Laboratorní vyšetření v těhotenství- screening vrozených vývojových vad

RNDr. I. Klabenešová
OKB FN BRNO

FAKULTNÍ NEMOCNICE 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= %)

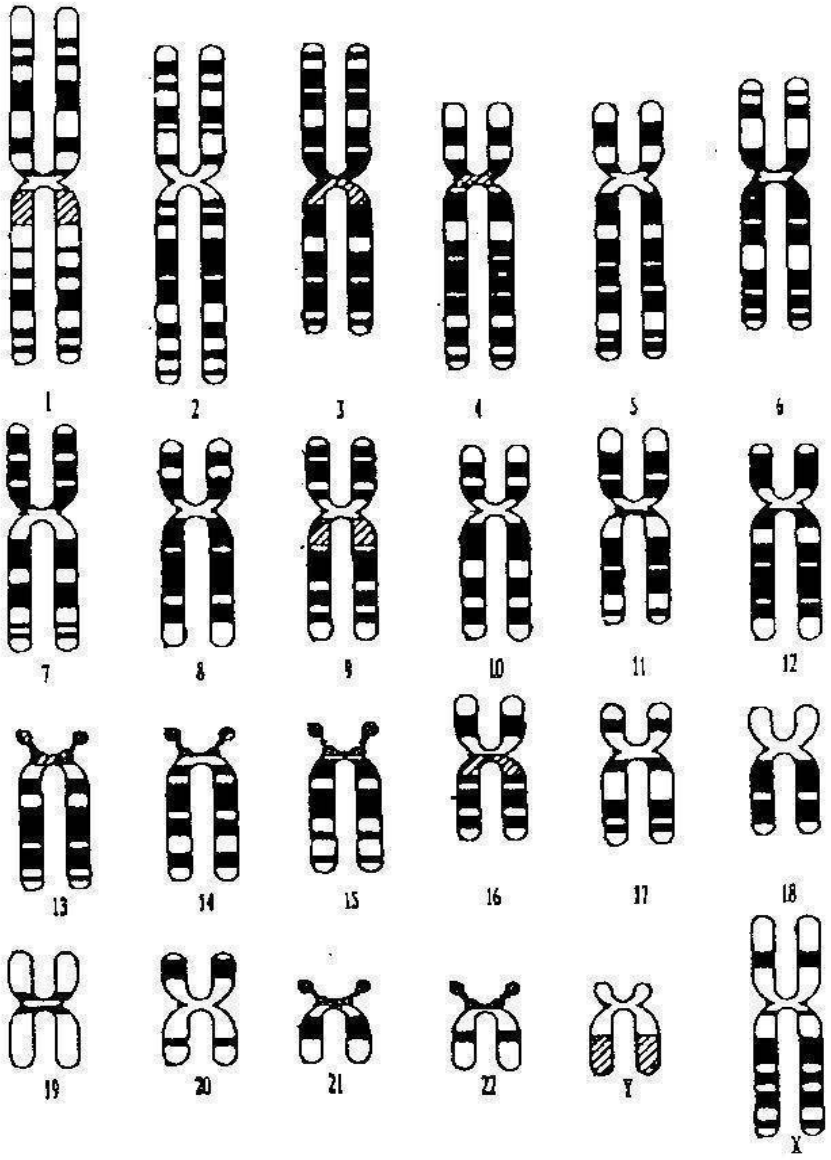
Screening VVV je zaměřen na zjištění rizika

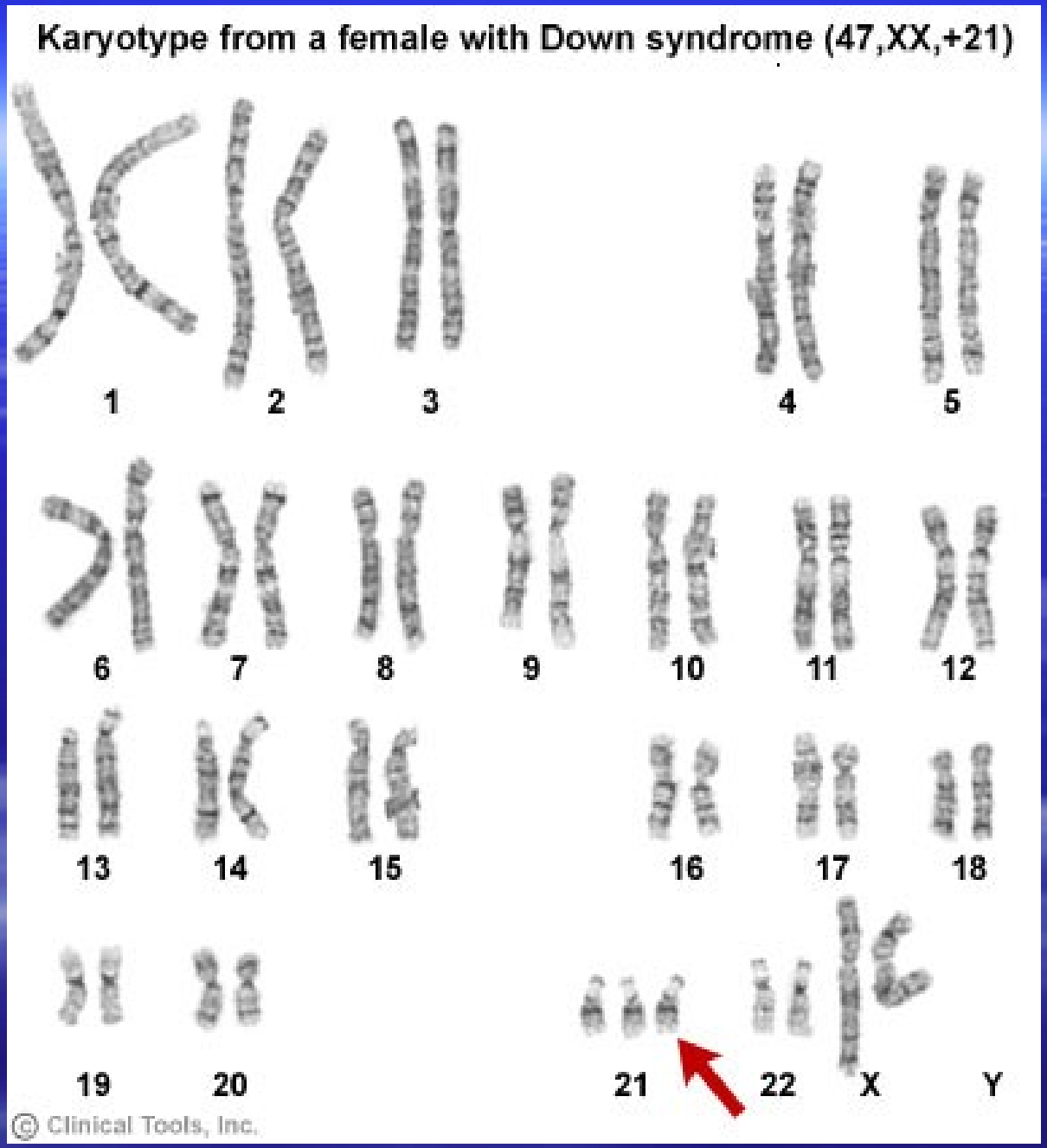
- **Chromozomálních aberací plodu** (trisomie chromozomu č.21-Downův syndrom a trisomie 18- Edwardsův syndrom)
- **Defektů kožního krytí plodu**(defekty neurální trubice,rozštěpy břišní stěny)
- **Porodnických komplikací ve III.trimestru**

Chromozomální aberace

- Trisomie chromozomu 21-Downův syndrom
- Trisomie chromozomu 18 -Edwardsův syndrom,13-Patauův syndrom
- Aberace pohlavních chromozomů,XXY u mužského pohlaví,nadpočetný chromozom X (Klinefelterův syndrom) nebo u ženského fenotypu,XO-chybění X chromozomu (Turnerův syndrom)

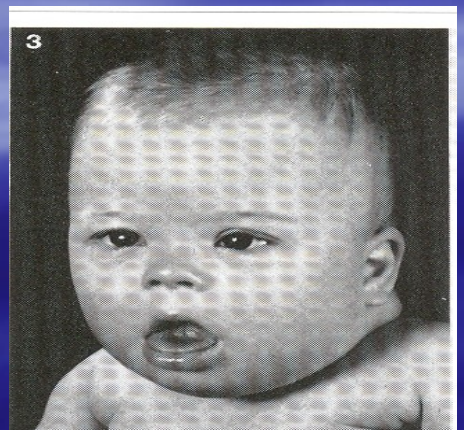
Soubor chromozomů v jádře buňky

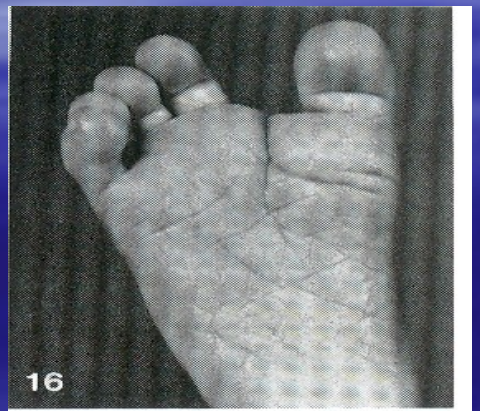



Karyotype from a female with Down syndrome (47,XX,+21)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
© Clinical Tools, Inc.

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

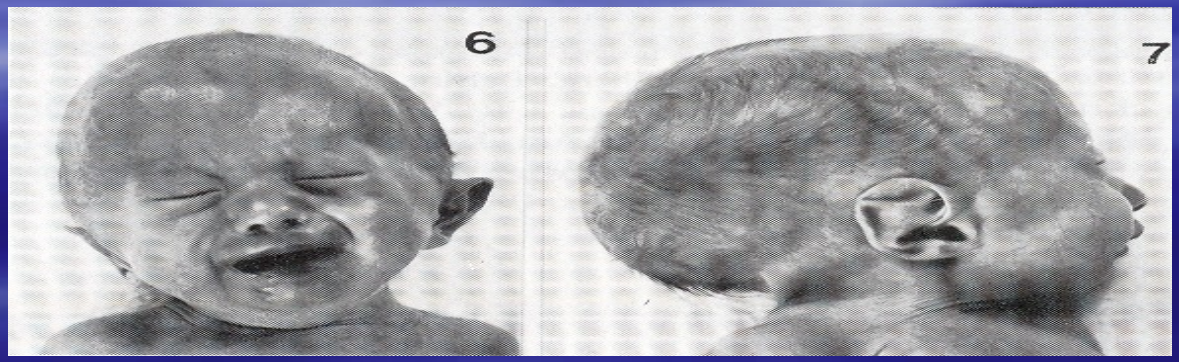




Edwardsův syndrom

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



Trisomie13-Patauův syndrom

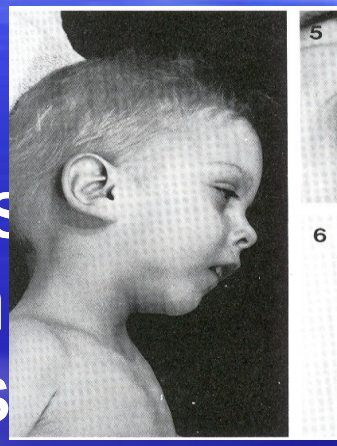
- charakteristický obličej, mongoloidní postavení očí
- mikrocefalie
- malý vzrůst
- rozštěp rtu, čelisti, patra
- těžké opoždění psychomotorického vývoje

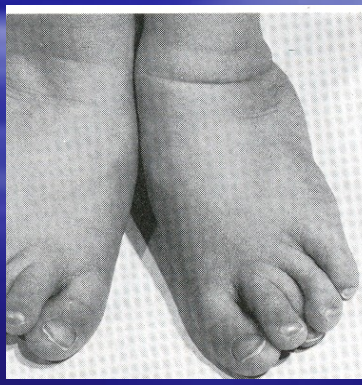
Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom

Porucha pohlavního vývoje bez chromozomálních aberací.

- Velmi variabilní dědičné onemocnění s malým vzrůstem,opožděním duševníh 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 VVV

- 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)

ARCHITECT i 2000 firmy Abbott

- **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.(LEIA Access -Beckman)

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.crow-rump lenth).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 fβhCG 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

Mateřské sérum 17 III 09

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 12 týden 4 den ze dne 20.02.09		
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	:	Skríning 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)

Mateřské sérum 17 III 09

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	:	Skríning 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 %	≤ 3 %
hCG	6 %	10 %	≤ 3 %
AFP	6 %	10 %	≤ 3 %
Volný estriol	6 %	10 %	≤ 5 %
PAPP-A	8 %	12 %	≤ 5 %

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

Maternal serum report summary (all tests)

31.3.2009 13:28

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					
	Previous maternal serum test				
Repeat maternal serum test	Raised MS-AFP	Increased risk of Down's	Both	Neither	**Total**
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