Co očekávat od screeningu v 1. trimestru

Centrum prenatální diagnostiky

MUDr Pavel Vlašín

Přednáška pro SSG Brno 11/2019

Standardní uz vyšetření zahrnuje tyto indikace:

- Datace –IVF - KET
- Gemini BiBi – BiMo
- Placenta inserce
- Missed ab.
- Kontakt

Obrázky ukazují rozdíly v síle přepážky u dvojčat s dvěmi a jednou placentou – tzv. plný a prázdný lamda sign.

Pyramida prenatální péče

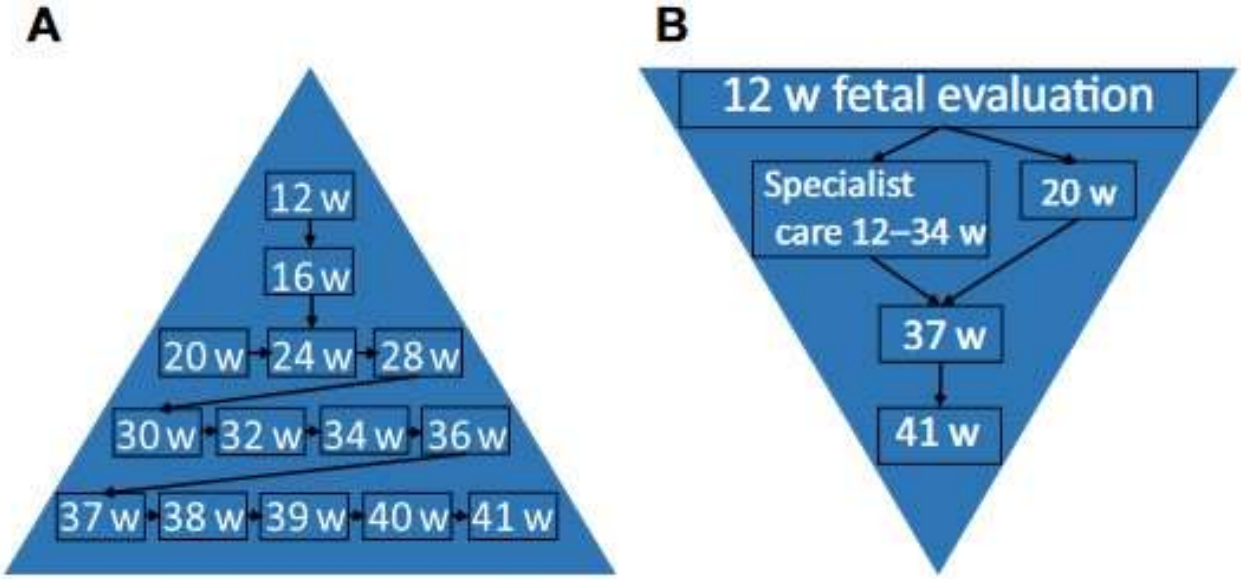


Fig. 1. Traditional pyramid of prenatal care (*A*) and a possible new pyramid (*B*). w, weeks. (*Adapted from* Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. Fetal Diagn Ther 2011;29:184; with permission.)

Cílem současného screeningu v 1. trimestru je přesunout maximum vyšetření do tohoto období, tj. obrátit pyramidu prenatální péče, kdy při klasickém postupu je většina problémů diagnostikována a řešena až ve 2. polovině gravidity.

Co očekávat od screeningu v 1. trimestru

- Většinu **chromozomálních aberací** lze diagnostikovat při screeningu v 1. trimestru
- NIPT – vyšetření Cell free DNA – význam –limitace
- Většinu **morfologických anomalií** lze diagnostikovat při screeningu v 1. trimestru
- **Preeclampsie**- screening- léčba
- **IUGR**
- Předčasný porod, gestační D.M. ??

Chromosomální aberace

- Nuchal translucency
- Nasal bone
- Ductus venosus
- Tricuspidal insufficiency

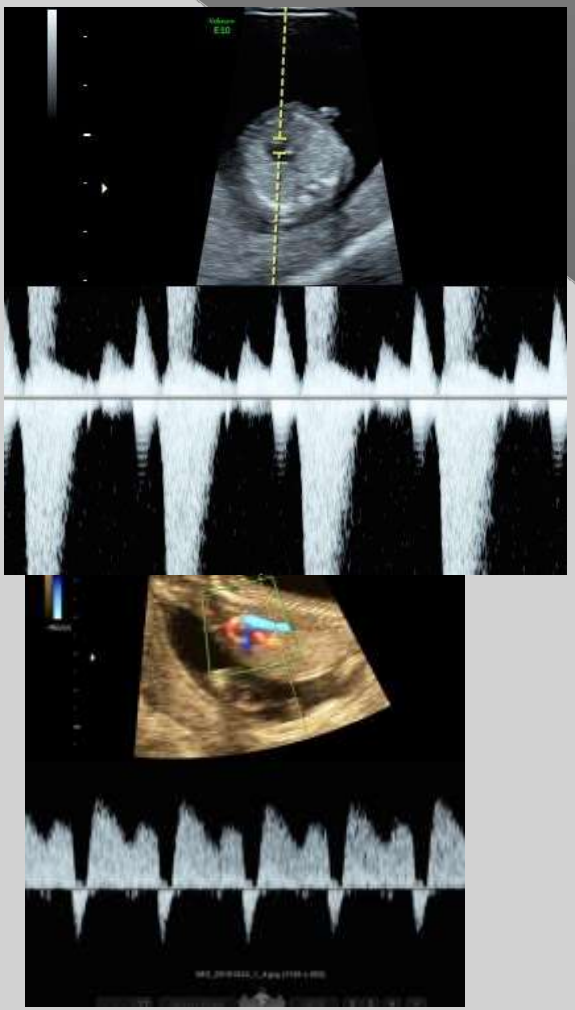
- PAPP-A
- Free B-HCG

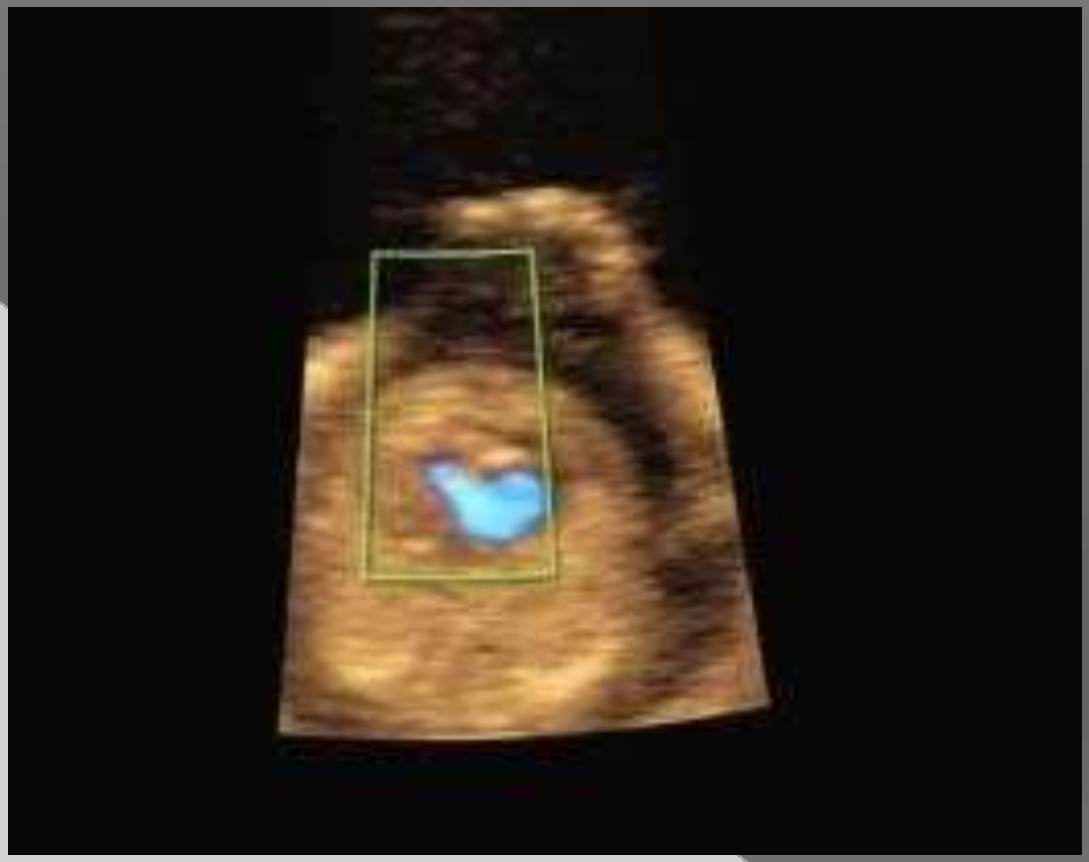
- Věk matky

Odhad celkového rizika přítomnosti chromozomální aberace u plodu spočívá v kombinaci těhto tří základních skupin rizik tj. uz nález, vyšetření hormonů z placenty a věku matky.

Je potřeba si uvědomit, že kažá uz známka má svou specifitu a i ten nejdůležitější uz marker chromozomální aberace- šířka podkoži v záhlaví je přítomen jen u cca 70% plodů s Downovým syndromem.

Pomocné markery





Mezi jen pomocné UZ markery patří trikuspidální insufficience a patologický tok v ductus venosus.

Lymfatické vaky

Přítomnost tekutiny v hlubších vrstvách krku označujeme patrně nepřesně jako „ lymfatické vaky". Tato známka významně zvyšuje riziko chromozomální aberace, nebo intrauterinní infekce u plodu.

Riziková skupina

- **Negativní 1: 1000**
  UZ g.h.21
- **Ano-ne - šedá zóna 1:100 – 1:1000**
  TT, integrace, NIPT (100-500), AMC
- **Positivní < 1: 100**
  Riziko komplikací AMC nižší jak riziko positivního nálezu

Detekce 93- 96%

Falešná positivita 2,5 – 3,0 %

Na základě provedeného screeningu je pomocí algoritmu spočítáno výsledné riziko a těhotná je zařazena do jedné ze tří skupin.

Chromozomální aberace

- Downův syndrom incidence 1: 700
- Edwardsův syndrom 1: 2000
- Turnerův syndrom 1: 2500
- Pataův syndrom 1: 5000
- Triploidie 1: 50 000

- IUGR , preeclampsie

Tento screening souží i ke stanovení rizika přítomnosti většiny nejčastějších chromozomálních aberací u plodu.

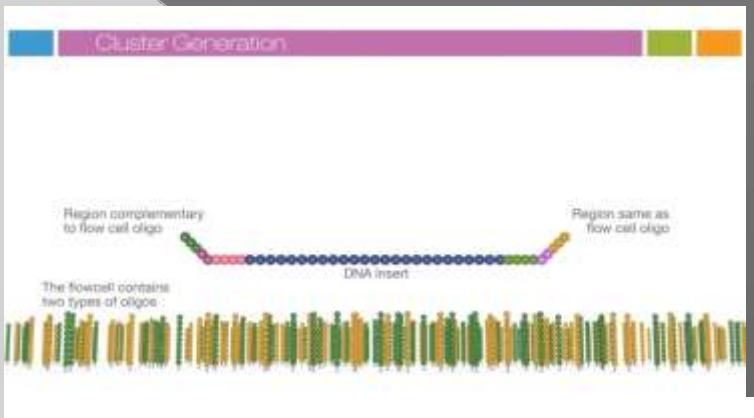
Diagnosa

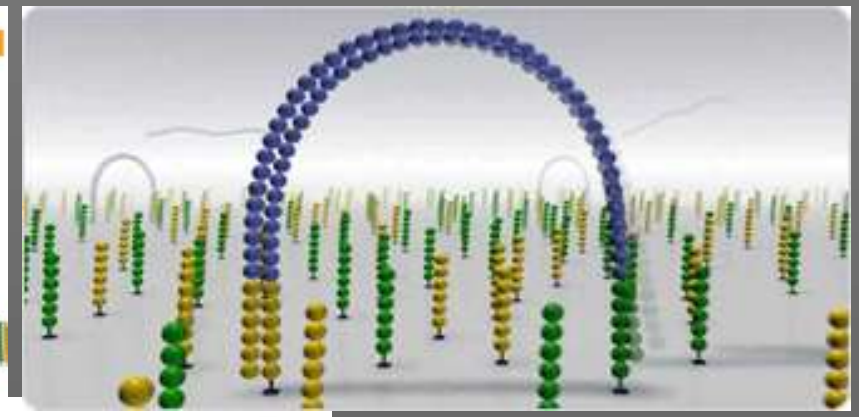
- CVS
- Časná AMC

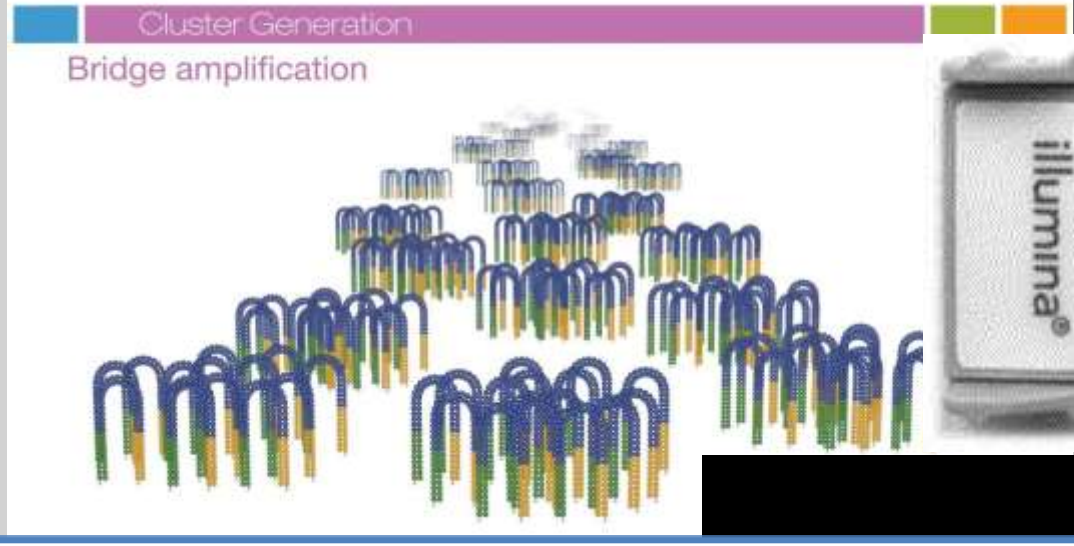
- NIPT – Illumina

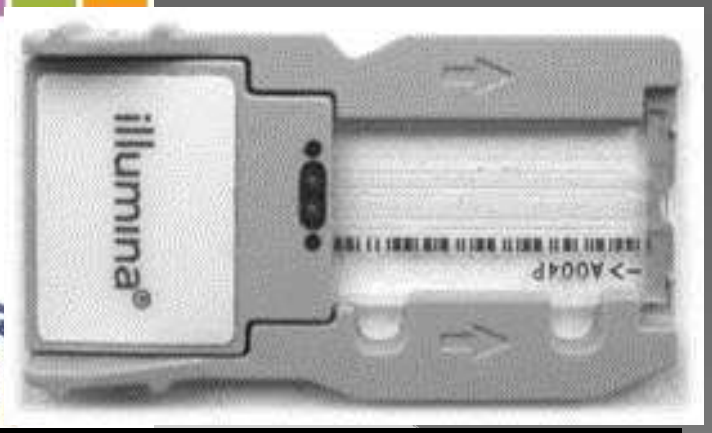
Positivní výsledek screeningu je nutný v každém případě ověřit invasivní diagnostickou metodou, tj. odběrem plodové vody, nebo choriových klků. Při normálním uz nálezu se někdy přikláníme spíše k neinvasivnímu vyšetření pomocí NIPT Trisomy.

Množení fragmentů – PCR









Při NIPT vyšetřujeme a analysujeme fragmenty chromozomů, které se uvolňují z placenty do krve matky .

85% pokrytí
1,2 mil read/ mm^2

Těchto fragmentů je potřeba analysovat a statistickyvyhodnotit cca 2 miliony.

MICRODELETION SYNDROME	FREQUENCY PER LIVE BIRTHS
22q11.2 Deletion Syndrome/ DiGeorge Syndrome	1 in 2,000[1]
1p36 Deletion Syndrome	1 in 5,000[2]
Angelman Syndrome	1 in 12,000[2]
Cri-du-chat Syndrome	1 in 20,000[3]
Prader-Willi Syndrome	1 in 10,000[2]
TOTAL FREQUENCY OF THESE SYNDROMES	Approximately 1 in 1,000

Při vyšetření NIPT je možné i vyhodnotit přítomnost některých mikrodelečních syndromů, i početní aberace pohlavních chromozomů.

Screening negativní
„ to jsem ráda že dítě je zdravé…“

Chromozomální aberace představují jen malou část možných příčin genetického onemocnění u plodu.

Frekvence genetických onemocnění

Typ genetického onemocnění	Frekv. 1/ 1000
Monogenní nemoci celkem	5-17
- autosomálně recesivní	2-7
- autosomálně dominantní	2-8
- vázané na pohlaví	1-2
Chromozomální aberace	5-7
Multifaktoriální	70-90
Somatické mutace (rakovina)	200-250
Mitochondriální onemocnění	2-5
Porucha imprintingu	1-2
Genomická onemocnění (CNV)	5-10

Morfologické anomalie

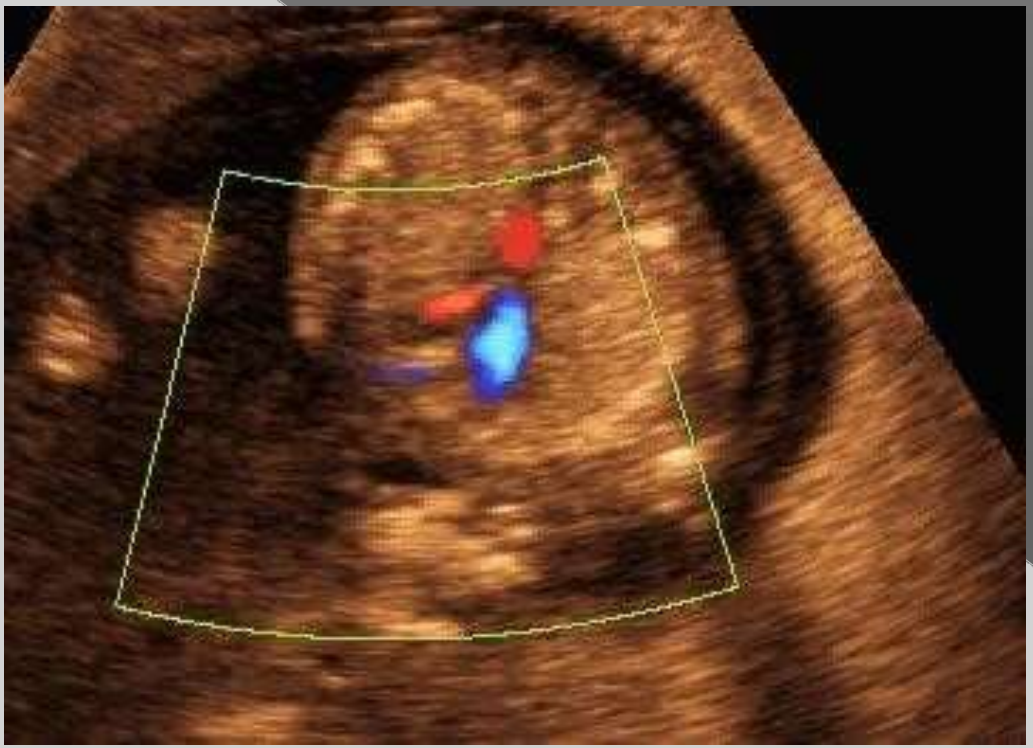
In a first-trimester screening study involving almost 41,000 normal fetuses and 85 with major **cardiac** defects, **Pereira** and colleagues 34 found :

tricuspid regurgitation, (TR) and a reversed flow in the **ductus venosus** each in about 30% of the affected cases.

They showed that the combination of **3 markers** (NT >99th percentile, TR, and abnormal a-wave) resulted in a **detection rate of 52%** for a false-positive rate of 4.1%.

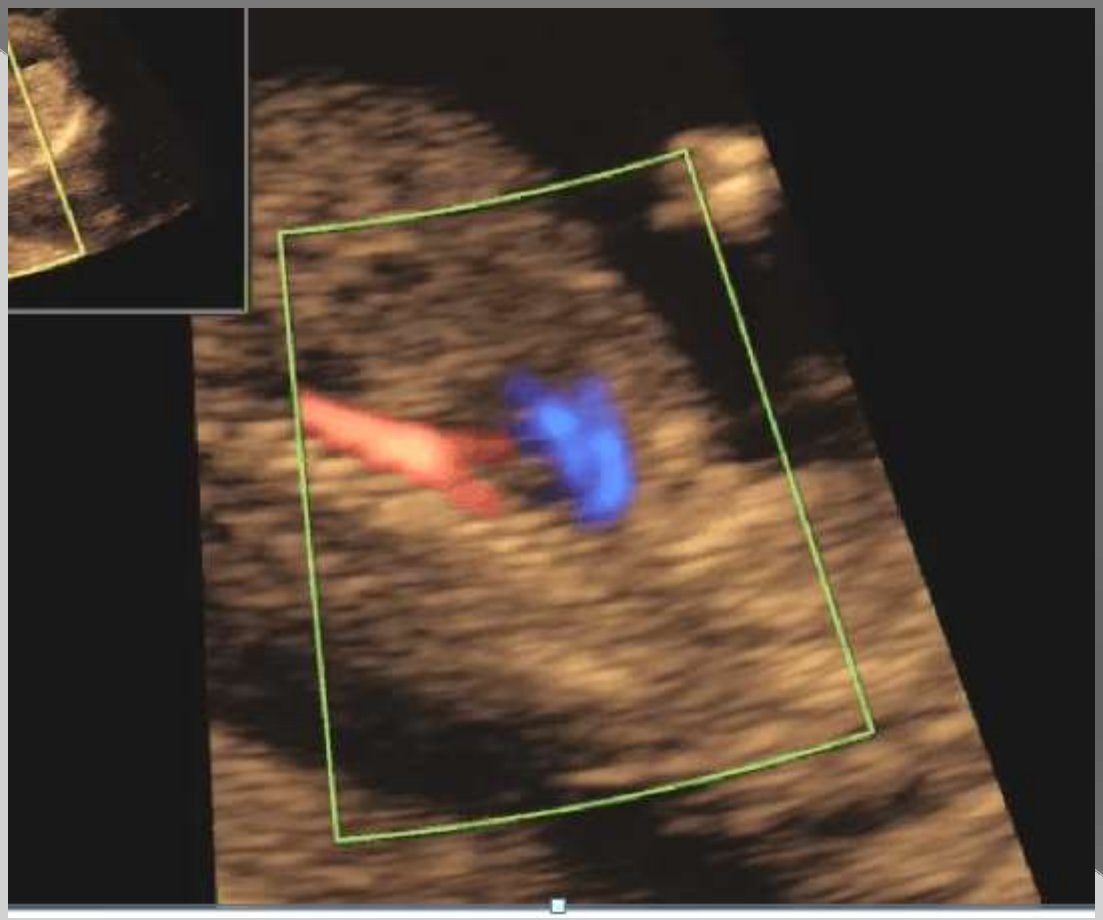
*Dříve existovaly studie, pokoušející se vytipovat rizikové skupiny pro podrobnější screening morfologických anomalií u plodu. Dle našeho názoru je nutné vyšetřit podrobně **všechny** těhotné bez ohledu na jiná rizika,*

Srdeční vady



Vekmi důležité je již v tomto stadiu těhotenství odhalit nespravitelné, nebo špatně spravitelné srdeční vady, které je možné korigovat jen na tzv. jednokomorové srdce.

Některé srdeční vady (AV kanál, Fallotova tetralogie) patří mezi srdeční vady, které jsou typicky asociovány s některými syndromy.



Nezobrazující se křížení velkých tepen- tzv. transpozice velkých arterií patří naopak mezi srdeční vady velmi dobře korigovatelné s výbornou prognozou, pokud je diagnosa stanovena již před porodem.

Rozštěpy obličeje

Špičkové ultrazvukové přístroje jsou schopny odhalit kompletní rozštěpy obličeje již v tomto časném stadiu těhotenství.

Naše pracoviště velmi pečlivě prohlíží uz známky otevřeného rozštěpu páteře.

Stigmatizace

Někdy již jasně vidíme uz známky celkové stigmatizace plodu(zde nepřítomná nosní kůstka, hyperechogenní v.s. polycystické ledviny, mikrophtalmie a katarakta).

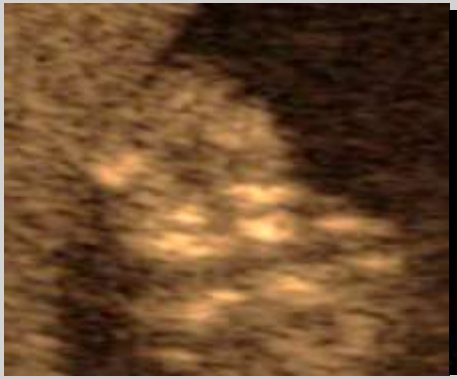
1 trimestr 2018

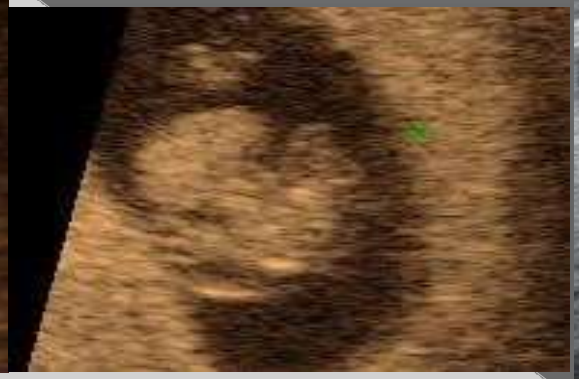
Morfologické anomalie		38
Srdeční vady		27
Rozštěpy obličeje		9
Rozštěpy jiné		15
M. Down		33
Jiné chrom. aberace		21

Přehledně uvedený záchyt vrozených vad při screenngu v 1. trimestru v CPD v roce 2018.

Missed ab.

Patol: nalezeny choriové klky

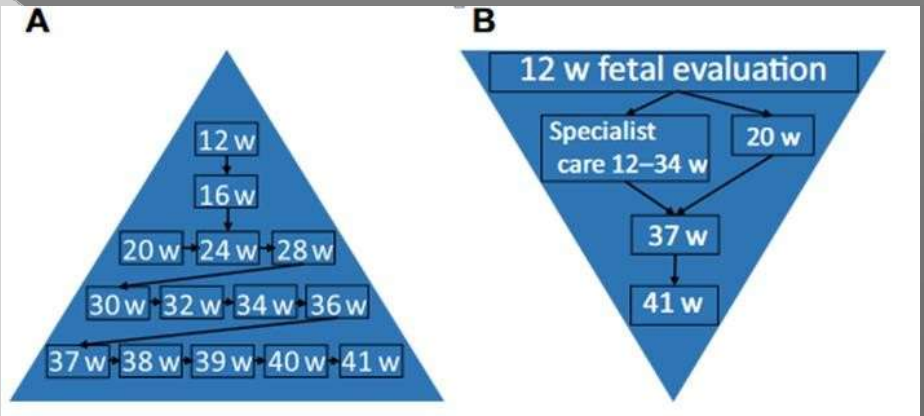




I při diagnose tzv. zmlklého těhotenstvé lze někdy pomocí uz odhalit některé morfologické anomalie (rozštěp obličeje, rozštěp stěny břišní, srostlice…….)

lab. ID	výsledek CYTO	výsledek MOLGEN	pac. Info:
Tkáň651/18	45,X		
Tkáň687/18	kontaminace	PCR Complete, Trizomie 21	
Tkáň695/18	matern. původu		
Tkáň696/18	92,XXXX		
Tkáň700/18	47,XX,+15		
Tkáň705/18	69,XXY		
Tkáň719/18	47,XY,+16		
Tkáň729/18	45,X		
Tkáň777/18	47,XX,+16		
Tkáň788/18	matern. původu	PCR Extend, Trizomie 22	
Tkáň789/18	46,XX		
Tkáň790/18	46,XX		
Tkáň801/18	69,XXY		
Tkáň811/18	nenarostla	PCR Extend norma	
Tkáň814/18	nenarostla	PCR Complete, Triploidie XXX	
Tkáň816/18	matern. původu	PCR Extend, Trizomie 22	
Tkáň829/18	matern. původu	PCR Extend, Trizomie 18	
Tkáň834/18	45,X		
Tkáň844/18	46,XY		
Tkáň852/18	69,XXY		
Tkáň864/18	46,XX		
Tkáň886/18	46,XX		
Tkáň894/18	45,X		
Tkáň895/18	47,XX,+9		
Tkáň896/18	46,XY		
Tkáň907/18	46,XY		
Tkáň922/18	47,XY,+7		
tkáň736/18	matern. původu	13,15,16,18,21,22 v normě, X?	ano
tkáň801/18	69, XXY		ano
tkáň812/18	matern. původu		ano
tkáň864/18	46, XX		ano
tkáň1/19	69,XXY		
tkáň15/19	bez mitóz	13,15,16,18,21,22 v normě, XY	
tkáň16/19	47,XX,+21		ano
tkáň28/19	47,XX,+15		ano
tkáň29/19	47,,XX,+18		
tkáň38/19	47,,XX,+18		
tkáň52/19	46, XY		ano

Při vyšetření placentární tkáňe při abortech ve více jak 60% nacházíme nejrůznější typy chromozomálních aberací.



Definice Preeklampsie

Závažné hypertenzní onemocnění v těhotenství

- Preeklampsie (PE) je definována[1] jako **nový výskyt**
  - → **Hypertenze** (> 140 / 90 mmHg)
  - → **Proteinurie** (≥ 0,3 g / 24 h)

  … **po 20.týdnu těhotenství**
- Preeklampsie je klasifikována podle doby výskytu a závažnosti symptomů na:
  - **Časná preeklampsie**: před 35. týdnem **„Early-onset"**
  - **Pozdní preeklampsie**: po 35. týdnu těhotenství **„Late-onset"**
- **Dysbalance placentárních angiogenních a antiangiogenních faktorů** hrají **důležitou roli** v patogenezi PE[2,3]

Velmi důležitým poznatkem se v poslední době ukazuje možnost stanovení rizika vzniku preeclampsie již při screeningu v 1. trimestru.

Diagnostický "zlatý standard"

Nízká senzitivita a specifičnost pro predikci a zhodnocení závažnosti onemocnění

Současný 'zlatý standard'
pro diagnostické hodnocení zahrnuje
měření krevního tlaku a **proteinurie**[1-3]

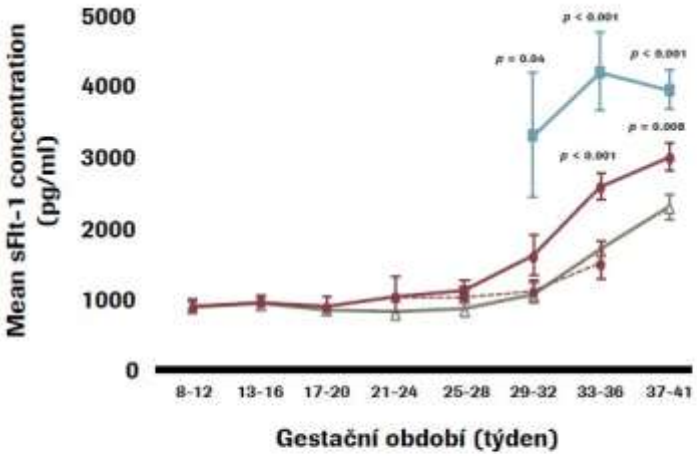
- Ale diagnóza PE není tak přímočará:
  - Klinická prezentace a průběh onemocnění může být vysoce variabilní[4]
  - Krevní tlak a stanovení proteinurie **vykazují nízkou senzitivitu a specifičnost** pro zhodnocení závažnosti a predikci průběhu nemoci – PPV do 20%[4]

[1] NICE guidelines. Hypertension in pregnancy. January (2011);
[2] Wagner, L. (2004). *Am Fam Physician* 70, 2317-2324 AAFP guidelines;
[3] Pre-eclampsia Day Assessment Unit Guideline for midwives and PRECOG: The Preeclampsia Community Guideline (2009);
[4] Verlohren, S., et al. (2012). *Clin Sci* 122(2), 43-52

Dysbalance angiogenních faktorů sFlt-1 a PlGF

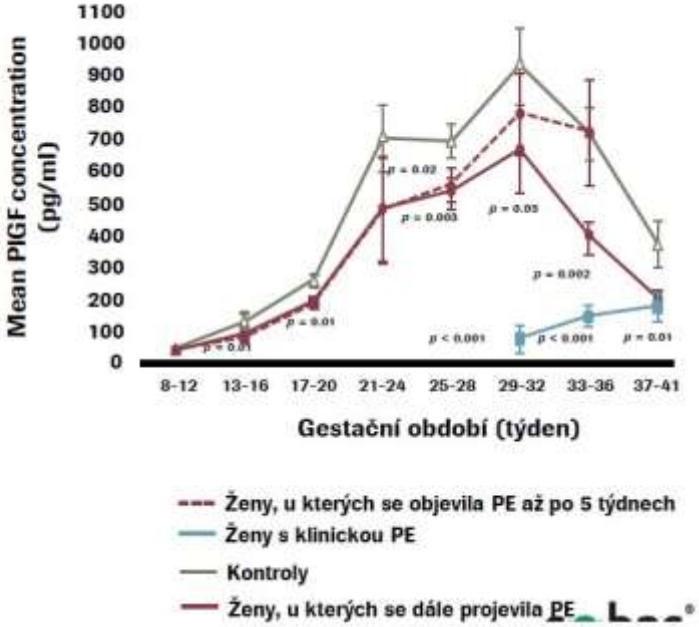
Detekovatelné ještě PŘED výskytem PE

sFlt-1 koncentrace se zvyšují cca **5 týdnů PŘED nástupem** PE.



Levine, RJ., et al. (2004). *N Engl J Med* 350, 672-83

PlGF koncentrace se snižují 11-9 týdnů PŘED výskytem PE, s **významným poklesem 5 týdnů PŘED nástupem PE**.



Screening v 1. trimestru – stanovení PlGF, validace FMF

- Asymptomatické těhotné se zvýšeným rizikem preeklampsie:
  - preeklampsie v osobní nebo rodinné anamnéze
  - první těhotenství
  - věk pod 18 let nebo nad 30 let
  - obezita
  - oplodnění pomocí technik asistované reprodukce
  - vícečetné těhotenství
  - těhotenský diabetes
  - avitaminóza
  - některá onemocnění před těhotenstvím - hypertenze, diabetes, migrény, revmatoidní artritida, onemocnění ledvin

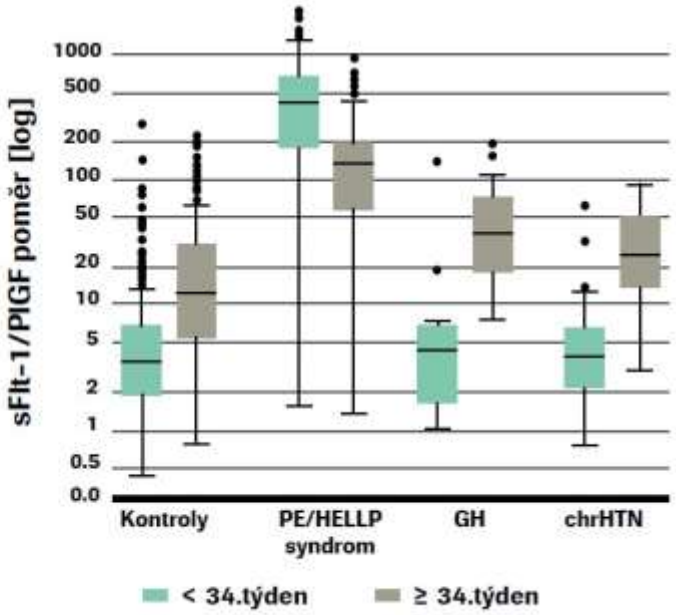
Pomůcka pro diferenciální diagnostiku PE/HELLP

Poměr Elecsys® sFlt-1/PlGF je možné využít k odlišení PE/HELLP od jiných hypertenzních a non-hypertenzních poruch

Ženy s PE nebo HELLP syndromem mají signifikantně vyšší poměry sFlt-1/PlGF ($p < 0.001$) než ženy s:

- Gestační hypertenzí (GH),
- Chronickou hypertenzí (chrHTN) nebo
- Non-hypertenzní poruchy (kontroly)

Poměr Elecsys® sFlt-1/PlGF u PE/HELLP syndromu, GH, chrHTN a zdravých kontrol



Verlohren, S., et al. (2012). *Am J Obstet Gynecol* 206, 58.e1-8

Tento screenng dokáže velmi dobře rozlišit vysoký krevní tlak při preeclampsii od jiných příčin hypertense.

Vypočítané riziko preeclampsie na základě anamnesy (FMF) :

Před 37. týdnem těhotenství : 1:45

Vypočítané riziko preeclampsie na základě anamnesy, MAP, PlGF (FMF):

Před 37. týdnem těhotenství : **1:1**

Poměr sFLT-1/ PlGF: 632

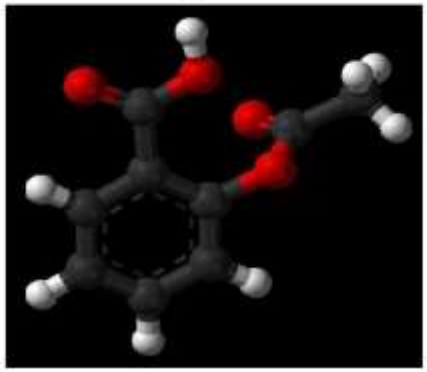
(sFLT-1/ PlGF < 84 = skupina pacientek **s nízkým** rizikem vzniku preeclampsie)

Doporučení:

Riziko preeclampsie bylo stanoveno na podkladě anamnesy laboratorních hodnot dle algoritmu FMF (Fetal MedicineFoundantion – London GB). Na podkladě těchto údajů bylo riziko vzniku preeclampsie před 37. týdnem těhotenství stanoveno jako :

Vysoké riziko preeclampsie

Role aspirinu v prevenci preeklampsie



- ASPIRINE 60 mg je pro většinu žen nedostačující
- ASPIRINE 75-80 mg - dostatečné pro 2/3 žen
- ASPIRINE 100 mg dostatečné pro 90 % žen
- ASPIRINE 150-160 mg je asi lepší…

Včasná aplikace Aspirinu před 16. týdnem těhotenství dokáže dle studie ASPRE zabránit až u 90% těhotných vzniku preeclampsie .

© Ilia Shalamaev