UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Alena Pošarová

Detekce plodů s vrozenou vývojovou vadou v I. trimestru gestace

Detection of fetal abnormalities in the I. trimester of pregnancy

Diplomová práce

Praha, červen 2008

Autor práce: Alena Pošarová
Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr.Ladislav Krofta ,CSc.**
Pracoviště vedoucího práce:**Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí**
Datum a rok obhajoby: **25.06.2008**

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová/bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25. června 2008 Alena Pošarová

Obsah

ÚVOD…….5

1. SCREENING……6
1.1 Kombinovaný test……...7
1.2 Integrovaný test …… ..……7
1.3 Sekvenční test……..…....7
2.CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE……..8
3. PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA……..…11
3. 1 Diagnostické metody prenatální diagnostiky…….…12
3.1.1 Metody neinvazivní 12
3.1.1.1 UZ diagnostika vrozených vývojových vad……..…… 12
3.1.1.2 Detekce fetálních buněk z mateřské cirkulace……. 12
3.1.1.3 Preimplantační DNA diagnostika…….…13
3.1.2 Metody invazivní ……. 13
3.1.2.1 Odběr choriových klků(CVS)……....13
3.1.2.2 Časná amniocentéza……14
3.1.2.3 Coelocentéza……15
3.2 Screeingové metody prenatální diagnostiky……15
3.2.1 UZ vyšetření anomálií v 11.-14.gestačním týdnu……..15
3.2.2 UZ minor markery……16
3.2.2.1 Fetální šíjové projasnění…….....16
3.2.2.2 Nosní kost……..19
3.2.2.3 Frontomaxilární úhel…….…22
3.2.2.4 Ostatní minor markery I.trimestru……..…22
3.2.2 Biochemické markery fetálních aneuploidií v I.trimestru…..…23
3.2.2.1 Pregnancy accociated plasma protein A(PAPP-A)……23
3.2.2.2 Volná beta podjednotka HCG……...24
3.2.2.3 Ostatní biochemické markery I.trimestru……...25

ZÁVĚR……...…26
SOUHRN……....27
SUMMARY……...….28
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY……...…29
SEZNAM OBRÁZKŮ,TABULEK A GRAFŮ……....31

Úvod

Téma své diplomové práce Detekce plodů s vrozenou vývojovou vadou v I. trimestru gestace jsem si vybrala na základě svého zájmu o tuto problematiku.

Jak název práce samotné napovídá,pokusím se na následujících stránkách stručně shrnout metody prenatální diagnostiky se zaměřením na I. trimestr .Jde o lékařskou disciplínu,která v posledních desetiletích prodělala dynamický rozvoj,související s rozvojem technického zázemí,zejména pak ultrazvukové techniky a laboratorních metod .

Narození dítěte postiženého těžkou mentální retardací výrazně ovlivní budoucnost celé rodiny .A proto považuji za nutné,aby možní budoucí rodiče měli všechny dostupné informace a mohli se tak zodpovědně rozhodnout o svém dalším životě a o životě svého potomka.

Přínos včasné diagnostiky vrozených vývojových vad je tedy neocenitelný zejména pro nastávající rodiče a jejich šanci na zdravé dítě . Také jde o to posunout diagnostiku chromozomálních aberací a eventuelní ukončení těhotenství do co možná nejčasnějšího stadia vzhledem k psychickému a zdravotnímu dopadu na těhotnou ženu.

Při vypracovávání diplomky jsem ,mimo jiné,čerpala z řešení grantu MUDr. Ladislava Krofty z let 1999-2002 a 2005- 2007,které jsou uvedeny v seznamu literatury.

1. Screening

Lékařský screening slouží k vyhledání osob s významným rizikem určité choroby před klinickou manifestací .Měl by být jednoduchý,dostupný,snadno proveditelný a levný.Také by měl,v případě pozitivity,sloužit jako výchozí bod pro další terapeutické či diagnostické intervence. Pro zahájení screeingového programu je potřeba posoudit, zda je choroba jasně definována, zda má významnou incidenci a jestli test splňuje potřebnou senzitivitu a specificitu při nízké falešné pozitivitě. Test by měl být bezpečný ,bez negativního dopadu na matku či plod. Pozitivní výsledek vyšetření by měl být ověřen testem diagnostický.Ve všech současných antenatálních screeningových systémech je nutno počítat s falešnou pozitivitou - tzn., že test identifikuje většinou těhotenství se zdravým plodem. Naopak určitá část skutečně postižených těhotenství má výsledek screeningu negativní. Falešná negativita u vrozených vad činí 10-30 %. Podmínkami pro provedení prenatálního screeingu jsou souhlas těhotné , přesně zjištěná datace gravidity na UZ a dostatečná schopnost lékařů vyšetření provést.

V této práci se zaměřím na kombinovaný screening vrozených vývojových vad pomocí ultrazvukového měření a biochemických markerů v séru matky v I. trimestru . Tento screening je zejména zaměřen na zjištění rizika chromozomálních aberací plodu, nejvýznamnější jsou trisomie chromozomu č. 21 (Downův syndrom) a trisomie chromozomu č. 18 (Edwardsův syndrom)

1.1.1 Kombinovaný test

Kombinovaný test v I. trimestru (v 8. - 13. týdnu) je nejefektivnějším samostatným screeningovým systémem s očekávaným záchytem téměř 90% postižených plodů při 5% falešné pozitivitě. V optimální variantě tohoto systému se sekvenčně vyšetřují biochemické markery - těhotenský plazmatický protein A (PAPP-A) a volná beta podjednotka hCG (Fß-hCG) s optimem mezi 8. - 11. gestačním týdnem a následně ultrazvuková nuchální translucence (NT) mezi 11. – 13. týdnem (přesněji při hodnotě CRL 45-84 mm).

1.1.2 Integrovaný test

Integrovaný test je stanovení rizika genetické vady na podkladě věku těhotné, biochemického testu v I. trimestru (PAPP-A a beta-hCG) a změření nuchální translucence (NT) a biochemického testu v II. trimestru (uE3 a AFP). Používá se od roku 1999. Při integrovaném testu se pacientce nesděluje výsledek vyšetření po provedení screeningu v I. trimestru, ale až po integraci rizika vzešlého z tohoto testu s rizikem z biochemie II. trimestru. Integrovaný test má vyšší senzitivitu než kombinovaný test, zachytí nejvíce plodů s trizomií 21 při stejné falešné pozitivitě. Jeho zásadní nevýhodou je však to, že po provedení kombinovaného testu v I. trimestru -biochemie I. trimestru (PAPP-A a beta-hCG) a změření nuchální translucence (NT) - nesmíme podat pacientce žádnou informaci o našem nálezu.

1.1.3 Sekvenční test

Sekvenční test je stanovení rizika genetické vady na podkladě stejných markerů jako u integrovaného testu. Rozdíl je jen v tom, že po provedení kombinovaného testu sdělíme pacientce výsledek testu. Při jeho pozitivitě pacientku konzultuje genetik (návrh invazivního vyšetření karyotypu). Sekvenční screening má téměř 10% falešnou pozitivitu.

2. Chromozomální aberace

Nejčastější chromozomální aberací a také nejčastější příčinou vážné vrozené mentální retardace je Downův syndrom, dříve označovaný jako mongolismus. Tvoří více než polovinu patologických nálezů při invazivní prenatální diagnostice Je i nejstarší přesně ohraničenou jednotkou: byl vyčleněn v roce 1866 ze všech zdánlivě jednotných forem oligofrenie anglickým lékařem Langdonem Downem - proto i jeho pojmenování. Postihuje asi jedno dítě z tisíce narozených ve většině světových populací. Pokud se neprovádějí antenatální diagnostická vyšetření a terapeutické aborty, pohybuje se výskyt mezi 13 až 15 na 10 000 porodů. Dalšími klinicky závažnými chromozomálními aberacemi jsou trizomie 18 (Edvardsův syndrom ,výskyt 1:3500 novorozenců) a trizomie 13(Patauův syndrom,výskyt 1:5000 novorozenců) ,25% tvoří aberace pohlavních chromozomů, nejčastěji XXY nebo X0 (Klinefelterův syndrom a syndrom Turnerové). Asi 10% připadá na méně obvyklé nálezy.

Příčina Downova syndromu je známa až od roku 1959 zásluhou trojice francouzských badatelů, kteří zjistili u postižených jeden nadpočetný chromozom ve všech buňkách. Jde o tzv. malý akrocentr, autozom číslo 21.

Jedinci s Downovým syndromem se dnes dožívají v průměru 60 let. Onemocnění je spojeno s malformacemi srdce, trávicího ústrojí, očí a uší a u většiny přežívajících se vyvinou časem patologické změny na mozku, které jsou typické pro Alzheimerovu nemoc.

Je několik způsobů, jak ještě před narozením vyhledávat a posléze diagnostikovat plody s trizomií 21. Spolehlivě lze však dosud onemocnění plodu Downovým syndromem prokázat pouze invazivním vyšetřením, jako je amniocentéza či biopsie choria. Tato vyšetření nemohou být provedena u všech těhotných žen pro nebezpečí poškození plodu a pro vysoké náklady. Proto provádíme tzv. screening, vyhledávání žen se zvýšeným risikem.

Tab.1:*Klinická charakteristika hlavních autosomálních trizomií (dle Drugana)*

	Trizomie 21	**Trizomie 18**	**Trizomie 13**
Incidence	1/660	1/3500	1/5000
CNS	hypotonie, mentální retardace, chabý Moorův reflex	hypertonie, mentální retardace	holoprosencefalie, mentální retardace, křeče, hluchota
Craniofaciální	Brachycefalie, mikrocefalie,	mikrognacie,malformované nízko nasedající uši	mikrocefalie,rozštěp rtu a patra, abnormální helixy
Ruce	Krátké metakarpy, falangy, "opičí rýha"	překřížené prsty, klinodaktylie	polydaktilie, campodaktilie, "opičí rýha"
Noha	plantární rýha	pedes equinovares, chodidlo tvaru "houpacího křesla"	chodidlo tvaru "houpacího křesla"
Srdeční vady	40% (VSD, PDA, společné atrium,ASD)	>50% (VSD, ASD, PDA, krátké sternum)	80% (VSD, PDA, ASD, dextroposice)
Genitál	Hypogonadismus	Cryptorchismus	Cryptorchismus, uterus bicornis
Ostatní	duodenální atresie, T-E fistula, Fallotova tetráda	Hernie, omphalocele, renální anomalie, jedna umbilikální artérie	Hernie, ledvina - podkovovitá, polycystická, ektopická,
Ztráty in utero	30%	50-70%	50-70%
Roční přežívání		10%	18%
Průměrná délka života	30-50 let	0	0

Věk matky byl prvním rizikovým faktorem použitým v prenatálním screeningu Downova syndromu. Začal se používat počátkem 70.let .Riziko je téměř konstantní ve věku matky 15 – 25 let, pomalu stoupá mezi věkem 25 – 35 let a pak se zvýší přibližně čtyřnásobně mezi 35.- 40. rokem věku a desetinásobně mezi 40. až 48. rokem věku rodičky. Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti spontánního úmrtí plodu během těhotenství (pro chromozomální aberaci), se riziko výskytu Downova syndromu s délkou gestace snižuje.

Tab.2 *:Závislost rizika DS na věku matky*

Věk matky (roky)	**Délka gestace (týdny)**			
	12	**16**	**20**	**40**
20	1068	1200	1295	1527
25	946	1062	1147	1352
30	626	703	759	895
31	543	610	658	776
32	461	518	559	659
33	383	430	464	547
34	312	350	378	446
35	249	280	302	356
36	196	220	238	280
37	152	171	185	218
38	117	131	142	167
39	89	100	108	128
40	68	76	82	97
41	51	57	62	73
42	38	43	46	55

Rizikový faktor či vypočtené riziko pravděpodobnosti, že plod je chromosomálně abnormální, samo o sobě samozřejmě nestačí a je nutno jej potvrdit invazivním vyšetřením.. Amniocentéza i odběr choriových klků však představují nebezpečí potratu asi v 1% případů. Vzhledem k tomu byla tato metoda nabízená ženám jen starším 35 let, u kterých je riziko , že jejich plod je nositelem nadpočetného chromozomu 21 vyšší než 1/249.Také pokud již žena měla plod nebo dítě

s trizomií 21, je riziko opětovného výskytu v dalším těhotenství o 0.75% vyšší, než individuální apriorní riziko této ženy (tedy riziko vztažené jenom k věku matky a délce gestace v době vyšetření).

Další možnosti včasného odhalení chromozomálních aberací přináší biochemický a ultrazvukový screening . Metodami prenatální diagnostiky se daří v ČR detekovat 61% plodů s trizomií 21.

3.Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika je jedním z medicínských oborů, který zaznamenal prudký rozvoj v posledních letech. Podíl na tom mají nové objevy v oblasti reprodukční biologie, zdokonalení diagnostických přístrojů a laboratorních metod . Cílem je zlepšení diagnostiky vrozených vývojových vad. VVV postihují přibližně 3-5 % novorozenců a stále patří k významným příčinám perinatální a neonatální mortality a morbidity. Představují tak závažný zdravotnický, sociální, etický a rovněž ekonomický problém. Koncem 80. a začátkem 90. let byl celosvětově zaznamenán nový trend v této oblasti medicíny charakterizovaný posunem metod prenatální diagnostiky do období prvního trimestru těhotenství. Souvisel s rychlým rozvojem ultrazvukové techniky, zejména vysokofrekvenčních transvaginálních sond (5-10 MHz), které umožnily detailní hodnocení vývoje plodu v časných fázích. Diagnostika abnormálního vývoje plodu v prvním trimestru těhotenství měla za cíl rovněž snížit rizika komplikací souvisejících s ukončením těhotenství, které stoupají s týdnem gestace a představují tak pro ženu enormní psychickou zátěž. Metody prenatální diagnostiky lze obecně rozdělit na screeningové, které mají za cíl vyhledat skupinu pacientek se zvýšeným rizikem VVV, a diagnostické, které VVV potvrdí či vyloučí.

3.1. Diagnostické metody prenatální diagnostiky

3.1.1Metody neinvazivní

3.1.1.1 Ultrazvuková diagnostika vrozených vývojových vad

Sonografie představuje suverénní neinvazivní diagnostickou metodu použitelnou v průběhu celého těhotenství splňující vysoké bezpečnostní nároky pro matku a plod. Důvodem cíleného sonografického vyšetření může být podezření na VVV plodu, získané na základě některé ze screeningových metod. Vyšetření by se mělo provádět na pracovišti druhého nebo třetího stupně ultrazvukové diagnostiky, které je schopno provést doplňující invazivní diagnostická či terapeutická řešení.

3.1.1.2. Detekce fetálních buněk z mateřské cirkulace

Během posledních let se celosvětový výzkum v oblasti prenatální genetické diagnostiky zaměřil na rozvoj neinvazivních metod založených na koncentraci a detekci fetálních buněk, nacházejících se v periferní krvi matky. Během těhotenství přecházejí transplacentárně do krve matek fetální trofoblasty, leukocyty a jaderné erytrocyty. Jako optimální neinvazivní zdroj jsou v současné době využívány jaderné erytrocyty (NRBC). Fetální erytrocyty do mateřské cirkulace přecházejí již během prvního trimestru. Fetální NRBC se v periferní krvi těhotných žen vyskytují jen ve velmi nízkých koncentracích. Jejich počet se po porodu v periferii matky rychle snižuje a 3 měsíce po porodu nejsou již detekovatelné. Genetická analýza fetálních buněk koncentrovaných z periferie krve těhotných žen se provádí pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a polymerázové řetězové reakce (PCR). Komerční FISH sety umožňují určit pohlaví plodu a detekovat nejčastěji se vyskytující chromozomální aberace 21., 18., 13., X a Y chromozomu. Pomocí PCR je možno určit pohlaví a Rh faktor plodu, nebo je v současné době předmětem intenzivního výzkumu pro spolehlivé a co nejširší využití v detekovat dědičné hemoglobinopatie.

3.1.1.3 Preimplantační DNA diagnostika

Další diagnostickou možností, která je zatím v úrovni experimentu, je preimplantační DNA diagnostika v programu fertilisace in vitro. Obvykle se vyšetřuje jedna buňka blastomery ve fázi osmibuněčného embrya metodou FISH nebo PCR. Lze zjistit pohlaví, kontaminaci cizorodou DNA v laboratoři a cíleně chromozomální nebo monogenní vady. Počet stanovení je omezen množstvím využitelné DNA. Úskalím této metody je možná přítomnost mozaiky v buňkách embrya a též eventuální přítomnost vícejaderných buněk, která ještě nemusí znamenat patologii embrya v jeho dalším vývoji. Etické problémy této metody vedly v některých zemích k pozastavení programu preimplantačních vyšetření embrya.

3.1.2Metody invazívní

V prvním trimestru je diagnostickým testem odběr choriových klků a časná amniocentéza. Stále je diskutována spolehlivost a bezpečnost těchto metod.

3.1.2.1 Odběr choriových klků (CVS)

Rozvoj této metody je úzce svázán s rozvojem ultrazvukových přístrojů, pomocí kterých byly v první polovině 80. let prováděny první ultrazvukem kontrolované transcervikální aspirace choriových klků.

Předností vyšetření choriových klků v I. trimestru je přímé vyšetření chromosomů mitoticky vysoce aktivních buněk cytotrofoblastu bez předcházející kultivace buněk. Cytogenetické výsledky základních chromosomálních aberací mohou být k dispozici prakticky během několika hodin po odběru. Současně s přímou metodou se ale provádí dlouhodobá kultivace mezenchymálních buněk.

Transabdominální přístup je dnes jediný bezpečný ve srovnání s přístupem transcervikálním. Komplikace spojené s tímto invazívním výkonem z pohledu těhotenských ztrát jsou srovnatelné s klasickou amniocentézou ve druhém trimestru těhotenství. CVS je mnohdy vytýkáno vyšší riziko kultivačního neúspěchu a vyšší procento placentárního mozaicismu.

V roce 1990 americká multicentrická studie uvedla nutnost kontrolního odběru po CVS v 1,1 % případu. Nejčastější příčinou v 76 % byl nález mozaiky, ale pouze v 10-40 % byl nález prokázán také u plodu. V 90. letech se také objevily první práce, které popisovaly souvislost fetálních malformací a CVS. Jednalo se o redukční deformity končetin, v některých případech doprovázených mikrognacií a (nebo) mikroglosií - tzv. oromandibular limb hypogenesis syndrom. Diskutovaly se také patofyziologické mechanismy vzniku těchto deformit.

Jako možná příčina byla nejprve udávána placentární trombóza s následnou fetální embolizací nebo tvorba amniálních pruhů vpichem do extraembryonálního coelomu. Zatím nejpravděpodobnější mechanismus se zdá vazospazmus po poranění placenty, který vede k hypoperfúzi fetální periferní cirkulace. Rozsah defektu je dán týdnem těhotenství, ve kterém byl výkon proveden.

Nejzávažnější proximálně lokalizované deformity vznikají, je-li odběr choriových klků prováděn před 9. týdnem gestace, distálně lokalizované defekty vznikají kolem 10. týdne těhotenství. Lze tedy říci, že CVS představuje bezpečnou metodu, je-li prováděna po 11. týdnu gestace zkušeným operatérem.

3.1.2.2 Časná amniocentéza

Časná amniocentéza byla navržena jako alternativa CVS v roce 1986.Jedná se o provedení odběru plodové vody mezi 11.-14. týdnem gestace. Úspěšnost kultivace exfoliovaných buněk v plodové vodě stoupá po 11. týdnu gestace. V roce 1998 kanadská randomizovaná studie CEMAT srovnávala bezpečnost časné amniocentézy a amniocentézy klasické ve druhém trimestru těhotenství.

Výsledky studie však prokázaly ve všech sledovaných parametrech vyšší incidenci komplikací u časných amniocentéz než ve skupině amniocentéz prováděných ve druhém trimestru těhotenství. Z těchto důvodů časná amniocentéza není doporučována jako invazívní metoda v prvním trimestru těhotenství.

3.1.2.3 Coelocentéza

je jistou modifikací časné amniocentézy, kdy se vaginálně punktuje extraamniální prostor. Odpadá nebezpečí porušení amnia, ale metoda je zatím ve fázi klinických experimentů. Poslední větší sestava je z roku 1995, kdy britští autoři provedli u 58 žen před interrupcí v 7-10. týdnu gravidity experimentální coleocentézu a prokázali možnost spolehlivé genové diagnostiky na příkladu srpkovité anémie.

3.2. Screeningové metody prenatální diagnostiky

3.2.1 Ultrazvukové vyšetření anomálií v 11-14. gestačním týdnu

Ultrasonografické vyšetřenií těhotenství v I. trimestru těhotenství v České republice nemá dosud charakter screeningového vyšetření. To znamená, že není obligatorní součástí prenatální péče v I. trimestru a je prováděno jen výběrově. Vyšetření má řadu výhod a uplatňuje se při:

- lokalizaci těhotenství
- přesné dataci těhotenství
- zjištění vitality těhotenství
- zjištění četnosti těhotenství
- vyloučení hrubých morfologických odchylek plodu
- detekce sonografických minor markerů, které mohou mít vztah k případným VVV plodu.

3.2.2 UZ minor markery

Jde o nenápadné změny na UZ,které samy o sobě nemají patologický charakter, ale zvyšují riziko možného postižení vrozenou vývojovou vadou. Jejich detekci v I. trimestru umožnilo zkvalitnění ultrazvukové techniky.

3.2.2.1. Fetální šíjové projasnění

Začátkem 90. let minulého století se podařilo s využitím ultrasonografie zobrazit t přebytek tkáně v záhlaví dítěte jako abnormální šíjové projasnění (dále NT) ve třetím měsíci nitroděložního vývoje. Kombinace měření NT mezi 11-14 gestačním týdnem a věku matky a představuje efektivní vyhledávací metodu trizomie 21. Touto technikou podstupuje invazivní diagnostiku 5% testované populace a detekovat se daří 75% plodů s trizomií 21.

Záhlaví plodu představuje oblast, kde se v průběhu I. trimestru mohou objevit abnormality, které mohou přetrvávat až do druhého trimestru, nebo mají pouze dočasné trvání a začátkem II. trimestru mizí. Tato odchylka patří do tzv. skupiny UZ minor markerů, které samy o sobě nemají charakter patologie, ale zvyšují riziko strukturální odchylky nebo chromozomální aberace. Zde je třeba jmenovat dvě jednotky rozdílné etiologie. Jsou to šíjové projasnění a hygroma colli cysticum. Hygroma colli je charakterizováno multicystickým útvarem v oblasti záhlaví plodu. Častá je asociace s abnormálním karyotypem 45,X0.

Podstatou abnormální hodnoty NT je pravděpodobně porucha cirkulace venozní krve v hlavové části plodu, v důsledku které dochází k nedostatečné resorbci mozkomíšního moku, který uniká ze IV. mozkové komory. Mok se hromadí v retrookcipitální a nuchální oblasti v období, kdy extrakraniální a intrakraniální prostor ještě nejsou odděleny. Přítomnost tohoto markeru je pravděpodobně spojena s nedostatečností fetálního krevního oběhu.

Hodnota NT u normálních těhotenství vzrůstá s hodnotou temeno-kostrční vzdálenosti (CRL) v rozmezí mezi 10.-14. týdnem. Dochází k nárůstu NT o 17% za týden. V počátcích byla používána prahová hodnota NT 2,5-3 mm bez ohledu na délku gestace, což zcela popírá úzkou závislost tohoto parametru na CRL. V současné době se za abnormální bere NT převyšující 95. percentil ve vztahu k CRL.

Zvýšená hodnota NT je spojována nejenom s chromosomálními aberacemi velkých autozomů, ale i s mnoha dalšími genetickými syndromy, s širokým spektrem malformací plodu a se zvýšenou pravděpodobností nitroděložního odumření plodu.

Při zvýšené hodnotě NT v I. trimestru je incidence fetálních malformací a genetických syndromů přibližně 5x vyšší než v běžné populaci. U některých morfologických odchylek jsou známy větší soubory případů, u jiných se informace omezují pouze na jednotlivé kazuistiky. Abnormální hodnota NT bývá též spojena s odumřením plodu.

Mezi nejvýznamnější a nejčastější fetální abnormality, které se mohou na začátku gravidity manifestovat prosáknutím záhlaví, patří srdeční vady. U chromosomálně normálních plodů stoupá prevalence závažných srdečních vad exponenciálně s tloušťkou NT. Častější morfologické odchylky mající souvislost se zvýšenými hodnotami NT jsou braniční defekty, omfalokéla, kostní dysplazie. Abnormální hodnoty NT bývají dávány do souvislosti s některými infekcemi, zvláště s infekcí parvovirem B19.

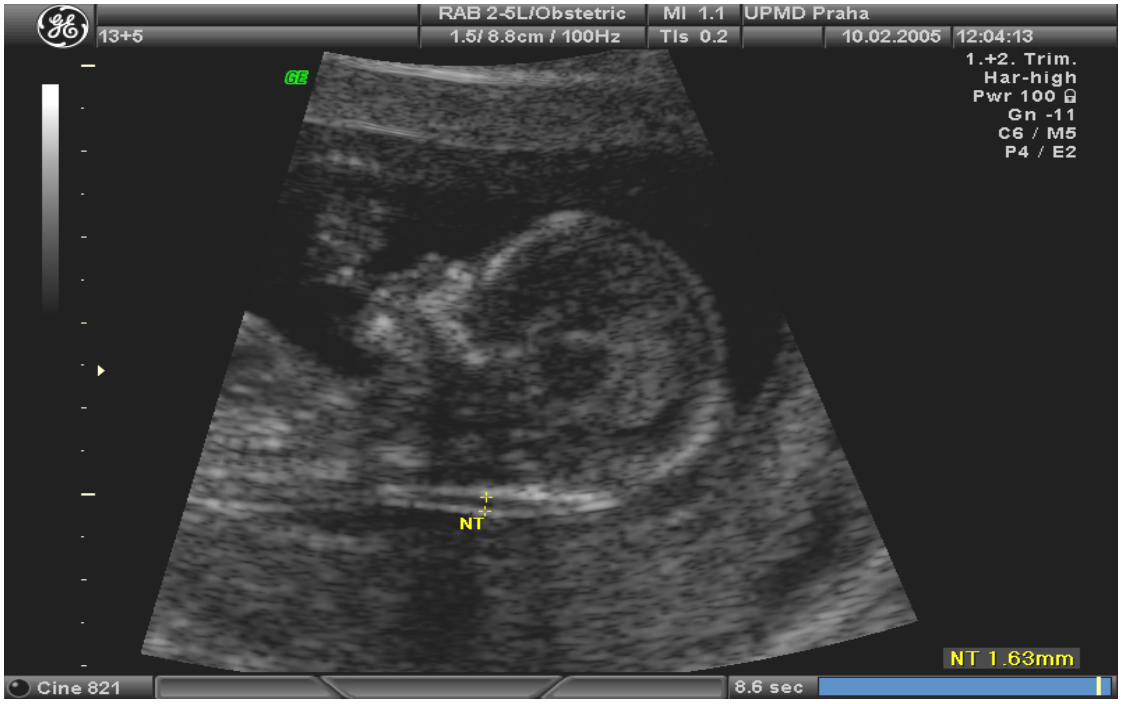
Protokol pro měření nuchální translucence

- CRL plodu musí být mezi **45 a 84 mm** , délka gestace 11.-14. týden
- Transabdominální vyšetření, jen při špatných akustických podmínkách transvaginální
- Měření musí být prováděno **v přesném sagitálním řezu**, plod musí ležet na obrazovce horizontálně, musí být čistě vizualizován profil plodu.

- Plod musí být v **neutrální pozici**, záhlaví musí rovně pokračovat ve směru páteře, nesmí být hyperextenze ani hyperflexe hlavičky.
- Na obrázku by v ideálním případě měla být zachycena pouze hlavička a horní část hrudníku plodu.
- Riziko se nesnižuje, pokud je hodnota NT měřená s odstupem nižší

- Měření NT i u vícečetného těhotenství. NT diskrepance u monochoriálních dvojčat ⇒ možná časná známka feto-fetálního TRF sy.
- Měření maximální hodnoty anechogenního prostoru v úrovni cervikálního oddílu páteře
- Je zásadní **rozlišit linie nuchální translucence a amnia**.
- Během vyšetření je třeba provést více než jedno měření a zaznamenat to, které je největší a zároveň změřené za dodržení všech výše uvedených podmínek. Pro praxi je doporučováno ukládat alespoň jeden obrázek měření NT do záznamů pacienta (do karty nebo elektronicky do počítačové databáze.

Obr.1. *Ukázka měření parametru NT u plodu s normálním nálezem..*



Obr.2. *Plod s karyotypem 47+21 diagnostikovaným pomocí CVS pro NT 3,6mm.*

Měří se maximální tloušťka translucence a zaznamenává se vždy její nejvyšší hodnota z několika po sobě jdoucích měření. Metodika je poměrně náročná a vyžaduje zkušenost. Dodržování zásad standardního postupu měření je základem úspěchu screeningového programu. FMF stanovila přesný postup školení a zajištění jakosti pro správné zavádění screeningu NT do klinické praxe.

Při screeningu chromosomálních aberací se u výpočtu individuálního rizika vždy vychází z rizika apriorního, které je závislé na věku matky a gestačním stáří.

3.2.2.2. Nosní kost

Nosní kost je zobrazitelná ultrazvukem již v 11. týdnu těhotenství. Několik studií potvrdilo vztah absence nosní kosti v období 11.-14. gestačního týdne s chromosomálními odchylkami, zejména trisomií 21. Prenatální vyšetření nosní kosti se jeví jako silný marker Downova syndromu. Nosní kost chybí u 65-70 %

plodů s trisomií 21, u 50 % s trisomií 18 a u 30 % s trisomií 13. Další zjištění je, že incidence absence nosní kosti stoupá s velikostí NT.

Pro spolehlivost vyšetření nosní kosti v tomto období gravidity je třeba, podobně jako u vyšetření NT, dodržení určitého postupu a dostatek zkušeností. Velikost obrazu a mediální sagitální řez je stejný jako u vyšetření NT. V obraze nosu by měly být vidět tři linie, horní představuje kůži, dolní nosní kost, třetí linie je špička nosu .

Protokol pro hodnocení přítomnosti nosní kosti

- Gestační stáří musí být 11+0 až 13+6 – nosní kost se objevuje při CRL 42mm a lineárně se zvětšuje s rostoucím gestačním stářím

- Na obrázku by v ideálním případě měla být zachycena pouze hlavička a horní část hrudníku plodu.

- Měření musí být prováděno **v přesném sagitálním řezu**, linie nosní kosti musí být rovnoběžná s povrchem ultrazvukové sondy .

- Echogenita nosní kosti musí být větší než kůže, která ji překrývá. Při správném zobrazení nosní kosti musí být zobrazeny 3 samostatné hyperechogenní linie:
    - První dvě linie proximálně od čela plodu, které jsou horizontální a vzájemně rovnoběžné. Horní linie representuje kůži nosu (nasal skin) a spodní linie, která je silnější a více echogenní než kůže, representuje nosní kost (nasal bone).
    - Třetí linie, která téměř navazuje na linii kůže, ale leží výše, representuje špičku nosu (tip).

Absence spodní linie z dvou rovnoběžných linií representuje absenci nosní kosti. Pokud se linie nosní kosti jeví jako tenká linie, která je méně echogenní než kůže, která ji překrývá, pak to znamená, že nosní kost dosud není osifikována a proto ji klasifikujeme jako nepřítomnou.

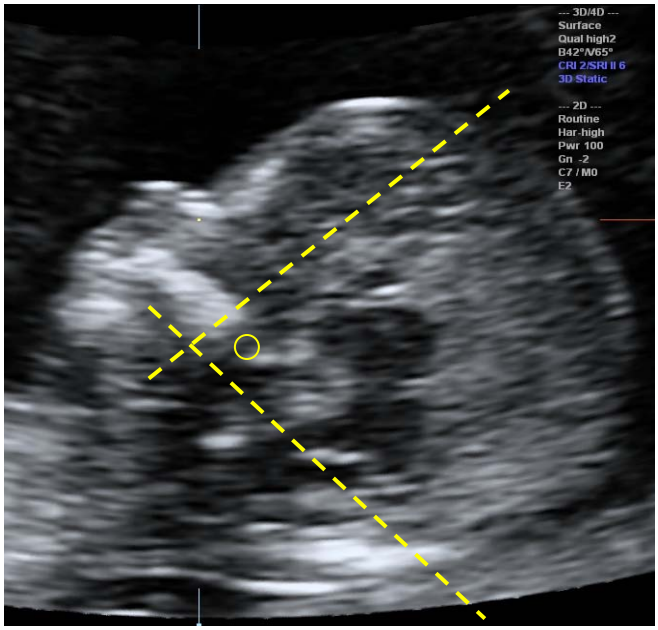
Obr.3: *Normální ultrazvukový nález v rámci screeningového vyšetření I. trimestru .*

Obr.4: *Plod s absencí nosní kůstky. Karyotyp 47+21XX.*

3.2.2.3.Frontomaxilární úhel

Frontomaxilární úhel, je definován jako úhel mezi horním okrajem maxily a povrchem čelní kosti měřený v mediosagitálním řezu. U 69% plodů s Downovým syndromem je velikost úhlu větší než 85°, mezi euploidními plody je tato hodnota překročena jen u 5% jedinců.

Obr.6: *Ukázka měření frontomaxilárního úhlu u plodu s normálním karyotypem.*



3.2.2.4.Ostatní minor markery I. trimestru

Pro zkvalitnění diagnostiky VVV, zejména Downova syndromu, se hledaly a hledají další ultrazvukové odchylky, tzv. minor markery. Přítomnost chorioamniální disociace, jedné pupečníkové artérie nebo megaveziky v prvním trimestru jsou nálezy, které pravděpodobnost vrozené chromosomální aberace zvyšují. Jako slibný marker, ale pro screening trisomie 21 zatím ne zcela ověřený, se jeví měření délky maxily. Měření srdeční frekvence plodu (FHR) se zpočátku zdálo jako vhodný marker, který by mohl zlepšit screening trisomie 21 v prvním trimestru. FHR je však dobrý indikátor trisomie 13, kdy nacházíme významnou tachykardii, a trisomie 18 nebo triploidie, pro něž je typická bradykardie.Abnormální toky v ductus venosus v období mez 11. a 14. týdnem

gestace jsou spojovány nejenom se zvýšeným rizikem chromosomální aberace, ale také se srdečními anomáliemi.

3.2.2. Biochemické markery fetálních aneuploidií v I. trimestru těhotenství

První zprávy o změnách některých markerů v séru matek plodů postižených Downovým syndromem v období prvního trimestru těhotenství se objevily koncem 80. a začátkem 90. let dvacátého století. Nejprve se sledovaly hladiny sérových markerů druhého trimestru (AFP, hCG, SP1, inhibin A), které v tomto období těhotenství nevykazovaly tolik signifikantní změny jako v trimestru druhém.Jako nejspolehlivější biochemické markery mateřského séra v I. trimestru byly hodnoceny těhotenský placentární protein A (PAPP-A; pregnancy associated plasma protein A) a volná beta podjednotka hCG (free beta hCG). Hodnoty se udávají v násobcích mediánu (MOM) pro daný gestační týden.

3.2.2.1. Pregnancy associated plasma protein A , PAPP-A

Jde o těhotenský protein produkovaný především buňkami syncitiotrofoblastu. Jedná se o vysokomolekulární α2-glykoprotein tvořený dvěma podjednotkami. PAPP-A je po implantaci secernován do mateřské cirkulace. V séru těhotných žen je prokazatelný asi od 30. dne těhotenství. V průběhu těhotenství dochází k nárůstu jeho koncentrace v séru a maximálních hladin je dosaženo ke konci těhotenství. PAPP-A v séru je placentárního a deciduálního původu. Stopy PAPP-A jsou prokazatelné v plodové vodě, kolostru a fetální krvi. U těhotenství s více plody dosahují hladiny PAPP-A vyšších hodnot, nicméně je pozorováno značné překrývání ve srovnání s hladinami u těhotenství s jedním plodem. Hrozící potrat v I. trimestru je doprovázen sníženými hladinami PAPP-A. Rovněž u mimoděložního těhotenství jsou popisovány snížené hladiny PAPP-A.

Brambati a spol. poprvé upozornili na snížené hodnoty PAPP-A v séru těhotných s plodem postiženým Downovým syndromem. Sérová koncentrace PAPP-A byla

signifikantně snížena mezi 8.-14. týdnem gestace, výrazněji mezi 8.-11. týdnem než mezi 12.-14. týdnem. V první systematické studii prokázali, že kombinace rizikových faktorů věku a snížených hladin PAPP-A (0,27-0,31 MOM) může dosáhnout vysoké detekce plodů s Downovým syndromem - až 71 %. Také zjistili souvislost nízkých hladin PAPP-A s trisomiemi 18 a 13. Cuckle počátkem 90. let publikoval práci, kde rovněž prokazuje vysokou diagnostickou spolehlivost tohoto markeru. Stanovil zde také hodnoty mediánu PAPP-A u trisomie 21 v závislosti na gestačním stáří, 0,29 MOM mezi 5.-10. týdnem a 0,42 MOM mezi 11.- 14. týdnem gestace. Ve studii Spencera a spol.byl průměrný medián u postižených gravidit v 10.-14. týdnu těhotenství 0,51 MOM. Po 14. týdnu těhotenství snížené hladiny PAPP-A ztrácejí na diagnostickém významu.

3.2.2.2. Volná beta podjednotka HCG, free beta hCG

Lidský choriový gonadotropin je glykoprotein syntetizovaný v buňkách syncytiotrofoblastu, složený ze dvou podjednotek alfa a beta. Dynamika obou podjednotek v průběhu gravidity je odlišná, v časných fázích těhotenství je s převahou zastoupena podjednotka beta. Její hladina se zvyšuje do 11. týdne těhotenství, poté prudce klesá.

Vysoké hladiny free beta hCG v prvním trimestru byly pozorovány v séru matek plodů postižených Downovým syndromem a představují tak další důležitý biochemický marker trisomie 21. Hladiny free beta hCG jsou v postižených graviditách vyšší až o 80 % a dosud tato změna nebyla spolehlivě vysvětlena.

Hodnoty mediánů v prvním trimestru u gravidit s trisomií 21 se mění v závislosti na gestačním týdnu, průměrná hodnota 2,15 MOM v týdnech 10.-14. byla publikována ve studii Spencera a spol. U trisomie 18 jsou však hladiny free beta hCG snížené. Hladiny free β hCG a hodnoty NT představují dva na sobě nezávislé markery.

3.2.2.3. Ostatní biochemické markery I. trimestru

Protein SP1 je pro těhotenství specifický glykoprotein syntetizovaný syncitiotrofoblastem a jeho hladiny stoupají plynule od 12. Do 34. týdne gestace. Slibné je jeho využití jako biochemického markeru,neboť je již potvrzeno jeho snížení či zvýšení při některých trisomiích.

Dalším perspektivním markerem se ukazuje Inhibin.Jde o gonadální protein,který potlačuje syntézu a uvolňování FSH v hypofýze.V graviditě je syntetizován v syncitiotrofoblastu. Jeho hladina se po 10. týdnu snižuje a narůstá až od poloviny těhotenství .U DS je jeho hladina zvýšena už v I. trimestru.

Závěr

Screening v I. trimestru gestace má ,dle mého názoru, zejména preventivní význam. Umožňuje nám prohlédnout si plod v raném stadiu,můžeme tak potvrdit jeho životaschopnost a posoudit,zda nejde o plod s vrozenou vývojovou vadou **.** Redukujeme riziko mrtvých či hendikepovaných dětí. Včasná diagnostika poskytuje možnost snížení rizika komplikací souvisejících s ukončením těhotenství, které stoupají s týdnem gestace.

Časné ultrazvukové vyšetření odhalí hrubé morfologické odchylky a tzv. minor markery ,které mohou souviset s fetální aneuploidií,strukturální vývojovou vadou nebo genetickým syndromem.Tato vyšetření kombinujeme s vyšetřením biochemických markerů mateřského séra,která jsou na sonografických markerech nezávislá.

Souhrn

Práce „Detekce plodů s vrozenou vývojovou vadou v I. trimestru gestace „ popisuje nové přístupy a metody v prenatální diagnostice I. trimestru. V první kapitole je shrnuto ,co je to screening a jaké používáme metody . Druhá kapitola stručně popisuje nejčastější chromozomální aberace ,zejména Downův syndrom .Objasňuje také riziko vzniku chromozomální aberace na věku matky. Poslední kapitola se zabývá vlastní prenatální diagnostikou, metodami diagnostickými a screeingovými. Největší prostor je zde věnován problematice fetálního šíjového projasnění (nuchální translucence,NT), jejíž zvýšená hodnota je spojována s chromosomálními aberacemi velkých autozomů a s mnoha dalšími genetickými syndromy a malformacemi plodu .

Summary

The Thesis ,, Detection of fetal abnormalities in the I. trimester of pregnancy ,, describes new views and methods in prenatal diagnostic in I. term. First chapter describes the meaning of screening and what kind of methods we use. Second chapter describes shortly the most common chromosomal aberrations, above all Down´s syndrome. It accounts for the fact that the risk of chromosomal aberrations depends on age of mother. Last chapter deserts on prenatal diagnostic itself, than on diagnostic and screening methods. Main goal of this chapter is dilemma of nuchal translucention whose elevated value is associated with chromosomal aberrations of large autosomes and many other genetic syndromes and malformation of fetus.

Seznam použité literatury

1. CALDA,P.*Ultrazvuková diagnostika v těhotenství.*Praha:Aprofema,2007.ISBN 978-80-903706-1-6

2. HÁJEK , Z., KULOVANÝ, E.,MACEK,M. *Základy prenatální diagnostiky* . Praha:Grada,2000

3.NICOLAIDES,K. *UZ screening v 11.-13+6. gestačním týdnu.* Olomouc : Univerzita Palackého, 2004

4. KROFTA ,L.,MALBOHAN,I**.** *Prenatální screening fetálních abnormalit v I. trimestru těhotenství* .Závěrečná zpráva řešení grantu 1999-2002

5.KROFTA,L. *Kombinovaný screening vrozených vývojových vad I. trimestru gestace- multicentrická studie.* Závěrečná zpráva řešení grantu 2005-2007

6.KUČEROVÁ,I. *Prenatální diagnostika v I. trimestru těhotenství,* 5.4.2005,

Dostupné z http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=165984

7.CALDA,P. *Ultrazvukové vyšetření v graviditě,*2005 . Dostupné z http://www.solen.cz/pdfs/med/2005/03/08.pdf

8. SPRINGER, D., ZIMA ,T., ARNOŠTOVÁ ,L. , MALBOHAN,I. M., CALDA,P. *Zaostřeno na Downův syndrom***,** 23.7.2007. Dostupné z http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=313701

9.CALDA,P. *Ultrazvukový screening v I. trimestru,* 26.8.2005.Dostupné z http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=168198

10.CALDA,P. *Screening vrozených vad v graviditě,* Moderní gynekologie a porodnictví, vol. 7, číslo 2, únor 1998, s.7 – 20. Dostupné z http://clanky.gynstart.cz/article.php?sid=121&mode=thread&order=0

11.ŽIŽKA,Z.,CALDA,P.*Invazivní metody prenatální diagnostiky: amniocentéza , biopsie choria a punkce pupečníku,* Moderní gynekologie a porodnictví, vol. 7, číslo 2, únor 1998, s.21 – 42.Dostupné z http://clanky.gynstart.cz/article.php?sid=124&mode=thread&order=0

Seznam obrázků, tabulek a grafů

***Tab.1**:Klinická charakteristika hlavních autosomálních trizomií (dle Drugana)* 9

***Tab.2** :Závislost rizika DS na věku matky* 10

***Obr.1.**Ukázka měření parametru NT u plodu s normálním nálezem..* 18

***Obr.2.** Plod s karyotypem 47+21 diagnostikovaným pomocí CVS pro NT 3,6mm.* 19

***Obr.3:** Normální ultrazvukový nález v rámci screeningového vyšetření I. trimestru* 21

***Obr.4:** Plod s absencí nosní kůstky. Karyotyp 47+21XX.* 21

***Obr.5:** Ukázka měření frontomaxilárního úhlu u plodu s normálním karyotypem.* 22