

Potřebujeme vyšetření chromozomální výbavy plodu po multifetální redukci dvojčat?

Zdeněk Laštůvka¹, Antonín Šípek Jr.², Zdeněk Žižka¹, Ivana Podlahová¹, Lenka Vyvadilová¹, Pavel Calda¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Apolinářská 18, 128 08 Praha 2, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@vfn.cz

Publikováno: 18. 4. 2023
Actual Gyn 2023, 15, 32-36

Přijato: 23. 3. 2023
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 6. 4. 2023
© 2023, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Laštůvka Z, Šípek A Jr, Žižka Z, Podlahová I, Vyvadilová L, Calda P. Potřebujeme vyšetření chromozomální výbavy plodu po multifetální redukci dvojčat? Actual Gyn. 2023;15:32-36

CHROMOSOMAL DIAGNOSIS OF REMAINING TWIN AFTER TWO TO ONE REDUCTION

Original article

Abstract

Multiple pregnancies carry increased risks for both mother and fetus, such as a higher incidence of morphological and chromosomal abnormalities. Screening for aneuploidy in multiple pregnancies is currently limited. Multifetal reduction is one of the possible ways to manage multiple pregnancies that would otherwise not progress or be terminated at the request of a pregnant woman within the legal time limit. A pregnant woman should have the opportunity to be informed whether the remaining fetus bears a chromosomal abnormality. Given the increased risk of aneuploidy in multifetal pregnancies and given the relatively low risk of diagnostic testing in the context of the overall management of multifetal pregnancies, analysis of an amniotic fluid sample at a sixteenth week of pregnancy is a possible alternative.

Key words: multiple pregnancies, multifetal reduction, diagnostic testing

Původní práce

Abstrakt

Vícečetné těhotenství je spojeno se zvýšenými riziky pro matku i plod, jako je vyšší výskyt vrozených morfolických a geneticky podmíněných vad. Screening chromozomálních vad u vícečetných těhotenství je v současné době limitován. Multifetální redukce je jednou z možných intervencí u vícečetných těhotenství, která by jinak neprosperovala či byla na žádost těhotné ženy v zákonné lhůtě ukončena. Žena má mít možnost vědět, zda zachovaný plod nese chromozomální aberaci. Vzhledem k zvýšenému riziku genetických vad u multifetálních těhotenství a s ohledem na relativně nízké riziko odběru vzorku v kontextu celého managementu vícečetných těhotenství, je možnou alternativou analýza vzorku plodové vody v 16. gestačním týdnu.

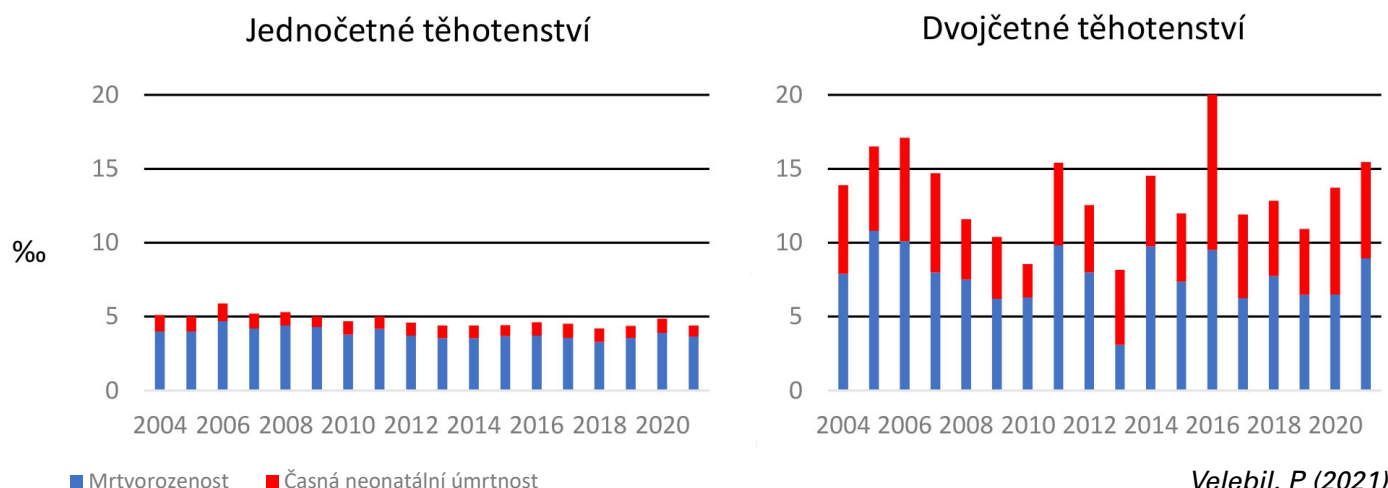
Klíčová slova: vícečetná těhotenství, multifetální redukce, genetické vyšetření

Úvod

Člověk je tvor jednorodý, děloha je biologicky uzpůsobena jednomu plodu v děloze. Vícečetné těhotenství ženy je proto poměrně raritní situací s incidencí 1 na 85 porodů (tj. 11,7 dvojčat na 1000 porodů) (1,2). Dvojčetné těhotenství je zatíženo vyšším rizikem pro matku (preeklampsie, gestační diabetes, anémie, operační porod, poporodní krvácení) i plod (zvýšený výskyt vrozených morfologických i chromozomálních vad). Současně s výskytem morfologických vad

je vyšší koincidence vad genetických (3). Dvojčetná těhotenství vykazují vyšší incidenci prematurity (4), dětské mozkové obrny (5) a růstové restrikce plodu (6). Resultující vyšší mateřská i novorozenecká morbidita a mortalita zatěžuje zdravotní systém signifikantně vyššími náklady na zdravotní péči (7,8). Tato situace je dobře patrná v grafech porovnávajících perinatální mortalitu jednočetných a dvojčetných těhotenství v České republice mezi roky 2004-2021 (**Graf 1 a 2**).

Graf 1 a 2 Porovnání incidence mrtvorozenosti a časně neonatální úmrtnosti u jednočetného a dvojčetného těhotenství v ČR za období 2004-2021 (vztaženo na 1 000 porodů)



Velebil, P (2021)

Vedle medicínských komplikací dvojčetného těhotenství se nedostatečně zmiňuje i vliv na kvalitu života novorozenců a celé rodiny, která musí své fungování přizpůsobit narození a současně péči o více potomků (9).

Multifetální redukce

Multifetální redukce (MFR) spočívá ve snížení počtu vyvíjejících se plodů s cílem snížit rizika průběhu těhotenství (10). MFR prokazatelně snižuje rizika pro zachovaný plod, a to jak riziko předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti, ale i samovolného potratu (11). Prokazatelný je rovněž benefit pro matku, které MFR umožní bezpečnější a komfortnější těhotenství s nižším rizikem preeklampsie, porodních komplikací a operačního porodu (12). Významný je též vliv na psychiku a kvalitu života těhotné (13,14). Multifetální redukci je nutné odlišit od tzv. selektivní terminace, kdy je provedena cílená redukce plodu postiženého genetickou nebo morfologickou vadou (15).

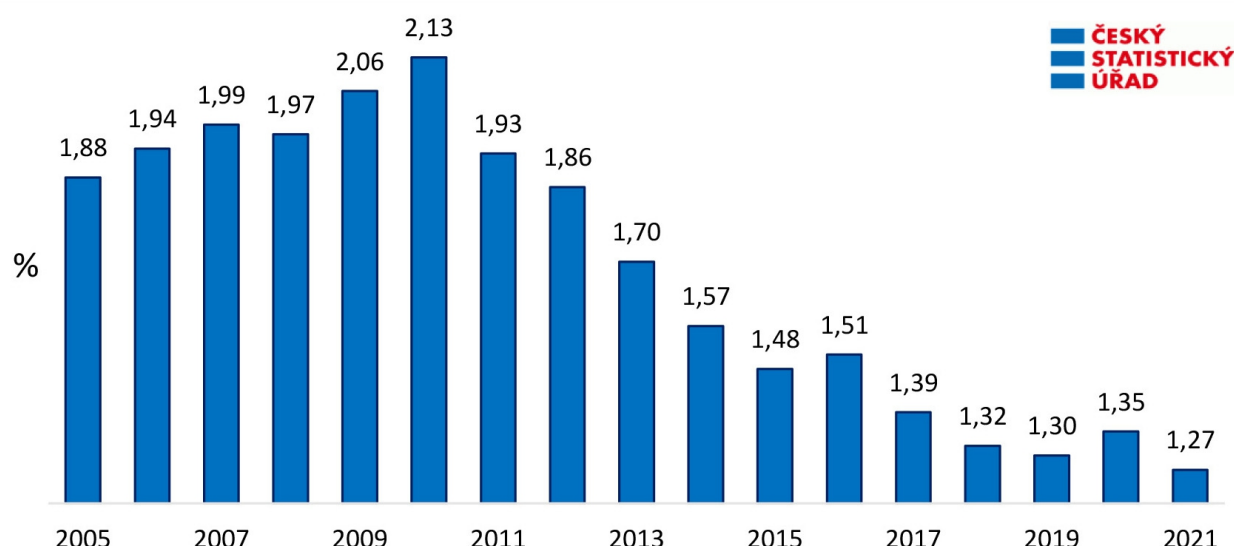
Multifetální redukce se provádí již od 80. let minulého století, vznikla jako účelová reakce na iatrogenní následky asistované reprodukce, kdy se s cílem zvýšení úspěšnosti transferoval vyšší počet embryí (16). Dnes, kdy se v IVF programech prosazuje transfer jednoho embrya, je podíl vícečetných gravidit z embryotransferu již nepodstatný (17). Uvádí se, že významným zdrojem vícečetných gravidit je polyovulace v důsledku podávání klomifen-citrátu (18), ale v ČR nemáme přímá data, ze kterých bychom toto tvrzení mohli ověřit.

V České republice se podařilo od roku 2010 apelem na provádění single embryo transferu a apelem na snížení nadužívání klomifen-citrátu plynule snižovat incidenci vícečetných gravidit. Zatímco v roce 2010 byl historicky nejvyšší počet narozených dvojčat (21,3 na 1000 porodů), v roce 2021, o 11 let později, bylo evidováno již jen 12,7 dvojčat na 1000 porodů (**Graf 3**). Tato incidence (1 na 80 porodů) již přibližně odpovídá stavu před zavedením metod asistované reprodukce, tedy z doby, kdy se nepoužívaly metody indukce ovulace či embryotransferu (1). Proto lze usuzovat, že již ani vliv iatrogenní polyovulace po podávání klomifen-citrátu není signifikantní a že jakési plató, kterého bylo v současnosti dosaženo, se již v budoucnosti nebude podstatně snižovat.

Přístup k multifetální redukci

Multifetální redukce se v Centru fetální medicíny 1. LF UK a VFN (CFM) začaly provádět již od začátku 90. let minulého století. V letech 2005-2021 jsme provedli celkem 342 redukcí 2 na 1, což odpovídá ročnímu průměru 20,12 multifetálních redukcí (min 13, max 28). Jedná se převážně o těhotné, které se na nás obrací v situacích, kdy by jinak využily svého práva na ukončení těhotenství v I. trimestru bez udání důvodů. Multifetální redukce je tedy intervencí, která umožní pokračování těhotenství s jedním plodem a sníží rizika těhotenských komplikací dvojčetné gravidity.

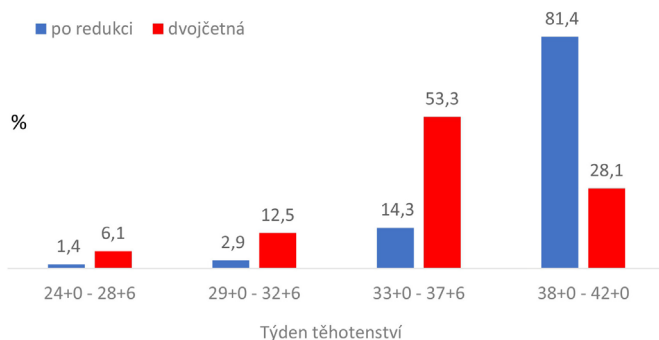
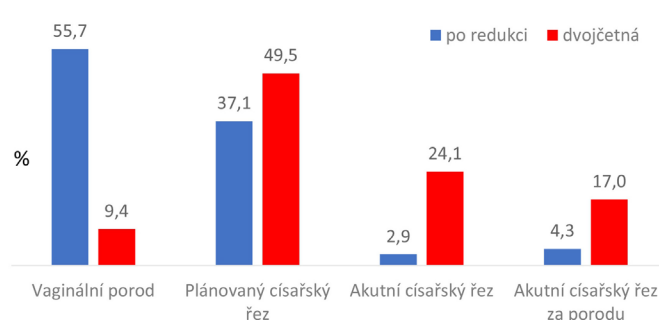
Samotná MFR je komplexním a emočně náročným rozhodnutím. Těhotné jsou nedirektivně konzultovány.

Graf 3 Počet dvojčetných těhotenství na 100 porodů v ČR v letech 2005-2021

vány a seznámeny s objektivními možnostmi, alternativami, ale i riziky. Výsledné rozhodnutí je plně v kompetenci těhotné, která má dostatek času na rozmyšlenou a položení doplňujících otázek.

Na **Grafech 4 a 5** jsou znázorněny výsledky naší retrospektivní observační studie z let 2011-2016. Porovnáním skupiny dvojčetných gravidit a redukovaných

dvojčetných gravidit ze stejného časového období jsme dospěli k závěru, že ve skupině po redukcii se rodí méně nedonošených novorozenců a novorozenců s nižší porodní váhou. Dále je výrazně nižší incidence ukončení těhotenství císařským řezem, a především neplánovaným akutním císařským řezem. Tato data jsou ve shodě s literárními údaji (11,12).

Graf 4 Srovnání délky těhotenství po multifetální redukcii 2 na 1 (n=70) a kontrolní skupiny dvojčetných gravidit (n=576) v letech 2011-2016**Graf 5** Způsob vedení porodu po multifetální redukcii 2 na 1 (n=70) a kontrolní skupiny dvojčetných gravidit (n=576) v letech 2011-2016

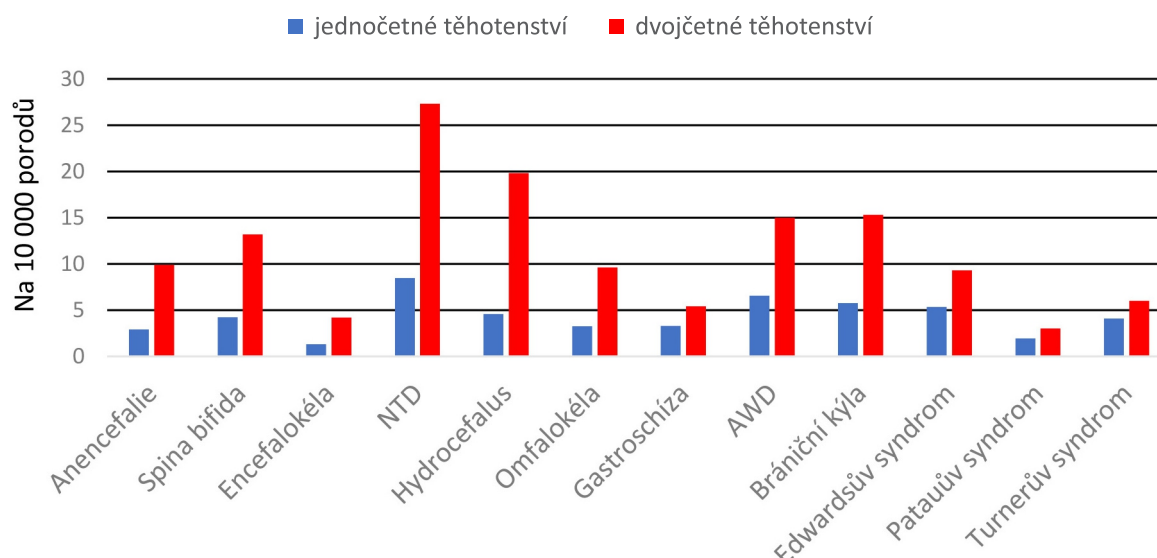
Záchyt vývojových vad u dvojčat

Dvojčetná těhotenství jsou ve srovnání s jednočetnými zatížena vyšší incidencí morfologických i geneticky podmíněných vrozených vad (3). Incidence vybraných vývojových vad u jednočetného a dvojčetného těhotenství za období 1998-2015 v ČR je zobrazena na **Grafu 6**. Screening velkých aneuploidií včetně preeklampsie i dalších těhotenských rizik je u dvojčat nepřesný a pro klinické využití nedostačující (19).

Na základě současné evidence, včetně dat z našeho národního registru, by těhotná po redukcii dvojčetné gravidity měla mít možnost vědět, zda plod, který se dále v děloze vyvíjí, nese nějakou závažnou, prenatálně běžně dostupnými metodami diagnostikovatelnou chorobu.

Mark Evans, který opublikoval asi největší soubory redukovaných gravidit (10), postupuje tak, že před MFR indikuje biopsii choria a podle výsledku se rozhoduje o způsobu provedení MFR. U nás neřešíme výběr redukovaného plodu vzhledem k jeho původu či pohlaví (eticky problematické a v Evropě nelegální). Pokud chceme zvolit co nejspolehlivější a co nejméně zatěžující diagnostiku, favorizujeme amniocentézu před biopsií choria. V CFM postupujeme tak, že po MFR pozveme těhotnou v 16. týdnu na vyšetření vzorku plodové vody kvantitativním fluorescenčním PCR (QF-PCR) molekulárním a v případě normálního nálezu microarray vyšetřením. Náš postup podporuje i skutečnost, že samotný odběr vzorku 20 ml vody plodové podle standardizovaných postupů již nezvyšuje rizika pro těhotenství (20).

Graf 6 Incidence vývojových vad u jednočetného a dvojčetného těhotenství v ČR za období 1998-2015 (na 10 000 porodů)



Šípek A a kol. (2018)

Do roku 2017 jsme prováděli klasickou karyotypizaci, kde jsme získali vždy jen normální výsledky (statisticky pro nízké počty nehodnotitelné z pohledu incidence velkých aneuploidií a velkých chromozomálních přestaveb). Od roku 2017 jsme začali rutinně vyšetřovat QF-PCR na odchylky v počtu chromozomů 13, 18, 21, X a Y. V případě normálního nálezu jsme připojili CGH array (CGH - komparativní genomová hybridizace). Ve 3 případech z 95 (3,2 %) jsme zachytili genetické změny signifikantního významu. Mikroduplikaci na 1. chromozomu, kde při podrobnějším zkoumání byla zjištěna familiární zátěž: 2 příbuzní se schizofrenií, opožděným psychomotorickým vývojem s autizmem, opožděným psychomotorickým vývojem s autizmem a opožděným psychomotorickým vývojem s autizmem. Dále jsme zachytili mikroleční syndrom na 15. chromozomu a gonozomální numerickou aberaci XYY (označovanou také jako syndrom 47,XYY). Jedná se sice také o malý soubor, ale domníváme se, že tyto nálezy jsou nejméně důvodem proto, abychom v tomto postupu dále pokračovali. V širším kontextu se stále více diskutuje změna indikací k vyšetření vody plodové u dvojčat,

protože možnosti prenatalní diagnostiky významně pokročily od prosté detekce velkých aneuploidií.

Závěr

Multifetální redukce plodu je alternativou managementu vícečetného těhotenství. Rozhodnutí o redukci plodů by mělo vycházet z individuálních okolností a mělo by být učiněno po nedirektivní konzultaci zkušeným specialistou. Jedná se o složité a emocionálně náročné rozhodnutí, které by mělo být učiněno pouze po pečlivém zvážení. Podpurný faktor multifetální redukce jsou lepší perinatální výsledky pro zbývající plod (snížení rizika předčasného porodu, růstové restrikce, mrtvorozenosti), snížení zdravotních rizik pro matku (snížení rizika preeklampsie a těhotenské cukrovky) a fyzicky i psychicky méně náročný průběh těhotenství. Vyloučení chromozomálních poruch v současnosti dostupnými metodami u zbývajícího dvojčete by mělo být součástí managementu těchto těhotenství.

Literatura

1. Fellman J, Eriksson AW. Statistical analyses of Hellin's law. *Twin Res Hum Genet.* 2009;12(2):191-200
2. Fellman J, Eriksson AW. On the history of Hellin's law. *Twin Res Hum Genet.* 2009;12(2):183-90
3. Li L, He Z, Huang X, et al. Chromosomal abnormalities detected by karyotyping and microarray analysis in twins with structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):502-509
4. Giuffrè M, Piro E, Corsello G. Prematurity and twinning. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 3:6-10
5. Sellier E, Goldsmith S, McIntyre S, et al. Cerebral palsy in twins and higher multiple births: a Europe-Australia population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(6):712-720
6. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:79-88
7. Santana DS, Silveira C, Costa ML, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):449

8. Kirby RS. Contribution of Cost of Preterm Infants to the Total Cost of Infant Health Care in the United States. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20172240
9. Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, et al. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):102-9
10. Evans MI, Curtis J, Evans SM, et al. Fetal reduction and twins. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2S):100521
11. Vieira LA, Warren L, Pan S, et al. Comparing pregnancy outcomes and loss rates in elective twin pregnancy reduction with ongoing twin gestations in a large contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):253.e1-253.e8
12. Bardin R, Gupta M, Greenberg G, et al. Fetal reduction from twin to singleton gestation: A meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;158(2):260-269
13. Bryan E. Psychological aspects of prenatal diagnosis and its implications in multiple pregnancies. *Prenat Diagn*. 2005;25(9):827-834
14. McKinney MK, Tuber SB, Downey JL. Multifetal pregnancy reduction: psychodynamic implications. *Psychiatry*. 1996;59(4):393-407
15. Evans MI, Britt DW. Multifetal pregnancy reduction: evolution of the ethical arguments. *Semin Reprod Med*. 2010;28(4):295-302
16. Evans MI, Fletcher JC, Zador IE, et al. Selective first-trimester termination in octuplet and quadruplet pregnancies: clinical and ethical issues. *Obstet Gynecol*. 1988;71(3 Pt 1):289-96
17. Adamson GD, Norman RJ. Why are multiple pregnancy rates and single embryo transfer rates so different globally, and what do we do about it? *Fertil Steril*. 2020;114(4):680-689
18. ESHRE. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. 2019
19. Hopkins MK, Dugoff L. Screening for aneuploidy in twins. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2S):100499
20. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e108-e122

Publikace byla podpořena projektem MZ ČR – RVO -VFN 64165.