Laboratorní diagnostika v těhotenství

Jana Flášarová OKB FNB

Brno 11.2.2019

Laboratorní vyšetření v těhotenství

Laboratorní vyšetření do 14. týdne (14+0):

- stanovení krevní skupiny AB0 + RhD,
- screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek,
- stanovení hematokritu a počtu erytrocytů, leukocytů i trombocytů, hladiny hemoglobinu,
- sérologické vyšetření HIV, HBsAg a protilátek proti syfilis,
- glykémie na lačno.

Orální glukózo-toleranční test (24+0 – 28+0):
*(blíže viz **Doporučení k provádění screeningu poruch glukózové tolerance v graviditě**).*

Laboratorní vyšetření (27+1 – 32+0):

- stanovení hematokritu a počtu erytrocytů, leukocytů i trombocytů, hladiny hemoglobinu
- (sérologické vyšetření HIV, HBsAg a protilátek proti syfilis se provádí pouze výběrově).

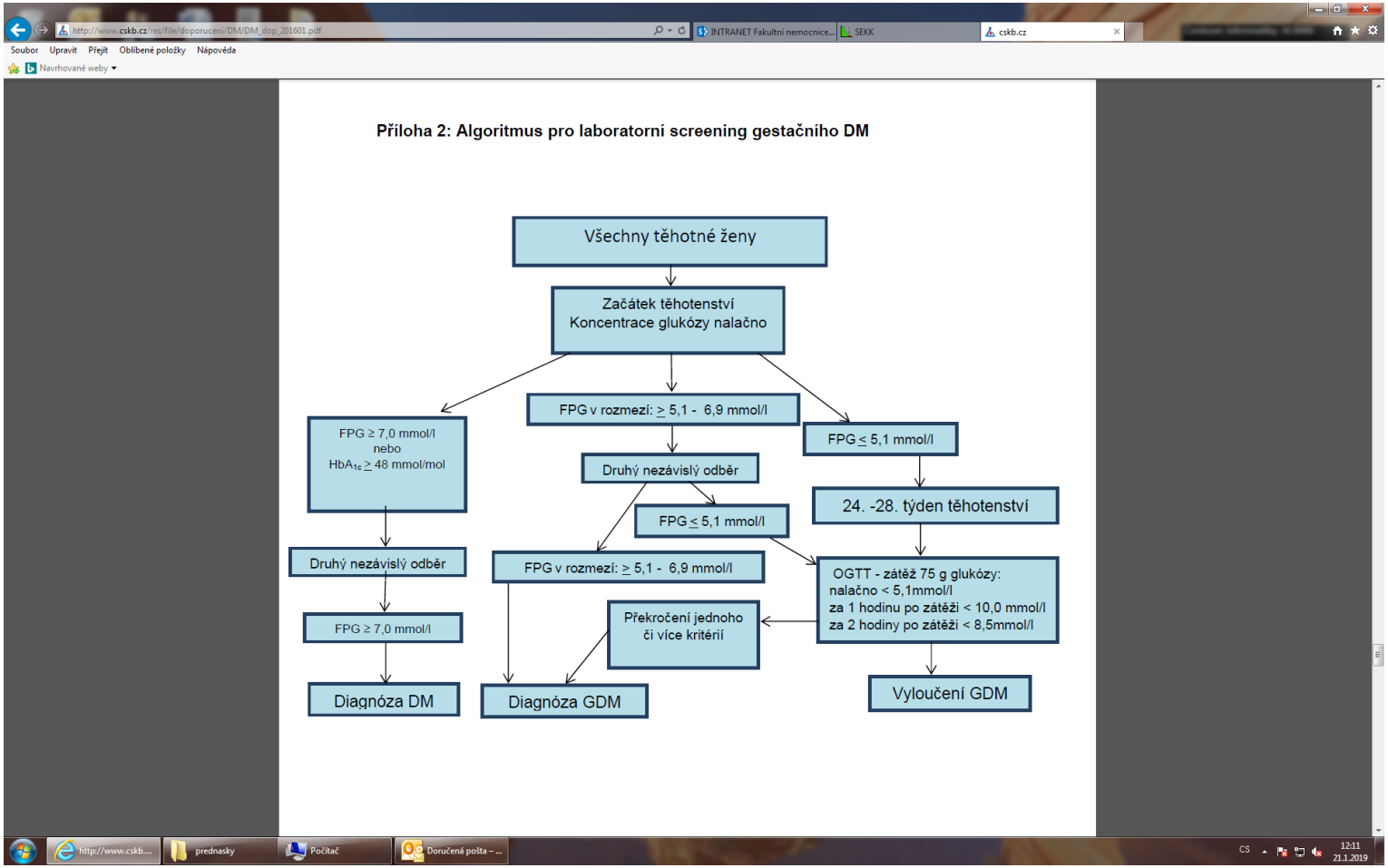
oGTT a diagnostika gestačního diabetu

Používá se zátěž 75 g glukózy a hodnotí se koncentrace glukózy v plazmě před zátěží, 1 a 2 hodiny po zátěži. Gestační diabetes je laboratorně diagnostikován, je-li dosaženo aspoň jednoho ze tří uvedených kritérií:

- ✓ FPG ≥ 5,1 mmol/l
- ✓ P-glukóza po 1 hodině ≥ 10,0 mmol/l
- ✓ P-glukóza po 2 hodinách ≥ 8,5 mmol/l

oGTT se provádí ve 24. - 28. týdnu gravidity u všech těhotných žen, u nichž byl screening GDM na začátku těhotenství negativní.

oGTT


Příloha 2: Algoritmus pro laboratorní screening gestačního DM
Všechny těhotné ženy
Začátek těhotenství
Koncentrace glukózy nalačno
FPG ≥ 7,0 mmol/l
nebo
HbA1c ≥ 48 mmol/mol
FPG v rozmezí: ≥ 5,1 - 6,9 mmol/l
FPG ≤ 5,1 mmol/l
Druhý nezávislý odběr
24. -28. týden těhotenství
FPG ≤ 5,1 mmol/l
Druhý nezávislý odběr
FPG v rozmezí: ≥ 5,1 - 6,9 mmol/l
OGTT - zátěž 75 g glukózy:
nalačno < 5,1mmol/l
za 1 hodinu po zátěži < 10,0 mmol/l
za 2 hodiny po zátěži < 8,5mmol/l
Překročení jednoho
či více kritérií
FPG ≥ 7,0 mmol/l
Diagnóza DM
Diagnóza GDM
Vyloučení GDM

Gynekologická a perinatologická péče o GDM

- **I. GDM s nízkým rizikem** = GDM splňující **všechny** následující podmínky:

- léčba pouze dietou nebo malými dávkami metforminu (do cca 1000 mg/den) nebo malými dávkami inzulinu (do cca 10 j/den)
- uspokojivá kompenzace
- eutrofický plod podle vyšetření ultrazvukem
- bez dalších přidružených rizik

- **II. GDM se zvýšeným rizikem** = GDM splňující **kteroukoliv** z následujících podmínek:

- léčba vyššími dávkami inzulinu (nad cca 10 j/den) nebo vyššími dávkami metforminu (nad cca 1000 mg/den)
- neuspokojivá kompenzace
- abnormální růst plodu podle vyšetření ultrazvukem
- přidružené riziko, např. obezita (BMI pregestačně ≥ 30), hypertenze, nadměrný hmotnostní přírůstek matky v těhotenství

Hlavní perinatální rizika pro novorozence matek s GDM

riziko	etiopatogeneze
hypoglykémie	Přetrvávající hyperinzulinismus v postnatálním období, inhibice glykogenolýzy a glukoneoge-neze, snížená dostupnost alternativních zdrojů energie
Hypertrofie (hmotnost nad 95 percentil), makrosomie plodu (hmotnost 4000g), organomegalie, hypertrofická kardiomyopatie	Intrauterinní hyperinzulinismus, stimulace růstových faktorů
Porodní trauma	Hypertrofie plodu
Hypotrofie (IUGR, SGA) Hrozící předčasný porod	Dysfunkce placenty
Hypokalcémie, hypomagnezémie	Přechodný hypoparathyreoidismus, asfyxie
Syndrom dechové tísně (RDS)	Nižší produkce surfaktantu pneumocyty II. řádu
Perinatální asfyxie	Vaskulární poškození placenty, vyšší hodnoty glykovaného hemoglobinu, vyšší konzumpce kyslíku plodem, preeklampsie
Hyperbilirubinémie, polycytémie, hyperviskózní sy.	Stimulace erytropoézy hypoxií, inzulinem a dalšími faktory, zvýšený rozpad erytrocytů
Trombózy	Hyperviskózní syndrom, snížená hladina faktorů C, S, AT III.

U dětí matek s GDM jsou morfologické projevy přechodné a v průběhu času (měsíce) dochází k jejich vymizení. Rizika z pohledu dlouhodobého neurologického vývoje těchto novorozenců jsou zvýšená (zvláště pokud dojde k těžké nebo dlouhodobé hypoglykémii). Jsou popsány neuropsychické odchylky nejrůznějšího typu, v dospělosti pak mají větší riziko metabolického syndromu (obezity, kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob a diabetu).

Screening thyreoidálních poruch v těhotenství

- Význam jodu v těhotenství
- ✓ Dostačující přívod jodu se uvádí pro běžnou dospělou populaci hodnotou 150 µg/den.
- ✓ Těhotenství (a také kojení) mění situaci v tom smyslu, že je nutno zajistit dva organizmy (těhotnou ženu a vyvíjející se plod). Samo těhotenství zvyšuje spotřebu jodu u gravidní ženy vlivem na zvýšenou potřebu tyreoidálních hormonů, změnami koncentrace přenosových vazebných proteinů (především TBG), zvýšeným vylučováním jodu močí při zvýšené glomerulární filtraci.
- ✓ K nedostatku jodu může přispět i změna životosprávy těhotné ženy, zejména doporučované omezení solení (jodovaná sůl je u nás a ve většině zemí převažujícím a nejdůležitějším zdrojem jodu).

Na zvýšené potřebě jodu v těhotenství se podílí vyvíjející se plod dvěma základními mechanizmy: 1. spotřebovává hormony štítné žlázy, které získává z organizmu matky cestou placentárního oběhu, 2. štítná žláza plodu začíná zhruba od 12.−14. týdne gravidity produkovat hormony štítné žlázy.

- V těhotenství vzhledem ke zvýšené potřebě jodu *stoupá hranice minimálního přívodu na 250 µg denně*.

Jod v graviditě a nepříznivé důsledky jodopenie

- Optimální přísun jodu 250 µg/den
- Horní hranice přívodu jodu Jodurie 500 (600)* µg/l

- Nepříznivé důsledky jodopenie
- Matka Růst a nodulizace strumy
  Komplikace gravidity: potrat,
  předčasný porod
  poruchy vývoje placenty
  Poporodní změny: poruchy laktace (?)
- Plod Odumření (vzácně)
  Poruchy růstu a diferenciace
  (vrozené vady?)
  Poruchy diferenciace CNS
  Psychické změny
  Poporodní změny: zvýšená
  morbidita, mortalita (?)

Screening thyreoidálních poruch v těhotenství

Načasování screeningu

- ✓ Závažnou a diskutovanou otázkou je načasování screeningu.

Štítná žláza plodu začíná tvořit tyreoidální hormony od 12. gestačního týdne, nicméně až do 18.–20. týdne je sekrece nedostatečná a plod je závislý na mateřském tyroxinu.

Kritické období vývoje CNS spojené s radiální migrací neuronů do mozkové kůry začíná

již v 11. gestačním týdnu (17. Auso et al., 2004), možná i dříve. Plod je tedy do 12. týdne zcela a později minimálně částečně závislý na sekreci tyroxinu matkou.

- ✓ Podle doporučení je vhodné, aby žena plánující graviditu neměla TSH v krvi vyšší než 2,5 mIU/l (Stagnaro-Green et al., 2011); přesněji řečeno by TSH nemělo být vyšší než je horní limit dané metody snížený o 1,5 mIU/l, nebo nejlépe horní limit normálního rozmezí pro 1. trimestr gravidity, pokud jsou normy pro danou metodu pro těhotné ženy k dispozici
- ✓ V případě těhotenského screeningu je optimální odběr v 5.–6. týdnu gravidity a má zahrnout kromě TSH vždy i Anti- TPO. TSH (a rovněž FT4) může být v této časné fázi těhotenství i falešně negativní. Druhou možností je využít prvního krevního odběru v těhotenství v rámci screeningu vrozených vývojových vad a HBsAg v 1. trimestru (9.–11. týdnu gravidity).

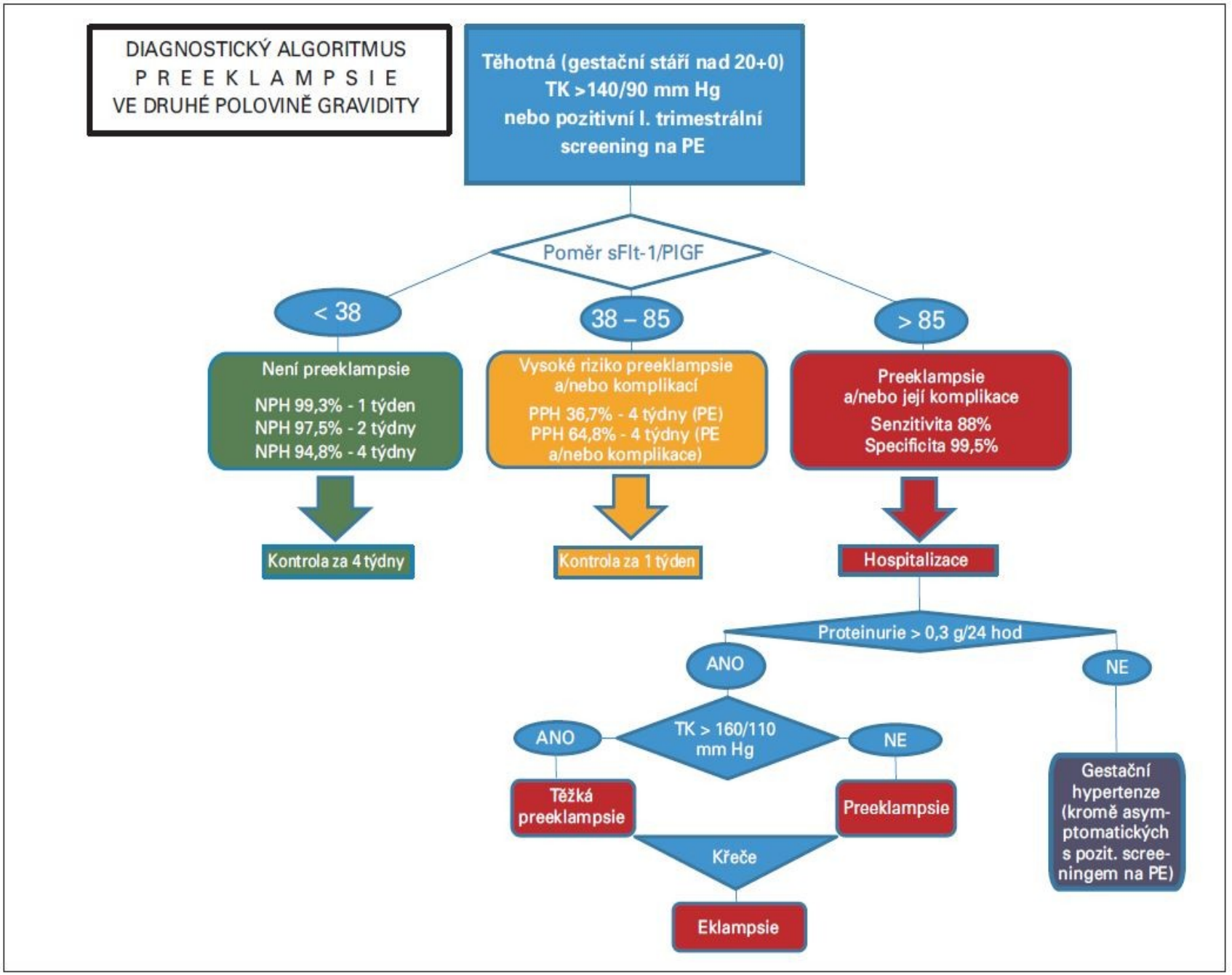
- ✓ Metody stanovení imunoanalýza (RIA, EIA, FIA, LIA)

PREEKLAMPSIE

- Postihuje 4-8 % těhotných
- Typickým projevem zvýšený krevní tlak, bílkovina v moči
- Symptomy: bolest hlavy, poruchy vidění, rychlý váhový přírůstek, nauzea, otoky končetin a obličeje
- zvýšené jaterní testy, urea, kreatinin, kys.močová
- Možnost selhání jater, ledvin, plic, porucha srážlivosti
- Komplikace eklampsie / tonicko- klonické křeče) a HELLP syndrom

Posouzení rizika PREEKLAMPSIE

- PlGF - Proangiogenní placentární růstový faktor
- sFlt-1-solubilní receptor tyrozinkinázového typul, antiangiogenní
- U preeklapsie je ↑ sFlt-1 a ↓PlGF
- Poměr stanovení koncentrací sFlt-1 a PlGF v 2. a 3. trimestru (ECLIA Roche).
- Stanovení PlGF v 1 .trimestru a hodnota do 10 pg/ml znamená vysoké rizik preeklampsie


DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS
P R E E K L A M P S I E
VE DRUHÉ POLOVINĚ GRAVIDITY
Těhotná (gestační stáří nad 20+0)
TK >140/90 mm Hg
nebo pozitivní I. trimestrální
screening na PE
Poměr sFlt-1/PlGF
< 38
38 – 85
> 85
Není preeklampsie
NPH 99,3% - 1 týden
NPH 97,5% - 2 týdny
NPH 94,8% - 4 týdny
Vysoké riziko preeklampsie
a/nebo komplikací
PPH 36,7% - 4 týdny (PE)
PPH 64,8% - 4 týdny (PE
a/nebo komplikace)
Preeklampsie
a/nebo její komplikace
Senzitivita 88%
Specificita 99,5%
Kontrola za 4 týdny
Kontrola za 1 týden
Hospitalizace
Proteinurie > 0,3 g/24 hod
ANO
NE
ANO
TK > 160/110
mm Hg
NE
Těžká
preeklampsie
Preeklampsie
Gestační
hypertenze
(kromě asym-
ptomatických
s pozit. scree-
ningem na PE)
Křeče
Eklampsie

Prenatální screening vrozených vývojových vad (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 ultrazvuková vyšetření, genetické vyšetření buněk plodu získaných odběrem plodové vody (AMC) nebo choriových klků (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 nepostižený 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- Pataův
- Vady metabolismu cholesterolu (Smith-Lemli-Opitzův sy)

I.trimestr

- Kombinovaný test PAPP-A, free β 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

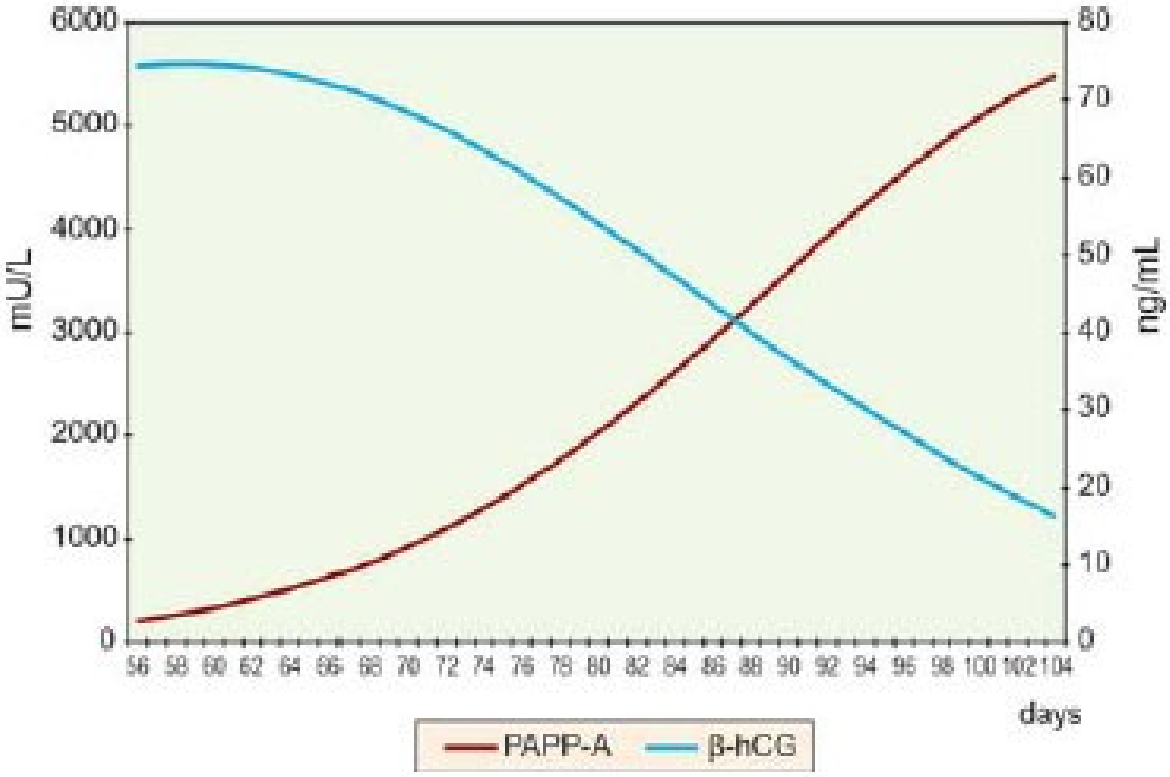
(pregnancy associated plasma protein)

- Glykoprotein, v ELFO α-2, maximum na konci 3.trimestru
- Metaloproteinasa
- 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)
- 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 β hCG

- Část hCG, náročné z hlediska preanalytiky (rozpad ve vzorku)!!

- Zvýšené hodnoty mohou být spojeny s Downovým sy a preeklampsií
- Snížené hodnoty u ektopického těhotenství a T18, T 13
- Mírně zvýšené hladiny u těhotenství po technik asist.reprodukce


6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
mU/L
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ng/mL
56 58 60 62 64 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94 96 98 100 102 104
days
PAPP-A
β-hCG

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, triplodie
- ↓↓ Downův sy, Edwardsův sy,
- Těhotenství po intrauterinní inseminaci jsou zvýšené
- Ženy s IDDM jsou hodnoty AFP mírně sníženy
- AFP jako tumorový marker- hepatocelulární ca, neseminomované testikulární ca, nádory z germinativní tkáně

hCG

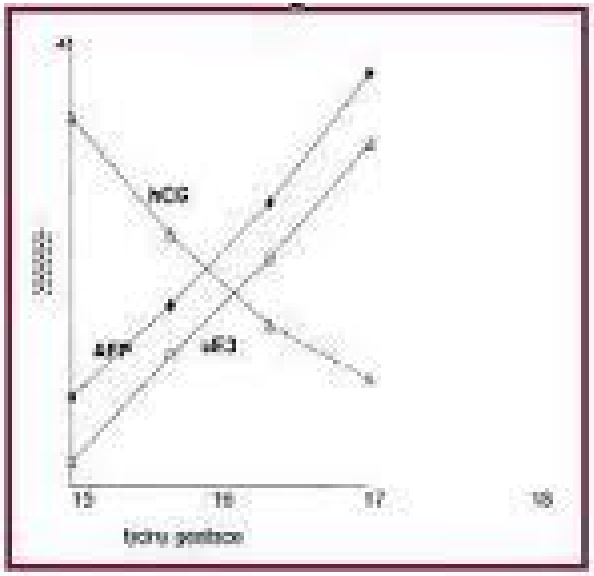
- Lidský choriový gonadotropin
- Produkovaný syncitiotrofoblastem placenty
- Udržuje funkci žlutého tělíska (produkce progesteronu)
- V mateřské krvi se objevuje 8.-9. den po koncepci.
- Fyziologický výskyt v těhotenství-dosahuje maxima ve 8.-10. t.t. a pak klesá, v druhé polovině těhotenství se udržuje 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 (nekonjugovaný) 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 stanovovaných biochemických parametrů

Přístupy testování

- Integrovaný- PAPP-A, (free β 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 β hCG), AFP, HCG, uE3-společné vyhodnocení; u těhotných kde PAPP-A je pod 0,35MoM doporučit změřit NT
- Sekvenční forma- PAPP-A, (free β 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

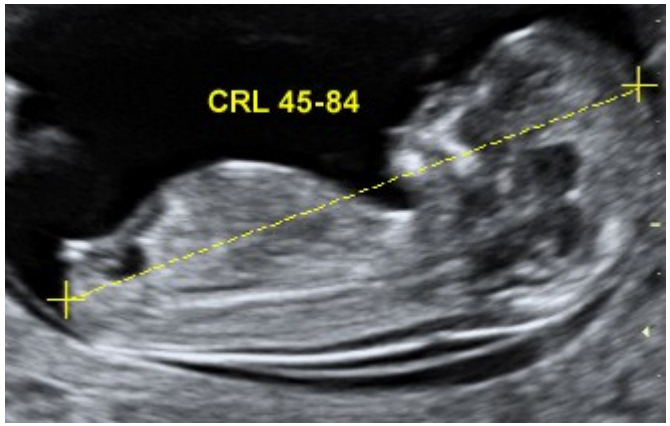
	Falešná pozitivita (FP) při 85% výtěžnosti	Výtěžnost při 5% FP
Kombinovaný test	3,8-6,8%	85%
Triple nebo double	9,3-14%	69%
Integrovaný test	0,8-1,2%	94%
Sérum integrovaný test (bez NT)	2,7-5,2%	85%

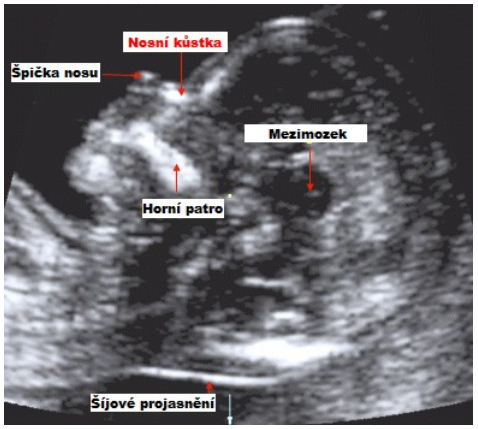
UZ parametry

- 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.)
- Ostatní UZ parametry: BPP, HC

- NT (nuchální translucience)- 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, amniocentéza


CRL 45-84


Nosní kůstka
Špička nosu
Mezimozek
Horní patro
Šíjové projasnění

PHILIPS
MI 0,8
2.3.2009
09-03-02-105731 MUDr. Jan Ricanek, gyn. Tel
TIS 0,8
11:11:33
1. trimestr + Nacken 0,180 cm
Letzte Periode: 04.12.2008
GA(LP): 12W4T
C8-4v
146Hz
Zoomen
2D
F4
Vst. 54
232dB/K7
K/2/3
BPD: 2,04 cm; Nacken: 0,180 cm; SSL: 6,97 cm

Česká společnost nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP) -sekce imunoanalytických metod
Společnost lékařské genetiky ČLS JEP (SLG ČLS JEP)
Referenční laboratoř MZ ČR pro klinickou biochemii

Novelizace doporučení schválená výše uvedenými odbornými společnostmi 10.11.2014

Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství

Systém provádění screeningu v 1. a 2. trimestru je dán dohodou mezi laboratoří, gynekology a genetiky.

I. Požadavky na laboratoře

1. Podmínkou pro zařazení laboratoře do sítě laboratoří provádějících laboratorní screening vrozených vývojových vad (VVV) je doložitelné provádění minimálně 1 000 screeningových vyšetření ročně pro každý analyt, což platí pro biochemické markery 1. nebo 2. trimestru, aby byly spolehlivě určeny mediány pro daný gestační den.
2. Laboratoř musí mít pracovníka odpovědného za provádění laboratorních screeningových vyšetření a za systém jeho vnitřní i externí kontroly kvality (vysokoškolsky vzdělaný pracovník se specializovanou způsobilostí v klinickém laboratorním oboru).
3. Laboratoř používá účinný systém vnitřní kontroly kvality, zúčastňuje se externího hodnocení kvality nejméně ve 2 kontrolních cyklech ročně pro každý z užívaných systémů screeningu a vlastní platné příslušné certifikáty/osvědčení.
4. Laboratoř má vypracovaný postup pro odběr, transport a skladování vzorků, které provádí v souladu s požadavky na preanalytickou fázi.
5. Laboratoř musí spolupracovat s ošetřujícím gynekologem a genetickým pracovištěm. Výsledky stanovení jednotlivých analytů musí být laboratoří vydány nejpozději do tří pracovních dnů od přijetí vzorku. Výsledek je vydáván ve formě rizika vypočítaného validovaným softwarem (obvykle screening ve 2. trimestru) nebo v přímo v absolutních hodnotách naměřených biochemických markerů, přičemž riziko je vypočítáno genetickým nebo gynekologickým pracovištěm (obvykle screening v 1. trimestru). Výsledek je předáván požadujícímu gynekologickému pracovišti, které je odpovědné za další postup. Přehled pracovišť provádějící laboratorní screening VVV je veden při RL MZ ČR pro KB v Praze. Tyto informace jsou uvedeny na webové stránce - http:/www1.lf1.cuni.cz/screeningDS
6. K hodnocení výsledků screeningu a informování o nových trendech se každý rok koná setkání odpovědných pracovníků všech laboratoří v rámci pravidelné odborné akce.

II. Sledované parametry

Metody stanovení biochemických parametrů

Imunochemické metody stanovení:

TRACE – free βhCG, hCG, AFP, PAPP-A

ILMA- free βhCG, hCG, AFP, PAPP-A

IRMA- free βhCG, hCG, AFP, PAPP-A

RIA- volný estriol

Chemiluminiscence-free βhCG, hCG, AFP, PAPP-A, volný estriol

Elektrochemiluminiscence-free βhCG, hCG, AFP, PAPP-A

Fluorescenční imunoanalýza- hCG, AFP

Analytické požadavky metod: opakovatelnost do 6 % a reprodukovatelnost do 10%., bias max 15%.

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.parametrů
- cut off hodnota rizika 1:300, 1:250, 1:200 dle nastavení programu

Stavy komplikující výpočet rizika VVV

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

PM :	04.05.82	
Termín :	Bez zprávy	
Datum 1.odběru :	30.06.19	
Pojišťovna :	27.12.18	
NT (mm) :	211	
NB (+/-) :		
Adresa zprávy :	+/+	
	Centrum prenatální diagnostiky-spec.ambul.	
	JIHLAVSKÁ 20	
	BRNO	
Insulin dependentní diabetes :	Bez zprávy	
Věk matky v termínu porodu :	37,1 let	
Ultrazvukové vyšetření :	Dvojčata	
UZ vyšetření(CRL) :	76,7,76 mm dne 27.12.18	
Délka těhotenství při vyšetření :	13 týden 4 den (dle CRL)	
Váha :	72 kg	
Hodnota Freeß-hCG :	141 iu/L	5,80 MoM
Hodnota PAPP-A :	11,30 iu/L	2,89 MoM
Nuchal rozměr :	2,3 mm	1,61 MoM (dvojče A)
	2,1 mm	1,48 MoM (dvojče B)

Výsledek :	*****SCREENING POZITIVNÍ*****
Důvod :	**Zvýšené riziko M.Down**
Riziko M.Down :	1 z 60 (v termínu)

Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 170)
Poznámky : Pro časné těhotenství nehodnoceno riziko NTD
Poznámky : Odhad rizika Downova syndromu u dvojčat je pouze orientační, protože je založen na nepřesných odhadech distribučních parametrů hodnot markerů

Kód :	[redacted]
Datum narození :	18.10.18
PM :	21.07.19
Termín :	15.01.19
Datum 1.odběru :	111
Pojišťovna :	
NT (mm) :	+
NB (+/-) :	Centrum prenatální diagnostiky-spec.ambul.
Adresa zprávy :	JIHLAVSKÁ 20
	BRNO
Insulin dependentní diabetes :	Bez zprávy
Věk matky v termínu porodu :	28,9 let
UZ vyšetření(CRL) :	70,7 mm dne 15.01.19
Délka těhotenství při vyšetření :	12 týden 5 den (podle PM)
	13 týden 2 den (dle CRL)
Odhad gestace :	Odhad dle UZ (CRL)
Váha :	54 kg
Hodnota Freeß-hCG :	85,60 iu/L 2,67 MoM
Hodnota PAPP-A :	2,05 iu/L 0,44 MoM
Nuchal rozměr :	3,5 mm 2,56 MoM
Výsledek :	*****SCREENING POZITIVNÍ*****
Důvod :	**Zvýšené riziko M.Down**
Riziko M.Down :	Vyšší než 1 z 2 (v termínu)

Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 1 100)
Poznámky : *** Zvýšené riziko trizomie č.13 *** (1 z 100 v termínu)
Poznámky : Pro časné těhotenství nehodnoceno riziko NTD

Datum narození :	13.09.84
PM :	18.09.18
Termín :	22.06.19
Datum 1.odběru :	09.01.19
Pojišťovna :	211
NT (mm) :	
NB (+/-) :	
Adresa zprávy :	MUDr.Sládek Ivo SYNLAB Priv.gyn. centrum 62700 Brno Jihomor. nam 1

KLINICKÉ ÚDAJE A VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ

Insulin dependentní diabetes :	Bez zprávy	
Věk matky v termínu porodu :	34 let	
UZ morfometrie :	BPD	
Délka těhotenství při vyšetření :	16 týden 1 den (podle PM) 16 týden 4 den (dle BPD	
Odhad gestace :	Odhad dle UZ (BPD)	
Váha :	76 kg	
Hodnota MS-AFP :	19,70 kiu/L	0,69 MoM
Hodnota uE3 :	3,24 nmol/L	1,05 MoM
Hodnota Total hCG :	54,34 kiu/L	2,17 MoM

INTERPRETACE

Výsledek :	*******SCREENING POZITIVNÍ*******
Důvod :	**Zvýšené riziko M.Down**
Riziko M.Down :	1 z 180 (v termínu)
Riziko NTD :	1 z 10 000

Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 430)

Poznámky : Vzhledem k tomu, že byl změřen biparietální rozměr a tím vyloučena anencefalie, vztahuje se uvedené riziko pouze na spinu bifidu

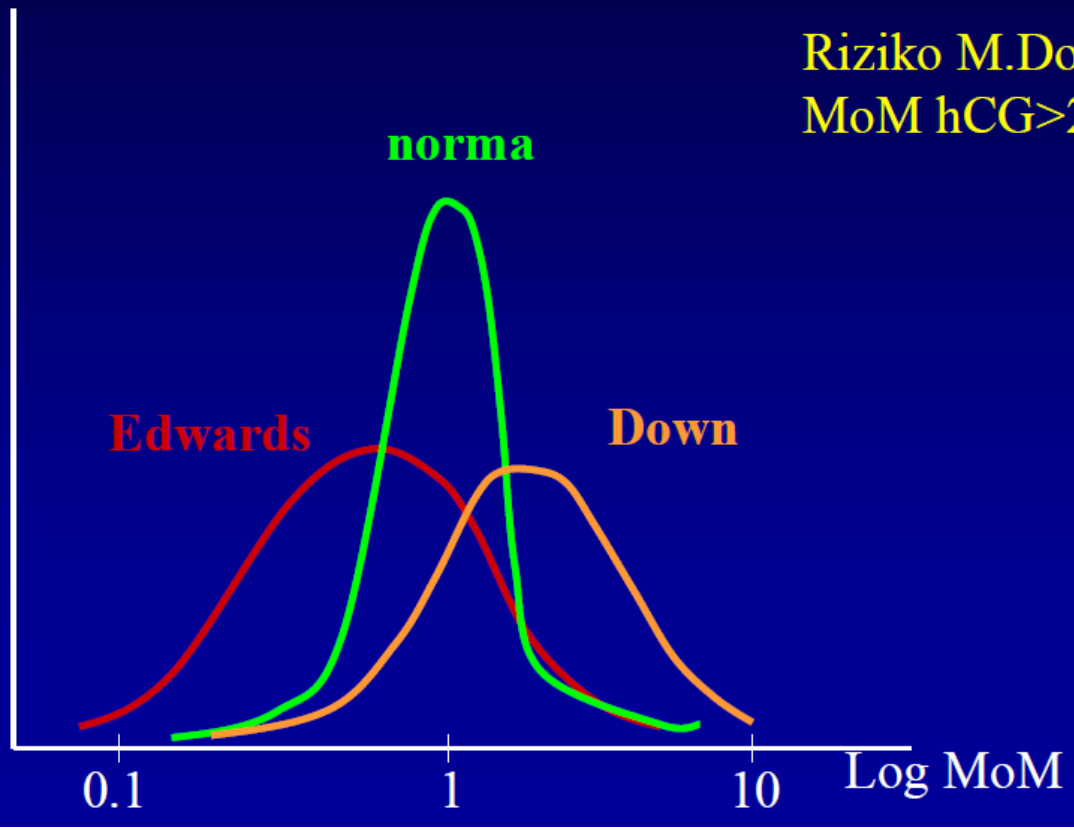
Mateřské sérum

Příjmení	:	
Jméno	:	Dagmar
Kód	:	
Datum narození	:	23 [illegible]
PM	:	2[illegible]
Termín	:	3[illegible]
Datum odběru	:	12.0[illegible]
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

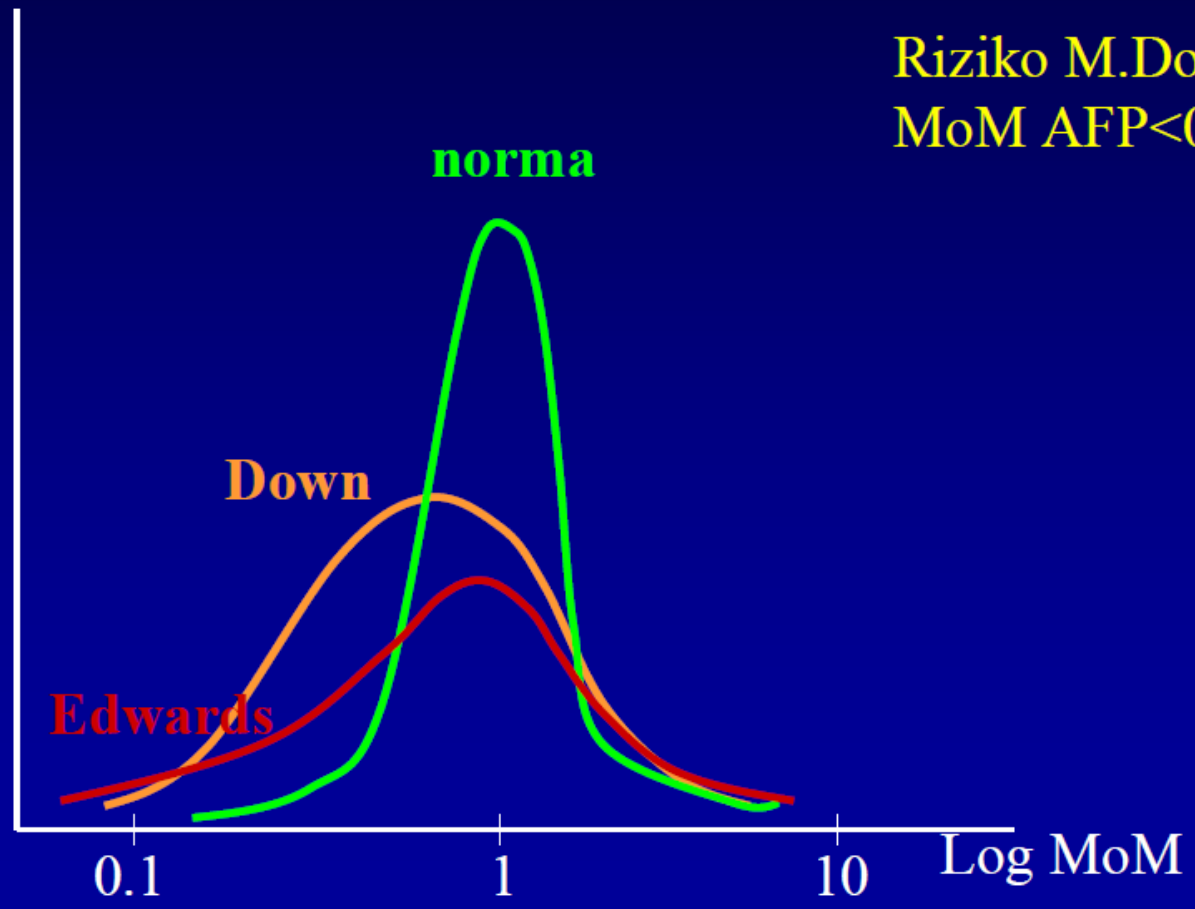
Výsledek	:	Skrining negativní
Riziko M.Down	:	1 z 530 (v termínu)
Riziko NTD	:	1 z 3500
Poznámky	:	Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 270)
Poznámky	:	*** Zvýšené riziko trisomie chromozomu č.18 *** (1 z 55 v termínu)
Poznámky	:	*** Zvýšené riziko Smith-Lemli-Opitzova syndromu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

hCG

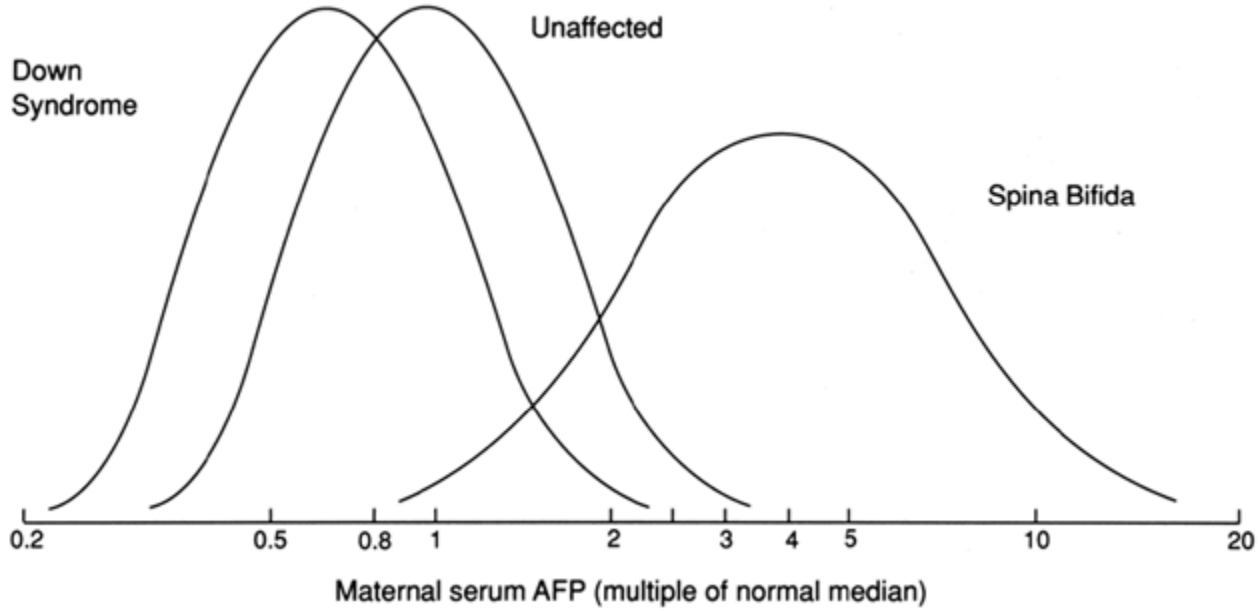


Riziko M.Down
MoM hCG>2,5

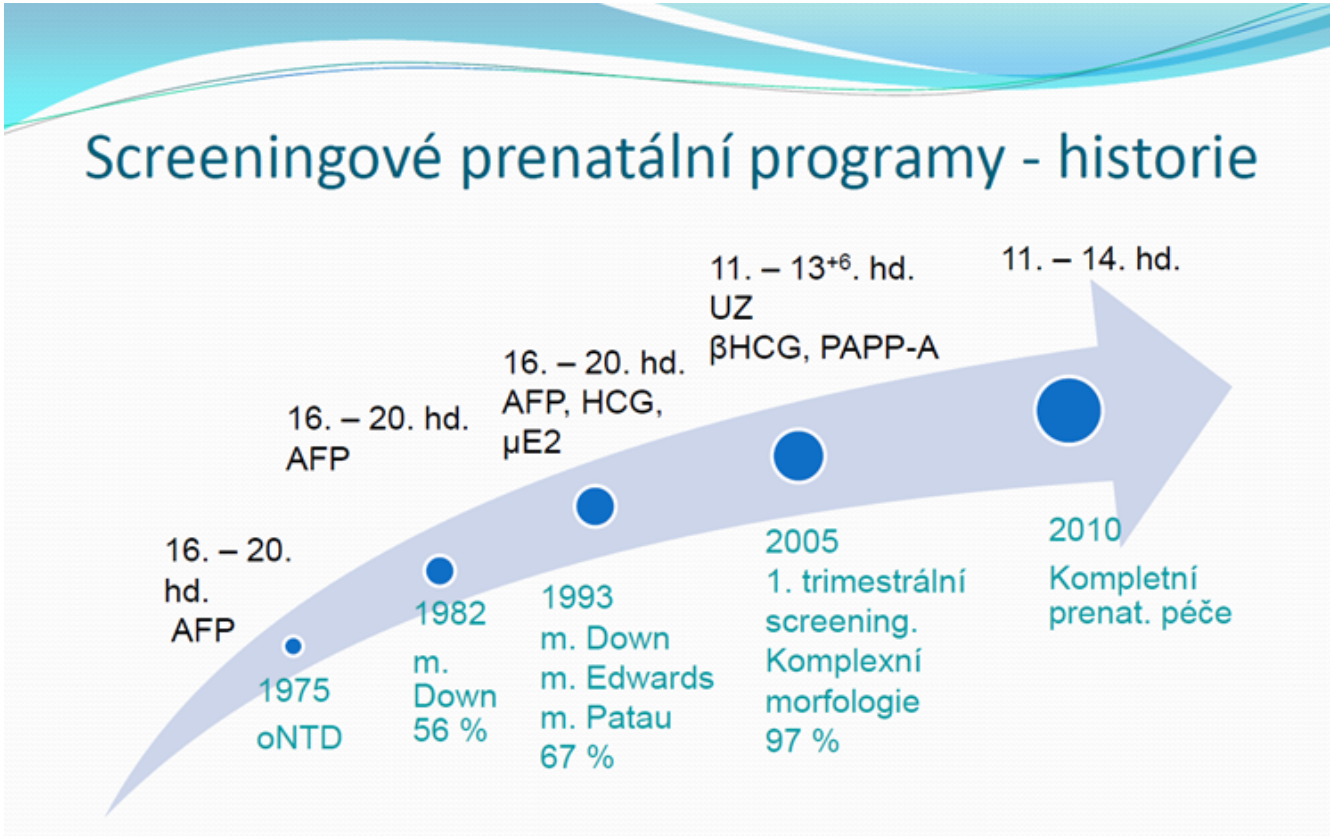
AFP



Riziko M.Down
MoM AFP<0,5

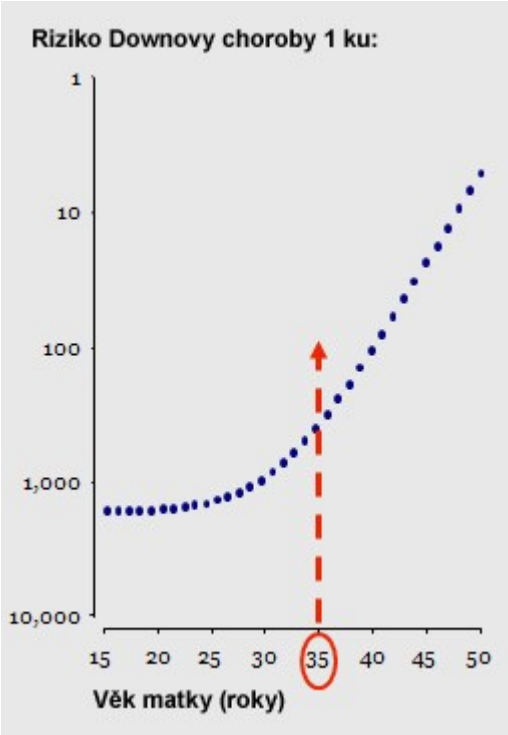

Down
Syndrome
Unaffected
Spina Bifida
0.2
0.5
0.8
1
2
3
4
5
10
20
Maternal serum AFP (multiple of normal median)

Historie provádění screeningu v ČR



Riziko DS a trisomie 18 podle 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



MATEŘSKY 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

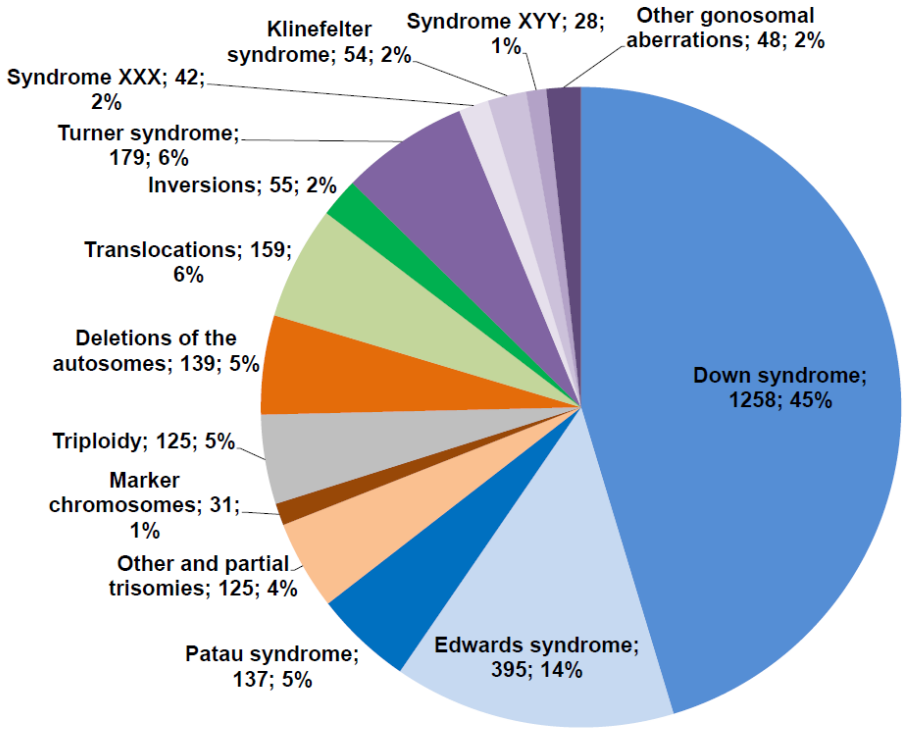
- V posledních letech se posunula populace těhotných do vyšší věkové kategorie než například před 30 lety.
- Tehdy představovala populace těhotných nad 35 let v rozvinutých zemích kolem 5%,
- dnes je těhotných nad 35 let již kolem 20%.
- s věkem stoupá riziko vrozených vývojových vad. Mezi nejznámější a nejčastější genetické vady patří Downova choroba (trizomie 21. chromozomu), vzácněji pak Edwardsův (trisomie 18. chromozomu) a Pataův 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.

13 regions and the capital Prague; 76 districts in total

- No official policy regarding NIPT in pregnancy

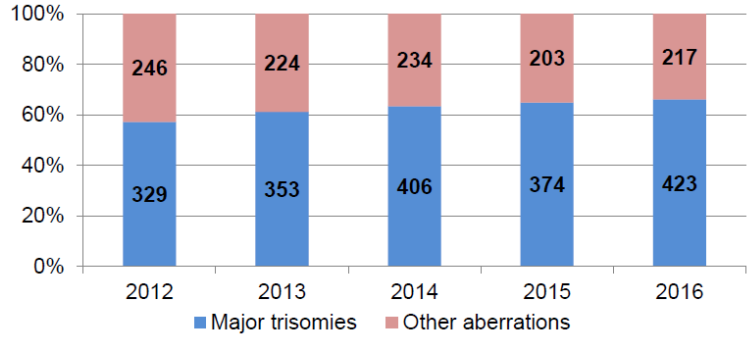
the statistical software R, version 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic 2012-2016: all aberrations (absolute numbers and percentage)

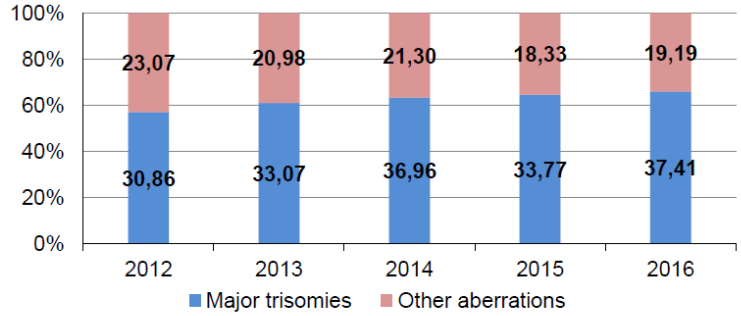


Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: 2012-2016; all aberrations – absolute numbers

Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: 2012-2016; Major trisomies vs other aberrations (absolute numbers)



Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: 2012-2016; Major trisomies vs other aberrations (relative numbers per 10.000 live births)



Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: 2012-2016; structural aberrations – details (absolute numbers)

Nové trendy screeningu VVV

Nové trendy screeningu VVV

- Neinvazivní prenatální testování NIPT
- Příslib pro budoucnost
- Vysoká technologická náročnost ale vysoká cena testu

Výhody využití cíleného sekvenování v neinvazivním prenatálním testování
Putzová Martina, Hasch Marcel, Gomolčáková Barbora, Šubrt Ivan, Michal Michal

NIPT testování

- V současné chvíli jsou dostupné v zásadě tři principiálně rozdílné typy NIPT testů. Prvním typem jsou testy založené na masivním paralelním sekvenování a následném statistickém hodnocení poměru počtu náhodných sekvencí na testovaných chromozomech v porovnání s referenčními chromozomy (BGI, Sequenom a mnoho typů tzv. „homemade“ testů). Tyto testy jsou z hlediska nákladů na provedení nejlevnější a k hodnocení dat jsou dostupné softwarové nástroje. Proto je tento typ testů tak rozšířený. Mají však některé zásadní nevýhody.
- Odhad fetální frakce je u těchto typů testů prováděn buď na základě předpokladu, že kratší fragmenty cfDNA pochází převážně z placenty, anebo na základě rozdílů v metylaci.
- Do této skupiny testů patří např. NIFTY test (BGI) u nás nabízen pod komerčním názvem Prenascan, Materni T21 (Sequenom). Verifi test (Illumina).

- Druhým typem testů jsou testy, které kombinují masivní paralelní sekvenování s analýzou SNPs („single nucleotide“ polymorfismů v DNA, které jsou běžné u každého jedince). Analýza SNP markerů je v těchto typech testů využívána výhradně k analýze zastoupení fetální frakce (v DNA plodu se nacházejí SNPs, které jsou odlišné od mateřských a umožňují proto spolehlivé určení zastoupení fragmentů plodu). Do této skupiny testů patří např. komerčně dostupné testy Harmony (Ariosa), nebo test Clarigo (Multiplicom).

- Třetím typem testu je test, jehož celé hodnocení je založeno na analýze SNPs. Tento test je jako jediný schopen vyhodnotit zvlášť maternální a fetální frakci v sekvenovaných fragmentech, což umožňuje snížení falešné pozitivity u aternálních mozaik a CNV's (Copy Number Variation - delece či duplikace nekódujících či kódujících úseků chromozomů).
- V současné chvíli je tento test pod komerčním názvem

Panorama® firmy Natera Ltd. nabízen i v České republice,

kde je prováděno i laboratorní zpracování.

NIPT test nelze v žádném případě považovat za samospasitelný test, který by umožnil odhalit všechny chromozomální
vady plodu.

Dobře známé jsou biologické limitace testu: základní limitací všech typů NIPT testů je původ volné DNA, která pochází z placenty, nikoli z plodu samotného
a která proto nemusí být v důsledku placentárního mozaicizmu s DNA plodu zcela shodná.

I v případě, že se v budoucnu stane tato metoda zlatým standardem ve screeningu nejčastějších trizomií, kvalitní USG vyšetření v I. i II. trimestru nenahradí, ale bude ho zcela jistě výborně doplňovat.

Dnes již validované studie detekce mikrodelečních syndromů ukazují
úžasné možnosti vyšetření cfDNA. Je to poměrně silná
“zbraň” na poli prenatální diagnostiky a jako s takovou je
třeba s ní umět adekvátně zacházet.

Výhody využití cíleného sekvenování v neinvazivním prenatálním testování
Putzová Martina, Hasch Marcel, Gomolčáková Barbora, Šubrt Ivan, Michal Michal

Děkuji za pozornost