

MUDr. Petr Polák, CSc.
RNDr. Jaroslav Loucký, Ph.D., LL.M.
MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

**2. aktualizované
a doplněné vydání**

maxdorf jessenius

EDICE PORODNICTVÍ KROK ZA KROKEM

Editor: Prof. MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

1 VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY PLODU

Petr Polák

- *Vrozené vývojové vady (VVV)* jsou patologické odchylky od fyziologického vývoje embrya či plodu. Příznaky vrozených abnormalit se mohou v různém stupni závažnosti projevit v prenatálním i postnatálním období. Zahrnují poměrně široké spektrum projevů. Některé anomálie jsou mírné a neovlivňují zásadním způsobem život postiženého jedince. Další vady mohou být závažné – způsobují poruchy psychomotorického vývoje či dokonce smrt.
- *Primární prevence VVV* plodu je obtížná, ale ve vztahu k určitým abnormním fenotypům reálná. Vychází z možností plánovaného rodičovství a zajištění optimálních podmínek prekoncepčního i časného embryonálního vývoje. Důležitou roli zde hraje vitamínová suplementace (Šípek et al., 2013).
- Prenatální diagnostika kongenitálních anomálií umožňuje *sekundární prevenci*. Využívá neinvazivních i minimálně invazivních metod, jimiž získáme důležité údaje o vývoji embrya a plodu. Ultrazvukové zobrazení plodu *in utero*, biochemické vyšetření mateřského séra, cytogenetická analýza vzorků fetoplacentárních tkání či molekulární analýza fetální DNA představují komplex zásadních vstupních dat pro screening i diagnostiku.
- Podstatou *screeningu* je výpočet rizika výskytu určité anomálie v průběhu těhotenství a v termínu porodu. Optimální screeningový test by měl být aplikovatelný na nejširší populaci. Měl by mít co nejvyšší senzitivitu a specifitu a co nejnižší falešnou pozitivitu. Pokud riziko přesáhne jistou mez („cut-off level“), je těhotná zařazena do skupiny žen, kterým je věnována speciální – superkonziliární – péče. V rámci této péče stanovíme indikaci k dalším vyšetřením, která suspektní diagnózu potvrdí či vyvrátí.
- Přímá *diagnostika VVV* je založena na studiu určitých reálných příznaků fetálních patologií a na jejich správném syndromologickém

zařazení. Získaná data umožňují racionální indikaci k fetální terapii nebo doporučení k ukončení gravidity u těžkých patologií. Samozřejmě je v obou případech souhlas rodiny.

- Možnostmi ovlivnění vývoje plodu v děloze různými terapeutickými prostředky stejně jako plánováním specifické peripartální i postnatální lékařské péče se zabývá *fetální medicína*. Tato lékařská odbornost je mezioborová. Je založena na spolupráci porodníků, genetiků, biochemiků, radiologů, neonatologů, kardiologů a dalších specialistů.
- *Frekvence VVV* plodu je v populaci přibližně 3–6 % (Baird et al., 1988). V České republice byla incidence vrozených vad u novorozenců v letech 2010–2011 4,3–4,8 % (Zdravotnická ročenka, 2013).

Vrozené fetální anomálie ve svých důsledcích přímo souvisí s následujícími faktory:

- Vrozené vývojové vady zvyšují riziko spontánního potratu. Přibližně 50 % spontánních potratů v 1. trimestru je v přímé souvislosti s chromozomálními aberacemi u embryí (Milunski, 1992). Podíl chromozomálních aberací u potracených embryí či plodů zůstává stejný v případě, že jde o sporadický výskyt nebo opakované potracení (Bastos et al., 2014).
- U 30 % spontánně potracených plodů ve 2. trimestru těhotenství nacházíme genetické anomálie (Haxton a Bell, 1983).
- Vrozené vývojové vady plodu zvyšují riziko nitroděložního úmrtí plodu. U 5,6–11,5 % případů, kdy dojde k vyhasnutí srdečních ozev plodu v různých fázích gestace, nacházíme chromozomální aberace (Albermann a Creasy, 1977).
- Vrozené vývojové vady se přibližně 25 % podílejí na perinatální úmrtnosti. Zhruba ve 20 % se VVV plodu podílejí na novorozenecké úmrtnosti.
- Vrozené vývojové vady souvisí s nitroděložní růstovou retardací (IUGR) plodu.
- Díky specifickým okolnostem, které provázejí vrozené defekty (např. polyhydramnion), podmiňují abnormální – rizikový – průběh těhotenství.

- Vrozené anomálie zkracují střední délku života postiženého jedince.
- Vrozené defekty zvyšují počet nezbytných chirurgických zákroků v novorozeneckém, kojeneckém i dětském věku.
- Vrozené vady zvyšují nároky na úroveň intenzivní péče po porodu.
- Vrozené vývojové vady kladou vysoké nároky na specifickou psychosociální adaptaci rodiny, jež je postižena faktickou přítomností vrozené vady u svého potomka.

1.1 ETIOLOGIE A ROZDĚLENÍ VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

Vrozené anomálie plodu lze rozdělit do následujících skupin.

1.1.1 Chromozomální aberace

Chromozomální aberace postihují asi 0,7 % novorozenců. Jsou zastoupeny přibližně u 50 % spontánních potratů.

NUMERICKÉ CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE

Do této skupiny patří odchylky od správného počtu chromozomů v buněčném jádru – autozomální a gonozomální aneuploidie. Tvoří přibližně 3 % všech VVV plodu.

Nejčastější z nich jsou tyto aneuploidie:

- Downův syndrom – trizomie 21. chromozomu (incidence 1 : 1000)
- Edwardsův syndrom – trizomie 18. chromozomu (incidence 1 : 6000)
- Patauův syndrom – trizomie 13. chromozomu (incidence 1 : 15 000)
- Turnerův syndrom – monozomie chromozomu X (incidence 1 : 5000)
- triploidie

Numerické chromozomální abnormality souvisí s širokým spektrem abnormálních fenotypových projevů. Například Downův syndrom se může v prenatálním období projevovat pouze prostřednictvím tzv. ultrazvukových (UZ) minor markerů, zatímco triploidie jsou provázeny poměrně výraznými UZ příznaky.

STRUKTURÁLNÍ CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE

Do této skupiny patří široké spektrum vad, jejichž primárním podkladem je chromozomální zlom. Chybnou korekcí vzniklé poruchy, která může zasáhnout více jak stovky genů, vznikají rozličné morfoloické abnormality: delece, translokace, inverze, inzerce, izochromozomy, ring-chromozomy.

Samostatnou skupinou jsou tzv. mikrodeleční syndromy. Některé z nich souvisí s vrozenými vadami srdce.

1.1.2 Vrozené vady s multifaktoriální etiologií

Naprostá většina (85 %) vrozených defektů je způsobena právě kombinovaným – multifaktoriálním – působením několika nepříznivých okolností.

- Mezi vnitřní faktory patří tzv. geny malého účinku, systémové choroby matky, porucha glukózové tolerance, metabolické vady.
- Zevní faktory jsou fyzikální či chemické podstaty, dále bakteriální či virové faktory, nedostatek určitých vitaminů, nutriční nevyváženost apod.

Do skupiny multifaktoriálních vad patří poruchy uzávěru neurální trubice (NTD), srdeční defekty, rozštěpové vady dutiny ústní, poruchy vývoje ledvin a močových cest apod.

1.1.3 Monogenní choroby

Monogenní choroby jsou kongenitální vady či genetické syndromy, které vykazují rodokmenovou zátěž. Mají familiární charakter.

- Etiologickým podkladem těchto abnormalit je mutace či komplex mutací v oblasti určitých genů. Prokazují různý typ mendelisticke dědičnosti: autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, gonozomálně recesivní, gonozomálně dominantní.
- Podíl na celkovém výskytu VVV je nízký – cca 6 %. Některé patologické stavy vznikají následkem mutace „de novo“. Je popsáno více než 6000 genetických syndromů, které mají známý typ dědičnosti nebo se vyskytují sporadicky.

- Jisté skupiny fenotypově podobných onemocnění mohou mít heterogenní typ dědičnosti. Jde například o některé typy skeletálních dysplazií.
- Určitý soubor charakteristických anomálií může podmiňovat jedna příčina související s jedním či více genetickými syndromy. Jde tedy spíše o následky specifických okolností dané choroby. Pak hovoříme o tzv. sekvenci. Příkladem mohou být příznaky provázející oligohydramnion (sekvence Potterové) u bilaterální ageneze ledvin.

1.1.4 Disrupční vady a působení teratogenů

Jako disrupční vady označujeme deformace vznikající na podkladě vnitřní vaskulární okluze či vnější vaskulární komprese původně správně založených tkání. První kategorie vad může souviset s uvolněním tromboembolických substancí do cévního řečiště. Druhá skupina defektů je způsobena vazokonstrikcí nebo zevní vaskulární kompresí určitých akrálních partií embrya či plodu. Do této kategorie patří např. redukční deformity končetin plodu vzniklé na podkladě tzv. amniálních pruhů – tenkých intraamniálních srůstů, které mohou v určité fázi vývoje plodu způsobit deformaci či amputaci částí vyvíjejících se končetin.

Jako teratogen pak nazýváme jakoukoli látku, která je schopna zapříčinit kongenitální anomálii. Jedná se o fyzikální faktory, chemické látky či infekční vlivy. Závažné končetinové defekty plodu tak může způsobit nejen tzv. amniální pruh, ale například i teratogenita thalidomidu či warfarinu.

1.2 ČASOVÁ OSA VE VZTAHU K ETIOLOGII A TERMINOLOGII VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

- Chronologický faktor při vzniku vrozených anomálií souvisí s etiologií i charakterem postižení.
- Chromozomální aberace i monogenní choroby řadíme do kategorie primárních vad – tzv. *genopatií*.

2 SCREENING VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

2.1 DEFINICE SCREENINGU, SENZITIVITA, FALEŠNÁ POZITIVITA, SPECIFICITA, VÝPOČET RIZIKA

Jaroslav Loucký

2.1.1 Definice screeningu a základní požadavky pro jeho provádění

Pojem screening je poměrně hojně využíván nejen v oblasti medicíny. Obecně se dá konstatovat, že existuje několik způsobů hromadného testování populace, které zahrnují *pozorování*, *monitorování* a *screening*. V případě pozorování se jedná o sledování určité skupiny, tak aby bylo zjištěno, s jakou frekvencí se určitý jev v této skupině vyskytuje. Tento způsob hromadného testování populace je v lékařství využíván např. pro stanovení výskytu určitého onemocnění v dané skupině – stanovení prevalence onemocnění. Smyslem pozorování může tedy být např. získání informací o výskytu nemoci v populaci, bez dalších kroků směřovaných ke konkrétnímu jednotlivci. Do určité míry podobný charakter má monitorování, s tím rozdílem, že v případě potřeby je ten, kdo monitorování provádí, připraven nějakým způsobem na zjištěné skutečnosti reagovat. Oba tyto typy hromadného testování spojuje to, že získané výsledky jsou prospěšné nikoliv pro konkrétního jednotlivce, nýbrž pro sledovanou populaci nebo skupinu. Oproti těmto dvěma typům hromadného testování stojí screening, jehož základním smyslem v oblasti medicíny je identifikace konkrétních jednotlivců, kteří mají vyšší nebo vysoké riziko toho, že by se u nich mohlo hledané onemocnění vyskytovat.

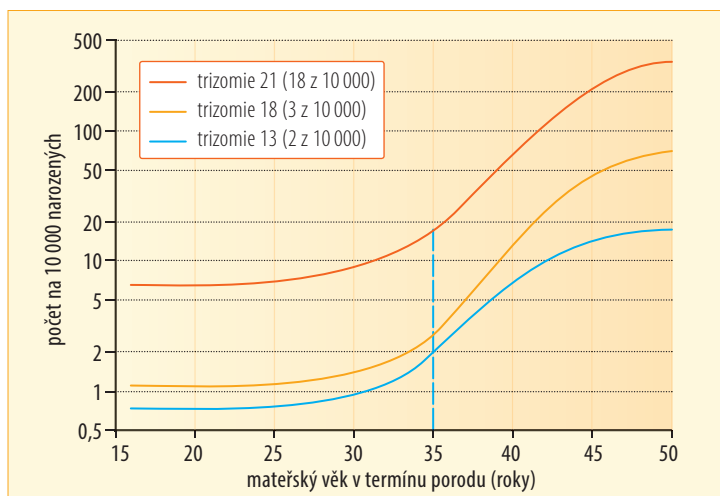
Základní charakteristiky racionálního provádění screeningu jsou následující:

- Je to proces, který slouží k vyhledání osob s vyšším rizikem výskytu určitého onemocnění s předpokladem dalších preventivních nebo diagnostických úkonů, které s tímto onemocněním souvisejí. Většinou tento proces diagnostickým nebo preventivním úkonům předchází.
- Jedná se o systematicky prováděná vyšetření, která jsou zpravidla iniciována nějakou autoritou a provádějí se u určité skupiny pacientů (např. těhotných žen), aniž by předem existovalo důvodné podezření, že pacient hledaným onemocněním trpí.
- Smyslem procesu je získání potřebné informace z pohledu konkrétního pacienta, tak aby pro něj z tohoto vyšetření vyplýval užitek.

Na základě těchto předpokladů byl medicínský screening v roce 1994 definován N. J. Waldem: „Screening je systematická aplikace testu či vyšetření, kterým se identifikují jedinci s určitým rizikem pro výskyt nějaké vady nebo onemocnění. Smyslem screeningu je, aby nebyla prováděna další vyšetření nebo přímé diagnostické testy u osob, u nichž k tomu z hlediska výskytu těchto vad neexistují žádné medicínské důvody.“

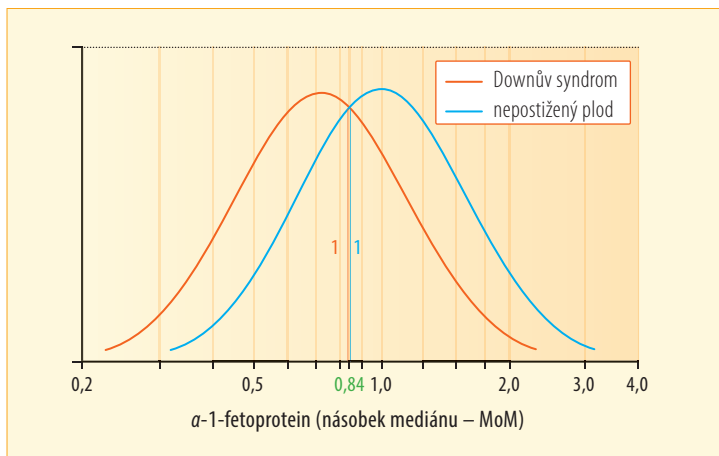
Tuto obecnou definici je možno dále v detailech zpřesnit pomocí několika požadavků, které by měly být splněny, abychom mohli prováděnou aktivitu považovat za správně a plnohodnotně prováděný screening. Musíme mít přitom vždy na paměti, že screeningový postup by měl na jedné straně přinášet maximální benefit z pohledu jednotlivce, ale na druhé straně by měl být ekonomický a nezatěžovat zbytečně zdravotní systém.

- Hledané (screenované) onemocnění nebo porucha by měly být jasně definované a konkrétně medicínsky popsány. V případě screeningu Downova syndromu, Edwardsova syndromu, Patauova syndromu a také v případě defektů neurální trubice toto platí.
- Prevalence (výskyt v populaci) musí být známá. Tento požadavek splňuje jak znalost četnosti výskytu Downova syndromu v populaci, tak znalost četnosti výskytu Edwardsova a Patauova syndromu, ev. defektů neurální trubice (obr. 2.1).



Obr. 2.1 Prevalence T 21, T 18 a T 13

- Mělo by se jednat o medicínsky závažné onemocnění, pro které existuje efektivní způsob léčby nebo jiná možnost medicínského zásahu. V případě screeningu výše uvedených syndromů taková možnost existuje. Po provedení screeningu je možno vysoce rizikovým jednotlivcům, v tomto případě těhotným ženám, nabídnout některou z metod invazivní diagnostiky a následně testování odebraného materiálu v genetické laboratoři.
- Jednotlivci ze sledované skupiny by měli mít rovnocenný přístup ke screeningu. Toto pravidlo platí za předpokladu, že je screeningový program pro určitý účel oficiálně vyhlášen zodpovědnou autoritou a jsou jasně definovány všechny ekonomické vztahy mezi poskytovateli a plátcí zdravotní péče.
- Screening by měl být ekonomický, tzn. že vynaložené náklady související s prováděním screeningu by měly být posouzeny jednak v kontextu vlastních nákladů souvisejících přímo s prováděním screeningu (cena biochemického a ultrazvukového vyšetřování, vyhodnocení výsledků, konzultace s těhotnými atd.), ale ekonomická efektivita by měla být posouzena také v širším kontextu a měla by zahrnovat náklady na vyšetření a úkony, které



Obr. 2.2 Příklad rozdělení hodnot biochemického markeru AFP u souboru těhotných se zdravým a postiženým plodem

po provedení screeningu následují. V celospolečenském kontextu by souhrnná efektivita screeningového programu měla uvažovat i ekonomické dopady péče o postižené jedince.

- **Vybavení**, které k provádění screeningových vyšetření slouží, by mělo být dostatečně dostupné. V praxi to většinou znamená nalezení rozumného kompromisu v počtu existence screeningových center, tak aby na jedné straně byl screening prováděný ekonomicky a na druhé straně byl regionálně dostupný. Jinými slovy, vybavení, které se pro provádění screeningových vyšetření využívá, by nemělo být tak komplikované a nákladné, aby jej nešlo instalovat na více pracovištích. Tento předpoklad zřejmě ale nemusí zcela platit v případě neinvazivního testování (NIPT).
- **Přijatelnost** – v případě pozitivního výsledku musí existovat další postup, který je obecně akceptovatelný jak z pohledu provádějících screening, tak z pohledu pacientů. Na základě výsledku získaného pomocí diagnostických metod je možné navrhnout další postup – pokračování v těhotenství, ukončení těhotenství, případně zvážení terapeutického postupu. Každý z kroků tohoto procesu může být uskutečněn až po souhlasu nastávajících rodičů.

2.1.2 Základní parametry screeningu

Pro popis efektivity screeningových programů se používá několik základních parametrů:

- senzitivita
- falešná pozitivita
- specificita
- pozitivní prediktivní hodnota

Jednoduchý matematický popis těchto parametrů lze odvodit z rozdělení výsledků získaných při provádění screeningu. Získané výsledky jsou pozitivní, nebo negativní.

- Pozitivní výsledky mohou být:
 - ~ správně pozitivní a (hledané onemocnění je přítomno a je screeningem správně označeno jako pozitivní)
 - ~ nesprávně pozitivní b (hledané onemocnění není přítomno, ale výsledek screeningového vyšetření je pozitivní)
- Negativní výsledky mohou být:
 - ~ nesprávně negativní c (hledané onemocnění je přítomno, ale výsledek screeningového vyšetření je negativní)
 - ~ správně negativní d (hledané onemocnění není přítomno a výsledek screeningového vyšetření je negativní)

Tyto výsledky lze tedy matematicky velmi jednoduše kombinovat a získat představu o základních screeningových parametrech (obr. 2.4).

	postižení jedinci	nepostižení jedinci
pozitivní test	a	b
negativní test	c	d
	$a + c$	$b + d$
senzitivita (detection rate) = $a / (a + c)$		
falešná pozitivita (1 – specificita) (false positive rate) = $b / (b + d)$		

Obr. 2.4 Matematické vyjádření senzitivity a falešné positivity při provádění screeningových testů

- *Senzitivita* (detection rate) screeningu popisuje, s jakou procentuální pravděpodobností použitý screeningový protokol dané onemocnění správně zachytí.

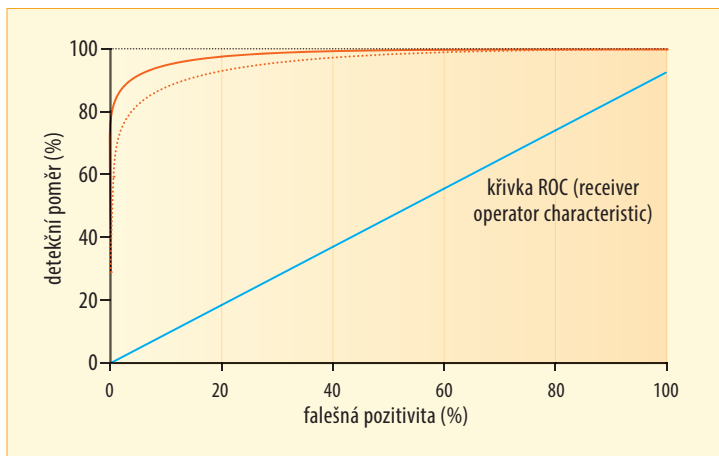
$$\frac{a}{(a + c)} \times 100 = \text{senzitivita}$$

- *Falešná pozitivita* (false positive rate) popisuje, s jakou procentuální pravděpodobností může být výsledek screeningu pozitivní, přičemž hledané onemocnění ve skutečnosti není přítomno.

$$\frac{b}{(b + d)} \times 100 = \text{falešná pozitivita} = (1 - \text{specificita})$$

- *Specificita* (specificity) popisuje, s jakou procentuální pravděpodobností screeningový test správně označí výsledek jako negativní v případě, že hledané onemocnění není přítomno. V praxi se tento parametr v oblasti prenatálního screeningu prakticky nevyužívá.
- *Pozitivní prediktivní hodnota* (positive predictive value) vyjadřuje procentuálně počet správně pozitivních výsledků (hledané onemocnění je přítomno) ze všech pozitivních výsledků, tedy i z těch, kdy výsledek je pozitivní, ale hledané onemocnění ve skutečnosti není přítomno. Někdy tento parametr může být zejména v anglické odborné literatuře vyjádřen pomocí termínu odds of being affected given a positive result (OAPR) a vyjadřuje se jako poměr správně a nesprávně pozitivních výsledků.

Při hodnocení těchto parametrů a jejich vzájemných vztahů platí, že senzitivita a falešná pozitivita nejsou závislé na prevalenci screenovaného onemocnění. Naopak, pozitivní prediktivní hodnota je na prevalenci onemocnění závislá. Optimální screeningový test by měl mít co možná nejvyšší senzitivitu a co možná nejnižší falešnou pozitivitu. Z praktického pohledu tedy jde o to, aby co možná nejvíce žen s postiženým těhotenstvím z pohledu hledaného onemocnění bylo screeningem odhaleno, a naopak, co možná nejméně žen, jejichž těhotenství je v pořádku, bylo screeningem označeno jako pozitivní. Vztah mezi senzitivitou a falešnou pozitivitou lze na základě výsledků velkých studií vyjádřit pomocí ROC křivek, ze kterých vyplývají také určitá omezení použití různých typů screeningových programů (obr. 2.5). Nalezení optimálního screeningového modelu má jednak velký význam medicínský, kdy je snahou minimalizovat



Obr. 2.5 Vztah mezi senzitivitou a falešnou pozitivitou u screeningových testů

rizika spojená s prováděním např. invazivních diagnostických postupů, a také má velký význam ekonomický.

2.1.3 Vztah screeningu a diagnostické metody

Velmi stručně řečeno, diagnostický test poskytuje definitivní odpověď, kdežto screeningový test pouze stanoví riziko.

- Vztah mezi screeningem a diagnostickou metodou je dán charakterem získaného výsledku. Screeningový test pouze stanoví riziko přítomnosti hledaného onemocnění, kdežto diagnostický test poskytuje definitivní odpověď, zda jsou onemocnění nebo hledaná vada přítomny či nikoliv. Zpravidla platí, že screeningový test by měl být nabídnut a proveden u všech jednotlivců, kteří patří do screenované skupiny (např. těhotné ženy), ale diagnostický test by měl být proveden pouze u těch, kteří mají na základě výsledků screeningu zvýšené riziko. Jiným způsobem lze vyjádřit rozdíl mezi screeningovou a diagnostickou metodou např. tím, že na základě výsledku screeningu se v praxi neprovádí žádné definitivní diagnostické nebo terapeutické rozhodnutí, ale toto je možno provést až na základě výsledku diagnostické metody.

2.2 ULTRAZVUKOVÝ SCREENING

Petr Polák

Vyšetření plodu v děloze pomocí ultrazvuku je nejdůležitějším faktorem při screeningu vrozených vývojových vad. První zmínky o možnosti vyšetření nitroděložního obsahu pomocí ultrazvukových vln spadají do 60. let minulého století.

Do porodnické praxe bylo ultrazvukové vyšetření v těhotenství zavedeno v 70. letech předchozího století. Postupně vzrůstal jeho význam v prenatální péči. Velmi rychle se zvyšovala kvalita UZ přístrojů a jejich rozlišovací schopnost. Takzvané „real time“ zobrazení umožnilo posoudit významné anatomické detaily v embryonálním i fetálním období.

V 80.–90. letech minulého století byl definován význam tzv. UZ markerů pro screening Downova syndromu, poruch uzávěru neurální trubice (NTD) a dalších morfologických anomálií.

Od 90. let plynule narůstal význam dopplerovských průtokových charakteristik, trojrozměrného (3D) zobrazení, multiplanární analýzy apod. Kvalitní UZ přístroje dnes umožňují archivaci statických záběrů i videosmyček na velkokapacitní paměťová média. Získaná data lze dodatečně modifikovat a zkoumat. To je důležité pro retrospektivní studie i konziliární služby přes internet. Renomovaná zdravotnická centra dnes nabízejí prostřednictvím internetu speciální UZ kurzy, umožňují interaktivní prezentace a využívají široké možnosti sociálních sítí. Odborné lékařské společnosti definují nejúčelnější návod pro prenatální systém ultrazvukové diagnostiky. Velmi důležité je stanovení optimálních termínů pro UZ vyšetření. Jako nejvhodnější se jeví model, který vychází z následujících skutečností:

- 1. trimestr je období, ve kterém lze měřit a sledovat UZ markery s nejvyšší citlivostí pro detekci Downova syndromu a některých dalších patologických stavů.
- Ve 2. trimestru máme k dispozici větší množství sono-anatomických detailů. Provádíme tzv. anomaly scan, tedy vyšetření s vysokou senzitivitou pro záchyt mnohých morfologických defektů. V této fázi zobrazujeme srdce plodu s významnými detaily pro vyhodnocení fetálního echokardiogramu. Také ostatní fetální orgány můžeme podrobit velmi podrobnému sonografickému zkoumání.

- UZ vyšetření ve 3. trimestru umožňuje prokázat především poruchy fetoplacentární cirkulace, nitroděložní růstovou retardaci či patologické polohy plodu. Některé anomálie plodu mohou být zjevné až v tomto období. To je velmi často případ izolovaného vnitřního hydrocefalu.

S využitím těchto poznatků jsou pak *doporučené termíny pro UZ vyšetření* tyto:

- 11.–14. týden gravidity
- 18.–22. týden gravidity
- 30.–32. týden gravidity

2.3 BIOCHEMICKÉ MARKERY VE SCREENINGU VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD

Jaroslav Loucký

2.3.1 Úvod

V průběhu těhotenství dochází v organismu ženy k mnoha změnám. Tyto změny se týkají také produkce biochemických látek, které můžeme monitorovat prostřednictvím různě zaměřených testů. V některých případech může být smyslem sledování zdravotního stavu nastávající matky, v jiných případech může být biochemické testování využito pro zjištění informací souvisejících s plodem. Právě pro účely screeningu nejfrekventovanějších chromozomálních vad plodu se provádějí u těhotných žen biochemické testy, které zahrnují testování jak v prvním, tak ve 2. trimestru těhotenství. Je třeba zmínit, že ačkoliv je účelem biochemických testů odhalovat konkrétní genetická onemocnění, tak samotné biochemické testy mají charakter surogátních markerů, které souvisejí s fenotypem plodu, ale žádná z těchto biochemických látek není přímo asociovaná s konkrétními chromozomy, jejichž numerické změny jsou zodpovědné za screenovaná onemocnění.

- Z historického hlediska bylo ovšem první využití biochemických markerů spojováno se sledováním rizika výskytu otevřených defektů neurální trubice. Pro tyto účely se využívalo a dodnes využívá stanovení α -1-fetoproteinu (AFP).

- Rutinně se výpočet rizika přítomnosti trizomie 21 na základě hladiny AFP a věku matky začal používat v roce 1987.
- V roce 1988 byl do praxe uveden *triple test*, tedy screeningový program založený pouze na stanovení biochemických parametrů ve 2. trimestru těhotenství. Triple test vyhodnocoval riziko Downova syndromu u plodu na základě kombinace hladin tří biochemických markerů – AFP, humánního (lidského) chorionogonadotropinu (hCG), nekonjugovaného estriolu (uE3) – a věku matky.
- Čtvrtým biochemickým parametrem, který se začal ve screeningu Downova syndromu používat ve druhé polovině devadesátých let, byl inhibin A. Stanovení čtyř uvedených biochemických látek bylo označováno jako *kvadruple test*.
- V devadesátých letech bylo zjištěno, že těhotenství s Downovým syndromem oproti normálním těhotenstvím vykazují zvýšené hladiny free β -hCG a naopak snížené hladiny PAPP-A v 1. trimestru.
- Ve stejné době bylo prokázáno, že u plodů s trizomií 21. chromozomu dochází k výraznější koncentraci tekutiny v oblasti šíje. Tento parametr byl označen jako *nuchální translucence* (NT).
- Stanovení NT bylo spolu s PAPP-A, free β -hCG a věkem matky začleněno do tzv. *kombinovaného testu*.
- Koncem devadesátých let bylo poprvé stanovení rizika provedeno na základě parametrů měřených jak v prvním, tak ve 2. trimestru těhotenství. Tento způsob vyhodnocení rizika je označován jako *integrováný test*.

2.3.2 Obecná charakteristika biochemických markerů

- Biochemické látky, které jsou využívány ve screeningu vrozených vývojových vad, jsou produkovány fetoplacentární jednotkou.
- Bylo zjištěno, že u těhotenství nesoucích plod s Downovým syndromem nebo s některou z dalších chromozomálních aberací jsou jejich hodnoty odlišné od těhotenství se zdravým plodem.
- V běžné praxi se využívá šest biochemických látek (AFP, hCG, free β -hCG, PAPP-A, uE3 a inhibin A), které mají různou senzitivitu pro záchyt Downova syndromu. V posledních letech byly publikovány práce, které hodnotí příspěvek PIGF, jako markeru v 1. trimestru těhotenství.

3 ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ MEZI 11. A 14. GESTAČNÍM TÝDNEM

Petr Polák

3.1 BIOMETRIE PLODU

V prvním trimestru provádíme základní biometrii plodu pomocí těchto rozměrů:

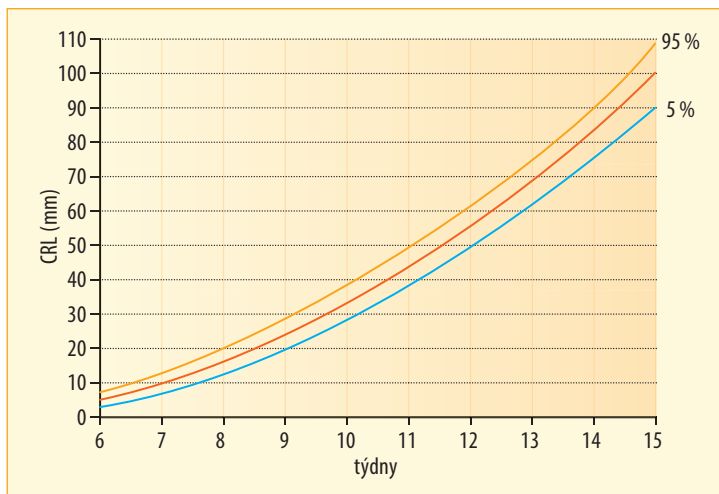
- Stanovení temeno – kostrční vzdálenosti (crown rump length, CRL)
- Měření velikosti hlavičky plodu – biparietální průměr (BPD) a obvod hlavy (HC)
- Určení obvodu břicha (AC)
- Změření délky stehenní kosti (FL)
- Určení srdeční frekvence (HR)
- CRL – tento parametr je nutno měřit v ideální (mediosagitální) pozici a plod nesmí být v hyperflexi či hyperextenzi. Za těchto podmínek měříme zevní vzdálenost od temene hlavičky po kostrč (obr. 3.1a). Přibližně v 70 % měření musíme použít vzdálenost temeno–okraj hýždě, neboť zobrazení konce kostrče neumožňují akustické podmínky. Rozdíl v takto naměřených hodnotách není z hlediska přesného určení gestačního stáří podstatný (obr. 3.1b).
- Temeno–kostrční vzdálenost mezi 11. a 14. gestačním týdnem se pohybuje mezi 45–84 mm. CRL určí reálné stáří gravidity a přesně stanoví očekávaný termín porodu (obr. 3.2).
- Měření CRL je za správných okolností nejpresnějším způsobem určení reálné biometrie plodu. Je to zásadní parametr pro přesné stanovení rizika chromozomálních aberací pomocí screeningových programů v 1. i 2. trimestru těhotenství.
- Období mezi 11. a 14. gestačním týdnem je vhodné pro posouzení důležitých UZ markerů fetálních anomálií.



Obr. 3.1a Ideální měření temeno-kostrční vzdálenosti v 1. trimestru gravidity – 2D UZ

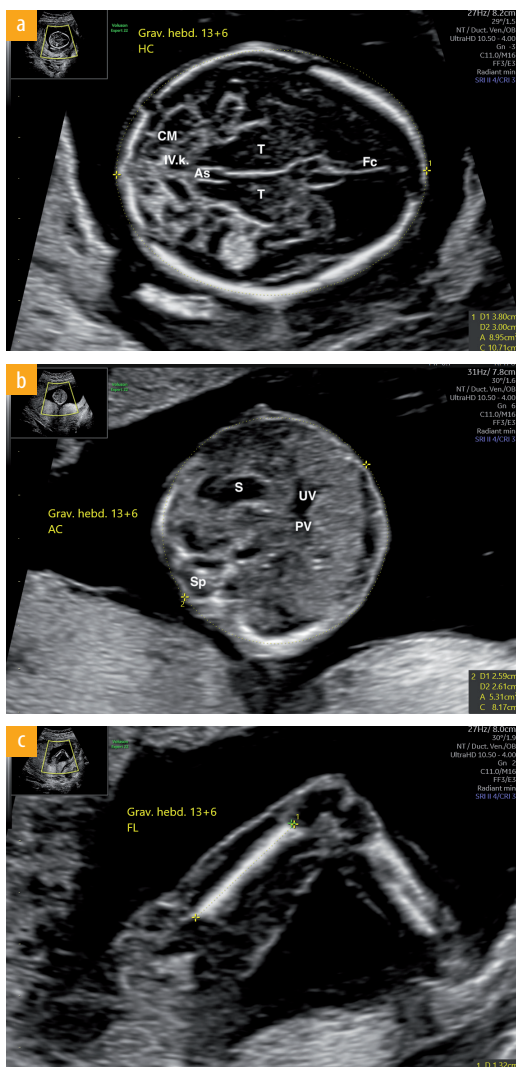


Obr. 3.1b Alternativní měření temeno-kostrční vzdálenosti – 2D UZ



Obr. 3.2 Temeno-kostrční vzdálenost v průběhu 1. trimestru gravidity; CRL – temeno-kostrční vzdálenost

- Rozměr CRL je výrazně redukován u trizomie 18. chromozomu (Edwardsův syndrom) a u triploidie.
- BPD, HC – tyto rozměry hlavičky měříme v axiální rovině. Mezi 11. a 14. gestačním týdnem by již lebeční kosti měly být dostatečně osifikované s patřičnou echogenitou odpovídající denzitě kostní tkáně. Intrakraniálními strukturami jsou především chorioideální plexy. Ty zobrazujeme jako hyperechogenní přibližně elipsovité útvary, jež vyplňují většinu mozkových komor – resp. hemisfér. Obě poloviny centrálního nervového systému by měly být zřetelně odděleny mediální linií. Tato separace by měla mít symetrický charakter. Z axiální projekce na hlavičku plodu je také možné zobrazit transthalamickou rovinu. Ta umožňuje popis thalamů, Sylviova aqueduktu, IV. komory mozkové a cisterny magny (obr. 3.3a).
- AC – obvod břicha plodu měříme v axiální rovině v úrovni, kdy je zřejmá náplň žaludku. Obvodovou elipsu se snažíme umístit tak, aby byla vně kožního povrchu (obr. 3.3b).



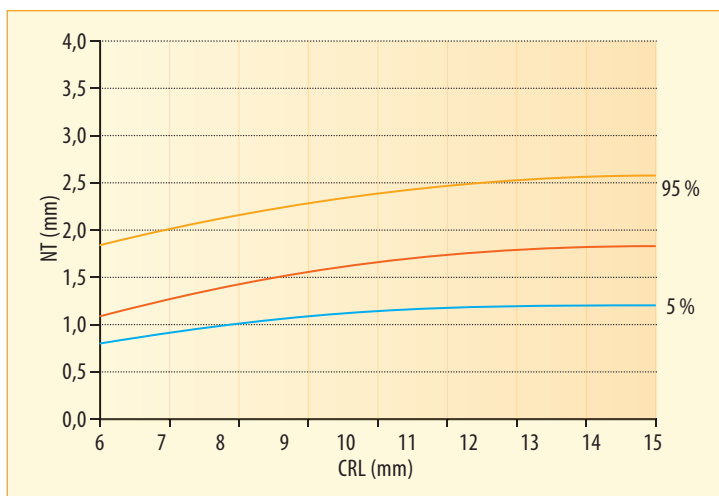
Obr. 3.3 a) Transthalamická rovina při zobrazení hlavičky v 1. trimestru, T – thalamus, As – Sylviovův aqueductus, IV.k. – čtvrtá komora mozková, CM – cisterna magna, tečkovaná elipsa znázorňuje měření obvodu hlavičky (HC) – 2D UZ. Grav. hebd. 13+6; b) Měření obvodu břicha v 1. trimestru, S – žaludek, UV – umbilikální vena, PV – portální vena, Sp – páteř – 2D UZ. Grav. hebd. 13+6; c) Měření délky femuru v 1. trimestru – 2D UZ. Grav. hebd. 13+6

- FL – délku femuru posuzujeme z roviny, která respektuje dlouhou osu stehenní kosti. Kalipery nakládáme na zevní okraje diafýzy. U dolních končetin, stejně jako u horních, bychom měli mít jistotu o jejich fyziologickém rozdělení do tří základních segmentů (obr. 3.3c).
- HR – frekvenci srdečních ozev určíme nejčastěji při vyšetření průtoku přes trikuspidální chlopeč. Hrudník je v axiální rovině a zachytíme „four chamber view – čtyřduťtinovou srdeční projekci“ (viz obr. 3.12a). Srdeční rytmus by měl být pravidelný.
- Pokud nalezneme abnormalitu či významnou odchylku v měření některého z uvedených parametrů, pak bychom měli preferovat invazivní vyšetření k vyloučení chromozomálních aneuploidií místo neinvazivního testování (NIPT) (Benachi et al., 2015).

3.2 ŠÍJOVÉ PROJASNĚNÍ

Základním UZ markerem je v 1. trimestru měření výšky tzv. šíjového projasnění (NT – nuchální translucence).

- Nuchální translucence se zobrazuje jako tenká vrstva tekutiny v podkožní oblasti zátylku plodu. Je to různě široký hypoechogenní prostor, ohraničený dvěma zřetelnými hyperechogenními liniemi, jehož šířka plynule vzrůstá s gestačním věkem (obr. 3.4).
- Medián NT při CRL 45 mm je přibližně 1,2 mm a 95. percentil představuje hodnota 2,1 mm. Při CRL 84 mm je medián NT 1,9 mm a 95. percentil leží na hranici 2,7 mm (Snijders et al., 1998).
- Obecně platí, že čím širší je NT, tím vyšší je riziko patologického vývoje plodu (tab. 3.1).
- Vysokou hodnotu NT nacházíme u chromozomálních aberací, genetických syndromů, srdečních vad a imunologických konfliktů.
- Nadměrná hodnota NT v 1. trimestru je dále spojena s vyšším rizikem potratu či nitroděložního odúmrťí plodu.
- Měření NT vyžaduje dodržení jistých zásad, jež jsou detailně popsány v metodice londýnské Fetal Medicine Foundation. Je důležité, aby základní zobrazení probíhalo na kvalitním



Obr. 3.4 Hodnota šířového projasnění v závislosti na temeno-kostrční vzdálenosti; CRL – temeno-kostrční vzdálenost, NT – šířové projasnění

Tabulka 3.1 Nuchální transluce – výsledek gravidit (Souka et al., 2004)

Nuchální transluce	Chromozomální aberace	Normální karyotyp		Živé a zdravé dítě
		Smrt plodu	Významné fetální abnormality	
< 95. percentil	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
95.–99. percentil	3,7 %	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5–4,4 mm	21,1 %	2,7 %	10,0 %	70 %
4,5–5,4 mm	33,3 %	3,4 %	18,5 %	50 %
5,5–6,4 mm	50,5 %	10,1 %	24,2 %	30 %
≥ 6,5 mm	64,5 %	19,0 %	46,2 %	15 %

REJSTŘÍK

A

- aberrantní arteria subclavia
dextra 78
- achondrogenesis 246
- achondroplazie 246
- alfa-1-fetoprotein 29, 34
- amniocentéza 261
- anencefalus 81, 114
- aneuploidie 13
- anoftalmie 138
- anomaly scan 28
- aortální stenóza 182
 - léčba 185
- Arnoldova-Chiariho
malformace 126
- asfyktická thorakální
dysplazie 247
- atrezie
 - anorektální 212
 - duodenální 207
 - ezofageální 206
 - střevní 209

B

- banana sign 116, 126
- biochemické markery 29
 - očekávané hodnoty u trizomií
21, 18 a 13 35
- biometrie plodu
 - v 1. trimestru 49
 - ve 2. trimestru 104
- biopsie choriových klků 259

- biparietální průměr hlavičky
plodu 104
- Blake's pouch cysta 124
- blastopatie 16
- brániční kýla 150

C

- Cantrellova pentalogie 218
- celogenomové neinvazivní
prenatální testování 281
- centrální nervový systém 107
- cerebellární hypoplazie 125
- cévní prstence 204
- corpus callosum 122
- cut-off 41
- cyklopia 87
- cystická adenomatoidní
malformace plic 146
- cysty choroidálních plexů 129

Č

- čtyřdutinnová projekce srdce 60,
 - 73, 164
- hodnocení 167

D

- Dandyho-Walkerův komplex 124
- defekt atrioventrikulárního
septa 175
- inkompletní 177
- léčba 177

defekt komorového septa 179

– léčba 181

defekt neurální trubice 29

deformity končetin 247

délka

– femuru 105, 234, 238

– fibuly 240

– humeru 235

– radia 236

– tibie 239

– ulny 237

diagnostika VVV 11

DiGeorgeův syndrom 96

dilatace mozkových komor 118

disrupční vady 15

dlaně 249

dlouhá srdeční osa 167

ductus venosus 41, 75, 215

dvojvýtoková pravá komora 185

– léčba 187

dysplazie trikuspidální chlopně 202

E

Ebsteinova anomálie 95, 202

embryopatie 16

encefalokéla 81, 114, 115

etiologie VVV 13

exencefalus 81

extracelulární mateřská DNA 268

F

falešná pozitivita 26

Fallotova tetralogie 193

– léčba 195

– s absencí pulmonální
chlopně 195

femur fibula ulna syndrom 102

fetální deformativní sekvence 257

fetální echokardiografie 156

– detailní metodika 163

– základní metodika 158

fetální frakce 267, 273

fetální medicína 12

fetální neurosonogram 108

fetální struma 143

fetopatie 16

frekvence VVV 12

frog appearance 81

fronto-maxilo-faciální úhel 41, 70

– u chromozomálních aberací 71

G

gametopatie 16

gastrointestinální trakt 206

gastroschisis 92, 93

genetická výbava plodu v krevním
oběhu matky 266

genopatie 15

H

hepatosplenomegalie 213

Hirschprungova choroba 211

hlava 107

holoprosencefalie 86, 121

hrudník plodu 143, 235

humánní choriogonadotropin 30,
31

hydranencefalie 121

hydrocefalus 118, 119

hydronefróza 227

hydrothorax 147

hydroureteronefróza 230

hygroma colli cysticum 59, 91,
142

hyperechogenní střevní kličky 211

hypofosfatazie 246

hypoplazie/aplazie thymu 149

hypoplazie cerebellárního
vermis 124

hypotelorismus 87

Ch

chodidla 249
chromozomální aberace 13

I

implementace NIPT ve
screeningové praxi 287
incidence 16
inhibin A 30, 35
integrováný test 30, 45
interrupce aortálního oblouku 193
intraabdominální cysty 214
intrakraniální translucence 84
invazivní metody prenatální
diagnostiky 259

K

koarktace aorty 191
kombinovaný kontingenční test 41
kombinovaný test 30, 40
končetinové defekty 232
– v 1. trimestru 101
kontingenční test s využitím
NIPT 41
kontinuita přední stěny břišní 92
kordocentéza 263
krátká srdeční osa 169
krevní průtok 73
kvadruple test 30, 45
kyselina listová 81

L

lebeční švy 141
ledvina(y)
– ageneze 223
– kontury 98
– podkovovitá 223
lissencefalie 129

M

mega cisterna magna 124
megavezika 100, 230
mekoniový ileus 210
mickey mouse head 81
mikrocefalie 127
mikrodeleční syndromy 14
mikroftalmie 138
mikrognatie 139
mikromandibula 139
monogenní choroby 14
morfologické defekty
v 1. trimestru gravidity 80
multicystická renální
dysplazie 225
multifaktoriální vady 14

N

neinvazivní prenatální testování
(NIPT) 265
– základní principy využití 272,
287
nekonjugovaný estriol 30, 34
neurokranium 107
neuronální migrace 127
normogramy pro délku dlouhých
kostí 234
nosní kůstka 41, 64
– měření 64
– u dalších patologických
stavů 70
– u Downova syndromu 67
– u ostatních chromozomálních
aberrací 68
nuchální translucence 30
– u dalších chromozomálních
aneuploidií 58
– u Downova syndromu 57
– u genetických syndromů 62

- u morfologických defektů 62
- u srdečních vad 60
- v 1. trimestru 53
- zásady měření 53

O

- obličejové anomálie 130
- obstrukční uropatie 227
- obstruktivní cystická
 - dysplazie 226
- obvod břicha 105
- obvod lebky 105
- odběr fetální krve z pupečnickové
 - vény 263
- odběr plodové
 - vody viz amniocentéza
- omfalokéla 92
- orofaciální rozštěp 87, 88
- osifikace
 - dlouhých kostí 232, 234
 - lebky 81, 232
- osteogenesis imperfecta 246
- ovoidní echoprázdná dutinka 108

P

- PAPP-A 30, 32
- páteř plodu 243
- pes equinovarus 249
- placentární růstový faktor 40
- plíce 143, 146
- plicní sekvestrace 146
- polycystická nemoc ledvin
 - autozomálně dominantní 226
 - autozomálně recesivní 223
- polydaktylie 249
- polyhydramnion 249
- postnatální katetrizační
 - valvuloplastika 202
- pouch 207

- pozitivní prediktivní hodnota 26
- prevalence 16
- prevence VVV 11
- prsty 249
- pulmonální stenóza 200
 - léčba 202

R

- ren arcuatus 223
- rizikové faktory VVV 18
- rocker-bottom feet 249
- rovina aortálního oblouku 171
- rozštěpové vady dutiny ústní 138

S

- screening 11, 20
 - a diagnostické metody 27
 - definice 20
 - přijatelnost 23
 - srovnání efektivity 46
 - s využitím komplexních
 - UZ markerů 80
 - v 1. trimestru 39, 80
 - ve 2. trimestru 45
 - vybavení 23
 - základní parametry 25
- screeningový test 24
- sekundární prevence 11
- sekvenční integrovaný test 43
- sekvenční varianty screeningu 80
- senzitivita 26
- septomarginální trabekula 164
- sérový integrovaný test 44
- short-rib polydaktyly
 - syndrom 247
- schizencefalie 127
- skeletální dysplazie 70, 232
- speciální neurosonogram 111
- specifická 26

spina bifida 114, 115
 společná komora 187
 – léčba 188
 společný arteriální trunкус 198
 – léčba 199
 srdeční defekty 95
 srdeční frekvence plodu 79
 strawberry sign 108
 střední echo v transverzální projekci 108
 střevní obstrukce 209
 syndrom
 – Apertův 256
 – DiGeorgeův 255
 – Downův 252
 – Edwardsův 252
 – Elisův-(van) Creveldův 247
 – femoral-facial 247
 – femur fibula ulna 102
 – fetální akineze 102, 250
 – Goldenharův 258
 – hypoplazie levého srdce 95, 173
 – Jeuneův 247
 – Meckelův-Gruberův 255
 – Noonanové 255
 – Patauův 254
 – Potterové 223
 – Robertsův 247
 – short-rib polydactyly 247
 – Smithův-Lemliův-Opitzův 256
 – TAR 247
 – Turnerův 254

Š

šíje 91, 142
 šíjové projasnění viz nuchální translucence

T

tanatoforická dysplazie 246
 teratogeny 15
 totální anomální návrat plicních žil 204
 transpozice velkých cév 95, 188, 202
 – léčba 190
 trikuspidální regurgitace 41, 73
 triple test 30, 45
 triploidie 254
 tumor v oblasti krku 143

U

ulnární deviace dlaně 249
 ultrazvukový screening 28
 – doporučené termíny 29
 umbilikální a portální venózní systém 215
 ušní boltce 133
 uzávěr neurální trubice 84, 114

V

vady uropoetického traktu 97
 věk matky 30
 ventrikulomegalie 118
 vrozené srdeční vady 153
 – rizikové faktory 157
 – typy 173
 vrozené vývojové vady 11
 vyšetření srdce 156

Z

zadní jáma lební 124