

ZPRÁVA Z KONGRESU

11. Světový kongres fetální medicíny, 24.–28. června 2012

Hana Belošovičová, Pavel Calda
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: MUDr. Hana Belošovičová, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, Praha 2, 128 51, tel.: +420 605 708 471
e-mail: hanabelosovicova@seznam.cz

Publikováno: 15. 8. 2012 Přijato: 1. 8. 2012 Akceptováno: 8. 8. 2012
Actual Gyn 2012, 4, 68-71 ISSN 1803-9588 © 2012, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Belošovičová H, Calda P. 11. Světový kongres fetální medicíny, 24.–28. června 2012 (zpráva z kongresu). Actual Gyn. 2012;4:68-71

První den tohoto pětidenního kongresu byl věnován asistované reprodukci a jejímu vlivu na fetální medicínu.

Dagan Wells (Velká Británie – UK) ve své prezentaci poukázal na to, že na jedné straně je IVF vysoce účinnou metodou (celosvětově více jak 3 milióny novorozenců ročně z IVF, ve vyspělých zemích 1–5 % porodů po IVF), ale zároveň je IVF poměrně neefektivní (maximálně 30 % cyklů vede k těhotenství, nedostatečná selekce kvalitního embrya, až 85% transferů embrya neústí v těhotenství, nekvalita embryí nahrazována vícečetným transferem, 20–25 % vícečetných gravidit, signifikantně vyšší rizika pro matku i plod). Prezentoval data dokládající již asi obecně přijímaný fakt, že klasická preimplantační diagnostika, tedy preimplantační diagnostika pomocí FISH z buněk embrya ve fázi blastomery, nezvyšuje úspěšnost IVF. Je to velmi pravděpodobně proto, že standardně testované aneuploidie tvoří méně než 50 % embryonálních aneuploidií a též proto, že z blastomery se testuje jen jedna buňka a nejsou tak podchyceny mozaiky. Většina embryonálních aneuploidií je letální, tedy buď nedojde k implantaci, nebo dojde k časně ztrátě těhotenství. Při obecně známém faktu, že mikroskopicky zhodnocená kvalita embrya neodpovídá přítomnosti aneuploidie, je snaha najít takové postupy v PGD, které by úspěšnost IVF zvýšily. Byla prezentována metodika biopsie embrya ve fázi blastocysty, při níž se získá 5–7 buněk v kombinaci s testováním genetické výbavy embrya pomocí microarray comparative genomic hybridisation (aCGH). Byly prezentovány výsledky první prospektivní studie, v nichž při použití této metodiky PGD signifikantně zvýšily procento dosažených těhotenství (zvýšení bylo téměř dvojnásobné). Byly diskutovány potenciální profity této metodiky (zvýšení procenta těhotenství na jeden cyklus, zkrácení času k do-

sažení těhotenství, snížení procenta spontánních abortů, vyhnutí se zbytečným transferům a kryoprezervaci neviabilních embryí, prognostické informace pro páry s opakovaně neúspěšným IVF). Proti plošnému použití této metodiky zatím mluví její cena a praktická náročnost.

Renato Fanchin (Francie) zhodnotil možnosti ultrazvukové diagnostiky v rámci ART. Poukázal na vysokou interobserver variabilitu hodnocení antrálních folikulů (AFC). Neexistují ani obecně přijaté definice normy AFC. V rámci folikulometrie se standardně mají měřit alespoň dva rozměry, ale inter- a intra-observer variabilita je velká. Je zde snaha o 3D a automatizované 2D hodnocení ovariálních a děložních charakteristik, protože 2D má kontroverzní výsledky v posouzení vaskularizace folikulů a jejich kvality, posouzení kvalitativních (echogenita, vaskularizace endometria) a kvantitativních (tloušťka) charakteristik endometria v predikci úspěšnosti embryotransferu – ve stádiu studií. **Antonio Pellicer (Španělsko)** prezentoval výsledky banky kryoprezervovaných oocytů. Dle této studie byly výsledky IVF z kryoprezervovaných oocytů stejné, jako z oocytů čerstvých. Možnost kryoprezervace oocytů řeší problém se synchronizací dárkyně a příjemkyně. Úspěšnost těhotenství při darovaném oocytu ve studii vyšlo stejně u všech porovnávaných skupin (1. skupina: 1–3 myomy menší než 5 cm, 2. skupina: jeden myom větší než 5 cm, 3. skupina: stav po myomektomii, 4. skupina: žádný myom, pozn. jednalo se o myomy nedeformující dutinu děložní). Upozornil na fakt, že věk žen podstupujících IVF významně narůstá. Zatímco v roce 2009 byl medián věku kolem 34 let, v současné době se pohybuje kolem 38. roku. USA a Austrálie mají více jak 20% žen v programu IVF starších 40 let, v Evropě je to průměrně 14 %, v ČR méně než 10 %. S tím souvisí

i vyšší využití darovaných oocytů. Prezentoval též review výsledků těhotenství po 45. roku věku. Relativní riziko porodnických komplikací je sice vysoké (hypertenze 4–9, mrtvorozenost 1,2–4,5, mateřská mortalita 3-121), ale v absolutních číslech je u těhotné po 45. roce věku asi 95% šance na dobrý výsledek těhotenství, tj. zdravého novorozence i matky. Upozornil též na fakt, že stimulované endometrium (v rámci přípravy na odběr oocytů) je nevhodné pro nidaci – estrogeny jsou protinidační. Nový přístup – ve stimulovaném cyklu odebrat oocyty, embrya zmrazit a transfer provést ve spontánním cyklu. Při tomto postupu dosahovali úspěšnosti transferu až v 60 %. V rámci přednášky **Erika Ernsta (Dánsko)** na téma výkonů zachovávajících fertilitu, byly prezentovány výsledky kryoprezervace ovariální tkáně. U kryoprezervace oocytů byly sice publikovány velmi dobré výsledky, ale realisticky je na 1 oocyt pravděpodobnost těhotenství 3–4 %. Proto se pokusil nalézt jinou metodu v případě snahy o zachování fertilitu hlavně v případě plánované terapie malignity u dětí nebo nezadaných dospělých žen, kde není možná kryoprezervace embryí. Byl prezentován postup kryoprezervace ovarií, kdy se provede LPSK unilaterální ovariectomie, získané ovarium se nakrájí na řezy, vloží do média a zmrazí. Po ukončení terapie malignity je provedena autotransplantace kryoprezervované ovariální tkáně. Ve studii 431 kryoprezervovaných ovarií, 61 pacientek zemřelo na malignitu, která byla indikací k kryoprezervaci ovarií. U 22 pacientek provedena autotransplantace kousků zmražené ovariální tkáně subkortikálně do ponechaného ovaria (destruovaného chemoterapií nebo radioterapií). U všech transplantovaných žen došlo k obnově funkce ovarií, u jedné transplantované 13leté dívky došlo po transplantaci k indukci puberty, u 8 žen bylo dosaženo těhotenství (3 spontánní, ostatní IVF).

Druhý den kongresu byl věnován fetální a postnatální chirurgii. V rámci sekce defektů přední stěny **Agostino Pierro (UK)** doložil, že dilatace střeva zjištěná při ultrazvukovém vyšetření není dobrým prediktorem atrézie střeva asociovaného s gastroschízou – senzitivita 97 %, ale specifická jen 37 %, PPV 17 %, NPP 99 %. Při atrézii střeva je dilatace téměř vždy přítomna. Naopak přítomnost dilatace je jen výjimečně provázena atrézií. Při nepřítomnosti dilatace téměř nikdy není přítomna atrézie. Z hlediska prognózy není rozdíl, zda je dilatace střeva intra – nebo extra-abdominálně. **Dominique Luton (Francie)** poukázal na to, že prognóza plodů s gastroschízou je obecně dobrá. Je s ní ale spojeno i riziko intrauterinní kachexie plodu (vs. na podkladě zánětu střeva nejen mimo dutinu břišní) a též riziko stažení otvoru kolem střeva a následně nekróza prolabované části střeva. Poukázal i na občasná intrauterinní úmrtí plodu s gastroschízou, která často neumíme vysvětlit. V souvislosti s tím prezentoval **Kypros Nicolaides** fotodokumentaci pupečnicků dvou plodů s gastroschízou u nichž došlo k nejasnému intrauterinnímu úmrtí. Na obou pupečnicích byly patrné eroze, pravděpodobně vzniklé působením zvratků plodu. Byl diskutován postup opakované výměny plodové vody (amnioexchange) ve třetím trimestru, tedy snaha snížit koncentraci zvratků a mekonie v plodové vodě, které způsobují zánětlivou reakci vody plodové. Byla použita jehla o síle 20G, výměna za fyziologický roztok. 64 pacientů za 6 let, dvojité zaslepené studii, opakované výměny plodové vody (VP) od 30. týdne těhotenství. Studie neproká-

zala efekt výměny VP na délku postnatální parenterální výživy novorozence s gastroschízou, ani na závažnost zánětlivé reakce střeva. Dlouhodobý follow up dětí není hotov, ale neočekává se signifikantní rozdíl ve výsledcích dětí s intrauterinní výměnou VP a bez ní. Byla vznesena hypotéza, že neúspěšnost výměny VP na zánětlivou reakci střeva může být dána tím, že nebylo dosaženo snížení acidity vody plodové. V diskusi byla zmíněna možnost použití antacid v roztoku nahrazujícím punktovou VP. **David Baud (Kanada)** se věnoval tématu časování porodu u plodů s gastroschízou. Studie 261 těhotenství s gastroschízou – dvě větve – 1. expektační postup, 2. indukce porodu v 37. týdnu. Rozdíl v neonatální úmrtnosti není statisticky signifikantní, ale indukce porodu v 37. týdnu těhotenství významně snižuje stupeň destrukce střeva a riziko sepse u novorozence. **Agostino Pierro (UK)** ve své prezentaci o nekrotizující enterokolitidě poukázal na fakt, že novorozenecká úmrtnost nedonošenců klesá, ale úmrtnost při nekrotizující enterokolitidě nejen že neklesá, ale dokonce mírně narůstá. Riziko úmrtí při projevu NEC je asi 66 %, stejně v Evropě, jako v Americe. Nejednoznačný management – někdy chirurgické řešení, někdy drenáž. Kontrolovaná hypotermie může být terapií budoucnosti, ale jsou nutné další studie.

V rámci prezentací laparoskopické a otevřené chirurgické korekce (tedy přístupem přes laparotomii a hysterotomii) **otevřené spiny bifidy** bylo konstatováno, že zatím nejsou výsledky randomizované studie porovnávající výsledky těchto dvou postupů **Alan Flake (USA), Marta Paliga (Polsko)**. Porovnání neurologického nálezu prenatální otevřené chirurgické korekce proti konzervativnímu postupu v těhotenství s následnou postnatální korekcí vyznívá významně pro prenatální intervenci - lepší výsledky motorických i senzorických funkcí. Probíhají další studie. **Roland Axt-Fliedner (Německo)**: u fetoskopického přístupu i otevřené chirurgie je konsenzus ideálního časování operace 21.–22. týden. Ideální by bylo dříve, ale technicky je to problematické. V budoucnosti se očekává příklon k miniinvazivním postupům, snad i k aplikaci „záplaty“ (patch) pod ultrazvukovou kontrolou. **Stefan Berge (Nizozemí)** prezentoval současné možnosti operací kraniosynostóz. Tato vada je téměř vždy izolovaná, jen výjimečně asociována se syndromy. Otevřená chirurgie se provádí po 6. měsíci věku. Více na: www.craniosynostosis.net

Dopoledne třetího dne bylo věnováno neinvazivní prenatální diagnostice (NIPD). Svě prezentace k stávajícímu stavu NIPD přednesla dvě univerzitní pracoviště **NIPD Genetics** a **University of Paris** a dále komerční společnosti **Ariosa Diagnostics, Beijing Genome institute, LifeCodexx, Natera, Sequenom, Beijing Berry Genomics** a **Verinata**. Bylo konstatováno, že za poslední roky udělal výzkum NIPD velký krok směrem ke klinickému uplatnění v praxi. Některé společnosti již mají a ostatní brzy budou mít vyšetřovací sety ke klinickému použití. Nabídka jednotlivých společností se liší nejen cenou, ale i rozsahem vyšetřovaných patologií genotypu, laboratorní metodou i časem od získání vzorku k vydání výsledku. Bylo ale též jednoznačně poukázáno na to, že kolem NIPD je stále hodně kontroverzí. Panuje jednoznačný konsenzus, že NIPD v této chvíli nesplňuje kritéria diagnostického testu. Je snaha uplatnit NIPD ve screeningu Downova syn-

dromu. **Mark Evans (USA)** v souladu s dalšími upozornil na fakt, že doporučení NIPD jako screeningového testu pro nerizikovou populaci nemá podklad v žádné studii provedené na nerizikové populaci. Veškeré studie senzitivity, specificity, NPV a PPV jsou na rizikových populacích (většinou těhotných indikovaných k invazivní prenatalní diagnostice). Vzhledem k tomu, že charakteristiky každého screeningového testu (senzitivita, specificita, NNP, PPV) jsou značně ovlivněny incidencí screenované choroby, je důvodné předpokládat, že při použití NIPD jako plošného screeningového testu pro nerizikovou populaci budou výsledky horší, možná i velmi významně. Argument, že NIPD má vyšší detekci pro trizomii 21 než kontingenční test v prvním trimestru tedy u nerizikové populace těhotných nemusí být platný. **Howard Cuckle (UK)** prezentoval možné schéma zapojení NIPD do screeningu pro populaci těhotných s pozitivním screeningovým testem. I v tomto schématu upozornil na to, že efektivita takového modelu dosud není ověřena a podložena evidencí. Pro zařazení jako primárního screeningového testu před prvotrimestrální screening nemáme dostatek dat. Máme určitou nepřímou evidenci, že test bude u nerizikové populace fungovat – viz faktory ovlivňující množství fetální DNA v mateřské cirkulaci (hmotnost, gestační stáří, věk matky, pozitivní korelace s PAPP-A a hCG, indikace k vyšetření, trizomie 18 – malá placenta – málo DNA). Je však také nutné být kritický ke studiím, které jsou t.č. k dispozici: obsahují vysoké procento vzorků, které byly vyřazeny pro nesplnění kritérií, což v praxi nebude možné – těhotná zaplatí a bude chtít výsledek. Pokud se srovnává s kombinovaným prvotrimestrálním screeningem, nutno zdůraznit, že ten se zdaleka netýká jen aneuploidii, viz pyramida péče v těhotenství. NIPD se dnes nově spíše nazývá NIPT – **Ne**invazivní **P**renatální **T**estování (kde se nepoužívá zavádějící slovo diagnostika, protože o diagnostiku se zatím nejedná). Další otázkou je vývoj ceny – uvidí se v následujících 2–3 letech, ale cena zůstane asi několik set Euro, neklesne asi pod 100 Euro. Dalším rizikem je to, že test v této chvíli komerčně nabízí privátní společnosti, kde může být problém s kontrolou kvality. Howard Cuckle doslova řekl: „*I am not very happy about it, I would prefer public health labs would do it.*“

V rámci bloku o monochoriálních dvojčatech byla zajímavá přednáška o **TAPS (twin anemia polycythemia syndromu)**, který je vzácnou komplikací u monochoriálních biamniálních dvojčat (**Grigoriu, Kanada**). Může být buď spontánní, jako důsledek laserové fotokoagulace, nebo spolu s TTTS. Většina závažných případů je diagnostikována na podkladě diskordance MCA PSV mezi dvojčaty. Měření MCA v asi 2 týdenních intervalech, počátek měření kolem 24. týdne těhotenství, pokračovat až do porodu (TAPS u monochoriálních dvojčat, která nemají TTTS, většinou vzniká v pozdním druhém a během třetího trimestru. U dvojčat s TTTS může TAPS vznikat i dříve – jsou popsány případy vzniklé i v 18. týdnu těhotenství). Terapie – expektace, indukce porodu, IUT u anemického plodu s částečnou výměnnou TRF u polycytemického plodu, fetoskopická koagulace drobných AV placentárních spojek.

V otázce hrozby nitroděložního odumření u nekomplikovaných monochoriálních dvojčat panoval konsenzus, že není důvod k elektivní sekci a je možno rodit spontánně (Eurofoetus scientific meeting on monochorionic twins).

V neposlední řadě je třeba vyzdvihnout českou aktivní účast. **Marian Kacerovský (Hradec Králové)** ve svém sdělení prezentoval výsledky komparativní proteomické studie plodové vody u pacientek s jejím předčasným odtokem. Antimikrobiální peptid cathelicidin patřil mezi nejvíce alterované proteiny v důsledku přítomnosti intraamniální infekce a zánětu. Autoři tyto výsledky potvrdili na dvou nezávislých kohortách pacientek a navrhuji cathelicidin jako potenciální marker intraamniální infekce a zánětu u těhotenství komplikovaných předčasným odtokem plodové vody. **Ivana Musilová (Hradec Králové)** ve svém sdělení prezentovala unikátní ultrazvukový fenomén v žilním řečišti plodu spojený s přítomností intraamniálního zánětu u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. Tok v lienální žíle plodu, který je u nekomplikovaného těhotenství převážně kontinuální, byl u většiny plodů z těhotenství komplikovaných intraamniálním zánětem pulzující. Autoři se domnívají, že by hodnocení toku v lienální žíle mohlo být po ověření na velkém souboru neinvazivním markerem intraamniálního zánětu u těhotenství s předčasným odtokem plodové vody. Obě prezentace byly velmi kladně hodnoceny.

V bloku zabývajícím se využitím microarray se diskutovalo, kdy a komu tuto diagnostiku nabídnout. Microarray je vhodná jen pro vysoce rizikovou populaci, kdy se odhalí skryté klinicky relevantní mikrodělece a duplikace, které neodhalí klasický karyotyp. V postnatální studii skupiny dětí s nejasným psychomotorickým vývojem byly nalezeny mikrodělece a duplikace u 15–20 % vs. 3 % u zdravé populace. **Rabih Chaui (Německo)** referoval, že Del 22q11 je po trizomii 21 nejčastější chromozomální aberace spojená se srdeční vadou. U extrakardiálních anomálií je Del 22q11 u polyhydramnia po 24. týdnu. U plodů s ultrazvukově detekovanou strukturní vadou a normálním karyotypem (klasická cytogenetika), nachází microarray patologii v 5–8 % případů.

Samotné zvýšené NT nad 2,5 mm je spojeno se zvýšeným výskytem srdečních vad a genetických syndromů – u některých asociace nemusí být sporadická. Zvýšené NT bez strukturní anomálie má v 5 % mikrodělece nebo mikroduplikace prokazatelné pomocí microarray. *Jaká je šance, že moje dítě s vysokou NT bude mít genetický sy?* Jediný podstatný genetický syndrom asociovaný s vyšší NT je Noonanův syndrom. Vzhledem k vysoké ceně vyšetření a tomu, že konzultace rodičů v případě potvrzení Noonanova syndromu je velmi obtížná (široká škála fenotypu včetně projevu v IQ), je vhodné doporučení dg. Noonanova syndromu jen v případě přítomné strukturní anomálie. *Jaká je šance, že moje dítě s vysokou NT bude mít neurologické postižení?* Výsledky jsou nekonzistentní, něco mezi 1–7 %.

Howard Cuckle propagoval ve své přednášce screening nosičů změn jednoho genu (single gene carrier). Změny jednoho genu jsou celkem časté, medicínsky závažné, například výskyt nosičů cystické fibrózy (CF) se udává 1:25. Není totiž otázka, jaké je riziko, že jsem nosičem, ale jaké je riziko, že mé dítě bude mít CF. Je tedy třeba se zaměřit na pár a ne na jednotlivce. Jen pokud jsou oba nosiči, jsou „nosičským párem“. K dalším onemocněním této skupiny patří například spinal muscular aplasia – nejčastější vrozený důvod neonatálního úmrtí.

Čtvrtý den konference obsahoval blok o prvotrimestrálním screeningu. V přednášce Big Bang of NT theory bylo, že diverzita syndromů asociovaných se zvýšenou NT je zarážející – musí být nějaký společný podklad toho, proč je NT zvýšena u tak velkého množství velmi různých syndromů. Byl definován poměr BPD/NB, kde hodnota vyšší jak 14 je spojena s rizikem trizomie 21. Diskutovalo se používání různých tloušťek jehel pro provádění amniocentézy. Rizika abortu po AMC jehlou síly 20G a 22G nejsou signifikantně odlišná, ale u tenčí jehly je vyšší riziko vzniku hematomu, v.s. vzhledem k delšímu času výkonu.

Podávání nízkých dávek aspirinu před 16. týdnem těhotenství v jedné studii snížilo incidenci preeklampsie o 50 %, a závažné preeklampsie dokonce o 95 %. Další studie poukazují, že nízké dávky aspirinu mohou mít pozitivní efekt na riziko předčasného porodu, růstovou retardaci a abrupci placenty. Mechanismus není jasný, snad díky protizánětlivému účinku. Kdo by tedy měl dostávat kyselinu acetylsalicylovou? Nutná by byla precizní definice rizikové skupiny. Kdy podávat? Někdy mezi 8.–16. týdnem, ideálně do 12. týdne. Není evidence profitu podávání kyseliny acetylsalicylové před 8. týdnem těhotenství. V jakou denní dobu? Asi večer. Jaká dávka? Vzhledem k prokázanému efektu rezistence na kyselinu acetylsalicylovou 150–160 mg. Asi výhodnější, než dávka mezi 75–150 mg

a testování na rezistenci. U vysoce rizikových těhotných je studováno podávání kyseliny acetylsalicylové a LMWH.

Nicolaides prezentoval novinky v softwaru pro kombinovaný prvotrimestrální screening. Nový software koriguje biochemii ve vztahu k DM 1 a 2. Zavádí PIGF (placental growth factor) pro screening trizomie 21, jehož cena je do 15 Euro za stanovení. V nové verzi Astraia je též zavedena korekce dle biochemie v předchozím těhotenství, protože je vliv matky na biochemii (tedy biochemii neovlivňuje jen euploidní nebo aneuploidní status plodu). U venózního ductu se nově měří pulzatilní index, místo pouhého zhodnocení normální/abnormální. Nové elementy auditu: kontrola mediánu i kontrola rozptylu měření a směr křivky proložené měřením NT. Byl zdůrazněn význam správného měření CRL: podměření CRL znamená podhodnocení rizika. Problém měření CRL není v umístění kaliperů, ale v měření plodu v neutrální poloze a sagitálním řezu.

Tento výčet, či lépe poznámky, nejsou zdaleka úplné. Snažili jsme se, aby byly co nejpřesnější, ale odkazujeme samozřejmě na zdrojovou literaturu. Řada zdrojových informací je na stránkách Fetal medicine foundation (www.fetalmedicine.com).

Podpořeno RVO-VFN64165/2012.