

# PRENATÁLNÍ SCREENING VROZENÝCH VAD

MUDr. David Stejskal  
GENNET CZ, Praha

## 1 Úvod

Lékařský screening vyhledává osoby s rizikem vzniku choroby ještě před její manifestací. Pozitivní výsledek screeningového vyšetření jednoduchou, dostupnou a lacinou metodou zahajuje sérii specifických diagnostických vyšetření nebo preventivních opatření. V případě prenatálního screeningu vrozených vad je to superkonziliární ultrazvukové vyšetření a genetické vyšetření buněk plodu, získaných odběrem plodové vody (AMC) nebo choriálních klků (CVS).

Část pozitivních výsledků screeningu je tzv. „falešně pozitivních“ a je daná za jednoduchost a dostupnost používané metody. Naopak, určitá část skutečně postižených má výsledek screeningu negativní – je „falešně negativních“.

Efektivitu screeningu dokazujeme tím, jak velkou část postižených screening odhalil – jakou má screening senzitivitu.

V optimálně vyladěných systémech prenatálního screeningu je skutečně postižen vrozenou vadou jen asi každý desátý až dvacátý plod s pozitivním výsledkem screeningu. Falešně pozitivních výsledků je kolem 5 % – pozitivní screening má tedy každá dvacátá těhotná s nepostiženým plodem. Senzitivita prenatálního screeningu jedné z nejčastějších genetických vad – Downova syndromu (DS) dosáhla v České republice v posledních letech 70 % všech postižených těhotenství.

## 2 Rozsah prenatálního screeningu vrozených vad

Při screeningovém vyšetření vrozených vad v I. a II. trimestru se používají biochemické a ultrazvukové metody pro zpřesnění rizika plodu hlavně pro:

- I. defekty kožního krytí plodu (defekty neurální trubice, rozštěpy břišní stěny),
- II. chromozomální vady plodu. Nejvýznamnější jsou trisomie chromozomů č. 21 – (DS) a trisomie chromozomu č. 18 – Edwardsův syndrom.
- III. vady metabolismu (Smith-Lemli-Opitzův syndrom – vada metabolismu cholesterolu),
- IV. srdeční vady,
- V. porodnické komplikace ve III. trimestru (nespecifický obraz placentopatie).

## 3 Podmínky pro provádění screeningu

- informovaný souhlas těhotné, která by měla přijmout možnost falešné positivity i negativity testu
- vyšetření ultrazvukových parametrů erudovaným odborníkem na odpovídajícím přístroji
- odběry krve v přesně (ultrazvukově) zjištěné délce gravidity

- vyšetření biochemický markerů v akreditované laboratoři
- použití validované metody stanovení rizika
- návaznost screeningového centra na pracoviště lékařské genetiky a fetální medicíny.

## 4 Screening defektů kožního krytí plodu pomocí sérového alfafetoproteinu (AFP)

Z poruch kožního krytí jsou nejdůležitější defekty neurální trubice a defekty břišní stěny. Defekty neurální trubice (NTD) patří k nejčastějším vrozeným morfologickým vadám s incidencí 0,3–3/1 000. Polovinu NTD tvoří anencefalie: z lebky postiženého plodu je vytvořena pouze obličejová část a obnažená spodina lebky je pokryta cévnatou tkání s rudimenty nervové tkáně. Druhou polovinu NTD tvoří rachischizy – poruchy uzávěra páteřního kanálu. Defekt neurální trubice může být kryt kůží – nejčastější v bederní oblasti (spina bifida cystica). Buď je postižena pouze mícha (myelocele), nebo míšň obaly (meningocele), či obě struktury (meningomyelocele). Vznik části NTD souvisí s poruchami metabolismu kyseliny listové (Acidum folicum).

Screeningovým markerem pro defekty kožního krytí plodu je alfafetoprotein (MS AFP) v krvi matky. *Riziko postižení plodu NTD stoupá s hodnotou MS AFP.* Hranice významného zvýšení MS AFP je 2,5násobek normy pro dané gestační stáří. Hodnoty biochemických markerů jsou vyjadřovány v násobcích střední hodnoty – mediánu (MoM) pro dané gestační stáří. Těhotné se zvýšením MS AFP jsou indikovány k superkonziliárnímu ultrazvukovému vyšetření zaměřenému na páteř a břišní oblast plodu. V případě nejasnosti se provádí kontrola hodnot AFP spolu s dalšími markery přímo v plodové vodě.

Zvýšení MS AFP provází i další vrozené vady a porodnické komplikace jak udávají tab. 1 a 2.

**Tab. 1 Příčiny zvýšení MS AFP jiné než NTD**

Starší těhotenství
Intrauterinní krvácení
Placentopatie
Hrozící potrat
Mnohočetné těhotenství
Syndrom mizejícího dvojčete
Redukce embryí po IVF
Defekt břišní stěny
Stenóza/atresie GIT
Triploidie
Kongenitální nefrotický syndrom

**Tab. 2 Porodnické komplikace ve III. trimestru při zvýšení MS AFP ve II. trimestru**

Nízká porodní hmotnost
Praematuritas
Růstová retardace
EPH gestóza
Placentární abrupce

## 5 Screening chromozomálních vad ve II. trimestru

Přibližně polovinu patologických nálezů při invazivní prenatalní diagnostice ve II. trimestru tvoří trizomie chromozomu č. 21 – Downův syndrom (DS). Dalších asi 15 % patologických nálezů tvoří letální numerické aberace (např. trisomie chromozomů č. 13 a 18 – Patauův a Edwardsův syndrom) a ve 25 % jsou diagnostikovány aberace pohlavních chromozomů (nejčastěji XXY nebo XO – Klinefelterův syndrom a syndrom Turnerové). Asi 10 % připadá na méně obvyklé nálezy.

Screening podle věku matky: Riziko nejčastějších chromozomálních vad plodu stoupá s věkem matky. Příklady věkově specifických rizik DS a trisomie 18 jsou uvedeny v tab. 3.

Věk těhotné nad 35 let v době porodu (riziko porodu DS = 1/380) je stále platným indikačním kritériem invazivní prenatalní diagnostiky v II. trimestru nebo alespoň indikací ke genetické konzultaci.

Multimarkerový screening (triple, double test): Multimarkerovým screeningem (tzn. vyšetřením několika biochemických markerů + věk matky) mezi 14.–22. týdnem je možno určit riziko DS a trisomie 18 (Edwardsova syndromu). Nejčastěji se vyšetřují v tzv. „triple testu“ hodnoty alfafetoproteinu (MS AFP), celkového lidského choriogonadotropinu (T-hCG) a nekonjugovaného estriolu (uE3). Hodnoty těchto biochemických markerů se vyjadřují v násobcích střední hodnoty – mediánu – (MoM) pro dané gestační stáří. Mediány každého z markerů triple testu se mezi 14.–22. týdnem mění každý den, takže velmi záleží na přesném určení gestačního stáří při odběru. Tabulka č. 4 udává průměrné změny markerů triple testu při postižení plodu DS. Hodnoty MS AFP a uE3 jsou u postižených těhotenství většinou sníženy, T-hCG je zvýšen.

*Kombinovaný test v I. trimestru:* screening v 10.–13. ukončeném týdnu těhotenství je novým trendem v prenatalní diagnostice DS a některých dalších vrozených vad. Hlavní metodou screeningu tohoto období je ultrasonografie a nejdůležitějším ultrasonografickým markerem je tloušťka šíjového projasnění (NT) vyjádřená násobkem střední hodnoty (MoM) pro dané gestační stáří a přítomnost (nebo nepřítomnost) nosní kosti (NB). Riziko aneuploidii a dalších vad plodu stoupá s relativní hodnotou NT pro dané gestační stáří a při nepřítomnosti NB plodu. Optimální gestační stáří pro ultrazvukovou část kombinovaného testu je ve 12.–13. týdnu. Zpomalený vývoj nosní kosti je často patrný u plodů s DS i ve II. trimestru.

Při kombinovaném testu se používají dva biochemické markery: volná  $\beta$  podjednotka hCG (F- $\beta$ -hCG) a těhotenský plasmatický protein A (PAPP-A). Odběr krve pro stanovení hodnot biochemických markerů kombinovaného testu je optimální v 10.–11. týdnu. Očekávaná efektivita kombinovaného testu je vyšší než efektivita současného standardního screeningu ve II. trimestru. Hodnoty markerů kombinovaného testu jsou v tabulce č. 5.

**Tab. 3 Rizika DS a trisomie 18 (T18) podle věku matky**

Věk v termínu (roky)	Riziko DS v termínu (1/n)	Riziko T18 v termínu (1/n)
20	1 500	18 000
25	1 400	16 000
29	1 000	12 000
35	380	4 000
40	110	1 000
43	50	500

**Tab. 4 Přehled hodnot biochemických markerů triple testu při postižení plodu DS**

Markery ve II. trimestru	Průměrný násobek mediánu (MoM) u postižených gravidit
MS AFP	0,74
uE3	0,72
T-hCG	2,07

**Tab. 5 Přehled hodnot kombinovaného testu u DS**

Markery kombinovaného testu	Optimální gestační stáří při vyšetření (týden)	Průměrný násobek mediánu (MoM) u postižených gravidit
PAPP-A	10.–11.	0,4
F-β-hCG	10.–11.	1,98
Nuchální translucence	12.–13.	2,02
Přítomnost nosní kosti	12.–13.	Nepřítomna

## 5 Úkoly porodní asistentky při provádění prenatalního screeningu

- Poskytnout informaci před testem a vyžádat souhlas těhotné s provedením screeningu.
- Zajistit ultrazvukové vyšetření a odběry krve v optimálním gestačním stáří spolu se standardním transportem vzorků do laboratoře.
- Uvést do žádanky další relevantní informace (reprodukční anamnesa, chronické choroby matky, známky ohrožení těhotenství).
- Zajistit informační kanál pro rychlé sdělení v výsledku screeningu a následná vyšetření v centru prenatalní diagnostiky.

## Literatura:

Stejskal, D., Nedvěd, R, et al.: Integrace prenatalního screeningu Downova syndromu v prvním a druhém trimestru (návrh screeningového protokolu). Čes. Gynek. 67:138, 2002.

*David Stejskal  
Klimentská 20  
110 00 Praha 1*