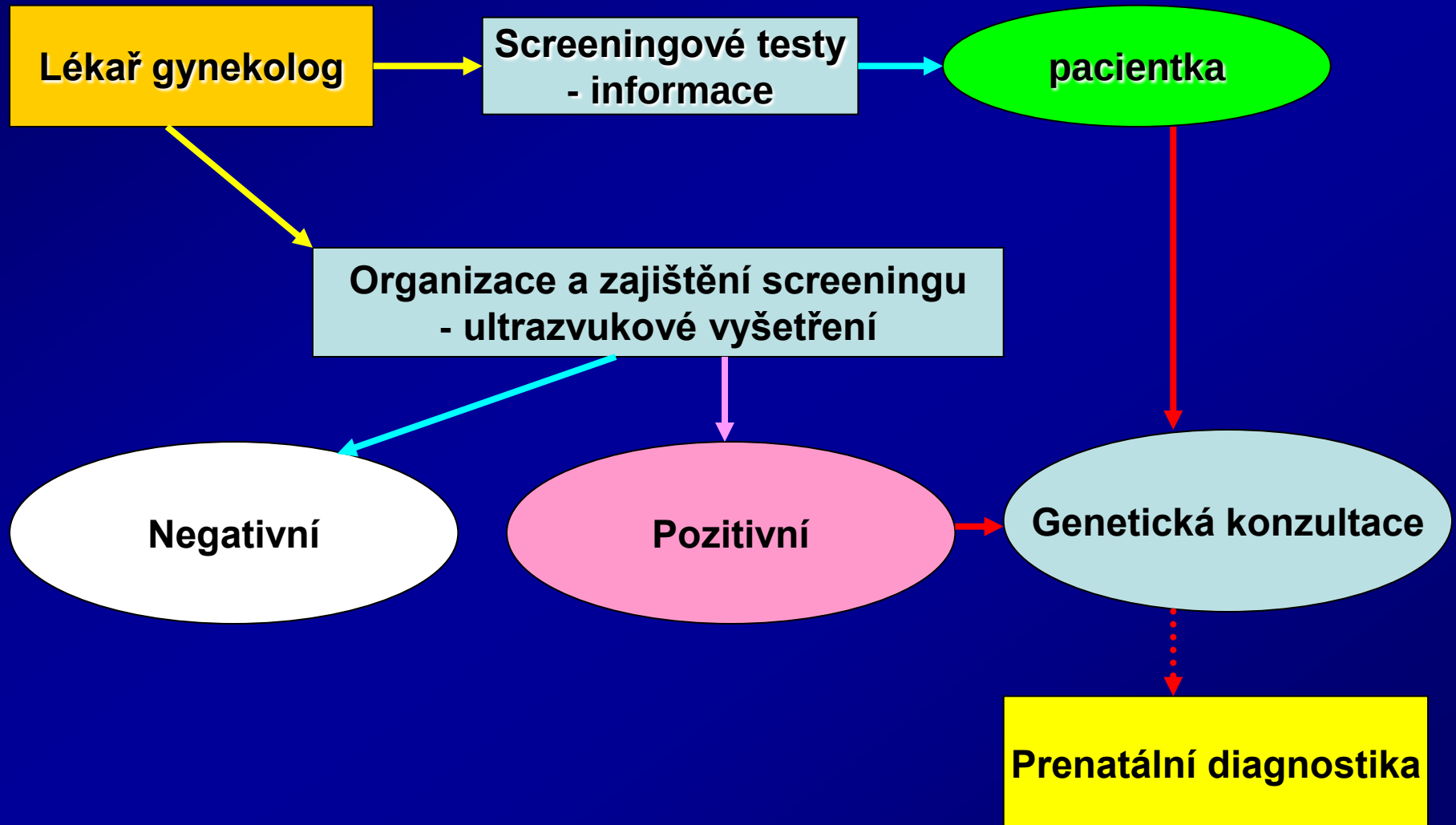
Ultrazvuková diagnostika vrozených vad

Mezi metodami prenatální 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.

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.

Prevence vrozených vad – prenatální diagnostika



Ultrazvuková diagnostika vrozených vad

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.



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.

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).

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

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

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

**1960 - neoficiální registrace vrozených vad (VV)
v ÚPMD v Praze**

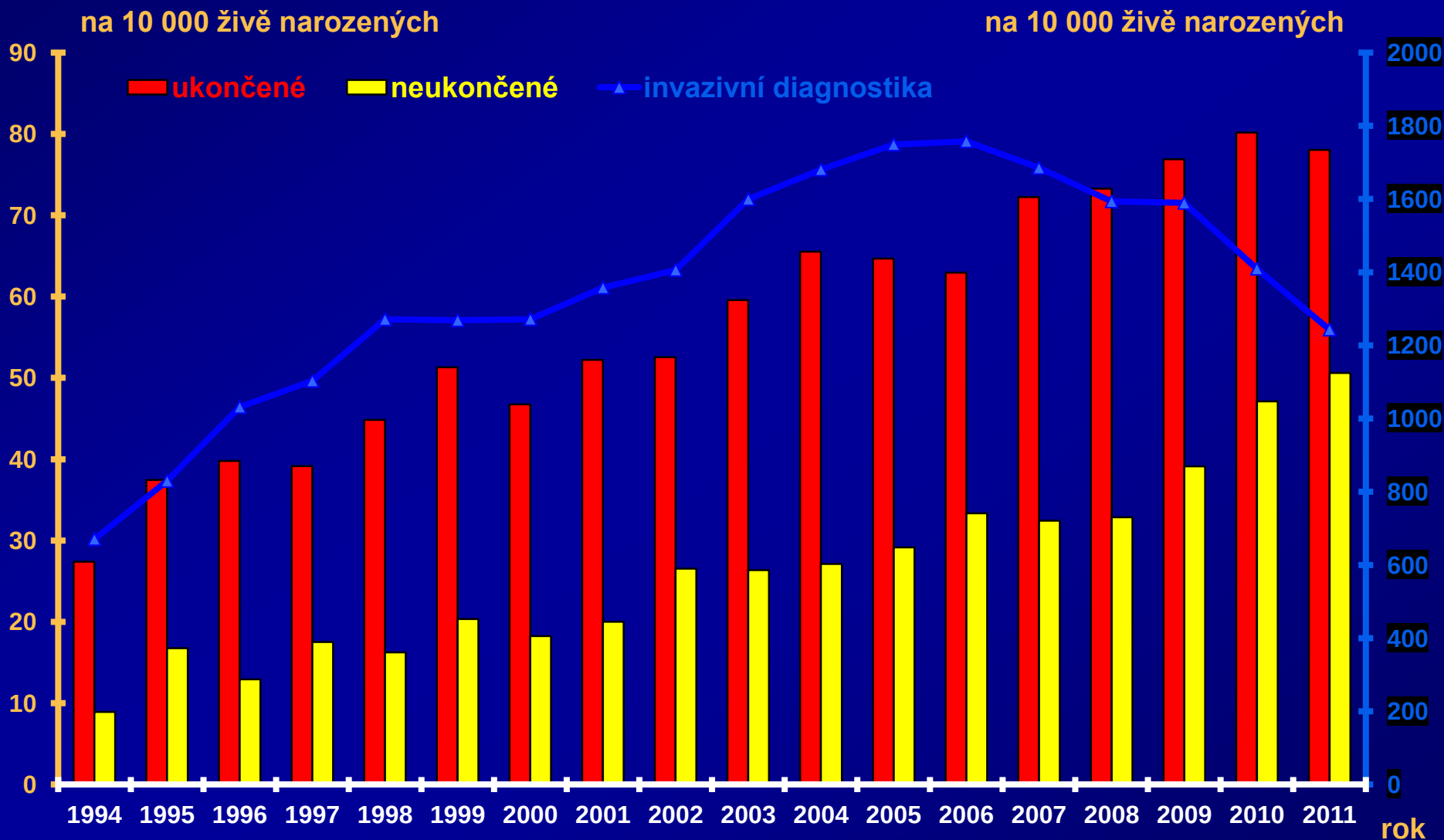
**1964 - oficiální registrace VV zjištěných
do 28. dne života, v ÚZIS**

**1975 - rozšíření spektra sledovaných vad z 36
na 60, zjištěných do jednoho roku věku**

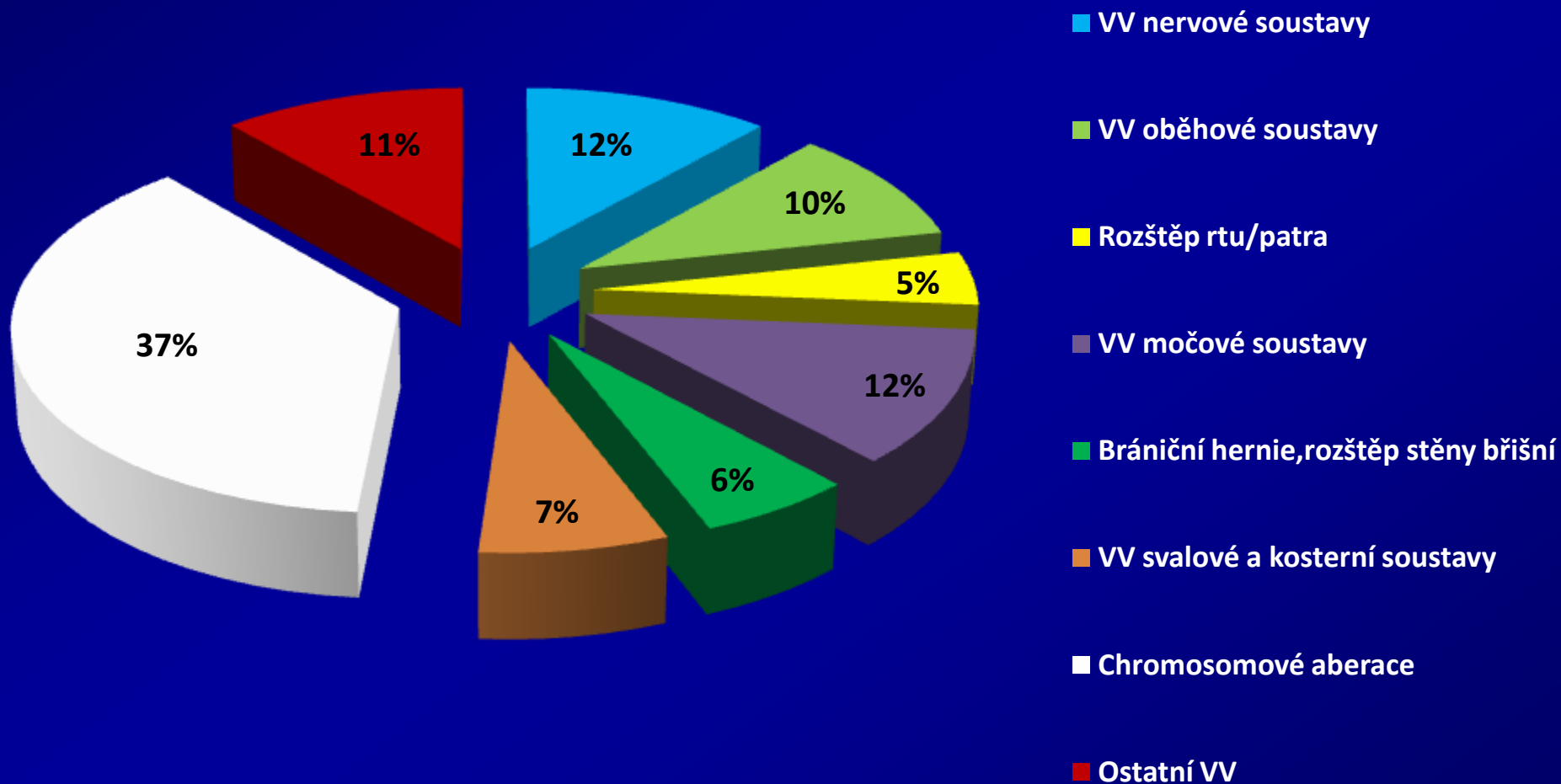
**1994 – hlášení všech typů VV u dětí mrtvě a živě
narozených, zjištěných do 15 let věku**

**1996 - součástí povinného hlášení jsou i údaje o
prenatální diagnostice.**

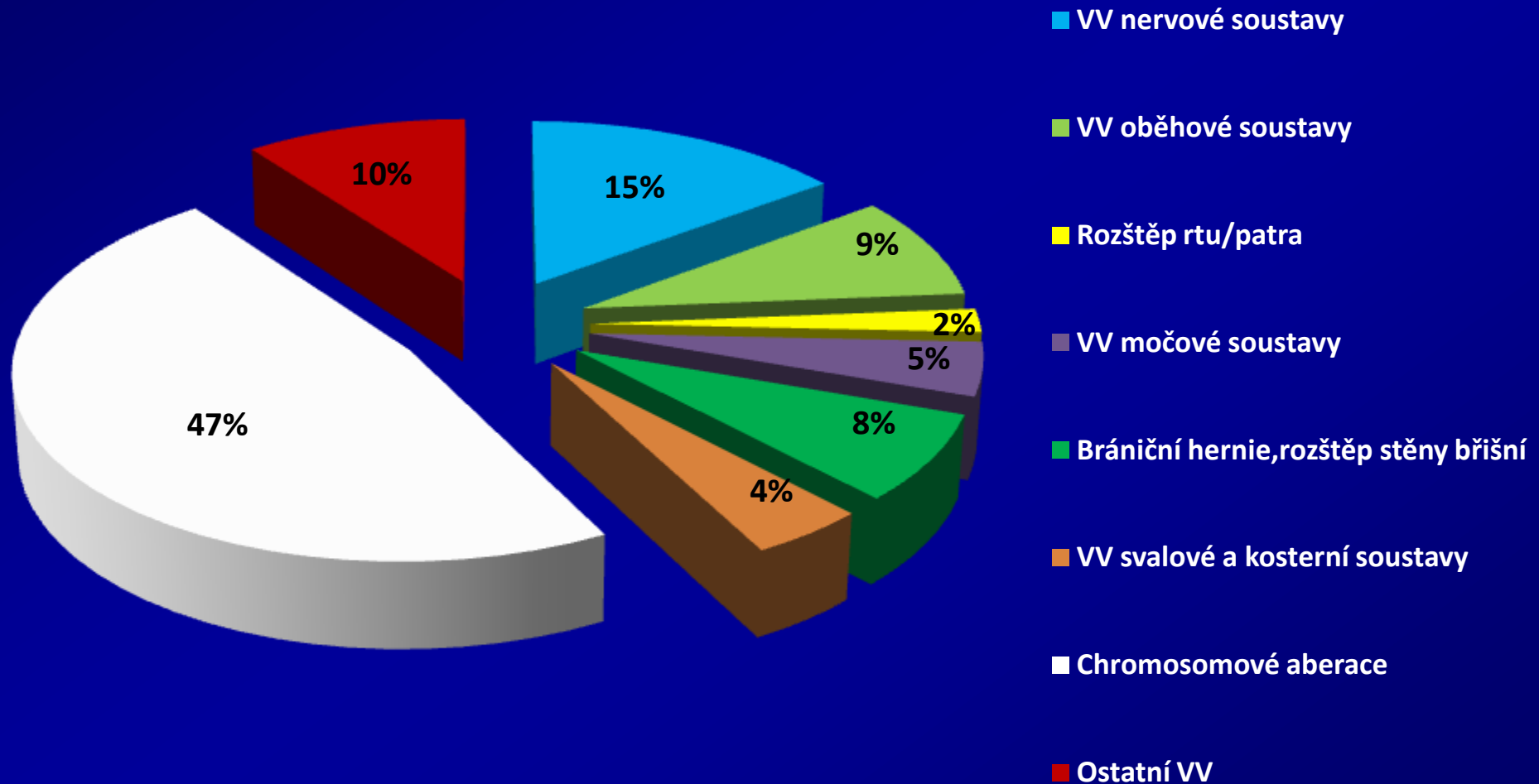
Prenatální diagnostika v ČR, 1994 - 2011



Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR - 2011 – celkem

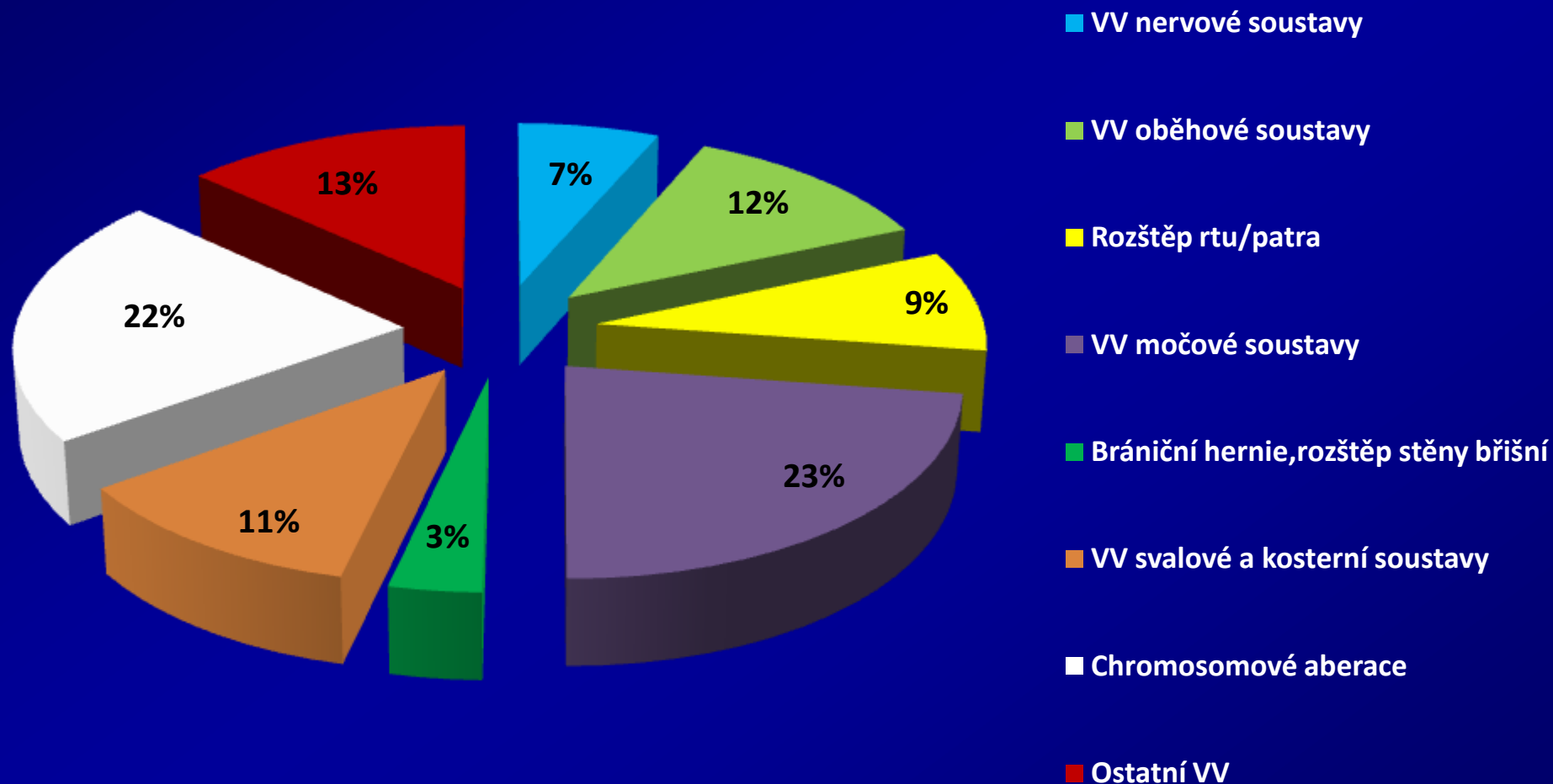


Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR – 2011, případy ukončené

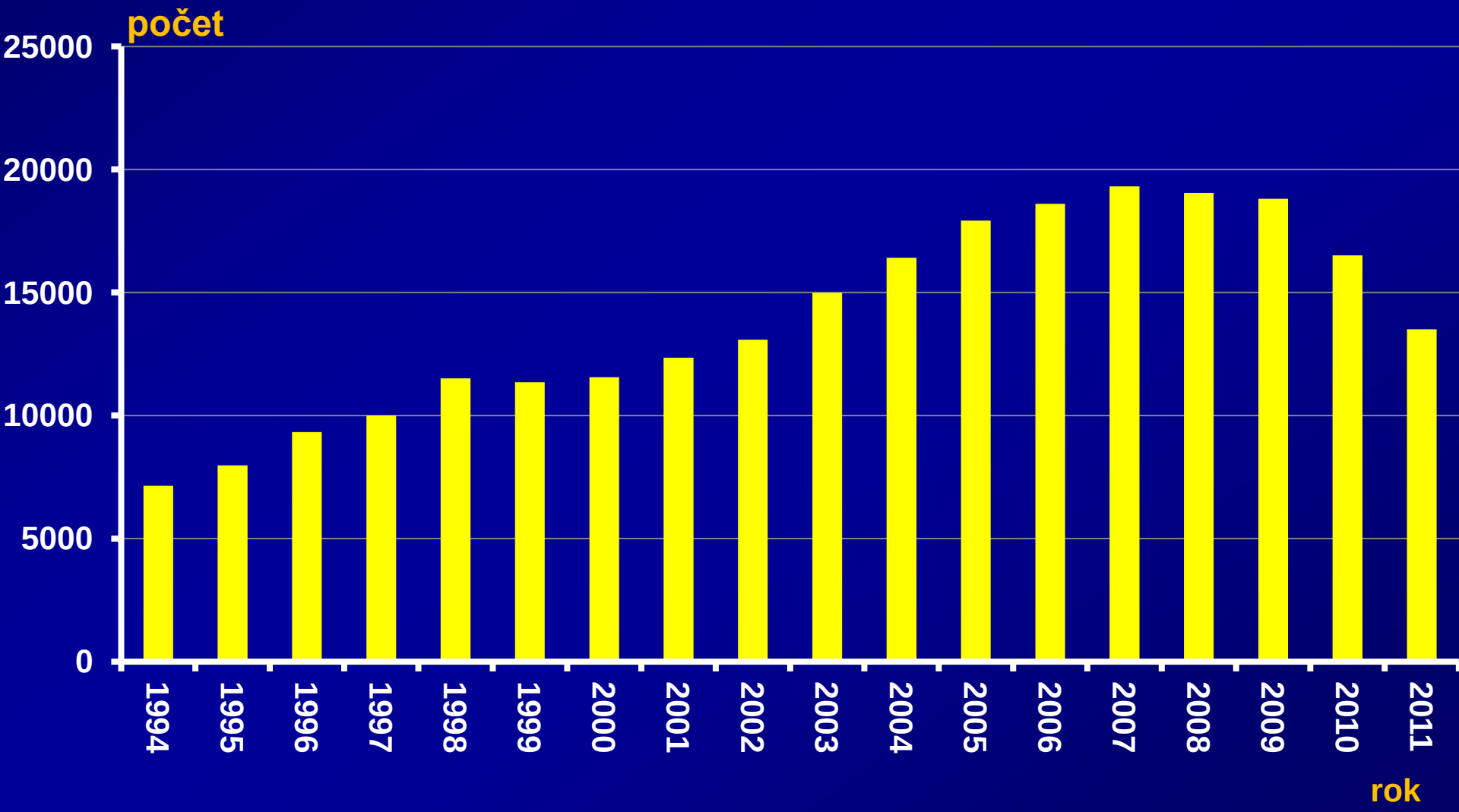


Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR – 2011

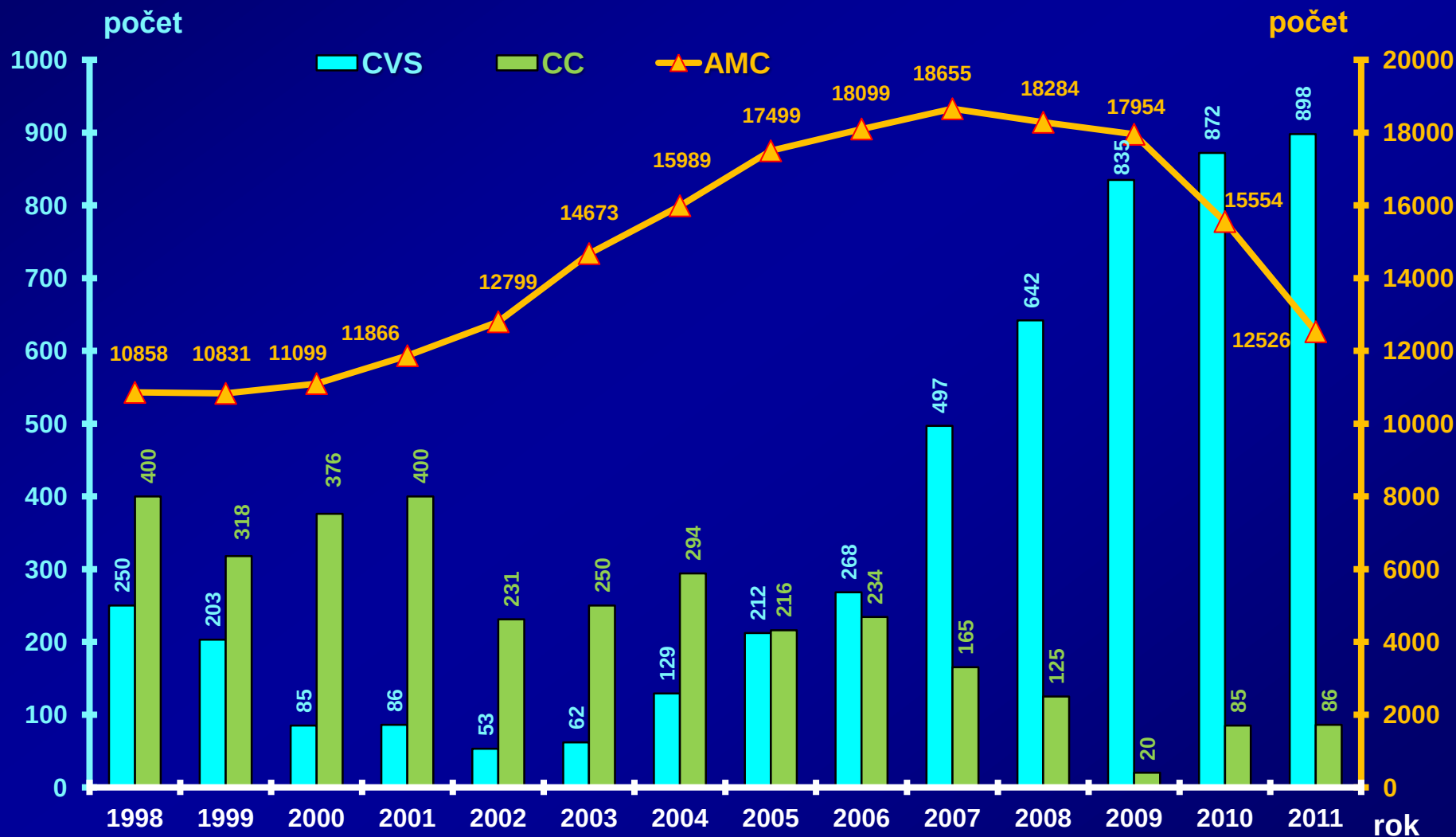
případy nekončené



Invazivní prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011

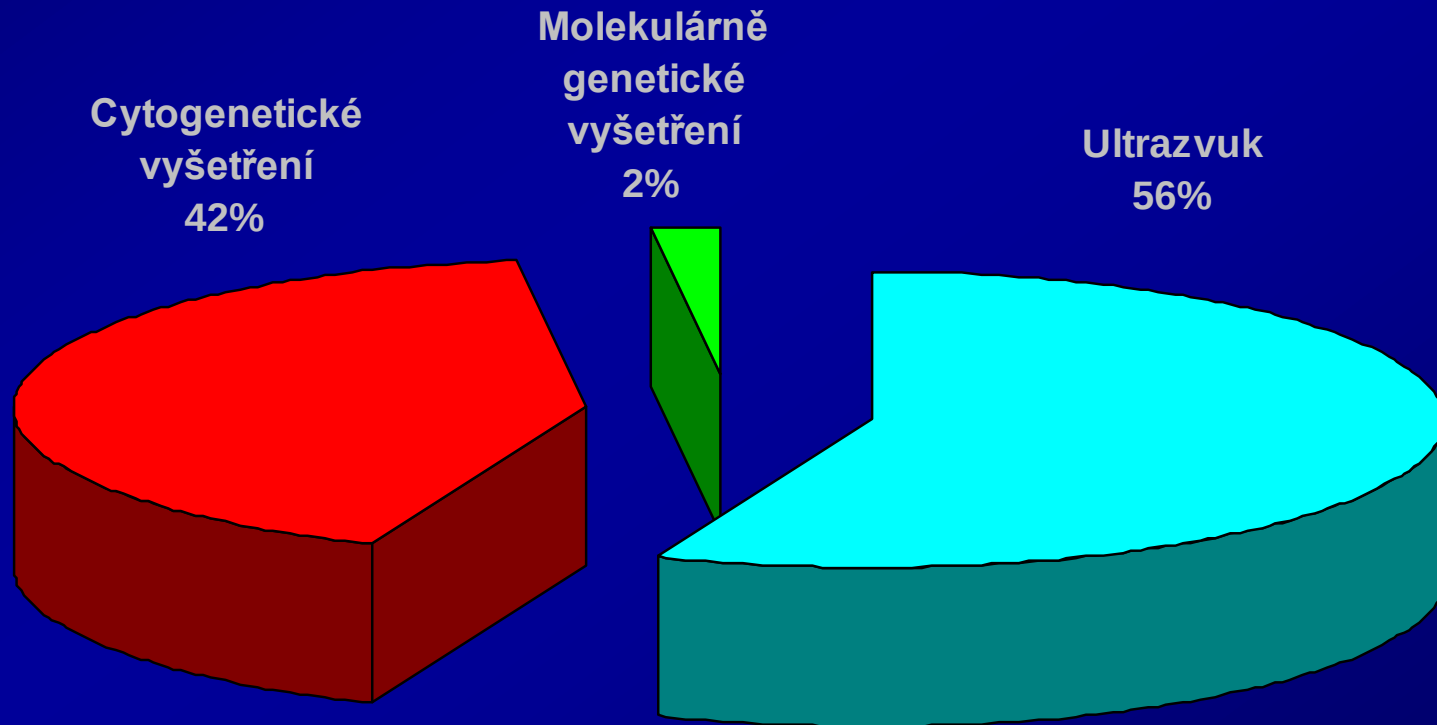


Invazivní prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



Prenatální diagnostika v roce 2010 – metody diagnostiky

■ Ultrazvuk ■ Cytogenetické vyšetření ■ Molekulárně genetické vyšetření



Downův syndrom

Downův syndrom (DS) i v současné době představuje jednu ze závažných vrozených vad. Z tohoto důvodu patří Downův syndrom mezi první vrozené vady, které se lékařská věda snažila diagnostikovat postnatálně i prenatálně. V současnosti jsou v České republice (ČR) již téměř 2/3 případů diagnostikovány prenatálně 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:

”Plochý 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.

Trisomie 18

* Hlavní příznaky: 1

Charakteristický obličej, obzvláště pro vyklenuté čelo, krátké mongoloidně probíhající oční štěrby, mikrogenii, mikrostromii, krátké filtrum a nezřídka také rozštěp rtu, čelisti a patra. Úzká mikrocefalická lebka s prominujícím záhlavím, dysplazie ušních boltců. Protažená okcipitální část lebky (80 %).

Trisomie 18

* Hlavní příznaky:

2

Vyjádřený pre- a postnatální malý vzrůst. Fleční kontraktury kloubů prstů s překrýváním 2. a 5. přes 3. a 4. prst (100 %), hypoplastické nehty, zvláště na nohách, většinou parciální syndaktylie, krátké, dorzálně flektované palce nohou, vystupující kalkaneus, "kolébkové nohy" ("rocker bottom feet").

Trisomie 18

* Hlavní příznaky:

3

Těžké postižení psychomotorického vývoje, křeče, svalová hypertonie nastupující po počáteční hypotonii. IQ pod 30. Krátké sternum, malé, relativně široce rozestouplé prsní bradavky, pupeční a tříselné hernie, cutis laxa.

Trisomie 18

☐ Výskyt:

asi 1 : 8 000 živě narozených.
Převaha ženského pohlaví.

☐ Manifestace: Prenatálně a při narození.

Trisomie 18

* Etopatogeneze:

porucha genetické rovnováhy pro trisomii chromosomu 18 nebo pro trojnásobné množství genetického materiálu lokalizovaného na tomto chromosomu. Téměř bez výjimky je přídatný chromosom volný (a není translokován na jiný chromosom). V 93 % je nadpočetný 18. chromosom mateřský, v 7 % otcovský. Asi 10 % případů tvoří mozaika.

Trisomie 18

- **Průběh a prognóza:** Ve věku 6 měsíců žije s trisomií 18 více než 60 % ženských pacientů, ale jen 15 % mužských. V 1. roce žije ještě 55 % děvčat, ale jen 10 % chlapců. Do 5 let všichni chlapci umírají, zatímco děvčat přežívá ještě 15 %. Ojediněle se děti naučí za pomoci chůzi, mohou rozumět jednotlivým slovům, chápou pokyny, mohou reagovat na výzvu a komunikovat, zřídka si samostatně hrají.

Trisomie 13

- **Synonyma:** Syndrom trisomie D1, Patauův syndrom
- **Syndrom vývojové vady s charakteristickou facies, hexadaktylií, primordiálně malým vzrůstem, těžkým opožděním psychomotorického vývoje a četnými jinými anomáliemi.**

Trisomie 13

* Hlavní příznaky: 1

Intrauterinní retardace růstu, porodní hmotnost v průměru 2 600 g. Typická facies s ustupujícím čelem, hyper- nebo hypotelorismus, mongoloidní postavení oční osy, mikroftalmie až anoftalmie, rozštěp rtu, čelisti, patra a mikrogenie.

Trisomie 13

* Hlavní příznaky: 2

Mikrocefalie, těžké psychomotorické postižení, křeče, svalová hypotonie, zřídka hypertonie. Postaxiální hexadaktylie (50-80 %), převážně na horních končetinách, hyperextenzibilní palce, úzké hyperkonvexní nehty prstů rukou. "Čtyřprstová" (opičí) rýha. Vystupující kalkaneus

Trisomie 13

* Hlavní příznaky:

3

Kožní defekty v okcipitální krajině.
Kapilární hemangiomy.

Kryptorchismus,
částečné spojení penisu a scrota,
hypospadie.

Trisomie 13

* Doplnující nálezy: 1

Omfalokéla. Srdeční vada různého druhu, zvláště defekt komorového septa a perzistující ductus Botalli. Polycystické ledviny a anomálie vývodných močových cest (podkovovitá ledvina, solitární ledvina) u 80 % všech pacientů. Vady mozku ve smyslu holoprosencefalie, anomálie mozečku.

Trisomie 13

☐ Výskyt:

Asi 1 : 10 000 živě narozených.

☐ Manifestace: Prenatálně a při narození.

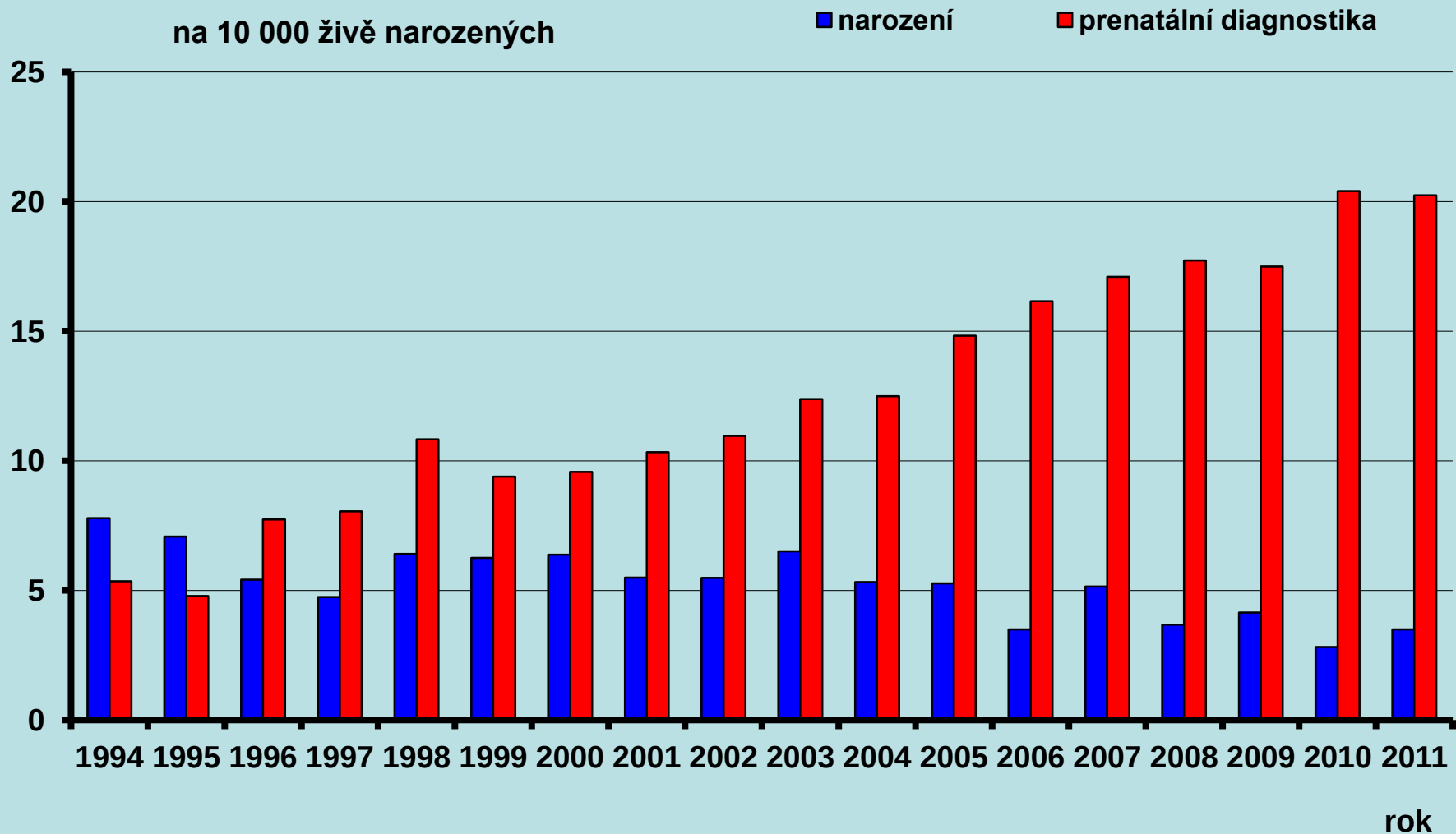
Trisomie 13

- **Etiopatogeneze:** Trisomie (v 90 %) v důsledku meiotické nondisjunkce, jinak na základě Robertsonovy translokace. Porucha genetické rovnováhy pro trisomii chromosomu 13 nebo pro trojnásobné množství genetického materiálu lokalizovaného na tomto chromosomu. Většinou je nadpočetný chromosom volný, zřídka je spojen s jiným chromosomem (translokace). V 88 % se jedná o chromosom mateřský.

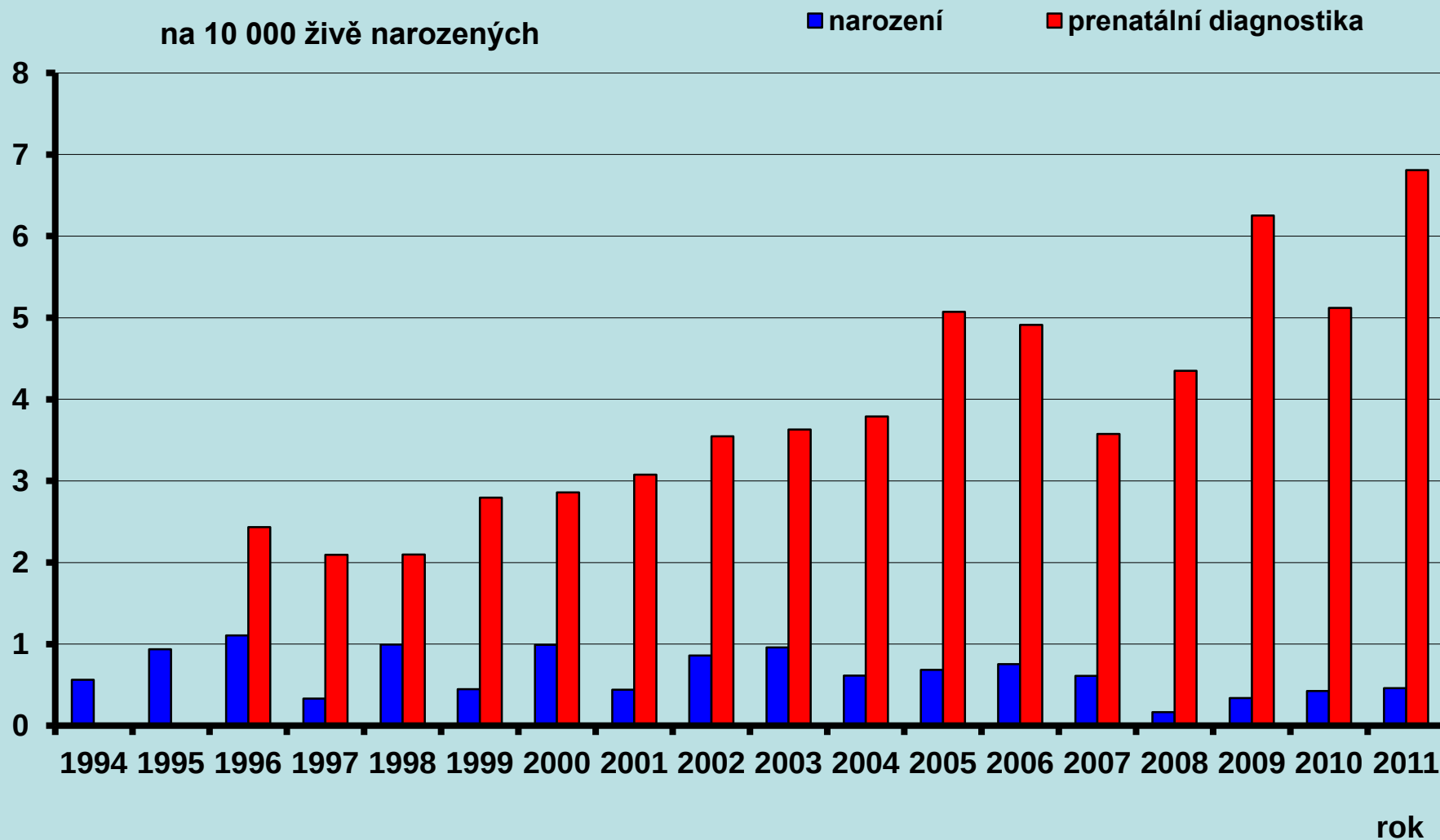
Trisomie 13

- Průběh, prognóza: Výrazně opožděný psycho-motorický vývoj. Kolem 85 % dětí umírá v 1. roce života. Nemnozí přežívající chodí s pomocí, rozumí slovům, tvoří jednotlivá slova a znamení, uposlechnou na jednoduché výzvy, poznávají a komunikují, samostatně si hrají. Ukazatel přežití do 1. roku je u dívek 45 %, u chlapců 33 %. Do 5 let věku umírají všichni chlapci, dívky ve 30 %, v deseti letech přežívá ještě 10 % dívek.

Incidence Downova syndromu v ČR 1994 - 2011



Incidence Edwardsova syndromu v ČR 1994 - 2011

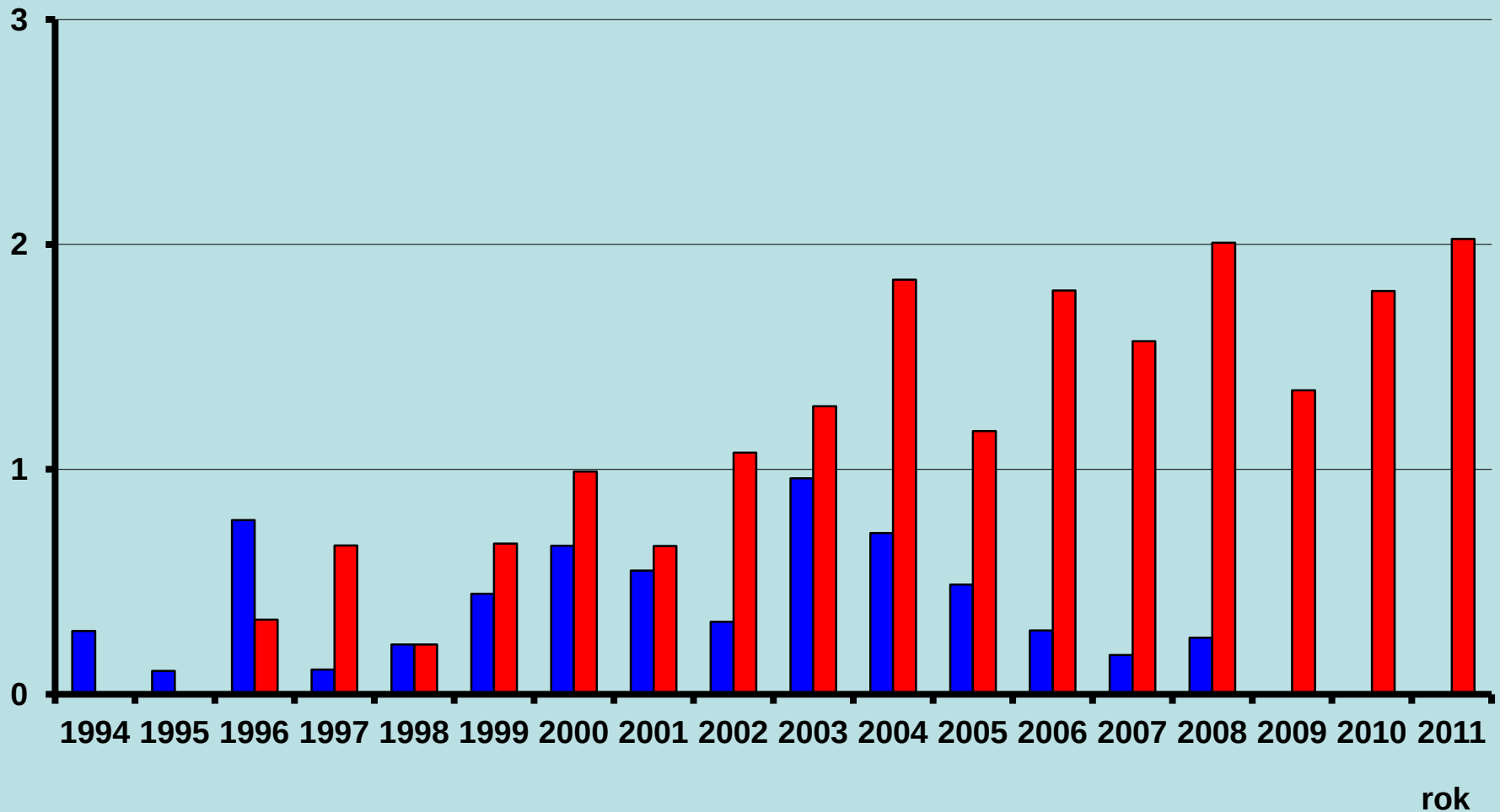


Incidence Patauova syndromu v ČR 1994 - 2011

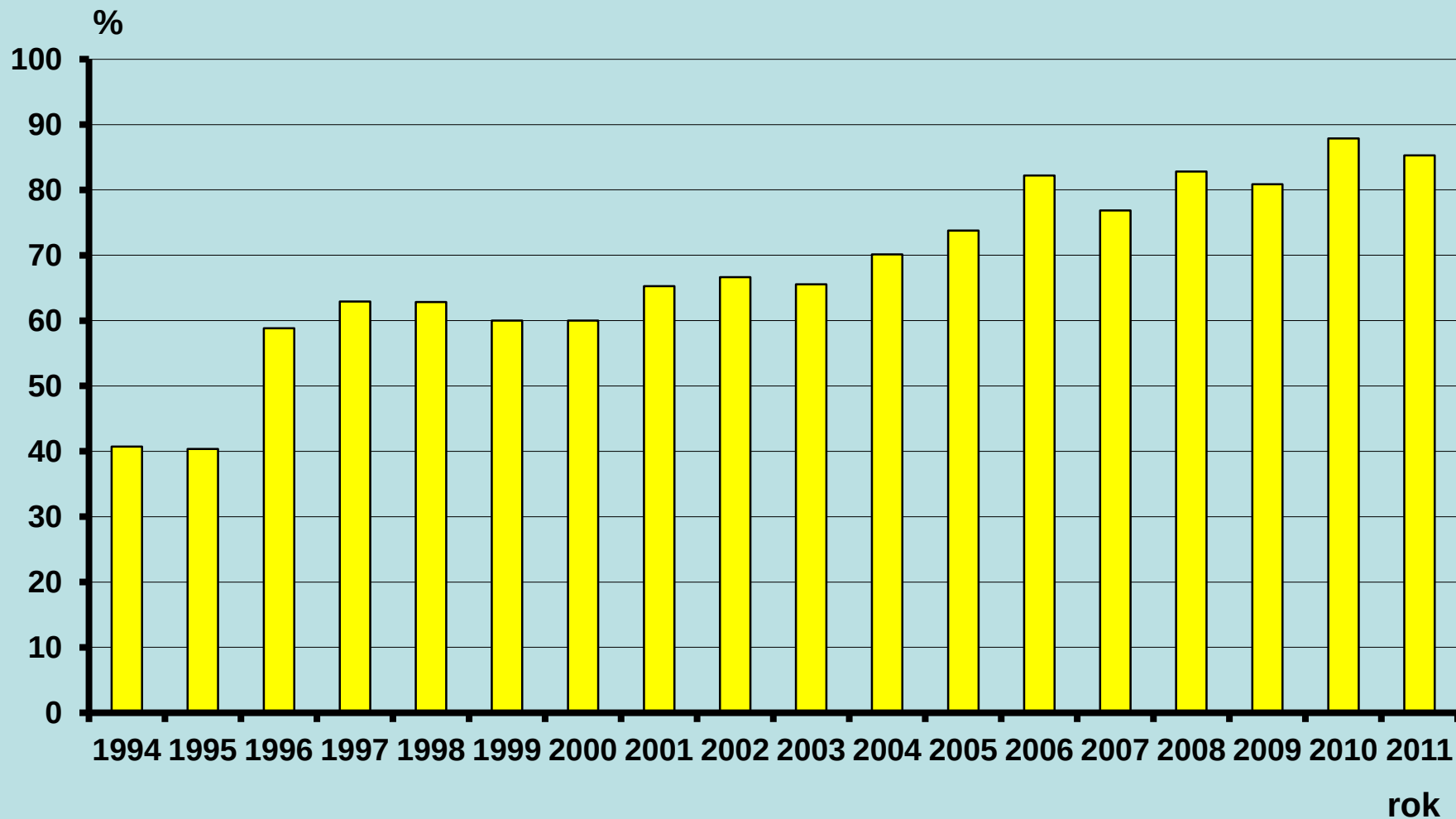
na 10 000 živě narozených

■ narození

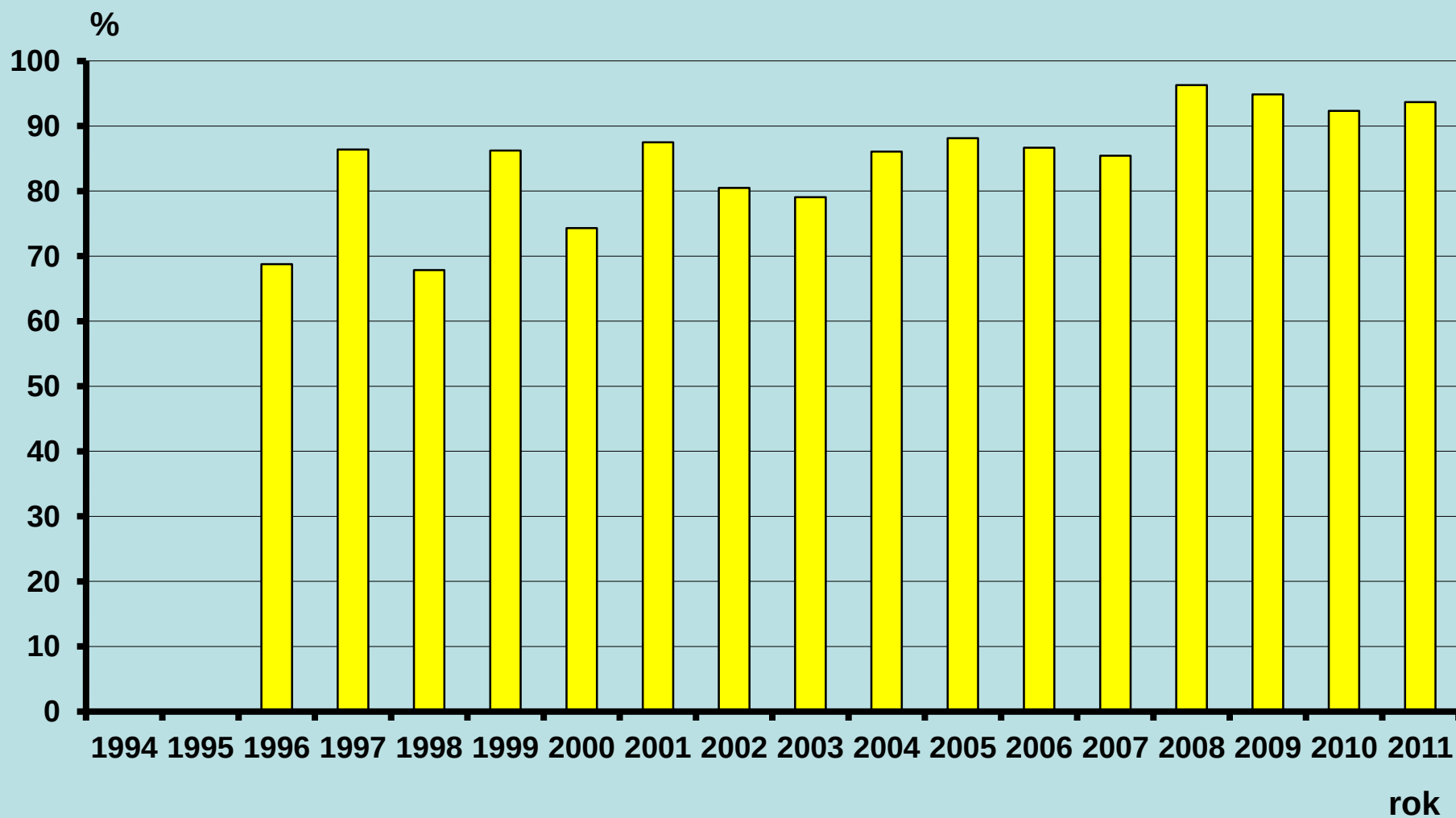
■ prenatální diagnostika



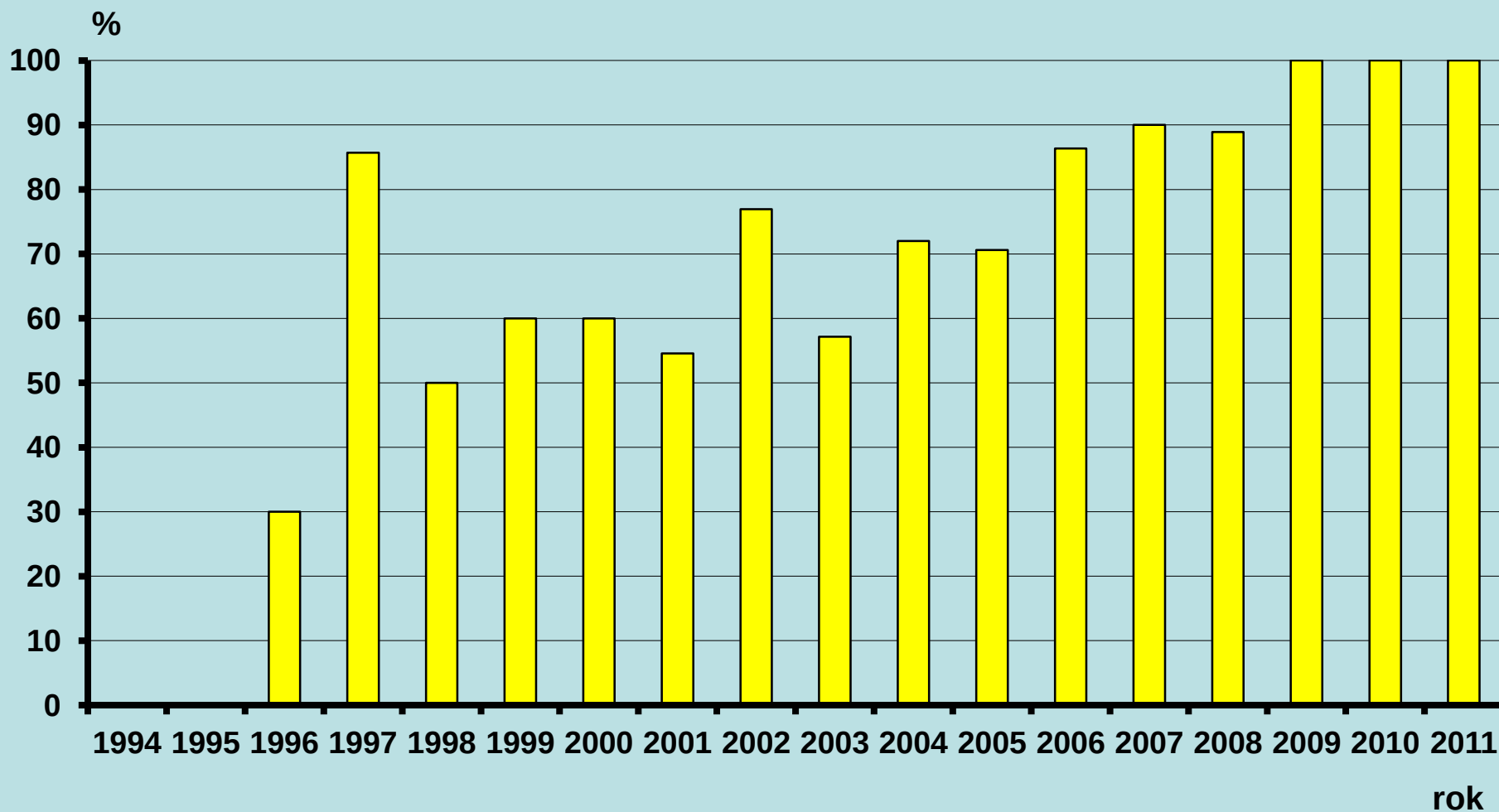
Downův syndrom – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



Edwardsův syndrom – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011

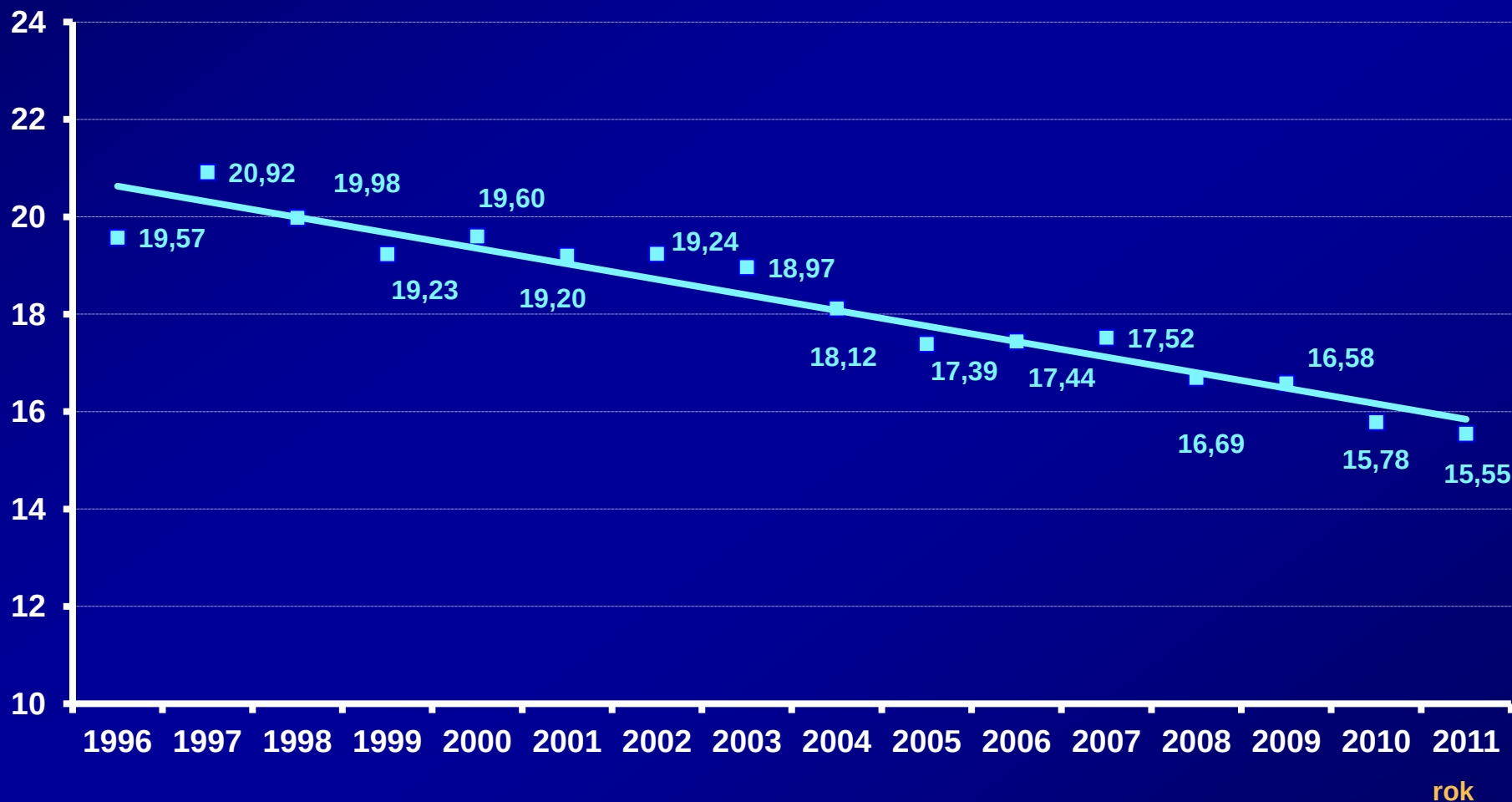


Patauův syndrom – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011

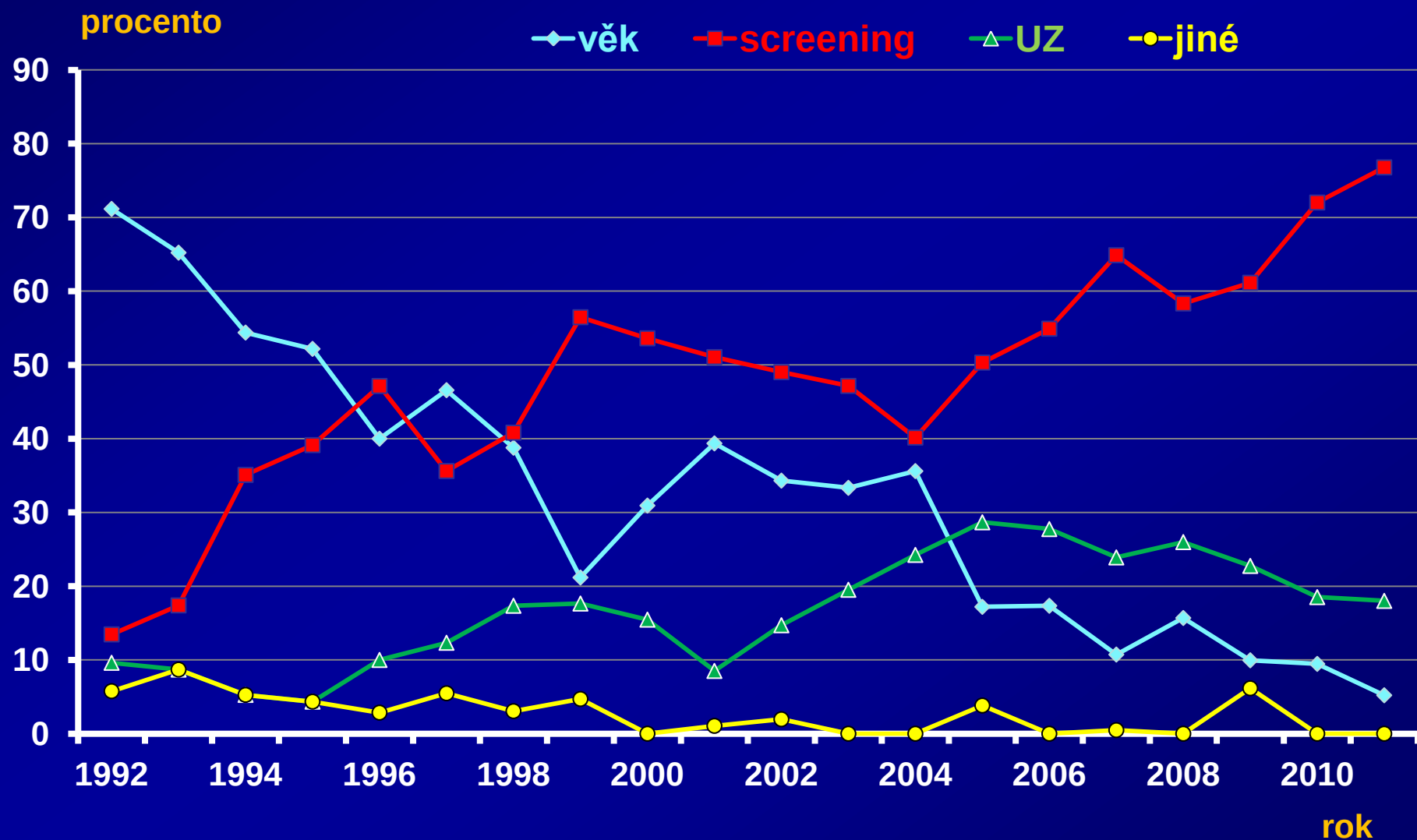


Průměrný týden těhotenství při diagnóze Downova syndromu, ČR 1996 - 2011

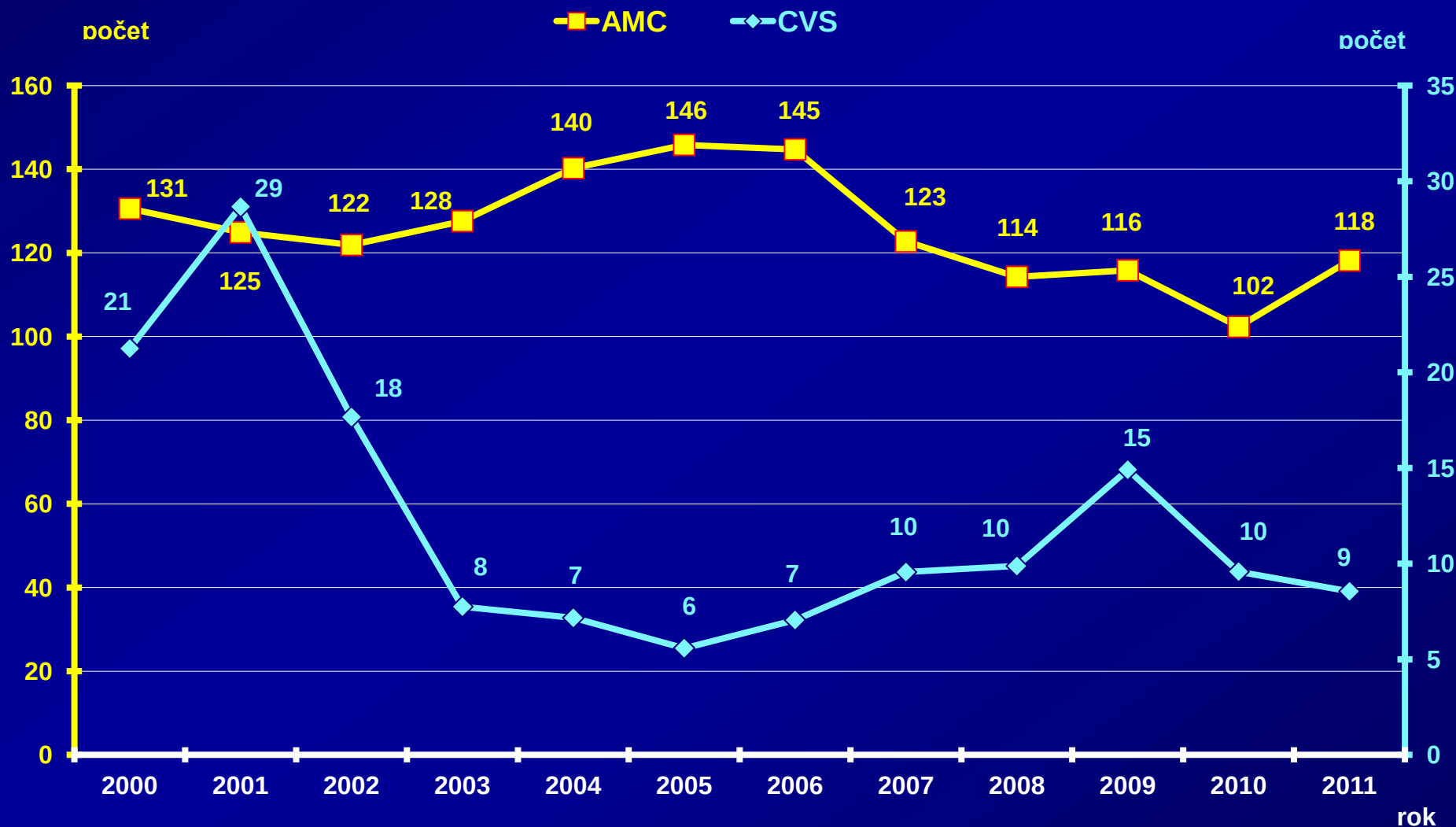
týden těhotenství



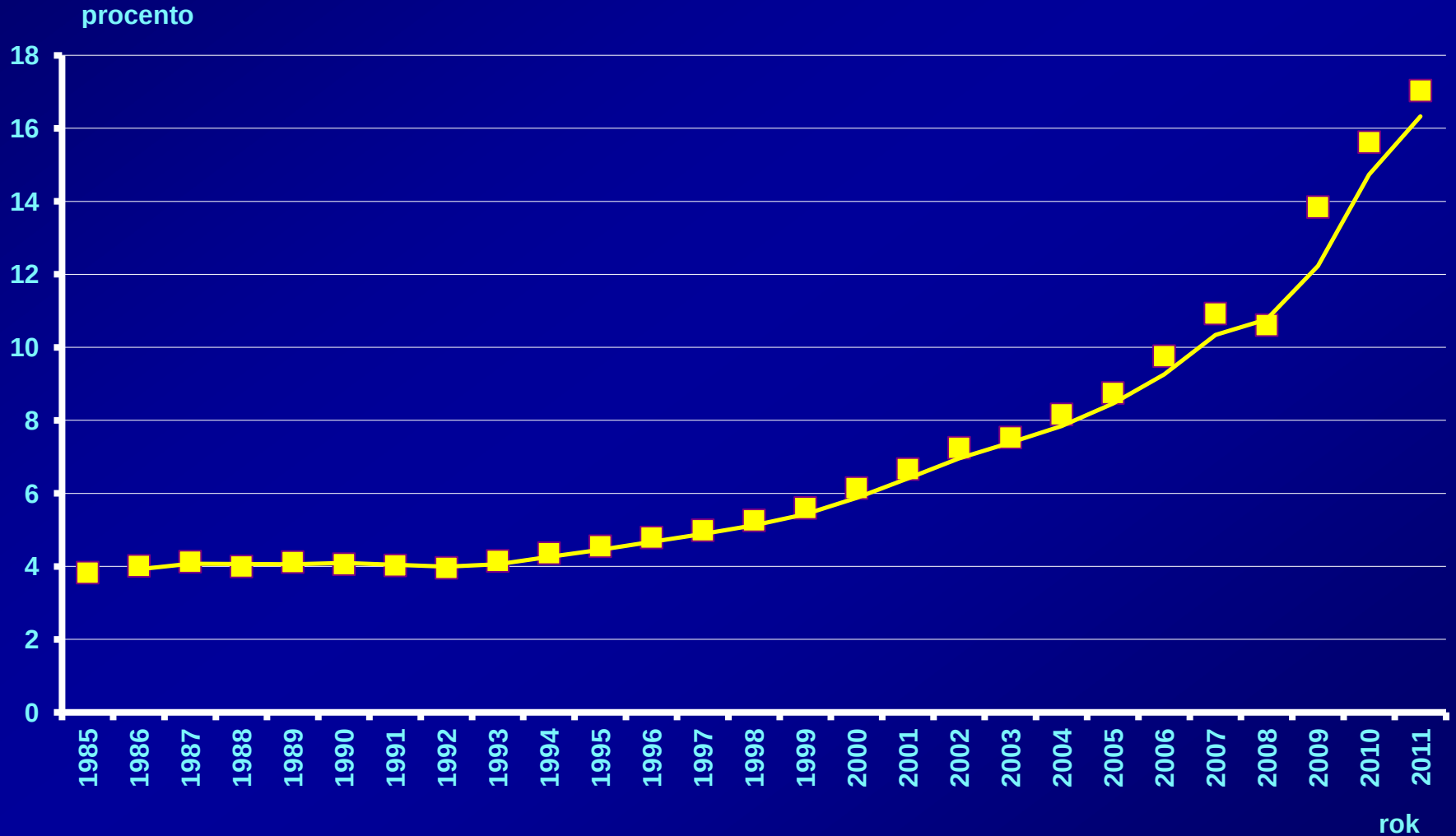
Indikace k invazivní prenatální diagnostice u plodů s diagnostikovaným DS, ČR 1992 - 2011



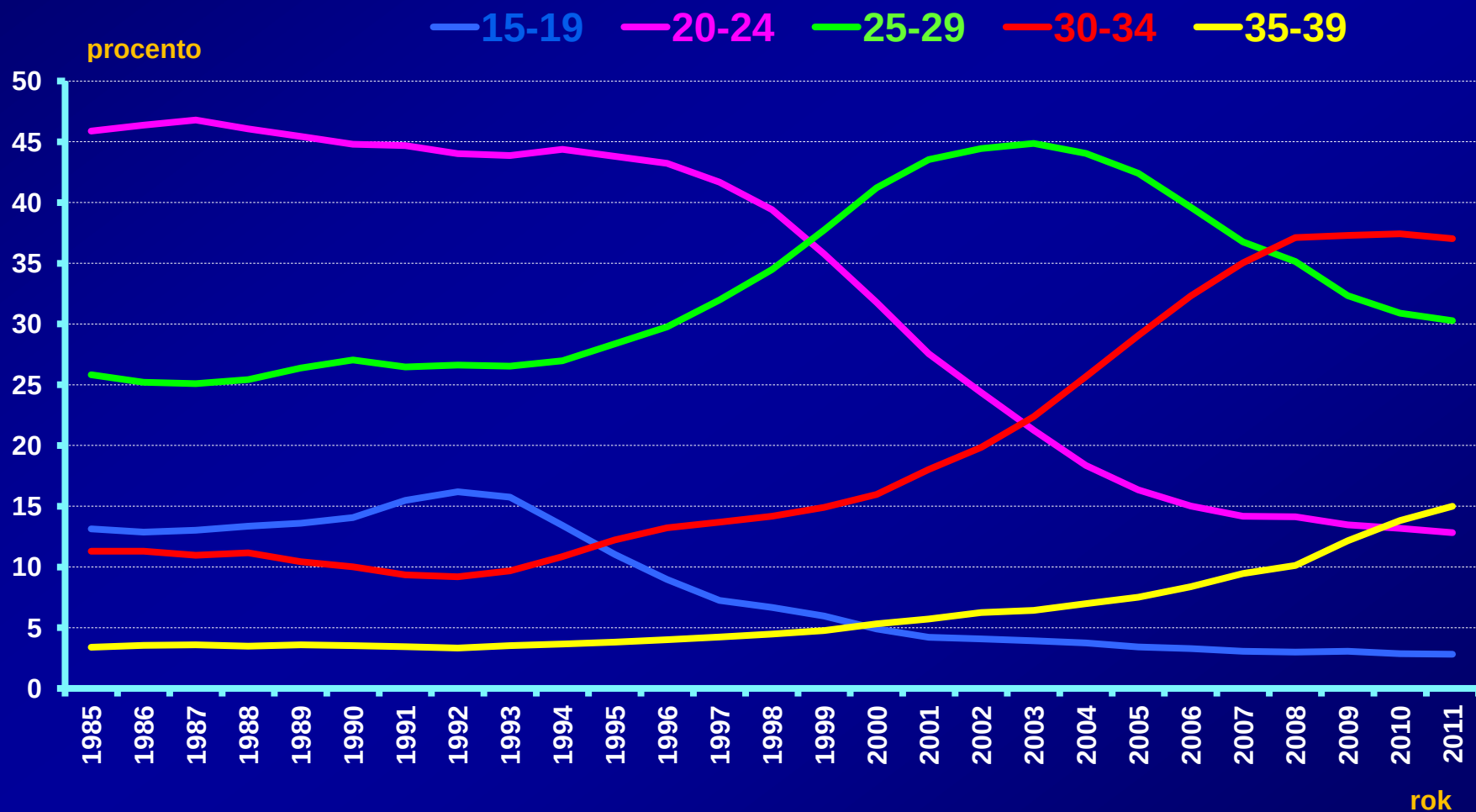
Počet provedených AMC a CVS pro záchyt 1 DS, ČR 2000 - 2011



Procento rodiček nad 35 let věku, ČR 1985 - 2011



Změny v procentuálním zastoupení skupin rodiček podle věku – 5leté skupiny, ČR 1985 – 2011



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.

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.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Anencefalie

je vrozená vada charakterizovaná nálezem, kdy z důvodu abnormálního vývoje mozku 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.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Anencefalie

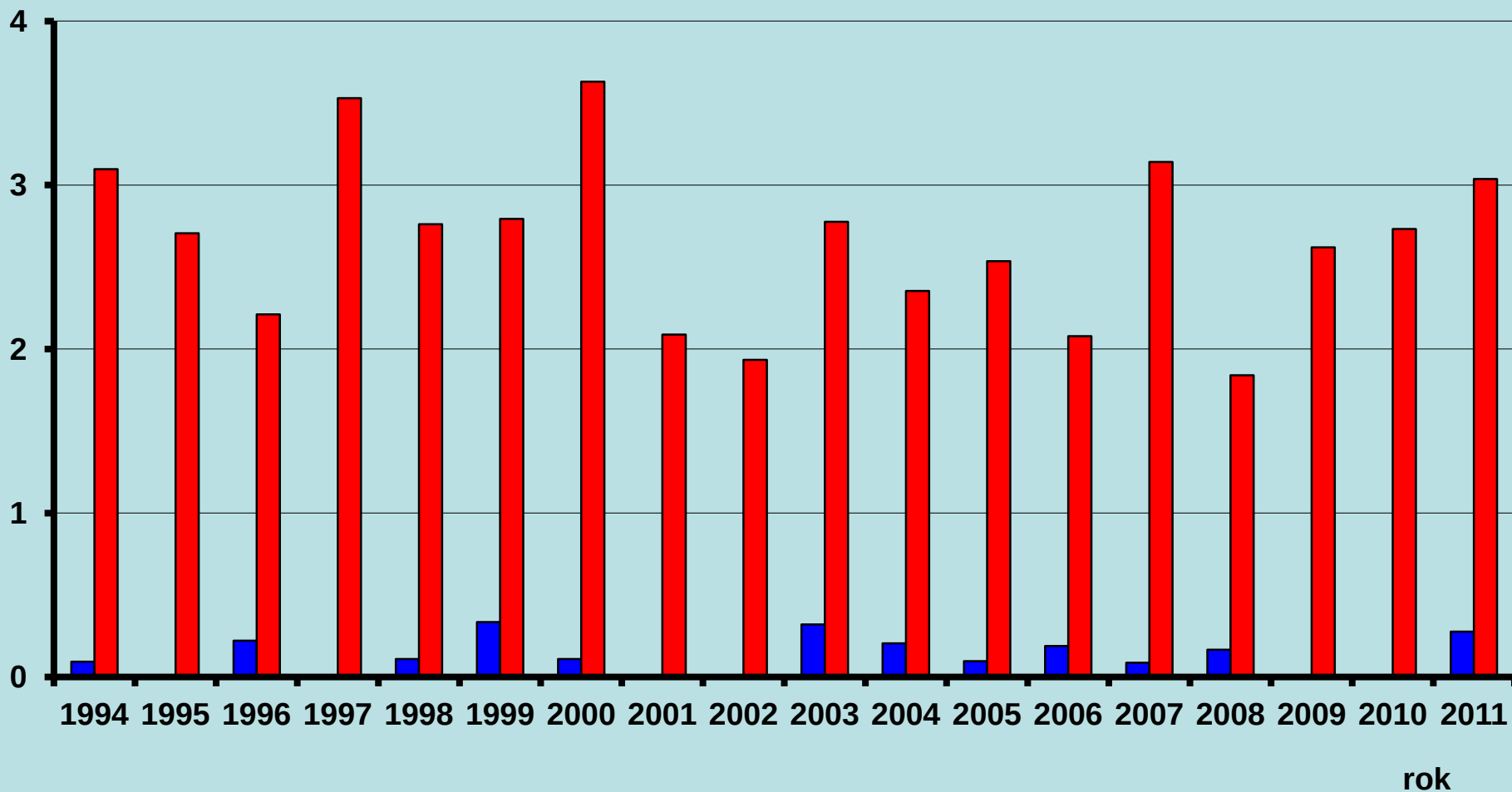


Incidence anencefalie v ČR 1994 - 2011

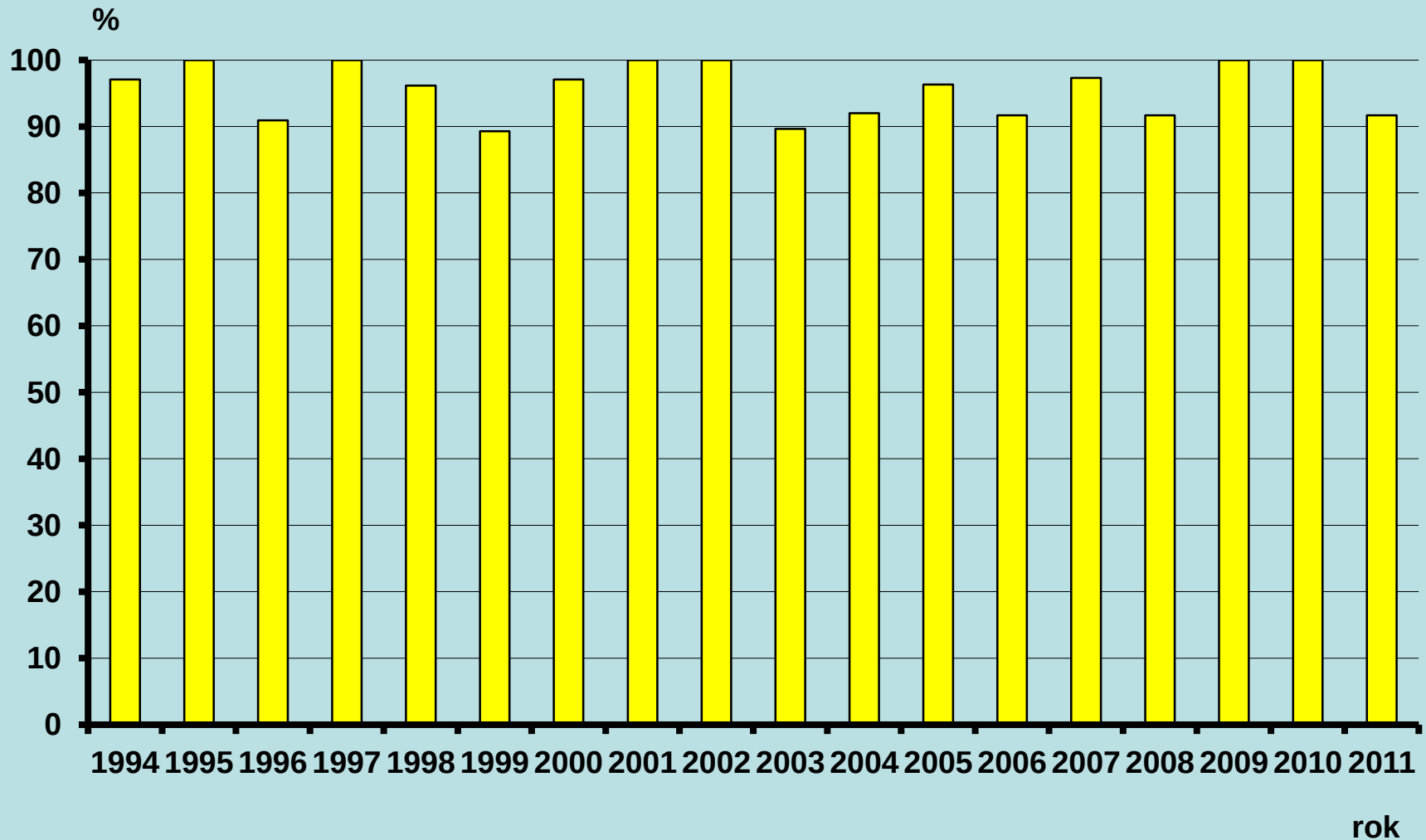
na 10 000 živě narozených

■ narození

■ prenatální diagnostika



Anencefalie – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



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. 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.

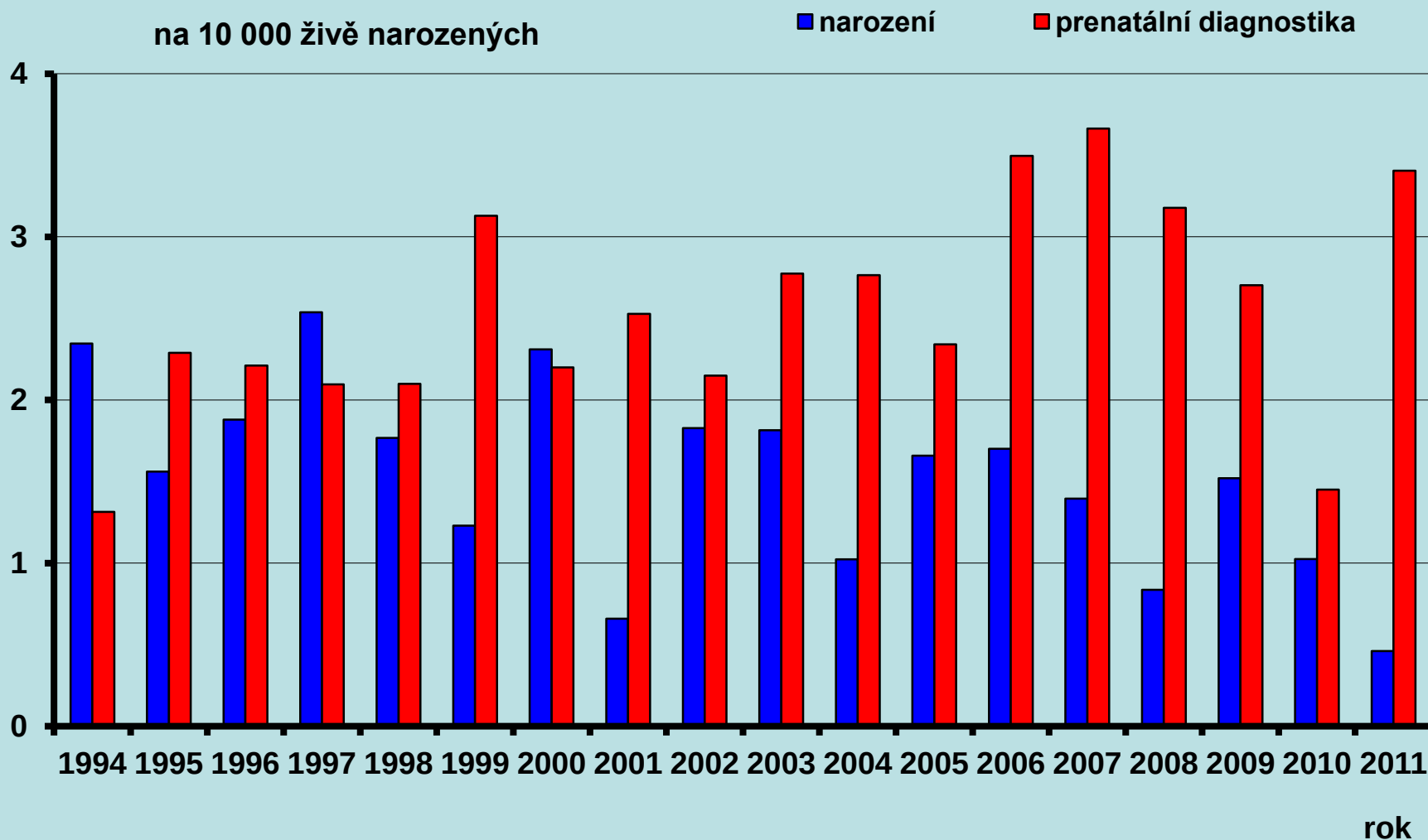
Prognóza těchto VV je jak s hlediska mortality, tak i morbidit velmi závažná.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

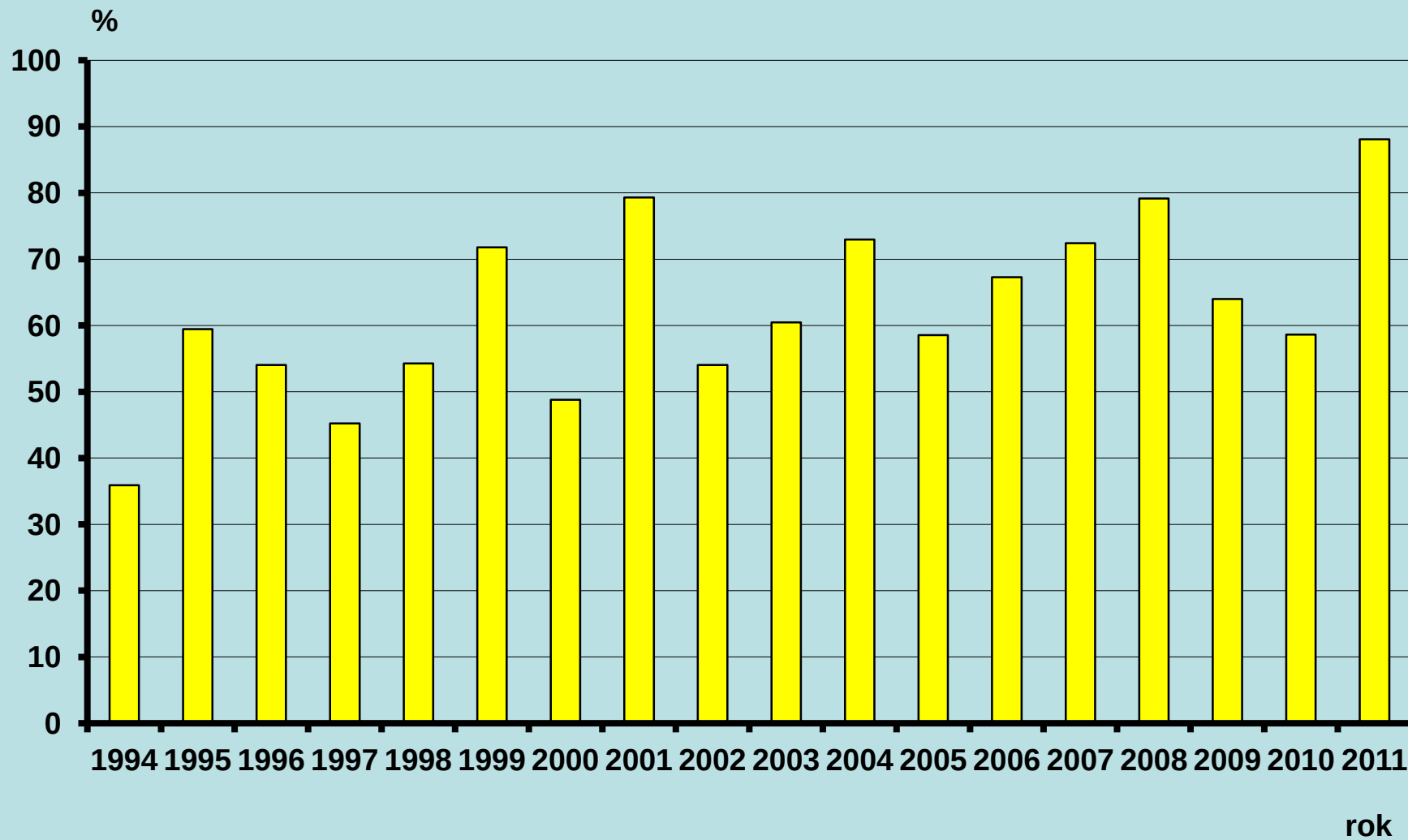
Spina bifida



Incidence spina bifida v ČR 1994 - 2011



Spina bifida – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



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, atrézií 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.

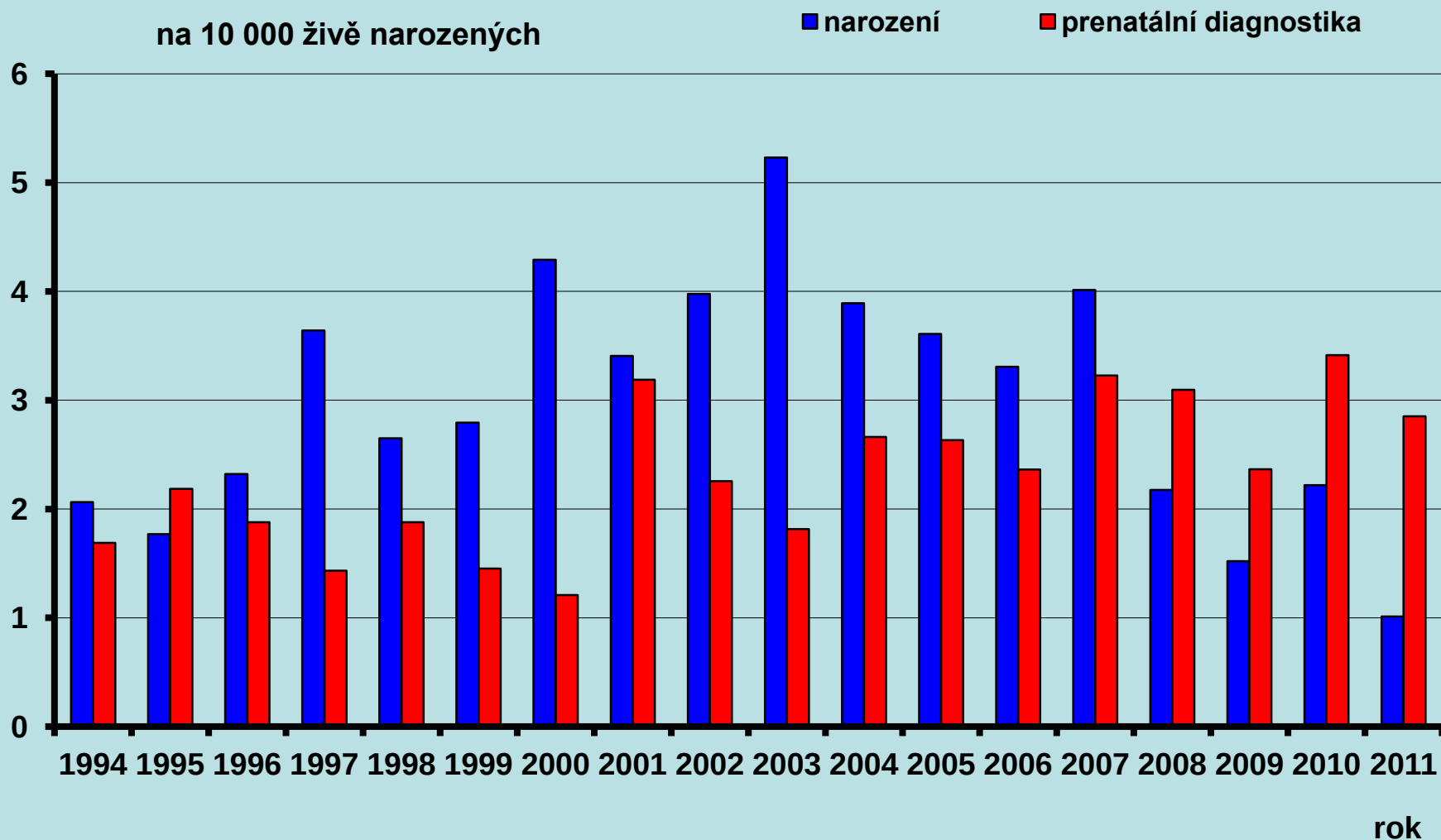
Dalšími příčinami mohou být hypersekrece mozkomíšního moku (papilom chorioidálních plexů) nebo naopak hyporesorbce – chybění arachnoidálních klků, obliterace sagitálního sinu.

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

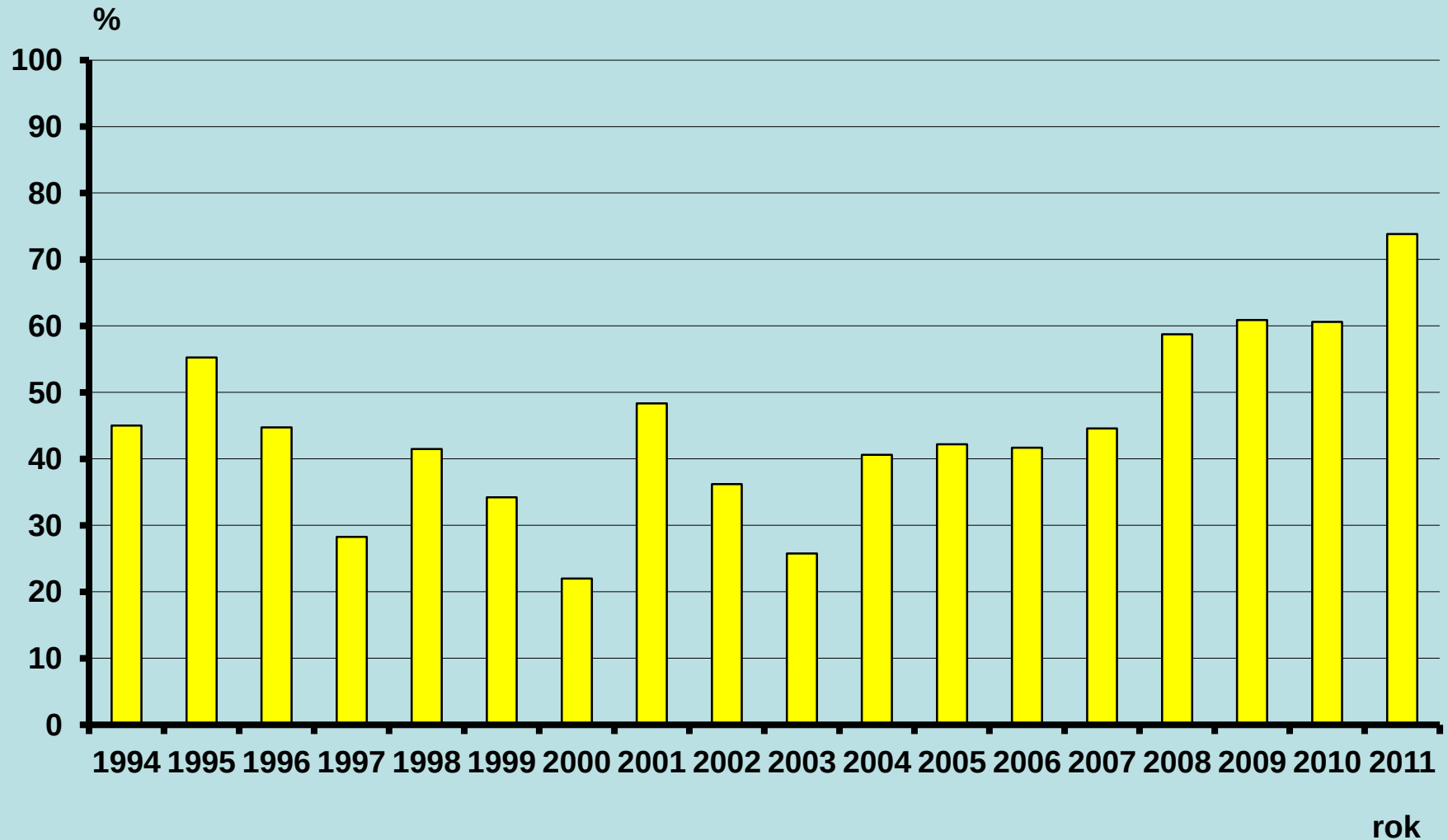
Vrozený hydrocefalus



Incidence vrozeného hydrocefalu v ČR 1994 - 2011



Vrozený hydrocefalus – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



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 i VV GIT nebo NTD.

Rozštěpové vady břišní stěny

Prenatální diagnostika

Z neinvazivních metod se 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

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

Omfalokéla



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

Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza

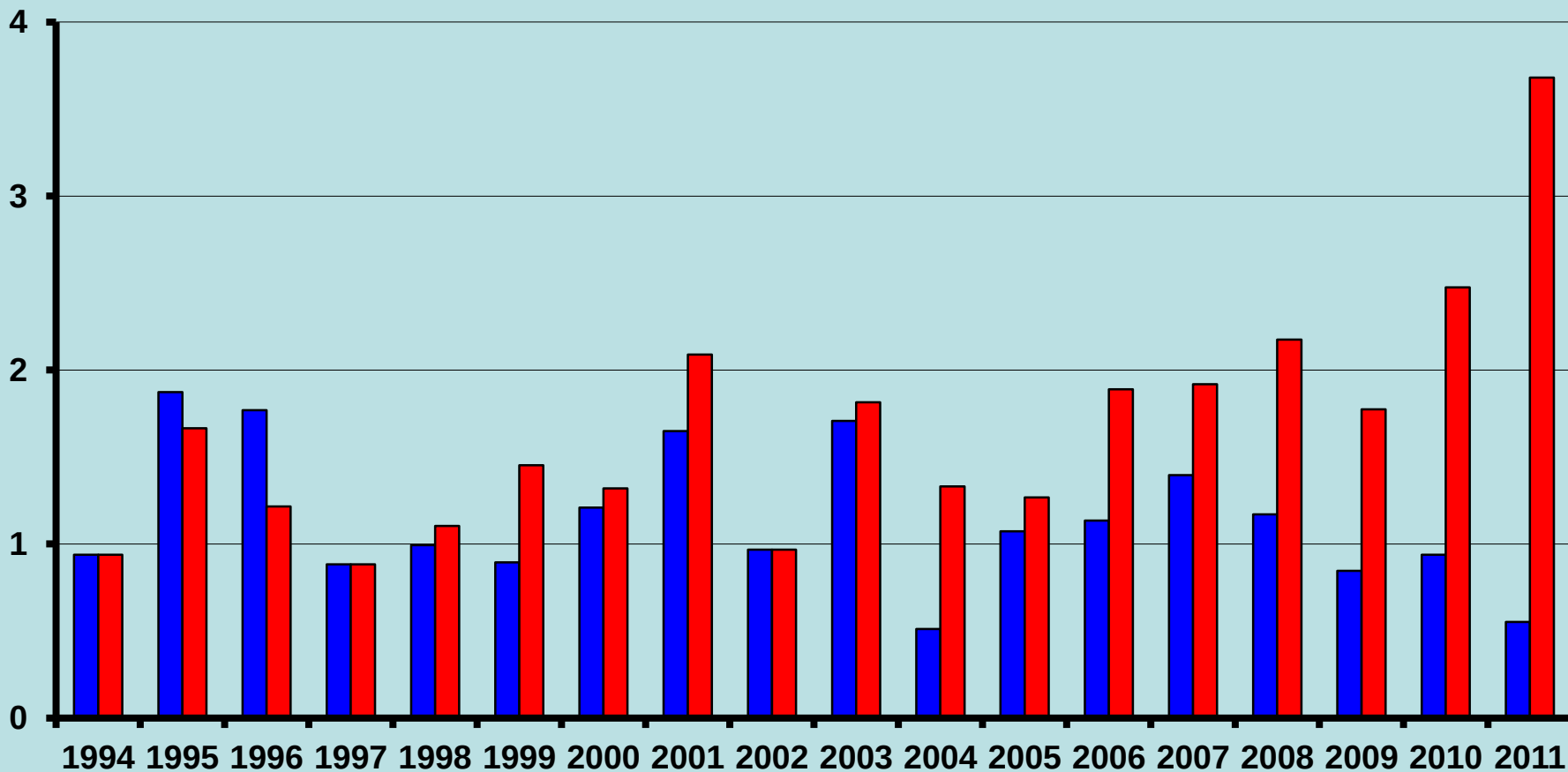


Incidence omfalokély v ČR 1994 - 2011

na 10 000 živě narozených

■ narození

■ prenatální diagnostika



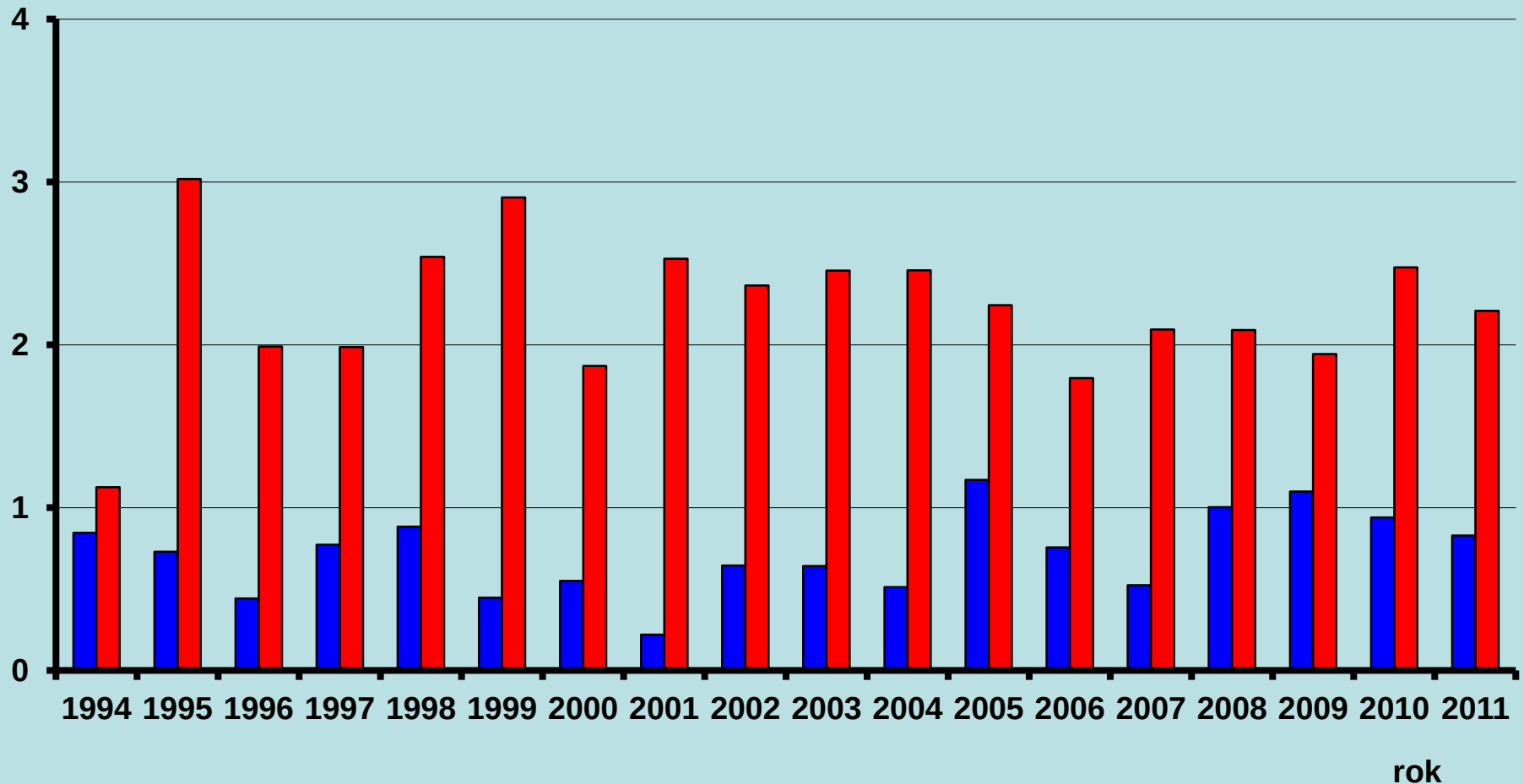
rok

Incidence gastroschízy v ČR 1994 - 2011

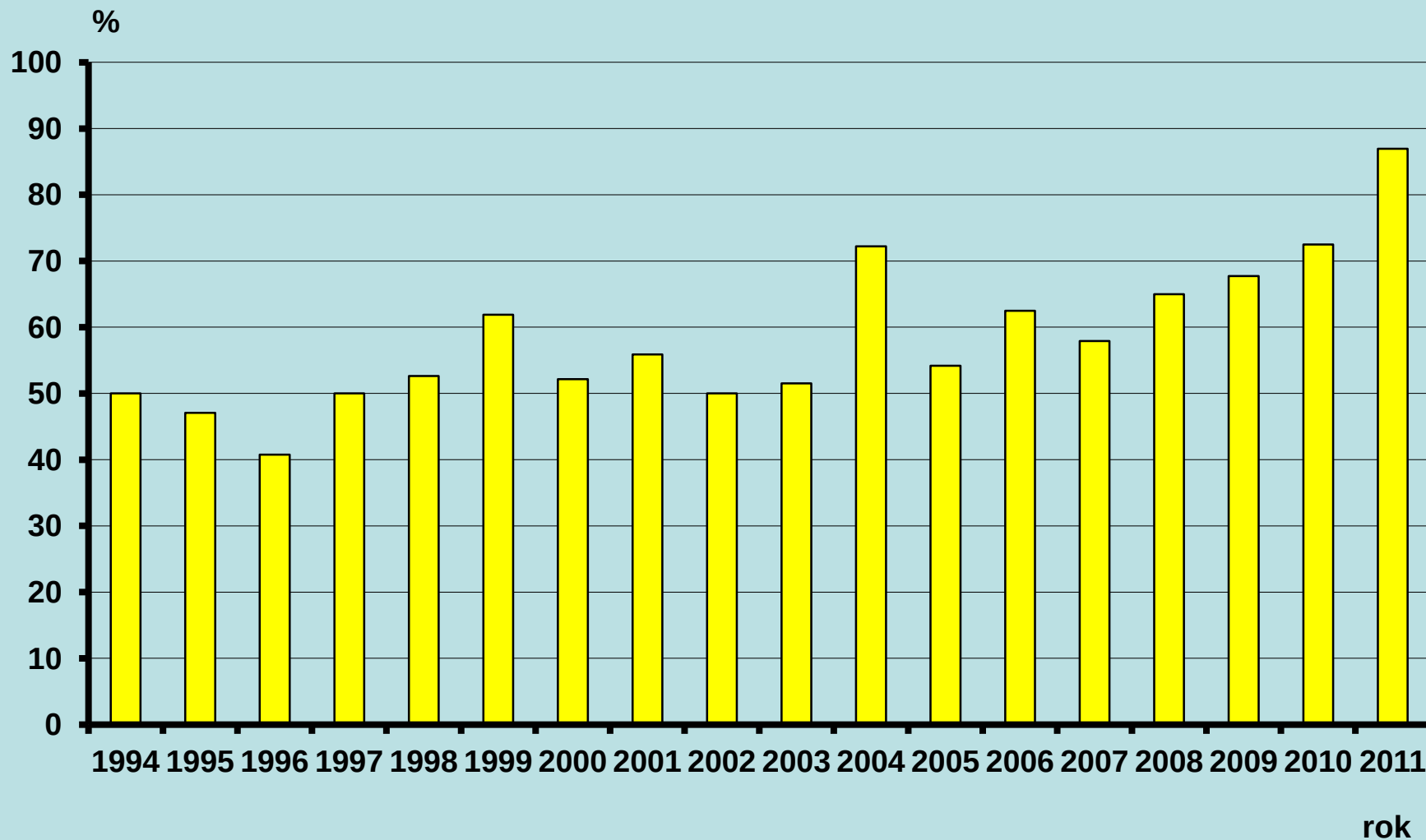
na 10 000 živě narozených

■ narození

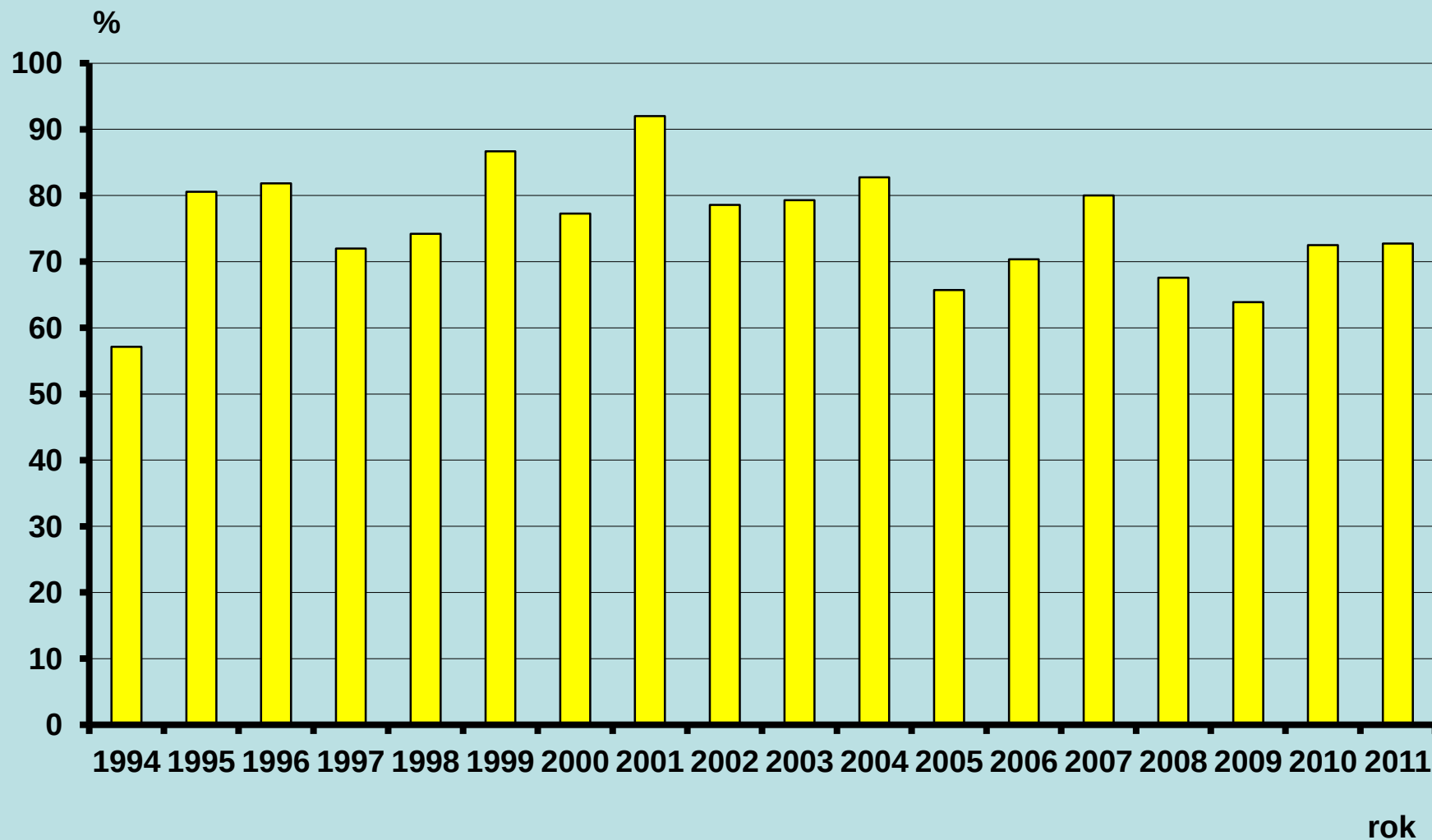
■ prenatální diagnostika



Omfalokéla – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011



Gastroschíza – prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2011





Děkuji za pozornost



- [*http://www.vrozene-vady.cz*](http://www.vrozene-vady.cz)

