

# Prenatální screening VVV

# Screening VVV

- Screening- vyhledávání osoby s rizikem vzniku choroby ještě před její manifestací
- Pozitivní výsledek screeningu zahajuje sérii specifických diagnostických postupů ( v případě prenatálního screeningu je ultrazvuková vyšetření, genetické vyšetření buněk plodu získaných odběrem plodové vody (AMC) nebo choriových kliků (CVS)
- V optimálně vyladěných systémech prenatálního screeningu je skutečně postižen VV jen asi každý desátý až dvacátý plod s pozitivním výsledkem screeningu (falešná pozitivita 5%- pozitivní screening má každá dvacátá žena s nepostiženým plodem).

# Prenatální screening VVV

- Defekty kožního krytí plodu- defekty neurální trubice, rozštěpy břišní stěny
- Chromozomální vady plodu- trisomie 21 (morbus Down), 18- Edwardsův sy, 13-Patauův sy
- Vady metabolismu cholesterolu (Smith-Lemli-Opitzův sy)
- Srdeční vady
- Porodnické komplikace ve III. Trimestru (placentopatie)

# I.trimestr

- Kombinovaný test PAPP-A, free  $\beta$  hCG, NT
- Kontingenční- měření dalších ultrazvukových markerů- identifikace 90% plodů s aneuploidií, fetální anomálie
- Provádět 10+0 až 13+6 gestačního stáří
- Zvýšení výtěžnosti na 97% při 5% FP oproti současným 60% při 15%FP vyšetření pouze ve II.trimestru



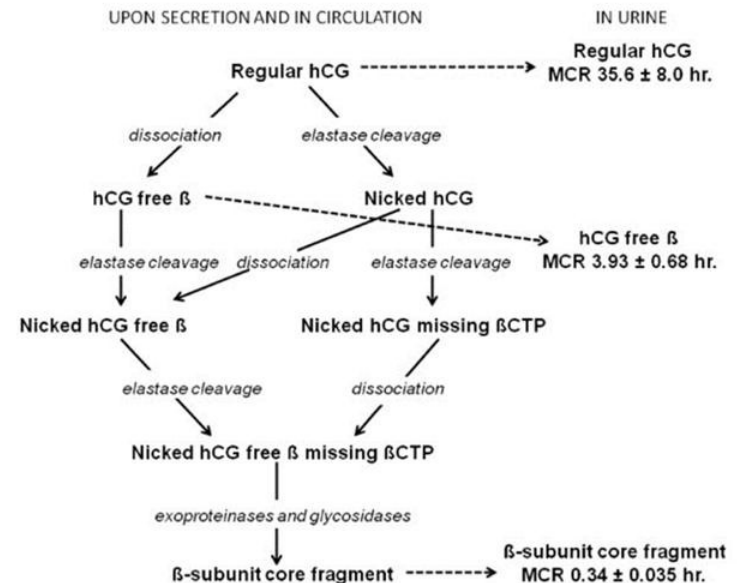
# PAPP- A

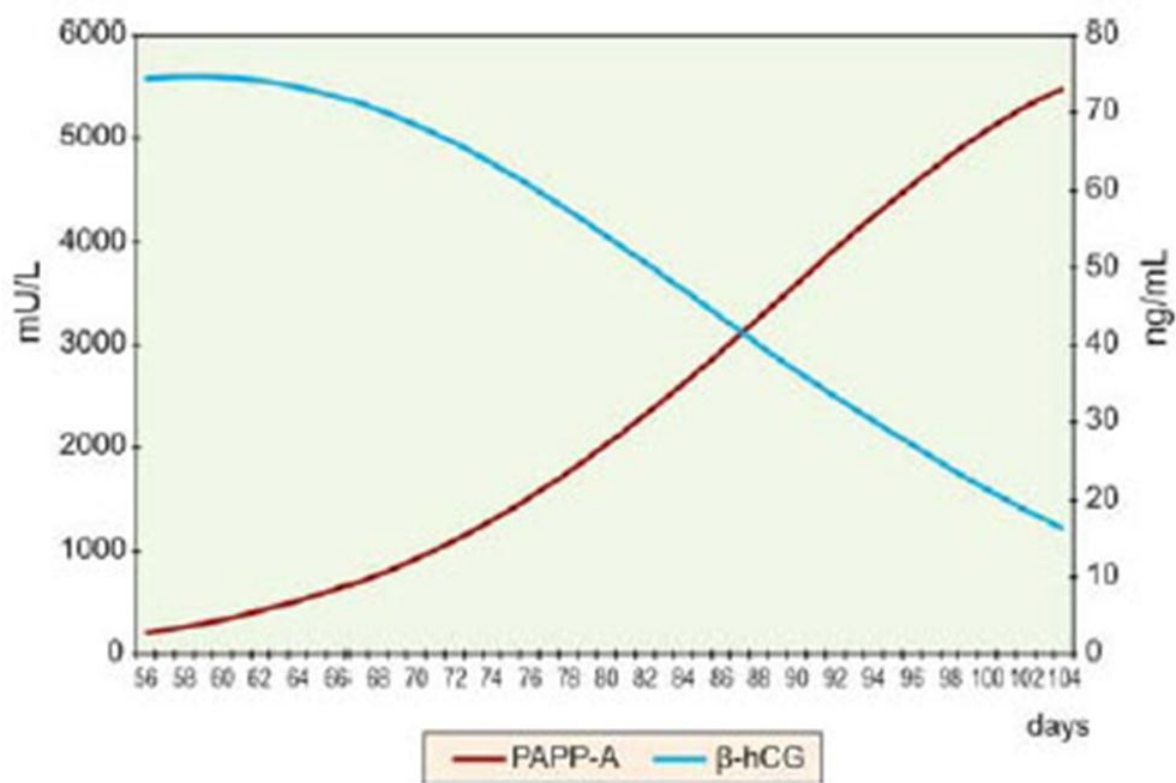
(pregnancy associated plasma protein)

- Glykoprotein, v ELFO  $\alpha$ -2, maximum na konci 3.trimestru
- Metaloproteinasa- závislá na Zn, štěpí IGFBP-4,2, a 5, uvolňuje IGF ten hraje roli při regulaci lokálních proliferačních reakcí- reprodukční pochody, hojení ran, aterosklerosa
- Jeho funkce v těhotenství není zcela prokázána, zřejmě regulace fetoplacentárního růstu
- V těhotenství snížen u chromos.aberací (M.Down pouze v I.trimestru)
- Na konci těhotenství zvýšen u preeklampsie
- Snížen u hrozícího potratu
- In vitro fertilizace nebo ovulační indukce jsou hodnoty PAPP-A nižší, naopak u intrauterinní inseminace jsou vyšší
- Marker akutního koronárního syndromu, při kostní remodelaci, hojení

# Free $\beta$ hCG

- Část hCG, náročné z hlediska preanalytiky (rozpad ve vzorku)!!
- Zvýšené hodnoty mohou být spojeny s Downovým sy a preeklampií
- Snížené hodnoty u ektopického těhotenství a T18





# II.trimestr

- Double test- hCG, AFP
- Triple test- hCG, AFP, volný estriol
- Kvadruple test-hCG, AFP, volný estriol, inhibin A
- Provádět ve 14+0 až 20+0 gestačního stáří

# AFP (alfa fetoprotein)

- Produkován žloutkovým váčkem, během fyziolog.těhotenství klesá AFP v plodové vodě a stoupá v mateřském séru.
- ↑ Defekty neurální trubice a břišní stěny, anencefalie, rachischizy
- Vznik defektů souvisí i s poruchami metabolismu kys.listové (acidum folicum)
- Riziko postižení stoupá s hodnotou AFP
- Těhotné jsou pak indikovány k UZ vyšetření v oblasti páteře a břišní oblasti plodu
- Kontrola AFP a dalších markerů přímo v plodové vodě
- Další možné příčiny ↑ AFP: hrozící potrat, mnohočetné těhotenství, intrauterinní krvácení, syndrom mizejícího dvojčete, stenoza/atresie GIT, triploidie
- ↓ Downův sy, Edwardsův sy,
- Těhotenství po intrauterinní inseminaci, těhotenství jsou hodnoty AFP zvýšené
- Ženy s IDDM jsou hodnoty AFP sníženy
- AFP jako tumorový marker- hepatocelulární ca, ne seminomované testikulární ca, nádory z germinativní tkáně

# hCG

- Lidský choriový gonadotropin
- Produkováný syncytiotrofoblastem placenty
- Udržuje funkci žlutého tělíska (produkce progesteronu)
- V mateřské krvi se objevuje 8.-9. den po koncepci.
- Fyziologický výskyt v těhotenství-dosahuje maxima ve 8.-10. t.t. a pak klesá, v druhé polovině těhotenství se udržuje na stálé hladině
- ↓ mimoděložní těhotenství, hrozící potrat, zmlklé těhotenství
- ↑ Downův syndrom, hydatiformní mola (až miliony hCG)
- ↓ trizomie 18. a 13. chromozomu
- U těhotenství , která vznikla technikami asistované reprodukce jsou hladiny hCG mírně zvýšené
- hCG jako tumorový marker: choriokarcinom, germinální nádory testes a ovarií

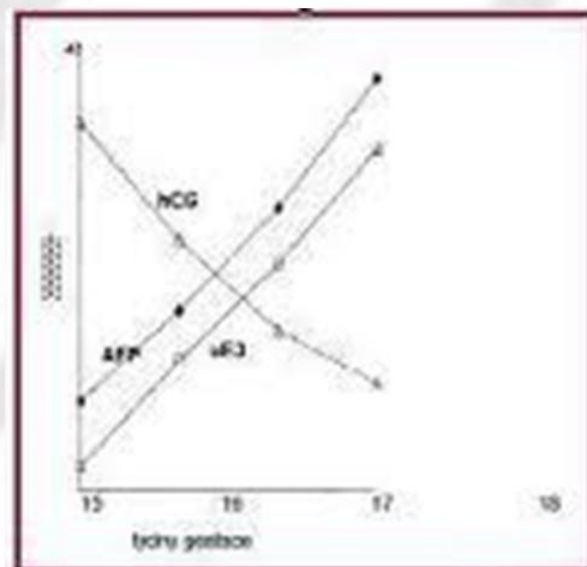
# Volný estriol

- V průběhu těhotenství se zvyšuje
- Produkován placentou, konjugace v játrech
- Je vylučován močí
- Ve fyziolog.těhotenství stoupá až do 40.t.t.
- Pro monitorování funkce fetoplacentární jednotky
- ↓ nitroděložní tíseň plodu, Downův sy,
- ↓↓ Smith-Lemli-Opitzův sy
- Mírně snížené hodnoty u asistované reprodukce

# Inhibin A

- Reguluje produkci FSH a GnRh
- V těhotenství inhibuje produkce FSH
- ↑ vyšší riziko Downova syndromu





Obr. č. 1: Průběh hladin stanovených biochemických parametrů

# Integrovaný test

- Integrovaný- PAPP-A, (free  $\beta$  hCG), NT, AFP, HCG, uE3- společné vyhodnocení po dokončení všech vyšetření
- Sérum integrovaný- v místě kde není možné měřit NT, měří se PAPP-A, (free  $\beta$  hCG), AFP, HCG, uE3-společné vyhodnocení; u těhotných kde PAPP-A je pod 0,35MoM doporučit změřit NT
- Sekvenční forma- PAPP-A, (free  $\beta$  hCG), NT- předběžné vyhodnocení testu, vysoce pozitivní se řeší okamžitě, ostatní do II. Trimestru; společné vyhodnocení všech
- Pokud žena v 1.trimestru má riziko 1:30 nebo 1:50- neprovádí se další screenig.vyšetření, a rovnou invazivní metody

# Falešná pozitivita a výtěžnost

	Falešná pozitivita (FP) při 85% výtěžnosti	Výtěžnost při 5% FP
Kombinovaný test	3,8-6,8%	85%
Triple nebo double	9,3-14%	69%
Integrovaný test	0,8-1,2%	94%
Sérum integrovaný test (bez NT)	2,7-5,2%	85%

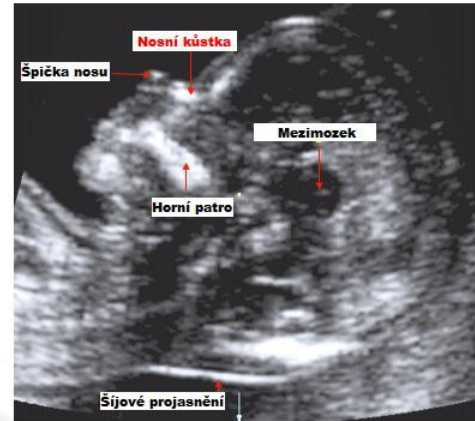
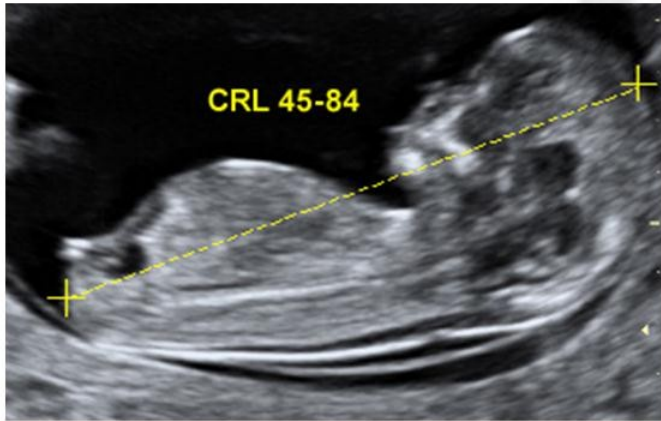
# UZ parametry

- Měření NT (šíjové projasnění)- v 1.trimestru těhotenství, měření dle metodiky Fetal Medicine Foundation (Londýn)
- Pro stanovení gestačního stáří je nutné změřit CRL (vzdálenost temeno- kostrč páteře)- doporučeno 11+0- 13+6 t.t.
- Měření NB (nosní kost) , trikuspidální regurgitace, vyšetření ductus venosus (11-13+6 t.t.)

# UZ parametry

- NT (nuchální translucence)- Jedná se o fyziologický otok za hlavičkou plodu. Jeho velikost je přímo úměrná nejen riziku Downovy choroby, ale i riziku desítek dalších genetických, morfologických a funkčních vývojových vad. Vyšší rozsah otoku v oblasti šíje je důsledkem mnoha faktorů jako je například změna složení vaziva, kterou mají plody s Downovou chorobou nebo plody metabolickými vadami, vyšší hodnoty nalézáme i u vrozených srdečních a jiných strukturálních vad hlavně v oblasti krku a hlavy, u poruch lymfatické drenáže, apod
- CRL (= crown rump length) - vzdálenost od temene hlavičky k zadečku. Pro stanovení stáří plodu.  
To je obzvláště důležité, pokud panují nejasnosti o době posledních měsíčků těhotné.
- V případě vícečetného těhotenství je v tomto období nejvyšší čas stanovit typ vícečetného těhotenství, vyšší riziko v případě jednovaječných dvojčat.
- Nosní kost- je posuzována podle charakteru vývoje a osifikace. Při chromozomálních poruchách je vysoký výskyt absence nebo hypoplazie už v 1.trimestu- varovný signál a indikace k dalšímu vyšetření

- U žen s nízkým rizikem DS, kterých je zhruba 80%, není třeba dalších vyšetření. Po vysvětlení významu příznivého výsledku následuje další povinné ultrazvukové vyšetření až ve 20. - 22. týdnu těhotenství.
- U žen se středním rizikem nám pomáhá vyšetření dalších ultrazvukových markerů, které dokáží výsledek kombinovaného testu více specifikovat. Mezi tyto markery patří posouzení přítomnosti nosní kůstky, měření obličejového úhlu, měření průtoku mezi pravou srdeční síní a komorou a zhodnocení průtoku ve venosním duktu. Všechna tato vyšetření dohromady dokáží odhalit až 95% plodů s Downovou chorobou.
- Těhotným s vysokým rizikem kombinovaného testu je detailně vysvětlena celá problematika a následně je doporučena genetická konzultace a invazivní vyšetření - odběr choriových klků.



# Doporučení ČSKB- požadavky na laboratoř 2010

- 1000 screeningových vyšetření za rok
- Zabudovaný systém IKK, EHK (minimálně 2 kontrolní cykly ročně-SEKK, UK NEQAS, DGKC)
- Výsledky stanovení do 3 pracovních dnů od přijetí vzorku
- Spolupráce s gynekologem a genetikem, který provádí konečné vyhodnocení screeningu
- Výsledky výpočtu rizika VVV jsou vydány jak v absolutních hodnotách, tak i v násobcích mediánu pro daný gestační věk



# Metody stanovení biochemických parametrů

Imunochemické metody stanovení:

TRACE – free  $\beta$ hCG, hCG, AFP, PAPP-A

ILMA- free  $\beta$ hCG, hCG, AFP, PAPP-A

IRMA- free  $\beta$ hCG, hCG, AFP, PAPP-A

RIA- volný estriol

Chemiluminiscence-free  $\beta$ hCG, hCG, AFP, PAPP-A, volný estriol

Elektrochemiluminiscence-free  $\beta$ hCG, hCG, AFP, PAPP-A

Fluorescenční imunoanalýza- hCG, AFP

Analytické požadavky metod: opakovatelnost do 6 % a reprodukovatelnost do 10%.

# Metody stanovení v ČR (dle Sekk VVV 2/13)

http://www.sekk.cz/ W Prevalen... Google Seznam E... CEVA Ed... XI. sjezd... SEKK

Soubor Úpravy Zobrazit Oblíbené položky Nástroje Nápověda

**SEKK**®  
Z 7004  
Divize EHK  
Poskytovatel programů  
zkoušení způsobilosti  
č. 7004 akreditovaný ČIA

Cibule:  
Odesílání výsledků  
EHK prostřednictvím  
webové aplikace

Encyklopedie  
laboratorní  
medicíny

Atlas  
močového  
sedimentu

A B C  
Metrologická  
terminologie

English  
version

**EHK SLP EDU Prodej Infoservis O nás ...**

**Cyklius EHK: VVV 2/13 - Diagnostika vrozených vyvojových vad** Stop termin: 10.12.2013

**Legenda:**  
 AV = vztažná hodnota  
 CRV = certifikovaná referenční hodnota  
 RV = referenční hodnota  
 CVE = konsenzus expertů  
 CVP = konsenzus účastníků  
 U<sub>AV</sub> = rozšířená nejistota vztažné hodnoty (k = 2)  
 Dmax = přijatelný rozdíl v procentech  
 LL = dolní mez  
 UL = horní mez  
 Nout = počet výsledků vyloučených před výpočtem  
 RoM = robustní průměr  
 SD = směrodatná odchylka  
 CV = variační koeficient  
 Ntot = celkový počet účastníků  
 Nsucc = počet úspěšných účastníků  
 Srel = relativní úspěšnost

Zkouška [jednotka]	Typ AV	Vzorek	AV	U <sub>AV</sub>	D <sub>max</sub>	LL	UL	N <sub>out</sub>	RoM	SD	CV [%]	N <sub>tot</sub>	N <sub>succ</sub>	S <sub>rel</sub>
<b>(238) free beta-hCG</b> [IU/l]	A	Skupiny						0	35,62	2,46	6,89	42	41	98%
	CVP B	Skupiny						0	69,21	8,95	12,9	Jen hodnocení: 100%		
Skupiny: metody + výrobci reagensů (n > 2)														
Skupiny														
(1) RIA, IRMA; (36) Immunotech	A		29,60	2,7	20%	23,68	35,52	0	29,60	1,90	6,43	3		
	B		69,60	7,0	20%	55,68	83,52	0	69,63	4,96	7,12			
(3) FPIA, MEIA; (24) B.R.A.H.M.S.	A		38,30	1,9	20%	30,64	45,96	0	38,30	1,93	5,03	7		
	B		80,60	3,4	20%	64,48	96,72	0	80,59	3,54	4,40			
(4) LIA, ILMA; (29) Siemens (DPC)	A		37,20	1,6	20%	29,76	44,64	0	37,18	0,556	1,50	5		
	B		81,30	8,8	20%	65,04	97,56	0	81,31	3,10	3,81			
(4) LIA, ILMA; (60) Roche	A		35,20	0,83	20%	28,16	42,24	0	35,19	1,73	4,91	26		
	B		64,40	1,6	20%	51,52	77,28	0	64,40	3,23	5,02			
Ostatní	A		34,80		20%	27,84	41,76	0	34,80			1		
	B		61,80		20%	49,44	74,16	0	61,80					
<b>(239) PAPP-A</b> [IU/l]														
	A	Skupiny						0	3,191	0,541	16,9	44	42	95%
	CVP B	Skupiny						0	1,124	0,173	15,4	Jen hodnocení: 98%		
Skupiny: metody + výrobci reagensů (n > 2)														
Skupiny														
(1) RIA, IRMA; (36) Immunotech	A		2,090	0,20	18%	1,713	2,467	0	2,090	0,143	6,85	3		
	B		0,8860	0,055	18%	,7260	1,046	0	,8860	0,039	4,42			
(3) FPIA, MEIA; (24) B.R.A.H.M.S.	A		3,760	0,28	18%	3,083	4,437	0	3,755	0,363	9,67	8		
	B		1,310	0,090	18%	1,074	1,546	0	1,310	0,119	9,05			
(4) LIA, ILMA; (29) Siemens (DPC)	A		4,020	0,83	18%	3,296	4,744	0	4,021	0,592	14,7	6		
	B		1,330	0,24	18%	1,090	1,570	0	1,325	0,171	12,9			
(4) LIA, ILMA; (60) Roche	A		3,020	0,099	18%	2,476	3,564	0	3,018	0,205	6,79	26		
	B		1,060	0,031	18%	,8690	1,251	0	1,064	0,064	6,00			
Ostatní	A		2,690		18%	2,205	3,175	0	2,690			1		
	B		0,8100		18%	,6640	,9560	0	,8100					

CS 14:04 21.1.2014

# Metody stanovení v ČR (Sekc cyklus VVV 2/13)

Z 7004

**EHK** **SLP** **EDU** **Prodej** **Infoservis** **O nás ...**

English version

**(370) AFP** [µg/l]

Skupiny: metody + výrobci reagensů (n > 2)	CVP		Skupiny		N <sub>out</sub>	RoM	SD	CV [%]	N <sub>tot</sub>	N <sub>autoc</sub>	S <sub>rel</sub>	
	A	B	AV	U <sub>AV</sub>								
(1) RIA, IPMA: (36) Immunotech	A	B	33,10 110,0	3,2 4,8	20%	26,48	39,72	0	33,08	1,16	2,50	5
(4) LIA, ILMA: (1) Abbott	A	B	29,20 101,0	1,3 5,8	20%	23,36	35,04	0	29,20	1,33	4,87	4
(4) LIA, ILMA: (12) Beckman Coulter	A	B	27,70 98,90	1,4 5,3	20%	22,16	33,24	0	27,65	2,41	8,73	17
(4) LIA, ILMA: (29) Siemens (DPC)	A	B	28,70 102,0	2,4 7,1	20%	22,96	34,44	0	28,69	3,19	11,1	11
(4) LIA, ILMA: (60) Roche	A	B	30,60 107,0	1,4 4,6	20%	24,48	36,72	0	30,61	2,49	8,14	19
(4) LIA, ILMA: (179) Siemens (Bayer)	A	B	32,10 102,0	1,0 3,6	20%	25,68	38,52	0	32,05	0,971	1,16	5
Ostatní	A	B	28,80 93,20	5,5 19	20%	23,04	34,56	0	28,75	5,56	19,3	4

Strana: 1

**SEKK** Souhrnná statistika - kvantitativní výsledky (stejnorodé skupiny: principy měření)

**Cyklus EHK: VVV2/13 - Diagnostika vrozených vývojových vad** Stop termín: 10.12.2013

Skupina [jednotka]	Typ	AV	Vzorek	AV	U <sub>AV</sub>	D <sub>max</sub>	LL	UL	N <sub>out</sub>	RoM	SD	CV [%]	N <sub>tot</sub>	N <sub>autoc</sub>	S <sub>rel</sub>
<b>(373) hCG</b> [mIU]															
(1) RIA, IPMA: (36) Immunotech	A	B	33,30 22,70	5,4 2,8	18%	27,20	39,30	0	33,30	1,93	5,79	5			
(4) LIA, ILMA: (1) Abbott	A	B	43,40 29,90	2,5 0,67	18%	35,58	51,22	0	43,41	0,882	2,03	5			
(4) LIA, ILMA: (12) Beckman Coulter	A	B	42,30 30,30	2,6 0,95	18%	34,68	49,92	0	42,33	4,49	10,6	18			
(4) LIA, ILMA: (29) Siemens (DPC)	A	B	38,90 28,80	2,8 2,0	18%	31,89	45,91	0	38,90	3,79	9,73	11			
(4) LIA, ILMA: (60) Roche	A	B	36,40 26,40	1,6 1,3	18%	29,84	42,96	0	36,43	2,88	7,90	19			
(4) LIA, ILMA: (179) Siemens (Bayer)	A	B	48,60 32,20	7,0 3,7	18%	39,85	57,35	0	48,55	7,04	14,5	4			
Ostatní	A	B	39,50 25,80	2,3 0,69	18%	32,39	46,61	0	39,45	1,25	3,42	2			
<b>(375) Estriol volný</b> [fmol/l]															
(1) RIA, IPMA: (36) Immunotech	A	B	1,960 2,920	0,78 1,7	33%	1,213	2,607	0	1,960	0,548	28,0	9			
(4) LIA, ILMA: (12) Beckman Coulter	A	B	2,090 2,860	0,13 0,11	33%	1,400	2,780	0	2,086	0,230	11,0	19			
(4) LIA, ILMA: (29) Siemens (DPC)	A	B	1,640 2,580	0,16 0,21	33%	1,098	2,182	0	1,638	0,264	16,1	17			

# Vyhodnocení biochemických stanovení

- Výpočet rizika VVV musí být prováděn pomocí spolehlivého validovaného počítačového programu (Astraia, PRISCA, ALPHA, Life-cycle.....)
- Hodnoty biochemických markerů jsou vyjadřovány v násobcích střední hodnoty mediánu (MoM-multiple of median) pro dané gestační stáří.
- Upozornění rizika trisomií (21., 18., 13. chromosomu), ve 2. trimestru defekt NT (NTD)
- Vyjádření rizika 1:XXX zahrnuje anamnestická data těhotné ženy, data měření biochem. a ultrazvuk.pparametrů
- cut off hodnota rizika 1:300

**Tab. 1.** Preamanalytické požadavky

Analyt	Odebíraný materiál (*)	Stabilita séra (plazmy) +20 až 25 °C	Stabilita séra (plazmy) při +4 až +8 °C	Stabilita séra (plazmy) při -20°C	Významná změna hladiny při nedodržení preanalytiky
Volná $\beta$ hCG	plná krev	6 h	1 den	1 r	↑↑
hCG	plná krev	12 h	3 dny	1 r	-
AFP	plná krev	12 h	7 dnů	1 r	-
Volný estriol (uE3)	plná krev	6 h	1 den	1 r	↓↓
PAPP-A	plná krev	12 h	3 dny	1 r	-

Plnou krev je vhodné doručit do laboratoře do 3 h po odběru, nejpozději však do 8 h. Po odběru je potřeba co nejdříve separovat sérum pro stanovení volné  $\beta$  podjednotky hCG a uE3.

\*Vlastní stanovení se provádí v krevním séru nebo plazmě.



# Stavy komplikující výpočet rizika VVV

- Choriokarcinom, mola hydatidosa – vysoké hCG, AFP (imituje D.s. či gemini)
- Redukce počtu plodů při vícečetném těhotenství po IVF-měnicí se hodnoty AFP, hCG
- Vícečetné těhotenství- biochem. markery nejsou symetrické
- Darovaný oocyt- komplikace při výpočtu ( hmotnostní korekce na nositelku, věková na biologickou matku)
- Ostatní-IDDMM, kouření....

Mateřské sérum

Příjmení :  
Jméno : ZUZANA  
Kód :  
Datum narození :  
PM :  
Termín :  
Datum 1. odběru :  
Datum 2. odběru :  
Adresa zprávy : special. ambulace  
Obilní trh 11  
PRM FN BRNO

Pojišťovna : 217  
NT (mm) :  
NB (+/-) : +  
Věk matky v termínu porodu : 33.7 let  
UZ vyšetření(CRL) : 60.2 mm dne 1  
Gest. stáří při 1. odběru : 12 týden 1 den (podle PM)  
12 týden 4 den (dle CRL)  
Gest. stáří při 2. odběru : 15 týden 2 den (podle PM)  
15 týden 5 den (dle CRL)  
Odhad gestace : Odhad dle UZ (CRL)  
Váha : 66.0 kg  
Hodnota MS-AFP : 17,7 kiu/L ; 0,58 MoM  
Hodnota uE3 : 4,15 nmol/L ; 1,22 MoM  
Hodnota Total hCG : 37,3 kiu/L ; 1,13 MoM  
Hodnota PAPP-A : 3,98 iu/L ; 1,32 MoM  
NT rozměr : 1,4 mm ; 1,11 MoM

Výsledek : Skrining negativní  
Riziko M.Down : 1 z 1700 (v termínu)  
Riziko NTD : 1 z 3500  
Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 540)

# Příklad pozitivního výsledku screeningu

## Mateřské sérum

Příjmení :  
Jméno : Dagmar  
Kód :  
Datum narození : 23. 6.  
PM : 2  
Termin : 3.  
Datum odběru : 12. 6.  
Adresa zprávy : MUDr. Jana Kulhánková  
priv.gynekolog  
Palackého 86 68401 Slavkov  
tel.544227678

Pojišťovna : 111  
NT (mm) :  
NB (+/-) :  
Věk matky v termínu porodu : 36.4 let  
UZ morfometrie : Není známo  
12 týden 4 den ze dne 20.02  
Délka těhotenství při vyšetření : 15 týden 2 den (podle PM)  
15 týden 3 den (podle UZ)  
Odhad gestace : Odhad dle UZ  
Váha : 63.0 kg  
Hodnota MS-AFP : 20,8 kiu/L ; 0,68 MoM  
Hodnota uE3 : 1,14 nmol/L ; 0,36 MoM  
Hodnota Total hCG : 20,6 kiu/L ; 0,57 MoM

Výsledek : Screening negativní  
Riziko M.Down : 1 z 530 (v termínu)  
Riziko NTD : 1 z 3500  
Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 270)  
Poznámky : \*\*\* Zvýšené riziko trisomie chromozomu č.18 \*\*\* (1 z 55 v termínu)  
Poznámky : \*\*\* Zvýšené riziko Smith-Lemli-Opitzova syndromu \*\*\* (1 z 90)



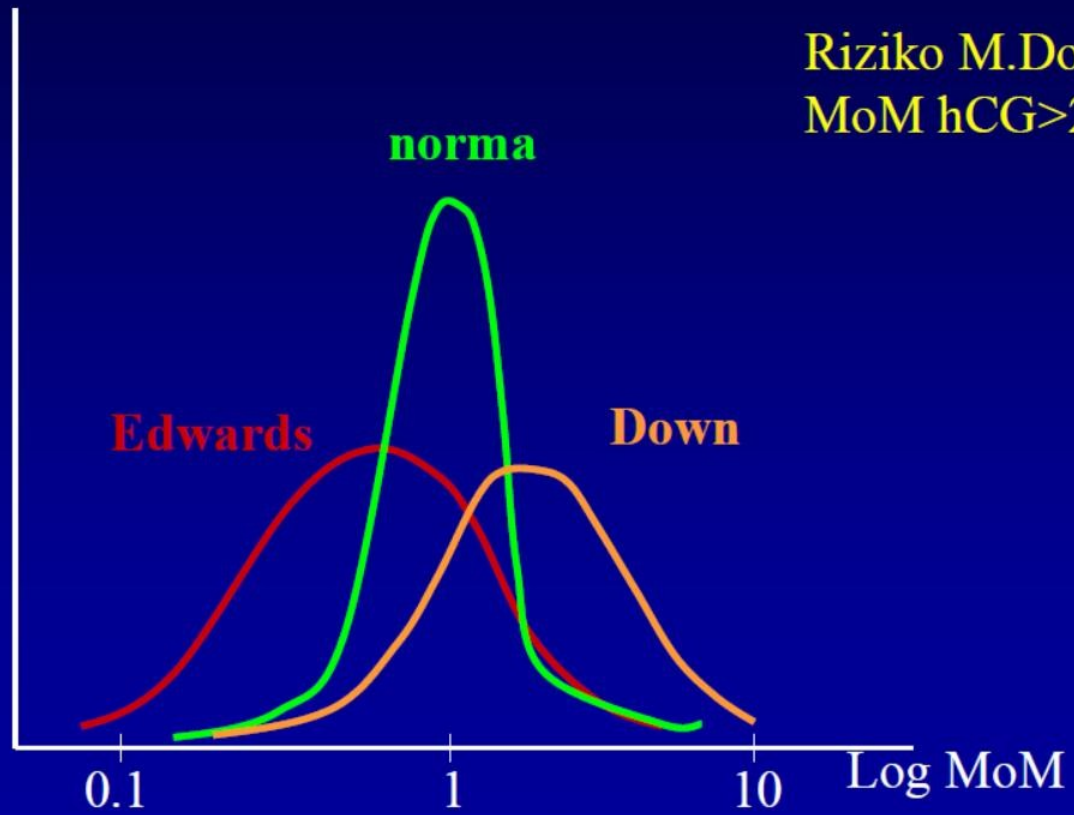
týden	10.	11.	12.	13.
Free $\beta$ -hCG	1,72	1,82	1,98	2,21
PAPP-A	0,4	0,46	0,51	0,58
NT		2,18	1,92	1,69

Hodnoty MoM u plodů s D.S. v 1.t.rimestru těh.

Parametr	MoM u plodů s D.S.
AFP	0,74
uE3	0,61
hCG	1,91
Inhibin A	2,0

- M.Down- 0,4 MoM PAPP-A; 2- 2,5 MoM fbhCG
  - » ↓ uE3, < 0,5 AFP, 2,5 MoM hCG ; NT nad 2 mm
  - » U 60% není přítomna nosní kost
- M.Edwards- ↓ AFP, ↓ estriol, ↓ hCG
- Edwards, Pataův- ↓ PAPP-A, ↓ fbhCG
- Defekt NT- ↑ ↑ AFP
- SLO- ↓ ↓ uE3

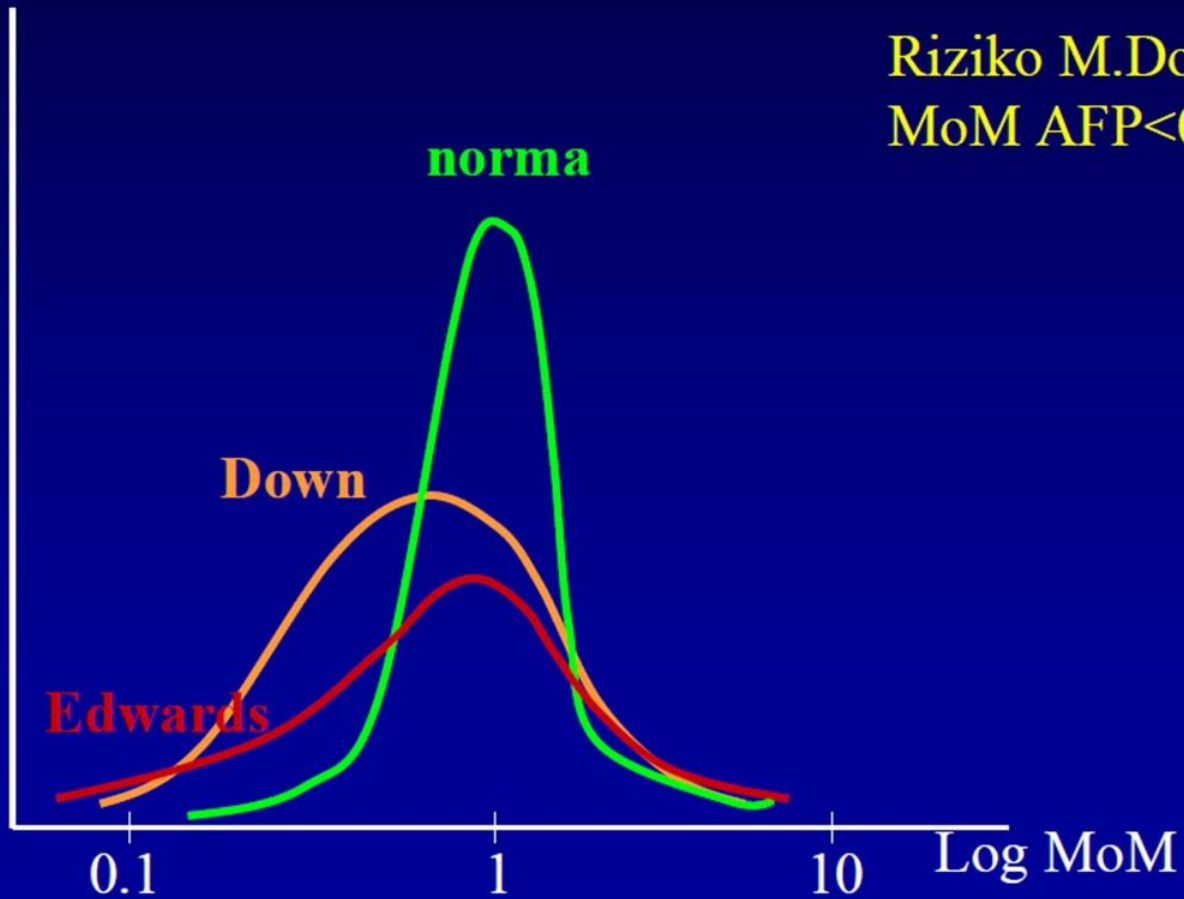
# hCG

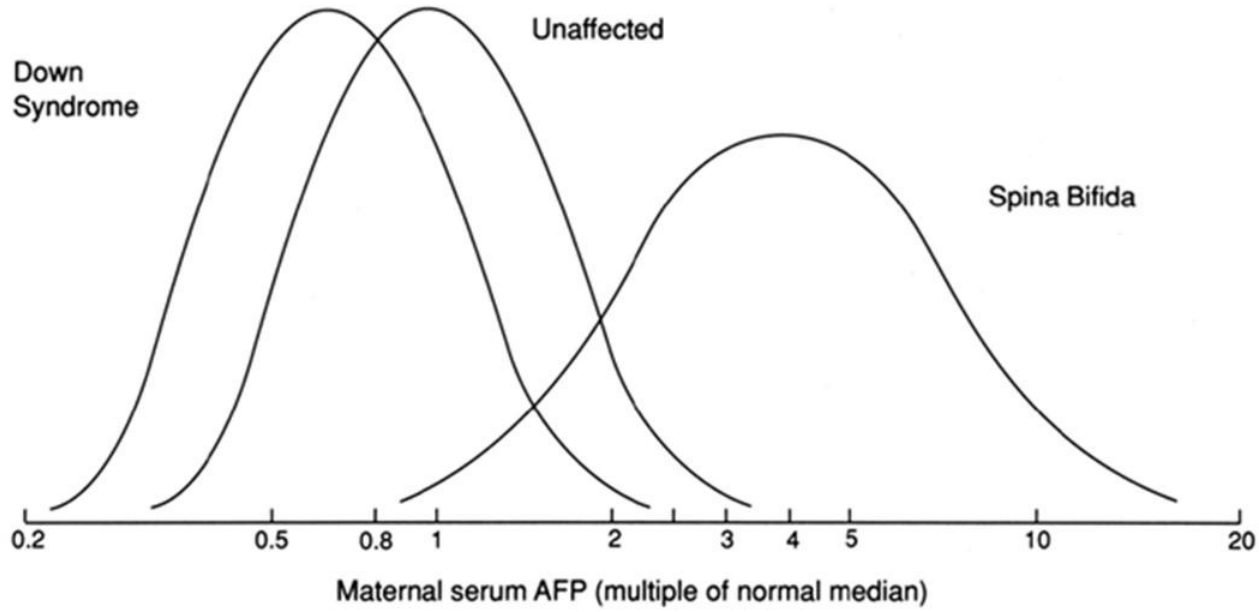


Riziko M.Down  
MoM hCG > 2,5

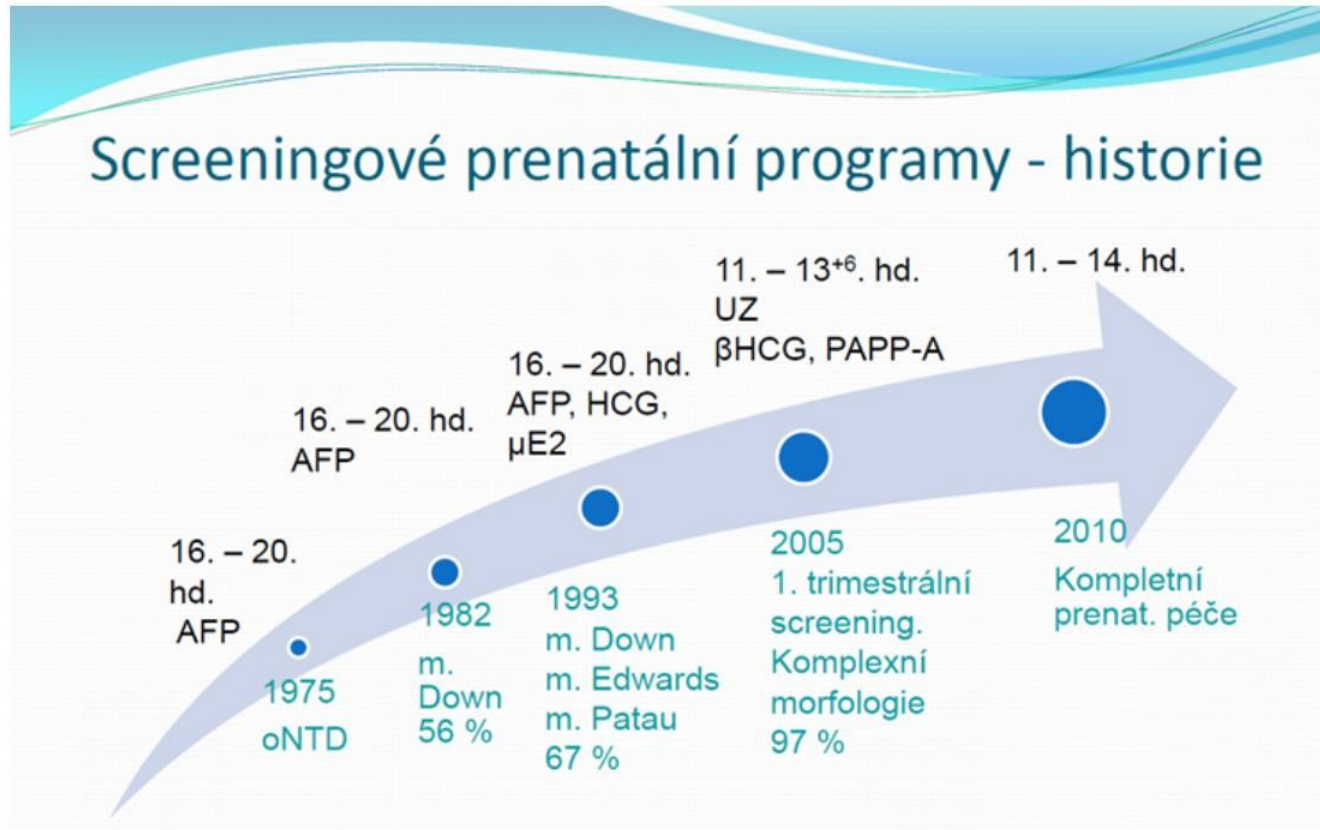
# AFP

Riziko M.Down  
MoM AFP < 0,5





# Historie provádění screeningu v ČR



## II.TRIMESTR

- 50 % patologických nálezů tvoří Downův syndrom
- 15% trisomie chromosomů č.13 a č.18- Patauův a Edwardsův sy
- 25% aberace pohlavních chromozomů- Klinefelterův sy a sy Turnerův
- 10% ostatní, méně obvyklé nálezy
- Věk matky nad 35 let v době porodu je stále platným indikačním kritériem invazivním prenatální dg., genetické konzultaci



# Riziko DS a dalších chrom.abnormalit dle věku matky

Věk matky	Riziko DS	Další chromozomální abnormality
20	1/1480	1/525
25	1/1350	1/475
30	1/940	1/384
35	1/353	1/178
40	1/85	1/62
45	1/30	1/18

# Edwardsův syndrom



**Charakteristické projevy** (značně se liší u každého případu!) mohou být takové:

část dětí zemře během těhotenství

nízká porodní váha

mentální opoždění

menší hlava

malá čelist, malá ústa

překrývající se prsty

srdeční vady

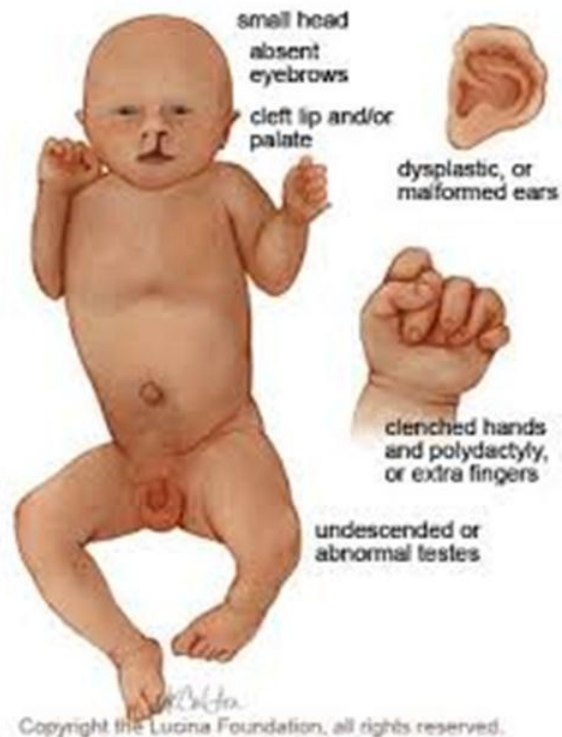
problémy v přijímání potravy

obtížné dýchání

opožděný růst

Výskyt 1:7500

# Pataův sy



Charakteristické projevy:

těžké narušení růstu

zaostávání v mentálním vývoji

nízká porodní váha

deformace hlavy a v obličeji: hlava je malá (mikrocefalie); čelo výrazně vystouplé

poruchy oka (oči blízko u sebe, malá velikost očí, chybění jednoho/obou očí apod.)

rozštěpové vady

deformace končetin, obzvláště prstů

nadpočetné prsty (polydaktylie)

vrozené vady ledvin

vrozené srdeční vady

Výskyt: 1:4000 až 1:10000

# Downův sy



Typická facies je u Downova syndromu způsobena :  
oční řasou – *epikantem* a vzhůru směřující oční štěrbinou,  
nízko posazenými ušima a zvětšeným jazykem - *makroglosií*.  
Dříve používaný termín "mongolismus" se však dnes již  
nepoužívá.

Dalšími typickými projevy syndromu jsou:

generalizovaná svalová hypotonie,

těžká mentální retardace,

přidružené vrozené vady – zejména vrozené vady srdce  
(otevřená Botallova dučej či defekt atrioventrikulárního  
septa).

Průměrná doba přežití činí něco málo přes 40 let, postižení  
jedinci často umírají právě na rizika spojená s vrozenými  
srdečními vadami. Popisováno je zvýšené riziko některých  
nádorových onemocnění (leukémií) a riziko rozvoje  
Alzheimerovy choroby. Muži s Downovým syndromem jsou  
neplodní, u žen bylo výjimečně narození potomka  
zaznamenáno.

Výskyt 1:75 až 1:1000

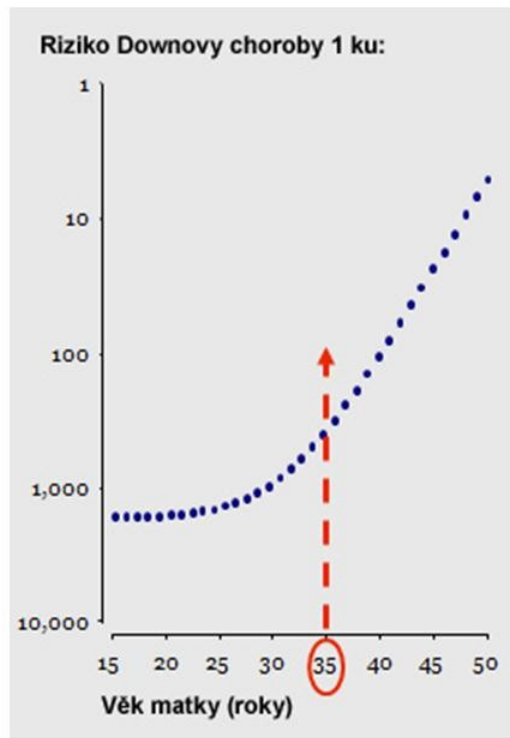
# SLOS-Smith Lemli Opitzův syndrom

Ve většině zemí světa je SLOS po cystické fibróze a fenylketonurii třetí nejčastější dědičnou metabolickou poruchou (Kozák et al., 2000). **SLOS se považoval a považuje za typický malformační syndrom charakterizovaný kraniofaciálními, končetinovými anomáliemi, abnormálním vývinem genitálu u chlapců, celkovým neprospíváním, mentální retardací a mnoha dalšími anomáliemi vnitřních orgánů. SLOS je nejčastějším onemocněním ze všech poruch biosyntézy cholesterolu, a to na jejím posledním kroku** (Bzdúch, Behúlová, Kozák, 2007). Cholesterol je esenciálním metabolitem, který sehraává nezastupitelnou roli v mnoha buněčných procesech a také při vývoji plodu. **Nedostatek cholesterolu ohrožuje integritu jedince a při závažných defektech jeho syntézy dochází nejen k malformacím a anomáliím různých orgánů, ale i k smrti v raném věku života.** Cholesterol se do organismu dostává z externích zdrojů potravou nebo se může syntetizovat přímo v buňkách jednotlivých tkání. V plazmě i tkáních se **při SLOS nacházejí zvýšené hladiny 7-dehydrocholesterolu, jeho izomeru 8-dehydrocholesterolu.** Hladina celkového cholesterolu je u většiny pacientů snižena (Salen et al., 1996). SLOS se nejčastěji vyskytuje u populace severských zemí Evropy. Pravděpodobně tam má u heterozygotů elevovaná hladina 7-dehydrocholesterolu, prekursoru vitamínu D, ochrannou funkci před rachitidou z nedostatku vitamínu D. V oblastech Asie a Afriky se jeví jako velmi zřídka se vyskytující onemocnění (Kelley, Hannekam, 2000). Ve Slovenské republice se výskyt onemocnění předpokládá 1 : 20 000 až 1 : 15 000 živě narozených dětí (Behúlová, 1997). **V léčbě je na prvním místě snaha o suplementaci cholesterolu ve stravě. Podává se cholesterol v prášku (Cholesterol Module) nebo vařený, respektive tekutý pasterizovaný vaječný žloutek, který je lépe absorbovatelný.**



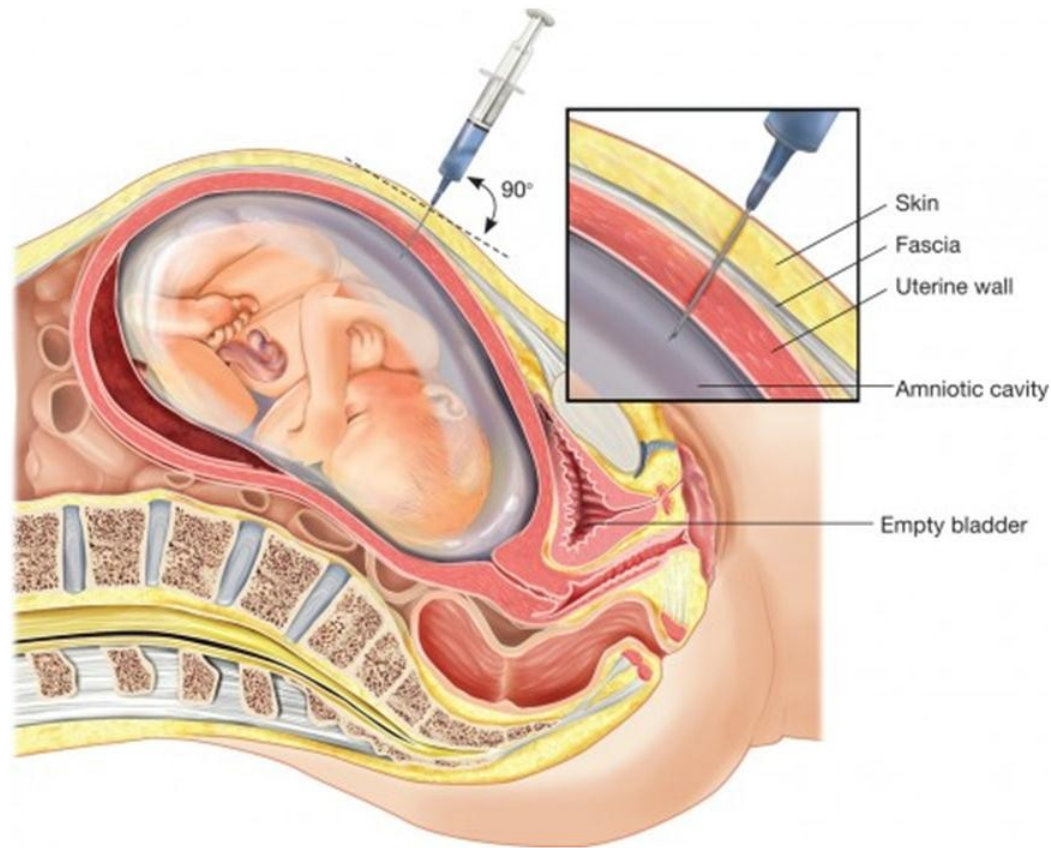
VVV z pohledu genetika





MATEŘSKÝ VĚK	RIZIKO DOWNOVA SYNDROMU	
	ve 12. týdnu	při narození
20	1:1070	1:1530
25	1:950	1:1350
30	1:630	1:900
32	1:460	1:660
34	1:310	1:450
35	1:250	1:360
36	1:200	1:280
38	1:120	1:170
40	1:70	1:100
42	1:40	1:55
44	1:20	1:30

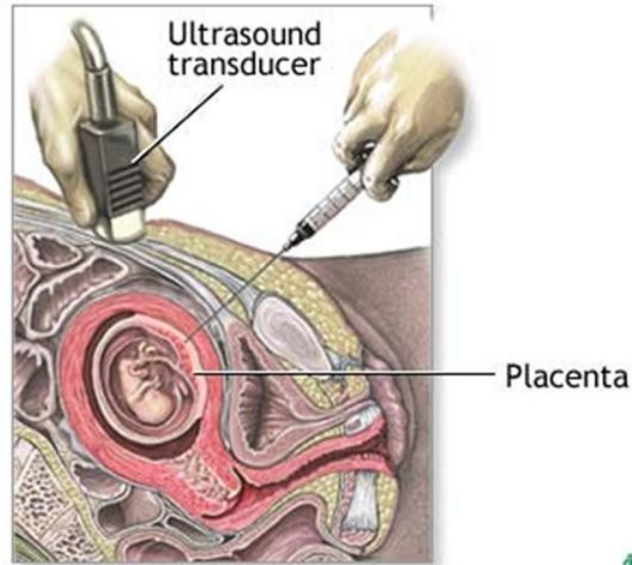
- V posledních letech se posunula populace těhotných do vyšší věkové kategorie než například před 30 lety.
- Tehdy představovala populace těhotných nad 35 let v rozvinutých zemích kolem 5%, dnes je těhotných nad 35 let již kolem 20%.
- s věkem stoupá riziko vrozených vývojových vad. Mezi nejznámější a nejčastější genetické vady patří Downova choroba (trizomie 21. chromozomu), vzácněji pak Edwardsův (trizomie 18. chromozomu) a Patauův syndrom (trizomie 13. chromozomu).
- Věk 35 let je jen jakousi pomyslnou hranicí, kdy riziko vzniku Downovy choroby u těhotných začíná významněji stoupat
- Věk matky hraje výchozí, nikoliv ale zásadní roli pro výpočet individuálního rizika každé těhotné.



- Amniocentéza (AMC): riziko abortu 0,5-1:100, stejné riziko je ale jisté i u těhotenství, která amniocentézu nepodstoupila
- Odběr cca 10- 20 ml tekutiny z plodového vaku v 15.-.16.t.t.
- Kultivace buněk plodu
- Lze odhalit další chromoz.aberace
- V současné době možnosti FISH, kvantitativní fluorescenční PCR (QF-PCR)
- V plodové vodě i biochemické vyšetření AFP, acetylcholinesterasa, bilirubinoidy, kreatinin, CB
- Odběr se doporučuje až po ukončeném 1.trimestru



### Transabdominal procedure



ADAM.

- Odběr choriových klků (CVS-Chorionic Villus Sampling)- 11.-15.t.t.
- Nevýhodou proti AMC je častější výskyt chromozomálních mozaicismů, které se však podle posledních prací ukazují jako prognosticky významné.
- Riziko následného potratu je prakticky shodné jako při AMC – tedy do 1 %.
- Podobnou technikou je tzv. placentocentéza s cíleným odběrem placentární tkáně až do 30. týdne těhotenství. Jednoznačnou výhodou je získání rostoucí tkáně, která je bezprostředně využitelná jak pro chromozomální vyšetření, tak i získání DNA s možností její následné analýzy.

# Další invazivní metody

- Kordocentéza- odběr pupečnickové krve- pro stanovení počtu trombocytů, červených krvinek (KO+KS), protilátky
- Fetoskopie- přímé pozorování plodu fetoskopem, ve zcela vyjímečných případech

# Nové trendy screeningu VVV

# Nové trendy screeningu VVV

- 2011 uveden na trh první neinvazivní test - založen na masivním paralelním sekvenování volných NK v krevním oběhu matky
- Příklad pro budoucnost
- Vysoká technologická náročnost ale vysoká cena testu

# Nové trendy screeningu VVV

Our website is now available in these languages:

*A higher standard in cell-free DNA testing.* **Harmony™**  
PRENATAL TEST

HOME | FOR PREGNANT WOMEN | FOR HEALTHCARE PROVIDERS | REVIEW CLINICAL DATA | ABOUT THE SCIENCE

	Detection Rate	False Positive Rate
T21	>99% (231 of 232)	<0.1%
T18	>98% (103 of 105)	<0.1%
T13	8 of 10	<0.1%

Studied in over 6,000 patients, including >2,000 average-risk women<sup>1-7</sup>

**Demonstrated performance**

Directed DNA analysis accurately detects select fetal trisomies in pregnancies of 10 weeks or more.

**X and Y analysis** is >99% accurate for fetal sex. It can also assess risk for sex chromosome conditions with test performance varying by the type of condition detected.<sup>7</sup>

☆☆☆

**About Ariosa Diagnostics**  
Company Overview  
News & Events  
Careers  
Contact Us  
Suggestions and Feedback

**Additional Resources**  
Organizations for Patient Education on T21, T18, T13, X and Y  
Down syndrome and Trisomy 21  
Edwards syndrome and Trisomy 18  
Patau syndrome and Trisomy 13

**About the Harmony Test**  
Ordering Process  
Client Services  
Sample Collection and Ordering Video  
Partnering with Ariosa

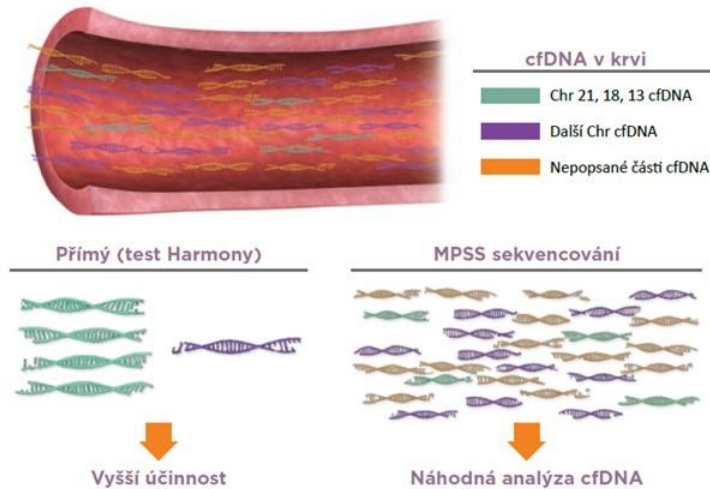
f t in  
5 New NIPT Learning Podcasts **Contemporary OB/GYN**  
NIPT video webcast on the Harmony test **OBG MANAGEMENT**  
Microdeletions and Clinical Considerations

**Ariosa** © 2014 Ariosa Diagnostics, Inc. | Terms of Use | Privacy Policy | Sitemap | Licenses & Accred.

http://www.ariosadx.com/#

CS 8:00 21.1.2014

## Výhody přímé analýzy



- ▶ Mimobuněčná volná DNA je tvořena krátkými úseky DNA z chromozomů cirkulujících v krvi
- ▶ Mimobuněčná volná DNA plodu je během těhotenství, společně s mateřskou DNA, přítomna v krvi matky<sup>3</sup>
- ▶ Test Harmony využívá účinnou a přímou analýzu k přesnému určení trizomií

## Fetální podíl - hlavní determinanta výsledků

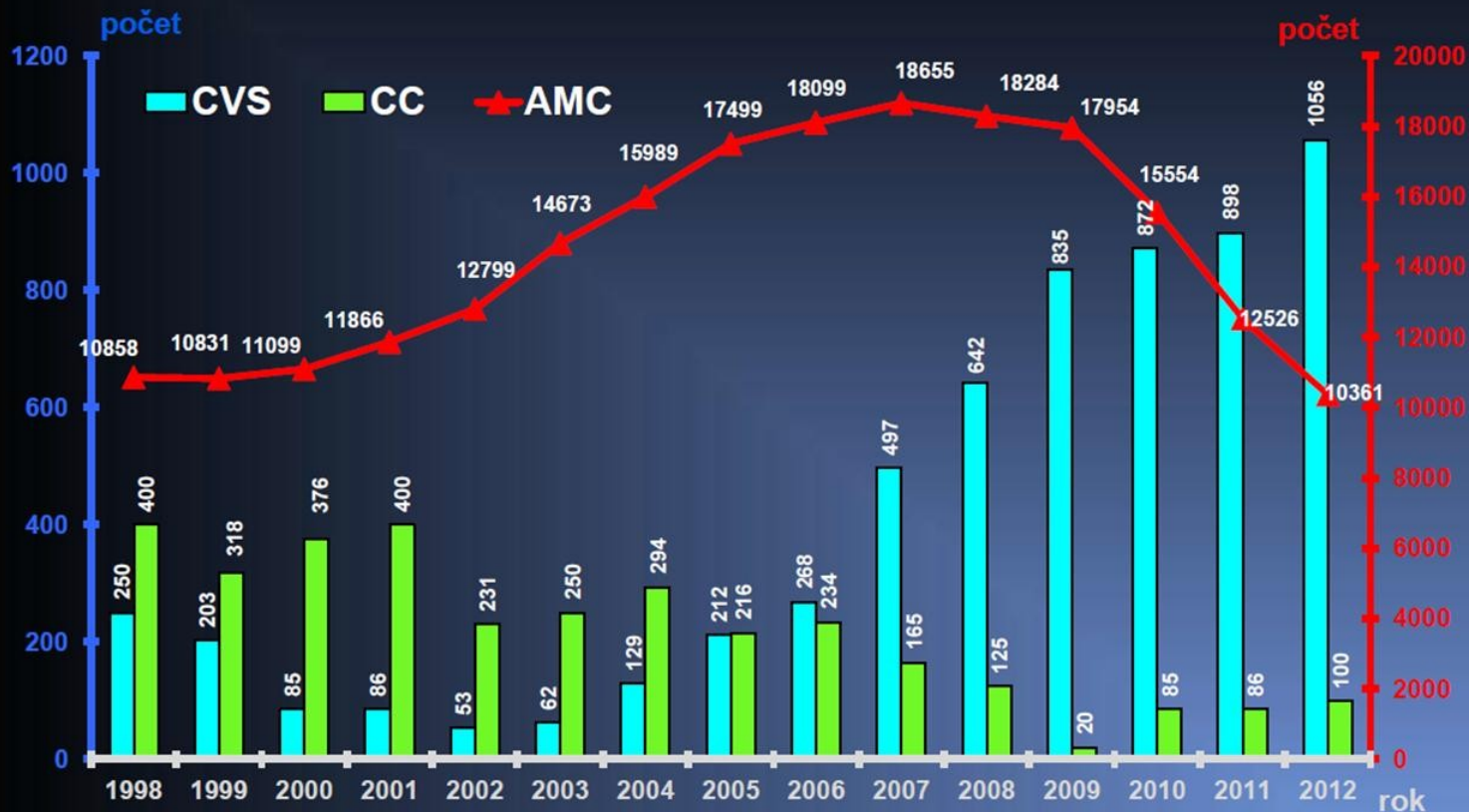
- Pro spolehlivé testování a kvalitní výsledky je třeba minimální množství fetální cfDNA (mimobuněčná DNA, představuje 4-25%)
- Test Harmony v rámci analýzy **každého vzorku** provádí měření fetální cfDNA
- Vyšší hmotnost matky a rané gestační stáří mohou vyústit v nízký podíl fetální cfDNA (< 4 %)

# Závěrem...trochu statistiky neuškodí.....

- Prenatální diagnostika vrozených chromozomových aberací se v ČR za uplynulých dvacet let významně změnila. **Narostl počet výkonů prenatální diagnostiky**, a to jak v absolutních, tak v relativních počtech. Zároveň se změnilo i spektrum používaných screeningových metod a díky tomu i metod prenatální diagnostiky. Tyto změny vedly **ke zvýšení efektivity prenatální diagnostiky vrozených chromozomových aberací**.
- V naší práci jde o retrospektivní analýzu dat o úspěšnosti prenatální diagnostiky vrozených chromozomových aberací v ČR v období 1993 - 2012. Analyzovali jsme incidence sledovaných diagnóz vrozených chromozomových aberací, prenatálně a postnatálně diagnostikovaných. Nejčastěji prenatálně zachycovanými vadami jsou v současné době chromozomové aberace, z těch hlavně Downův syndrom (DS).
- Od roku 1993 se zvyšuje incidence prenatálně diagnostikovaných a předčasně ukončených případů DS na úkor případů zaznamenaných u narozených dětí. V prvních letech sledovaného období se procento prenatální diagnostiky DS pohybovalo pod 40 %. V dalších letech se průměrné procento zachytu zvyšovalo až nad 60 %. **Od roku 2006 se úspěšnost prenatální diagnostiky DS opět zvyšuje, až nad 80 %.**
- V případě Edwardsova a Patauova syndromu se také úspěšnost prenatální diagnostiky ve sledovaném období výrazně zvyšuje.
- Stoupající záchyt DS v posledních pěti letech je způsoben jednak kvalitativní změnou indikačního kritéria (screening v I. trimestru), jednak kvantitativního poklesu celkově provedené invazivní prenatální diagnostiky při **stoupajícím podílu metody odběru choriových klků**. **Významně se snižuje i týden těhotenství při diagnostice vrozených vad.**
- **Převzato z : Gregor V., Šípek A. Prenatal diagnostics of the chromosomal aberration in the Czech Republic in 1993 - 2012 period**



## Vývoj prenatalní diagnostiky vrožených vad v České republice, 1998 - 2012



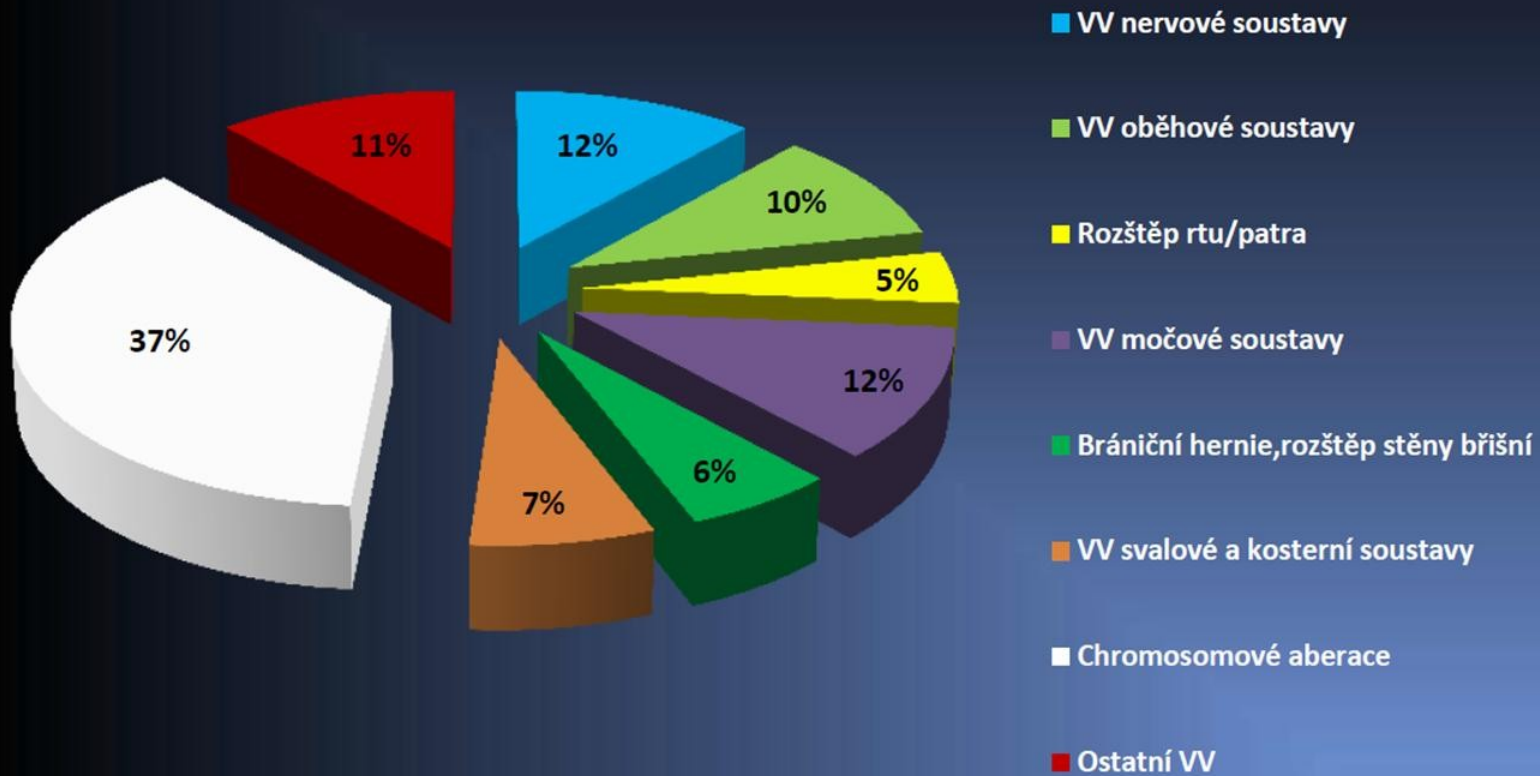
14. celostátní KONFERENCE FETÁLNÍ MEDICÍNY ČSUGP ČLS JEP Praha, Praha, 10. 1. 2014

<http://www.vrozene-vady.cz>

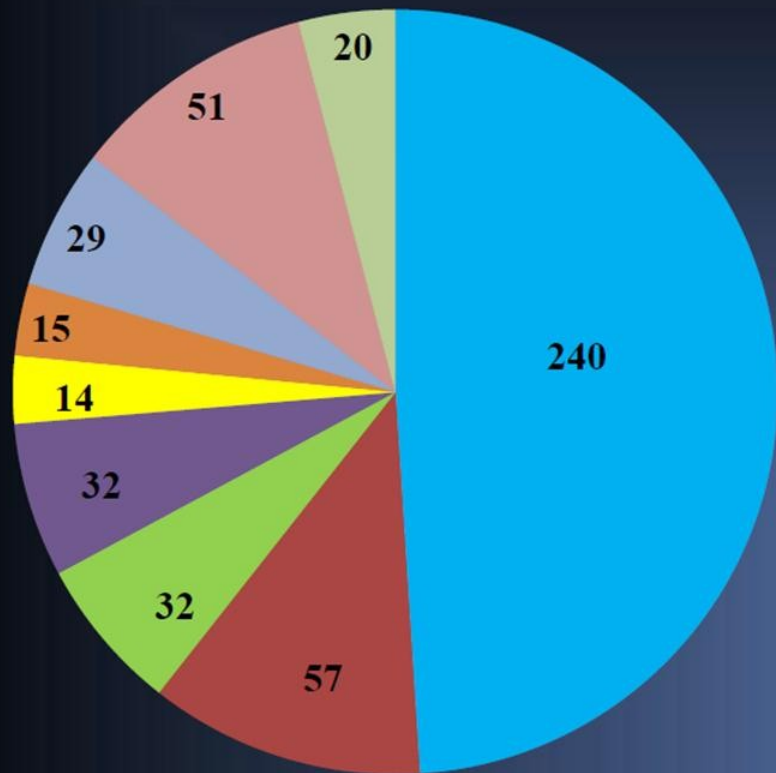




## Prenatální diagnostika v ČR v roce 2012 - celkem

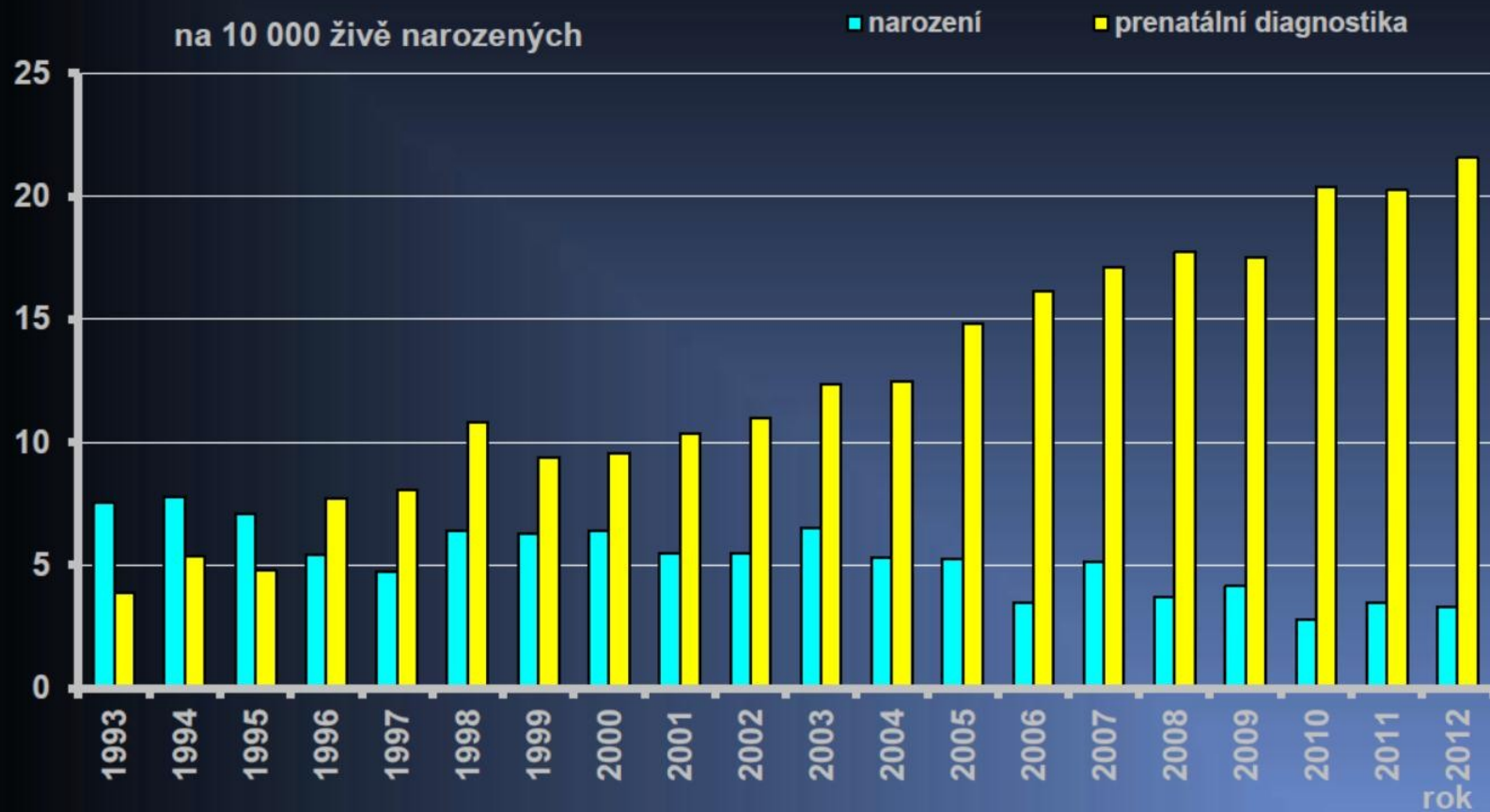


# Prenatální diagnostika vrožených chromozomových aberací – autozomy, absolutní počty, ČR 2012

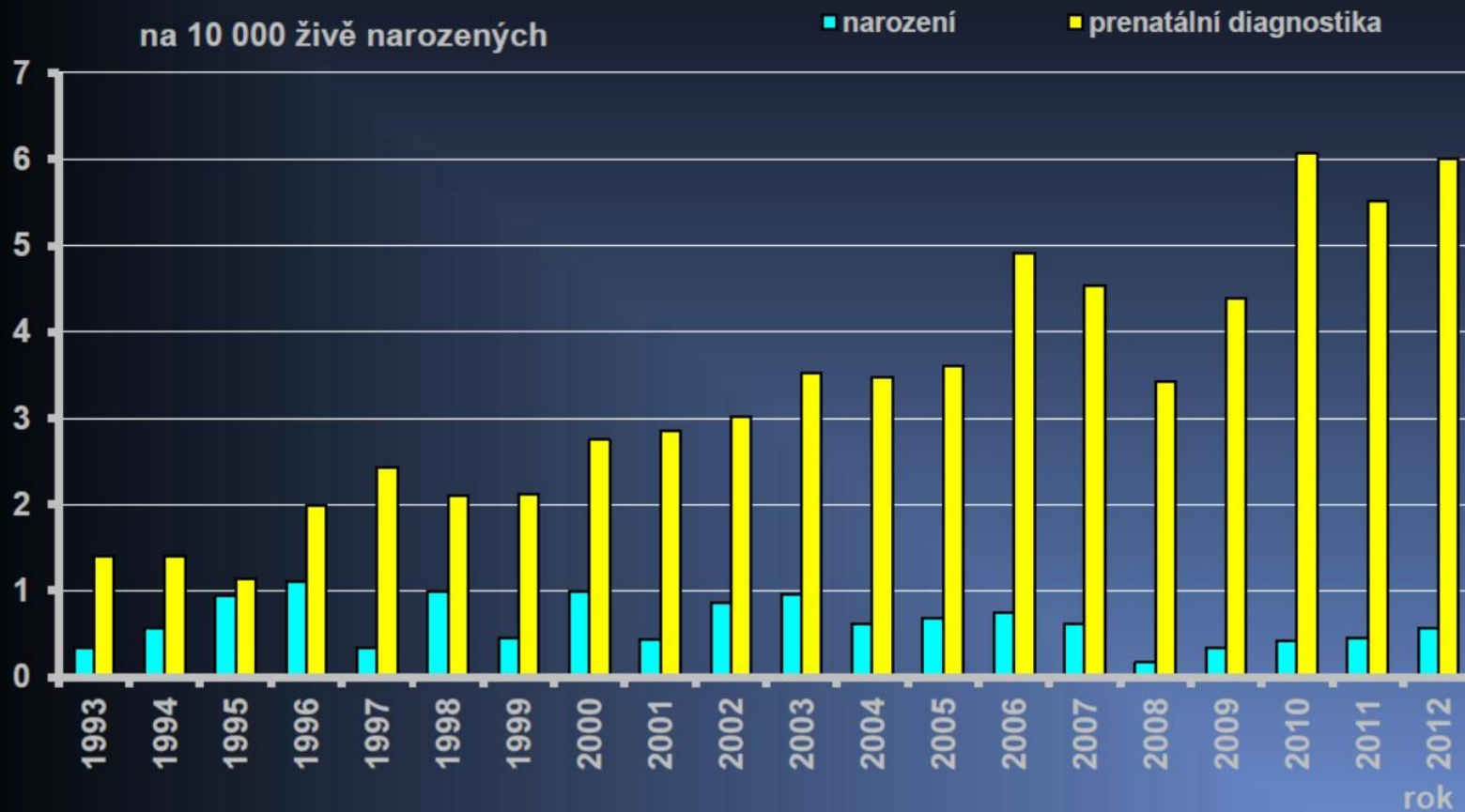


- Downův syndrom
- Edwardsův syndrom
- Patauův syndrom
- Jiné a část.trisomie autosomů
- Marker chromosomy
- Triploidie
- Delece autosomů
- Balancované translokace
- Inverze

# Downův syndrom v České republice, 1993 - 2012



# Edwardsův syndrom v České republice, 1993 - 2012

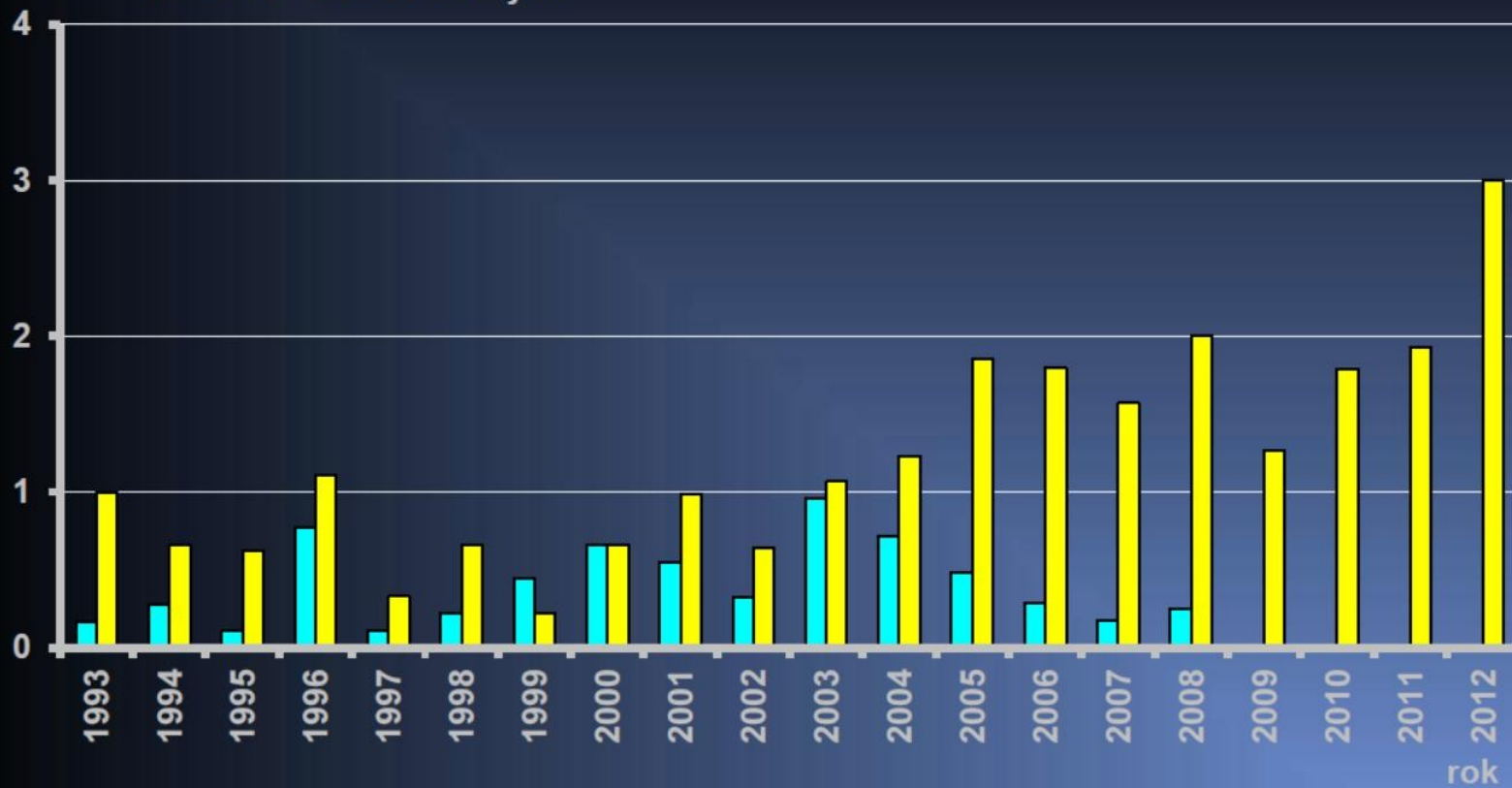


# Patauův syndrom v České republice, 1993 - 2012

na 10 000 živě narozených

■ narození

■ prenatalní diagnostika



***Děkuji Vám za pozornost***