

Prenatální screening

Týden těhotenství

Doporučené laboratorní testy

11 - 13	Krevní skupina, RhD, krevní obraz, screening nepravidelných antierytrocytárních protilátky, HBsAg, HIV, syfilis, glykémie na lačno. Vhodné je i vyšetření fT4, TSH, antiTPO
11 - 13	Screening VVV v 1. trimestru (PAPP-A, free β hCG, NT)
16 - 18	Screening VVV v 2. trimestru (AFP, hCG, uE3)
24	Screening gestačního DM
28	screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek u Rh neg. žen, krevní obraz, protilátky proti syfilis
36 - 38	Detekce vaginální infekce

Neinvazivní metody

Screening v 1. trimestru těhotenství

- Nejčastěji prováděný způsob vyšetřování rizika vrozené vývojové vady je označován jako **kombinovaný test**. Spočívá ve společném vyhodnocení výsledků *biochemického vyšetření (PAPP-A, resp. volné beta podjednotky hCG)* a *ultrazvukového měření* – měří se tzv. **nuchální translucence (NT)** a posuzuje se vývoj nosních kůstek.
- Vyšetření se provádí v 11. - 13. týdnu těhotenství.
- Vysoká spolehlivost spojená s minimálním rizikem pro těhotnou, přesné určení stáří těhotenství, samostatné vyhodnocení u vícečetného těhotenství, stanovení termínu porodu i časně odhalení větších malformací plodu.
- Snížená hladina PAPP-A upozorní na možné ohrožení plodu, a to jak chromozomální odchylkou, tak i samovolným potratem.

PAPP-A

- je glykoprotein patřící do skupiny inzulínu podobných růstových faktorů (IGF). Patří do skupiny tzv. Pregnancy Associated Plasma Proteins v séru těhotných.
- Nejvyšší koncentrace PAPP-A je na konci těhotenství, po porodu okamžitě klesá, biologický poločas je 3 - 4 dny.
- Jeho hladina je snížena u většiny chromozomálních aberací, u Downova syndromu je snížena jen v 1. trimestru.
- Velmi nízké hladiny PAPP-A se najdou u ohrožených těhotenství, která končí spontánním potratem.

Screening v 2. trimestru těhotenství

- Screening Downova syndromu (trisomie 21. chromozomu) u matek v 2. trimestru těhotenství
- Odběr krve ve 2. trimestru těhotenství (nejlépe v 16. - 17. týdnu) a vyšetření dvou nebo tří biochemických parametrů: **AFP**, **hCG** resp. **volného estriolu (uE3)**. Tento test, který bývá také označován jako **double** resp. **triple test**, je vyhodnocen pomocí validovaného počítačového programu, který k výpočtu individuálního rizika pro každou těhotnou vyžaduje navíc zadat věk těhotné, její hmotnost a délku těhotenství určenou ultrazvukem.
- Výsledkem je pravděpodobnost vyjádřená poměrem 1 : X a existuje hranice (zpravidla 1 : 250 - 300), od které výsledky považujeme za pozitivní.

AFP

- AFP je onkofetální glykoprotein, produkováný v embryonálním žloutkovém vaku a ve fetálních játrech. U dospělých se v krevním oběhu nachází pouze v souvislosti s nádorovým onemocněním nebo s poškozením jaterní tkáně.
- V séru matky, kam přechází přes placentu, je důležitým ukazatelem fyziologického vývoje těhotenství.
- Jeho koncentrace je během těhotenství stoupající.
- Zvýšená hladina AFP v krvi matky může být způsobená přechodem z plodové vody, kam je AFP vyplavován, pokud je plod postižen vrozenou vadou, nejčastěji rozštěpy páteře nebo břišní stěny.
- Nejvyšší koncentrace AFP v séru matky je kolem 30. týdne těhotenství, po porodu jeho hladina prudce klesá.
- V krvi matek s plodem s Downovým syndromem bývá naopak hladina AFP snižena.

hCG (lidský choriový gonadotropin)

- hCG je glykoproteinový hormon produkováný placentou který v raném těhotenství stimuluje syntézu progesteronu ve žlutém tělísku.
- Pro hCG je typická strmě stoupající koncentrace v počátku těhotenství, po 10. týdnu začíná hCG naopak klesat.
- Hladina hCG se může stanovovat i při diagnostice trofoblastických chorob nebo jako nádorový marker tumorů germinativního původu.
- Přítomnost hCG v krvi dospělých mužů je vždy spojena s nádorovým onemocněním.

- Další možností při hodnocení rizika vývoje plodu s Downovým syndromem - hodnocení po spojení výsledků vyšetření v 1. a 2. trimestru.
- Klasický **integrovaný test** je popsán jako statistické vyhodnocení všech dat – prvotrimestrálního biochemického (PAPP-A, free hCG) i ultrazvukového (NT) screeningu po provedení druhotrimestrální biochemické (AFP, hCG, uE3) části screeningu.
- Nevýhodou je stres pro těhotnou při odkládání zprávy o výsledku.
- Vhodnou modifikací integrovaného testu je proto **sekvenční test**, při kterém je v případě vysokého rizika pozitivní výsledek ženě oznámen již po provedení prvotrimestrální části testu. Jde o nález nízké hladiny PAPP-A, nebo vysoké NT. Těhotné ženě je v tom případě nabídnuto okamžité invazivní vyšetření nebo vyčkání do 2. trimestru na celkový výsledek testu.

Vyšetření volné DNA plodu v krvi matky – neinvazivní prenatální testování (NIPT non-invasive prenatal testing)

- je v současnosti alternativní metodou ke genetickému testování plodu v indikovaných případech hraničního rizika častých aneuploidií bez ultrazvukového nálezu.
- NIPT je moderní technikou využívající masivní paralelní, nebo cílené sekvenování volné fetální DNA (cffDNA) z krve matky pro detekci chromozomálních vad plodu.
- NIPT vyhodnocuje přímo genetickou výbavu plodu. NIPT přináší těhotným ženám velmi přesné informace v brzkém stádiu těhotenství, ale nemůžeme je považovat za diagnostickou metodu. NIPT nabízí jednoduchost provedení a vysokou přesnost bez obavy z invazivního zákroku. Jednotlivé neinvazivní testy se od sebe mohou odlišovat způsobem vyjádření výsledku, přesností, spektrem vyšetřovaných onemocnění a možnostmi použití.
- V plazmě matky lze identifikovat jak mateřskou mimobuněčnou DNA, která pochází z bílých krvinek nebo jiných mateřských tkání, tak mimobuněčnou DNA fetálního původu, která pochází z placenty. Mimobuněčná DNA je tvořena relativně malými fragmenty, které reprezentují kompletní genetickou informaci. Fetální DNA tvoří 4 - 25 % z celkové mimobuněčné DNA (průměrně 10 %).

Invazivní metody

Amniocentéza

- Amniocentéza (AMC) je odběr plodové vody za účelem její chromozomální a biochemické analýzy.
- obvykle se provádí mezi 15. a 17. týdnem těhotenství.
- Je to nejběžnější metoda invazivní prenatální diagnostiky v České republice. Tento test se dříve automaticky nabízel ženám starším 35 let, protože od tohoto věku výrazně stoupá riziko genetických vad v populaci.
- Dnes je preferováno stanovisko, že věk je jen jeden z markerů při posuzování rizika postižení plodu.
- Amniocentézou je získáno malé množství plodové vody, která obsahuje fetální tkáně z amniotického vaku, který obklopuje vyvíjející se plod.

Biopsie choria

- Biopsie choria – odběr choriových klků (CVS), které jsou součástí placenty, je možné provádět v časnější fázi těhotenství, obvykle mezi 11. a 13. týdnem těhotenství.
- Biopsie se uskutečňuje abdominálně (břišní stěnou), nebo vaginálně.

- Invazivními technikami, jako je amniocentéza nebo odběr choriových klků, je získán materiál k diagnostice chromozomálních vad plodu.
- Ve vzorcích s buňkami plodu je možné provést testování fetální DNA na chromozomální odchylky **karyotypizací**.
- Výsledky klasické kultivace chromozomů jsou k dispozici nejdříve 2 týdny po odběru. Proto jsou pro potvrzení nebo vyvrácení podezření na nejčastější chromozomální odchylky (trizomie 21, 18 a 13) používány jiné, rychlejší techniky, jako jsou fluorescence *in situ* hybridizace (FISH), kvantitativní fluorescenční PCR (polymerase chain reaction) a MLPA (multiple ligand dependent probe amplification). S těmito technikami může být diagnóza Downova syndromu a dalších chromozomálních odchylek provedena rychleji, obvykle do 48 hodin.
- Vyšetření je většinou doplněno konvenční karyotypizací, která odhalí veškeré odchylky počtu a skladby chromozomů. V současné době se začíná rozšiřovat molekulární karyotypizace pomocí DNA mikroarray. Těmito technikami mohou být chromozomy analyzovány ve vysokém rozlišení, takže je možné odhalit i minimální odchylky (delece, duplikace), které jsou odpovědné za celou řadu vrozených malformací a vývojových vad

kordocentéza (punkce pupečníku)

- **Kordocentéza** je punkce pupečníku pod kontrolou ultrazvuku a odebrání fetální krve (krve plodu).
- Provádí se až po 20. týdnu těhotenství, pro předchozí špatnou viditelnost pupeční šňůry pod ultrazvukem.
- V současné době je to nejpoužívanější a nejbezpečnější metoda přístupu k fetální cirkulaci.
- Vlastní odběr fetální krve se provádí transabdominálně za kontinuální kontroly ultrazvuku. Punkce se nejčastěji provádí v místě placentárního úponu pupečníku. Odebírá se 3 - 4 ml fetální krve. Výsledky karyotypu plodu z lymfocytů po kultivaci jsou do 72 hodin.
- Kordocentéza lze provádět ambulantně
- může být vícekrát opakovaná.
- **Diagnostické indikace:**
- stanovení karyotypu v časové tísni
- Rh inkompatibility matky a plodu
- při hemoglobinopatii
- u některých metabolických poruch
- na stanovení hormonální hladiny při fetálních infekcích
- na vyšetření krevních plynů plodu
- po neúspěšné amniocentéze
- nebo kvůli jejímu ověření