

Laboratorní vyšetření v těhotenství- screening vrozených vývojových vad

RNDr. I. Klabenešová
OKB FN BRNO

Metodika screeningu

- Lékařský screening slouží k vyhledávání osob s významným rizikem výskytu určité choroby před její klinickou manifestací.
- Metoda-jednoduchá, dostupná,levná
- Pozitivní výsledek screeningového vyšetření zahajuje sérii specifických a náročnějších diagnostických vyšetření nebo preventivních opatření.

Parametry screeningu

- Falešná pozitivita – procentuální část screeningovaných pacientek s pozitivním výsledkem testu, u kterých však specifická diagnostická vyšetření ani pozdější průběh onemocnění nepotvrdí (jednotka = %).
- Falešná negativita – určitá část skutečně postižených, která je biochemicky němá. Falešná negativita u vrozených vad je 10-30 %
- Senzitivita – procentuální část všech skutečných postižených, kteří byli detegováni pomocí screeningu (jednotka = %)

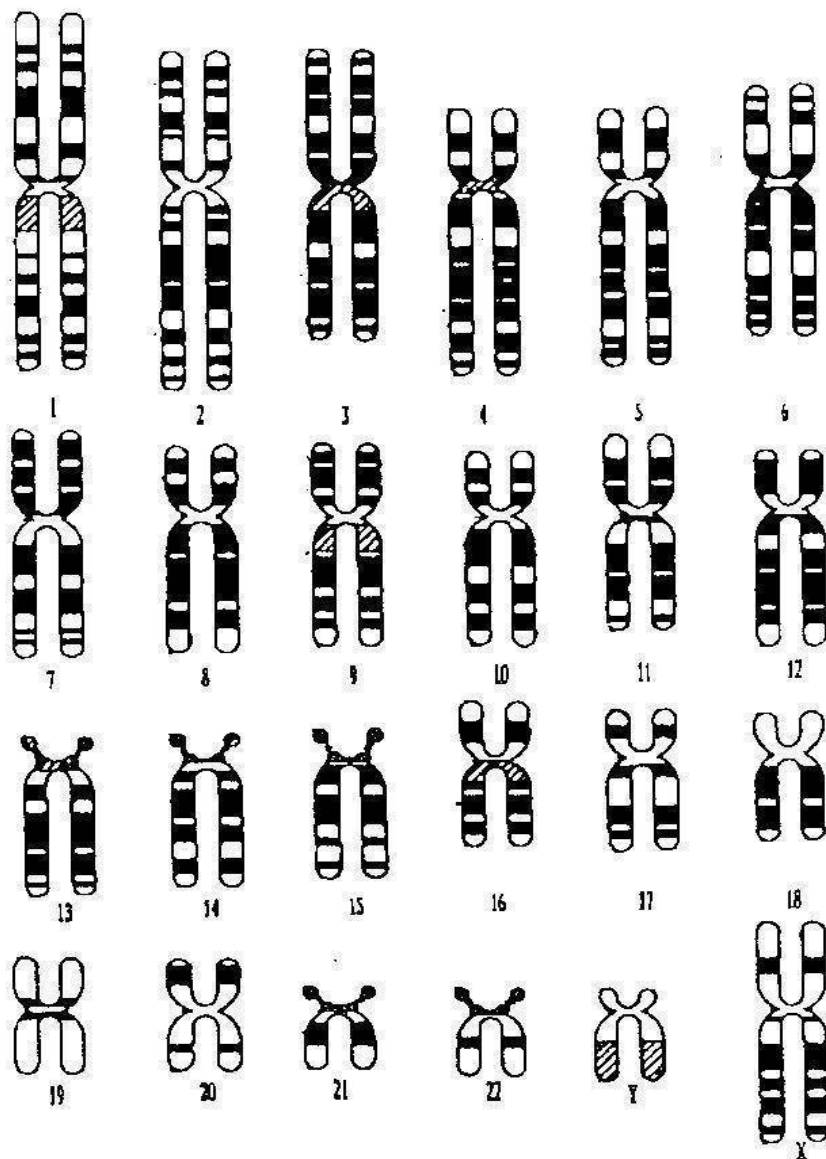
Screening VVV je zaměřen na zjištění rizika

- **Chromozomálních aberací plodu** (trisomie chromozomu č.21-Downův syndrom a trisomie 18- Edwardsův syndrom)
- **Defektů kožního krytí plodu**(defekty neurální trubice,rozštěpy břišní stěny)
- **Porodnických komplikací ve III.trimestru**

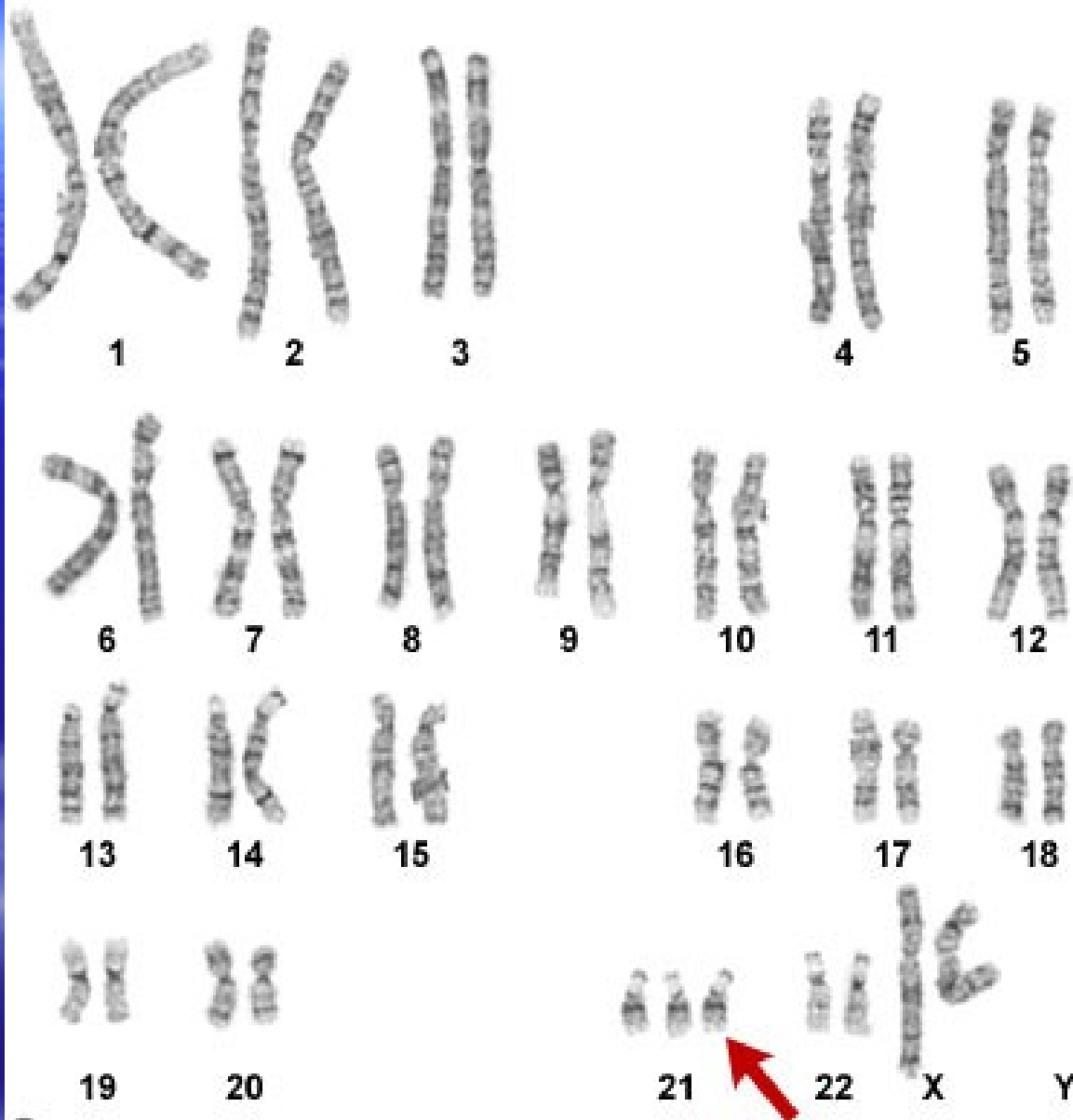
Chromozomální aberace

- Trisomie chromozomu 21-Downův syndrom
- Trisomie chromozomu 18 -Edwardsův syndrom, 13-Patauův syndrom
- Aberace pohlavních chromozomů, XXY nebo XO –(Klinefelterův syndrom a Turnerův syndrom)

Soubor chromozomů v jádře buňky

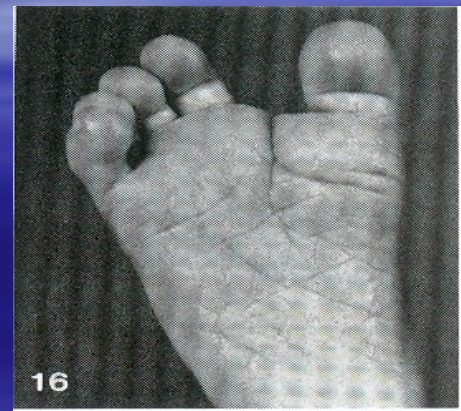
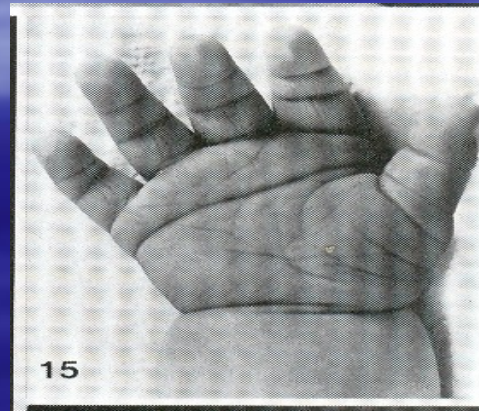
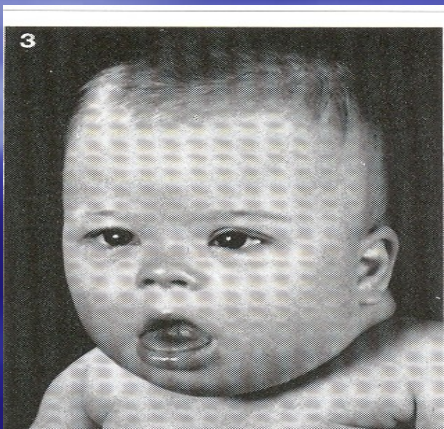


Karyotype from a female with Down syndrome (47,XX,+21)



Downův syndrom

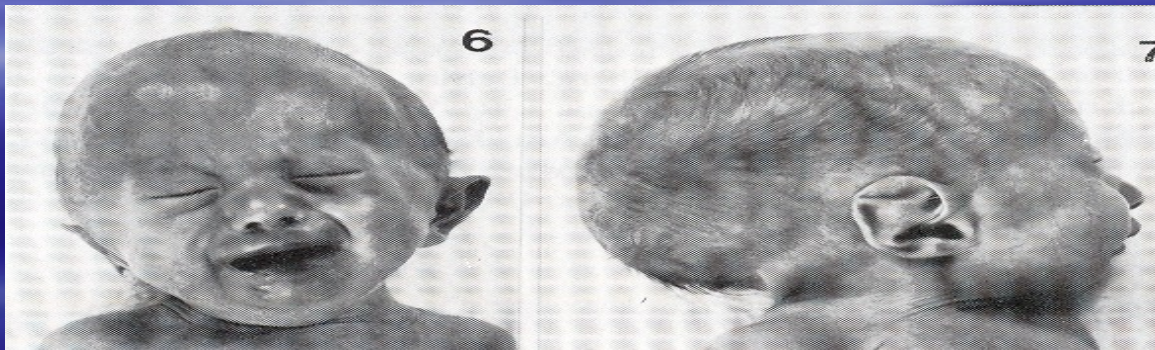
- Syndrom trisomie 21, mongolismus
- syndrom vývojových vad se slabomyslností a velmi charakteristickým klinickým vzhledem - plochý obličej s mongoloidním postavením očních štěrbin, hluboko uložený kořen nosu, malý nos,
- krátká šíje, malý vzrůst, krátké neohrabané ruce a prsty, čtyřprstová rýha na dlani,
- Slabomyslnost (imbecilita nebo debilita).
- svalová hypotonie



Edwardsův syndrom

Trisomie 18

- Intrauterinní opoždění růstu, porodní hmotnost 2000 g.
- Malý vzrůst, typická dysmorfie obličeje (vyklenuté čelo), úzká lebka, dysplazie ušních boltců, těžké psychomotorické opoždění
- Jiné mnohočetné anomálie
- 90% postižených umírá do 6 měsíců po narození



Trisomie 13-Patauův syndrom

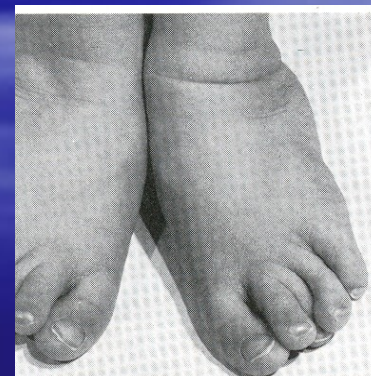
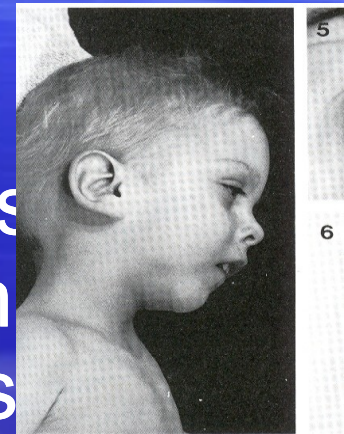
- charakteristický obličej, mongoloidní postavení očí
- mikrocefalie
- malý vzrůst
- rozštěp rtu, čelisti, patra
- těžké opoždění psychomotorického vývoje



Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom

Porucha pohlavního vývoje bez chromozomálních aberací.

- Velmi variabilní dědičné onemocnění s malým vzrůstem, opožděním duševního vývoje. Mikrocefalii při vysokém čele, s prstů u nohou.
- Anomálie genitálu u mužského pohlaví atd.



Defekty neurální trubice (NTD)

Markerem je MS AFP

- **Anencefalie**
z lebky plodu je vytvořena pouze obličejová část-jde o vadu neslučitelnou s přežitím.
- **Spina bifida**
porucha uzávěru páteřního kanálu

Komplikace v III.trimestru

Riziko komplikací při zvýšení hodnot AFP, hCG nebo obou metod.

- Nízká porodní hmotnost
- Intrauterinní růstová retardace
- Perinatální smrt plodu
- Gestóza (edémy + proteinurie + hypertenze)
- Nespecifické vrozené vady

Screening VVV v těhotenství

- I.trimestr (10.-13.týdnu gravidity)
- II.trimestr(14.-22.týdnu gravidity)-plošně
- Integrovaný screening

Biochem.screeningové markery pro VWV

- Látky, které vytvářejí orgány plodu, dostávají se do mateřského oběhu přestupem přes placentu a plodové obaly.

II. trimestr-biochemické markery

- **AFP-alfafetoprotein**

-primárně produkován žloutkovým váčkem, později (13. týden) fetálními játry, koncentrace v MS roste, v PV klesá. (CMIA-ARCHITECT i 2000 SR)

- **hCG- lidský choriogonadotropin**

-tvorba hlavně v placentě, 8. -10. týden maximum, dále pokles. (CMIA-ARCHITECT i 2000 SR)

- **uE3-nekonjugovaný (volný) estriol**

-syntéza placentou za spolupráce plodu -ukazatel fetoplacentární jednotky. Hodnota stoupá až do konce 40. týdne. (RIA manual-Immunotech)



Markery pro I.trimestr

Biochemické:

odběr v 10.-13. týdnu těhotenství

- PAPP-A -Plazmatický protein A spojený s těhotenstvím.

Produkován trofoblastem a vylučován do mateřského séra.

Hladina PAPP-A během těhotenství roste.(ECLIA)

- Free-beta hCG

Koncentrace do 10. týdne gravidity roste,dále klesá na pětinu vrcholové koncentrace.(ECLIA)

Ultrazvukové:

Provádí se v 11.-13+6.týdnu těhotenství

- NT/CRL(nuchální translucence)
- NB (přítomnost nosní kůstky) + -



UZ stanovení gestačního stáří

- CRL vzdálenost temeno-kostrč plodu v mm (angl. crown-rump length). CRL 8.-16.týden = 10-80 mm.



UZ-Nuchální translucence- šíjové projasnění



Norma NT do 2,5- 3 mm



Integrovaný test

- I.trimestr: Stanovení PAPP a $f\beta hCG$ a NT/CRL-
vyhodnocení
- II.trimestr(integrovaný test):
stanovení AFP, hCG, (uE3) + markery z prvního
trimestru PAPP-A a UZ marker NT/CRL-
vyhodnocení.

Integrovaný test-nejefektivnější-detekce DS: 94%
při 5 % falešné pozitivitě

Software pro hodnocení VVV

- Program ALPHA
- Výrobce - Logical Medical System Ltd (London)
- I.trimestr, II.trimestr, integrovaný test
- V programu nastaveny parametry pro biochemické a UZ markery
- Klinické údaje-datum odběru, věk a hmotnost matky, UZ stáří plodu (týden, den CRL), počet plodů

Hodnocení programem ALPHA

- Hodnoty biochem markerů v absolutních jednotkách a v MOM(v násobcích mediánu).
- Výsledek screeningu: pozitivní-negativní
Riziko :
 - defektu neurální trubice (NTD)
 - Downova syndromu
 - Edwardsova syndromu
 - Smith Lemli Opitzova syndromu
 - DS-vzhledem k věku matky

Příjmení :
 Jméno : Dagmar
 Kód :
 Datum narození : 23.03.73
 PM : 25.11.08
 Termín : 31.08.09
 Datum odběru : 12.03.09
 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
 Délka těhotenství při vyšetření : 12 týden 4 den ze dne 20.02.09
 : 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)

Příjmení	:		
Jméno	:	ZUZANA	
Kód	:		
Datum narození	:	02.12.75	
PM	:	26.11.08	
Termín	:	30.08.09	
Datum 1. odběru	:	19.02.09	
Datum 2. odběru	:	13.03.09	
Adresa zprávy	:	special amulance	
		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 19.02.09	
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)	

Doporučení společností o lab.screeningu VVV podmínky pro zařazení do registru:

- Provádět minimálně 1000 vyšetření ročně-
spolehlivé stanovení mediánů.
- Laboratoř musí mít VŠ pracovníka odpovědného
za provádění screeningu se specializovanou
způsobilostí.
- Laboratoř používá účinný systém vnitřní kontroly
kvality, zúčastňuje se externího hodnocení
kvality nejméně ve 2 kontrolních cyklech ročně a
vlastní platné příslušné certifikáty/osvědčení.
- Laboratoř má vypracovaný postup pro odběr,
transport a skladování vzorků, které provádí v
souladu s požadavky na preanalytickou fázi.

Doporučení společností o VVV

- Laboratoř musí spolupracovat s ošetřujícím gynekologem a genetickým pracovištěm, které provádí konečné vyhodnocení screeningu.
- Výsledky stanovení jednotlivých analytů musí být laboratoří vydány nejpozději do tří pracovních dnů od přijetí vzorku.
- Výsledek výpočtu rizika VVV je vydáván nejen v absolutní hodnotě, ale i v násobcích mediánu pro daný gestační věk. Výsledek screeningu je předáván požadujícímu gynekologickému pracovišti, které je odpovědné za další postup

Preanalytické požadavky

Analyt

	Odebíraný (*) materiál	Stabilita séra (plazmy) při +20 a + 25 oC	Stabilita séra (plazmy) při +4 a +8 oC	Stabilita séra (plazmy) při -20 oC
Volný beta-hCG	plná krev	6 h	1 d	1 r
hCG	plná krev	12 h	3 d	1 r
AFP	plná krev	12 h	7 d	3 m
Volný estriol	plná krev	6 h	2 d	1 r
PAPP-A	plná krev	6 h	1 d	2 m

- Plnou krev je nutno doručit do laboratoře do 3 hodin po odběru. *Vlastní stanovení se provádí v krevním séru.

Analytické požadavky

Analyt	Opakovatelnost**	Reprodukovatelnost**	Bias
Volný beta-hCG	6 %	10 %	$\leq 3 \%$
hCG	6 %	10 %	$\leq 3 \%$
AFP	6 %	10 %	$\leq 3 \%$
Volný estriol	6 %	10 %	$\leq 5 \%$
PAPP-A	8 %	12 %	$\leq 5 \%$

**průměrná hodnota ze tří koncentračních hodnot v rozmezí pracovního intervalu

Selected options	
Date range	From 01/06/08 to 31/03/09
Test type	All tests
Codes	Include all codes

Reports generated in requested period		
Type of report	Number	Percent
Maternal serum tests	1800	99,8%
Repeat maternal serum tests	3	0,2%
Updated maternal serum results	0	0,0%
Total	1803	100,0%

Maternal serum tests			
Screening result	Reason	Number	Percent
Positive	Increased risk of Down's syndrome	99	5,5%
	Increased risk of Down's and raised AFP	1	0,1%
	Raised AFP	12	0,7%
Uninterpretable	Test done too early	7	0,4%
	Test done too late	2	0,1%
Negative	(interpretation for Down's syndrome and NTD)	1273	70,7%
Negative	(interpretation for Down's syndrome only)	406	22,6%
Total		1800	100,0%
Increased risk of trisomy 18 was reported in 10 first tests (0,56%)			
Increased risk of SLOS was reported in 14 first tests (0,78%)			

Tests according to type		
Completed tests	Number	Percent
First trimester tests	367	20,4%
Second trimester tests	1231	68,4%
Standard integrated tests	202	11,2%
Total	1800	100,0%

Maternal serum tests reported in the requested period and subsequently repeated					
Repeat maternal serum test	Previous maternal serum test				Total
	Raised MS-AFP	Increased risk of Down's	Both	Neither	
Raised MS-AFP				1 (33%)	1 (33%)
Neither				2 (67%)	2 (67%)
Total repeats				3 (100%)	3 (100%)

Maternal serum tests reported in the requested period and subsequently updated
No maternal serum tests in the requested period were updated

Děkuji za pozornost

