

## Přehledová práce

### Screening chromozomálních vad plodu: možnosti a vhodnost využití jednotlivých metod

### Screening for chromosomal fetal abnormalities: options and impact of various screening tests

Veronika Frisová

Profema - centrum fetální medicíny, s.r.o.  
Lékařská fakulta Palackého univerzity v Olomouci

Korespondenční adresa: MUDr. Veronika Frisová, Ph.D., Profema - centrum fetální medicíny, s.r.o.,  
Karlovo náměstí 325/7, 120 00 Praha 2, tel.: +420 603 771 299, e-mail: veronika.frisova@email.cz

Publikováno: 23. 2. 2016      Přijato: 7. 2. 2016      Akceptováno: 12. 2. 2016  
Actual Gyn 2016, 8, 21-22      ISSN 1803-9588      © 2016, Aprofema s.r.o.  
Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Frisová V. Screening chromozomálních vad plodu: možnosti a vhodnost využití jednotlivých metod. Actual Gyn. 2016;8:21-22

Chromozomální vady se vyskytují u přibližně 0,4 % těhotenství. Nejčastější chromozomální vadou plodu je Downův syndrom, který tvoří přibližně polovinu chromozomálních vad plodu. K dalším častým chromozomálním vadám plodu patří trizomie 18, 13, Turnerův syndrom a triploidie, ostatní chromozomální vady jsou vzácné.

Jedinou diagnostickou metodou u chromozomálních vad stále zůstává provedení invazivního výkonu s cytogenetickou analýzou získaného materiálu plodového vejce. Nevýhodou invazivních výkonů je přibližně 0,4% zvýšení rizika potratu plodu. Proto se u všech těhotných žen provádí bezpečný screening, který umožní vytipovat těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomální vady plodu (obvykle riziko vyšší než 1:300, tzn. 0,3 %).

Všechny metody screeningu chromozomálních vad vycházejí z věku těhotné ženy a ze stáří plodu, které určují tzv. populační riziko postižení plodu vrozenou chromozomální vadou. Toto riziko lze dále upřesnit připojením rodinné anamnézy, krevních testů a ultrazvukového vyšetření. V současnosti existuje mnoho metod screeningu chromozomálních vad, které se liší jak efektivitou, tak i dobou provádění screeningu.

Nejpřesnější metodou screeningu Downova syndromu jsou v současné době **neinvazivní prenatální cell-free-DNA testy**. Tyto testy jsou neefektivnější metodou screeningu Downova syndromu a poruch pohlavních chromozomů, přesné jsou i na vyšetření postižení plodu trizomií 18 a 13 a triploidií. Lze je provádět již od 9. týdne těhotenství. Jejich nevýhodou je vysoká cena (12 000–26 500,- Kč), delší doba čekání na výsledek (8–14 dní) a navíc to, že odhalí pouze

nejčastější typy chromozomálních vad. Neumožní detekci všech chromozomálních ani strukturálních vad plodu. Nikdy by proto neměly nahrazovat UZ vyšetření plodu. Podmínkou relevantního výsledku cell-free-DNA testu je získání dostatečného množství DNA plodu z krve matky, tzv. fetální frakce, které musí být minimálně 4 %.

**Prvotrimestrální screening Downova syndromu kombinovaným testem** je celosvětově nejvíce rozšířenou metodou screeningu. Při správně provedeném UZ vyšetření FMF (Fetal-Medicine-Foundation-London) certifikovaným sonografistou s kalkulací rizika Downova syndromu ve FMF rizikovém modulu se při 5% falešné pozitivitě (FPR) senzitivita kombinovaného testu pohybuje mezi 90-98 %. Výši senzitivity určuje počet vyšetřených UZ markerů Downova syndromu. Při základním kombinovaném testu se populační riziko upřesňuje pouze dle výsledků biochemického testu (koncentrace PAPP-A a free-beta-HCG) a dle velikosti NT. Při rozšířeném UZ-multimarkérovém kombinovaném testu se populační riziko upřesňuje podle výsledků biochemie (PAPP-A, free-beta-HCG), hodnoty NT a navíc dle výskytu nosní kůstky, trikuspidální regurgitace a výše PI (index pulsatility) v ductus venosus. K výhodám prvotrimestrálního screeningu kombinovaným testem patří:

1. Vysoká efektivita screeningu všech nejčastějších chromozomálních vad, nejen Downova syndromu.
2. Časné určení rizika chromozomálních vad s možností časné diagnostiky a časného ukončení těhotenství.
3. Individuální určení rizika chromozomálních vad u vícečetných vícechóriálních těhotenství.

4. Záchyt okolo 50 % strukturálních vad navíc s identifikací těhotenství se zvýšeným rizikem výskytu srdečních vad a defektů neurální trubice plodu.
5. Možnost screeningu preeklampsie matky a růstové retardace plodu s možností zahájení profylaktické medicíny 100mg kyselinou acetylsalicylovou.

**Integrovaný test** je velmi efektivní metodou screeningu Downova syndromu. V případě kombinace vyšetření NT s úplnou integrací výsledků v 1. a 2. trimestru jeho senzitivita dosahuje při 5% FPR až 95 %. Pokud by při něm byly výsledky v 1. a 2. trimestru hodnoceny individuálně, dosahuje neúměrně vysoké falešné pozitivivity a sice až 11–17 %. Výhodou integrovaného testu je vysoká efektivita, nevýhodou je získání výsledků až ve 2. trimestru a nutnost hrazení UZ vyšetření NT pacientkou. Sérum-integrovaný test bez vyšetření NT dosahuje navíc při 5% FPR senzitivity pouze 86 %.

**Genetický ultrazvuk** je ideální metodou screeningu při pozdním záchytu těhotenství a absenci screeningových testů chromozomálních vad. Může být využit i k upřesnění rizika Downova syndromu vypočítaného při předchozím screeningovém testu, zvláště při jeho hraničním výsledku. Lze jej provést od 16. týdne těhotenství a riziko Downova syndromu se při něm upravuje podle výskytu tzv. soft markerů Downova syndromu a z toho odvozených koeficientů pravděpodobnosti (LR - likelihood ratio). Genetický ultrazvuk umožňuje nejen upřesnit riziko Downova syndromu, ale navíc i identifikovat plody se zvýšeným rizikem jiných chromozomálních vad plodu. Při normální morfologii a růstu plodu je totiž výskyt dalších chromozomálních vad málo pravděpodobný.

**Biochemický screening ve druhém trimestru (triple test)** byl ve většině zemí nejvíce využívanou metodou screeningu Downova syndromu. V posledních letech není považován za optimální metodu screeningu a to kvůli nízké efektivitě (senzitivita okolo 65 % při 5% FPR), absenci UZ vyšetření morfologie plodu a pozdnímu obdržení výsledku. Je metodou volby u žen, které odmítly nebo nestihly absolvovat prvotrimestrální screening.

V centru PROFEMA bylo zachyceno celkem 25 těhotenství s chromozomální vadou. Není znám případ prenatalně nezachycené chromozomální vady, ale bohužel nám nejsou známy výsledky těhotenství všech vyšetřených pacientek. Bylo zachyceno 11 plodů s trizomií 21, 4 plody s trizomií 18, 5 plodů s trizomií 13, 2 plody s triploidií

a 3 plody s méně častými chromozomálními vadami (mikrodelece chrom. č. 8, duplikace chrom. č. 20 a 46, XY, add(5)(pter).ish der(5)t(2;5)(5ptel48+,2ptel27+).

V našem centru provádíme prvotrimestrální kombinovaný UZ-multimarkerový screening Downova syndromu a u rizikových pacientek následně genetický ultrazvuk s fetální echokardiografií. Všechny časté chromozomální vady, respektive trizomie 21, 18, 13 a triploidie vyšetřené v prvním trimestru těhotenství v našem centru byly zachyceny hned v prvním trimestru. U plodů s nejčastěji se vyskytujícími typy chromozomálních vad byl vždy abnormální výsledek ultrazvukového vyšetření, u trizomie 21 typických soft-markerů (nejčastěji abnormální ductus venosus a trikuspidální regurgitace), u trizomie 18 a 13 byly v prvním trimestru detekovány typické strukturální vady, nejčastěji srdeční. U triploidie dominoval ultrazvukový nálezní časné růstové retardace (nízké CRL) s abnormálně nízkou koncentrací PAPP-A a free-beta-HCG, navíc byla vždy přítomna mikrognázie. Plody s Downovým syndromem zachycené v našem centru ve druhém trimestru měly 2 negativní výsledek prvotrimestrálního screeningu provedeného na jiném pracovišti FMF, 1 plod měl hraniční výsledek triple testu. Jeden z plodů s trizomií 21 ve druhém trimestru byl detekován pouze na základě výskytu jednoho silného soft-markeru – aberantního průběhu pravostranné a. subclavia, který zvýšil riziko Downova syndromu cca 3,94x a to na 1:111. U dalších dvou plodů s trizomií 21 se vyskytovaly kombinace soft-markerů, u jednoho z nich v kombinaci s A-V kanálem. Tři plody s méně častými chromozomálními vadami byly zachyceny ve druhém trimestru na základě výskytu vrozených vad, u dvou z nich mnohočetných.

Z našich výsledků a celosvětových studií jednoznačně vyplývá, že kvalitně provedené ultrazvukové vyšetření je základem screeningu všech vrozených vad plodu. Typické chromozomální vady lze při správně provedeném kombinovaném UZ-multimarkerovém screeningu s kalkulací rizika ve FMF certifikovaném softwaru detekovat již v prvním trimestru, méně časté chromozomální vady lze zpravidla odhalit až ve druhém trimestru. Biochemický test je vhodným doplňkem zpřesňujícím vyšetření, ale jeho význam a spektrum záchytu vrozených vad plodu je nižší než význam kvalitně provedeného UZ vyšetření. Neinvasivní prenatalní cfDNA test je sice nejpřesnější metodou screeningu Downova syndromu, ale nemůže nikdy nahradit ultrazvukové vyšetření plodu.