

# **UZ screening v 11.–13<sup>+6</sup>. gestačním týdnu**

**Kypros H. Nicolaides**

**Editor Ishraq A. Dhaifalah**

**UZ screening  
v 11.–13<sup>+6</sup>. gestačním týdnu**

© Fetal Medicine Foundation, 2004  
137 Harley Street, London W1G 6BG, U. K.  
[www. fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)

1. české vydání

ISBN 80-244-0885-6

*Věnováno*  
*Herodotovi a Despině*



# OBSAH

## Úvod

### 1. Prvotrimestrální diagnostika chromozomálních vad

Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides .....	11
Diagnostika chromozomálních aberací .....	12
Screening chromozomálních aberací .....	15
Individuální patientské riziko pro chromozomální aberace .....	18
Ztlustění prosáknutí záhlaví .....	26
Postoj žen k prvo- versus druhotrimestrálnímu screeningu .....	46

### 2. Ultrazvukové znaky chromozomálních vad

Victoria Heath, Kypros Nicolaides .....	51
Ultrazvuková vyšetření v prvním trimestru .....	51
Ultrazvuková vyšetření v druhém trimestru .....	63

### 3. Zvýšené prosáknutí záhlaví při normálním karyotypu

Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides .....	77
Nálezy u plodů se zvýšeným prosáknutím záhlaví .....	77
Typy abnormalit asociovaných se zvýšeným prosáknutím záhlaví .....	79
Patofyziologie zvýšeného prosáknutí záhlaví .....	90
Vedení těhotenství se zvýšeným prosáknutím záhlaví u plodu .....	93

### 4. Vícečetné těhotenství

Neil Sebire, Kypros Nicolaides .....	99
Prevalence a epidemiologie .....	100
Určení zygozity a chorionicity .....	101
Chorionicita a těhotenské komplikace .....	102
Chromozomální aberace u vícečetných těhotenství .....	109



## ÚVOD

*V roce 1866 Langdon Down rozpoznal, že charakteristickými rysy pro pacienty s trizomií 21 je plochý obličej s malým nosem a současně nedostatečná kožní elasticita, budící dojem, že je kůže pro tělo příliš velká. V devadesátých letech minulého století bylo zjištěno, že přebytek kůže u jedinců s Downovým syndromem může být zobrazen ultrasonograficky jako ztlustění prosáknutí záhlaví ve 3. měsíci intrauterinního života. Rozšíření prosáknutí záhlaví u plodu v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu může být v rámci vyšetřování zkombinováno s mateřským věkem k zefektivnění metody screeningu trizomie 21. chromozomu; při 5 % zastoupení invazivních testů může být diagnostikováno 75 % trizomických těhotenství. Jestliže vezmeme v úvahu také volnou  $\beta$ -podjednotku lidského choriového gonadotropinu a těhotenský placentární protein A v mateřském séru v období 11.–13<sup>+6</sup>. týdne těhotenství, záchyt chromozomálních aberací je kolem 85–90 %. V r. 2001 bylo objeveno, že u 60–70 % plodů s trizomií 21 není v období 11.–13<sup>+6</sup>. týdne na ultrazvuku viditelná nosní kůstka a její vyšetření může zvýšit záchyt při prvotrimestrální sonografii v kombinaci s biochemií mateřského séra na více než 95 %.*

*Současně při posuzování trizomie 21 může zvýšené prosáknutí záhlaví pomoci identifikovat velkou část dalších chromozomálních aberací a je asociováno s velkými defekty srdce a velkých arterií a širokým spektrem skeletálních dysplazií a genetických syndromů.*

*Další výhoda UZ vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu zahrnuje potvrzení životaschopnosti plodu, přesné datování výšky těhotenství, časnou diagnostiku velkých fetálních defektů a zjištění vícečetných těhotenství. Časné UZ vyšetření může též validně identifikovat choriionicitu, která je hlavní determinantou výsledku vícečetného těhotenství.*



*Jako při zavedení každé nové technologie do rutinní klinické praxe je zásadním požadavkem, aby ti, kteří provádějí ultrazvuková vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství byli přiměřeně proškoleni a jejich výsledky podléhaly přísnému auditu. The Fetal Medicine Foundation zavádí proces proškolení a certifikace s cílem pomoci zajistit vysoký standard ultrazvukových vyšetření na mezinárodní úrovni. Tzv. „Certificate of Competence in the 11.–13<sup>+6</sup>. weeks scan“ je udělován těm sonografistům, kteří jsou schopni provádět tato vyšetření s odpovídající kvalitou a prokáží dobré znalosti diagnostických znaků a řešení patologických stavů zjištěných touto metodou.*

# 1

## PRVOTRIMESTRÁLNÍ DIAGNOSTIKA CHROMOZOMÁLNÍCH VAD

Langdon Down v roce 1866 uvádí, že u jedinců s trizomií 21. chromozomu se může zdát pro tělo příliš velká, nos malý a obličej plochý. V posledních deseti letech je možné tyto typické rysy pozorovat i při ultrazvukovém vyšetření ve třetím měsíci nitroděložního života.

Zhruba 75 % plodů s trizomií 21 vykazuje zvýšenou tloušťku prosáknutí záhlaví (NT – nuchal translucence) a 60–70 % případů absenci nosní kosti (obr. 1 a 2).



**Obr. 1.** Plod s nahromaděním tekutiny v podkoží šíje. Snímek laskavě poskytla Dr. Eva Pajkrťová, Univerzita v Amsterdamu



**Obr. 2.** Ultrazvukový snímek 12týdenního plodu s trizomií 21 vykazující zvýšenou tloušťku prosáknutí záhlaví a absenci nosní kosti.

## DIAGNOSTIKA CHROMOZOMÁLNÍCH ABERACÍ

### NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA

V posledních 30 letech byl cílem rozsáhlého výzkumu vývoj neinvazivní metody prenatalní diagnostiky založené na izolaci a vyšetření fetálních buněk, které se nalézají v krevním oběhu matky. Přibližně  $1 \text{ z } 10^3\text{--}10^7$  jaderných buněk v mateřské krvi je fetálního původu. Poměr fetálních buněk lze zvýšit až na cca 1 ku 10–100 např. technikami magnetického třídění buněk (MACS) nebo třídění fluorescenčně aktivovaných buněk (FACS) po přiblížení magneticky označených nebo fluoreskujících protilátek ke specifickým povrchovým markerům fetálních buněk. Výsledný vzorek se nehodí pro tradiční cytogenetickou analýzu, protože je ještě vysoce kontaminován mateřskými buňkami. Avšak pomocí chromozomálně specifických sond DNA a fluorescenční in situ hybridizace (FISH) lze trizomii plodu zjistit podle přítomnosti jader se třemi signály v některých buňkách fetálního původu, které jsou v mateřské krvi.

Vzhledem k úrovni technologie, kterou nyní máme k dispozici, je pravděpodobnější, že jako metoda stanovení rizika se bude používat spíše vyšetření fetálních buněk z mateřské periferní krve než neinvazivní prenatalní diagnostika chromozomálních aberací. Citlivost této metody je srovnatelná se screeningem séra. Avšak na rozdíl od vyšetření biochemie séra, které je relativně snadno aplikovatelné pro masový screening těhotenské populace, je analýza fetálních buněk z mateřské krve jednak pracná a jednak ji musí provádět vysoce kvalifikovaný personál. Ještě nám zbývá prozkoumat možnosti zlepšování technik obohacování fetálními buňkami k získání vyššího výtěžku potřebných elementů a tyto techniky také automatizovat, aby byla možná simultánní analýza velkého počtu vzorků.

Zájem vědců se v nedávné době zaměřil na přítomnost nebuněčné fetální DNA v mateřské plazmě a na možnost kvantifikovat koncentraci mužské fetální DNA u těhotenství s mužským plodem pomocí kvantitativní PCR v reálném čase. O koncentraci nebuněčné DNA u těhotenství s trizomií 21 existují protichůdné důkazy, neboť některé studie uvádějí, že se hladiny zvýšily a jiné naproti tomu nezjistily významné odlišnosti od chromozomálně normálních těhotenství. Zbývá nám stanovit, do jaké míry se nebuněčná fetální DNA může při vyšetřeních na trizomii 21 stát dalším markerem mateřského séra.

### Neinvazivní diagnostika

- Je pravděpodobnější, že jako metoda stanovení rizika se bude používat spíše vyšetření fetálních buněk z mateřské periferní krve než neinvazivní prenatalní diagnostika chromozomálních aberací.
- O koncentraci nebuněčné DNA u těhotenství s trizomií 21 existují protichůdné důkazy.

## INVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA

### *Amniocentéza*

Existuje pouze jediná randomizovaná studie, která porovnává rizika amniocentézy s kontrolní skupinou. V této studii bylo u 4606 zdravých žen ve věku 25–34 let ve 14. až 20. týdnu těhotenství s nízkým rizikem výskytu trizomie plodu náhodně prováděno vyšetření plodové vody nebo vyšetření ultrazvukem (Tabor a kol. 1986). Celková potratovost u pacientek s amniocentézou byla o 1 % vyšší oproti kontrolní skupině. Studie prokázala, že AMC je asociována se zvýšeným výskytem RDS a pneumonie.

Amniocentézu lze též provádět v době 10.–14. týdne gestace. Studie náhodně vybíraných pacientek však prokázaly, že po této tzv. časně amniocentéze je potratovost cca o 2 % vyšší a výskyt talipes equinovarus je o 1,6 % vyšší než po odběru choriových klků v prvním trimestru nebo vyšetření plodové vody ve druhém trimestru.

### *Vyšetření choriových klků*

Studie náhodně vybíraných případů prokázaly, že potratovost po transabdominálním odběru vzorků choriových klků v prvním trimestru je stejná jako u amniocentéz prováděných ve druhém trimestru. Názory na to, zda je potratovost po transcervikálním odběru choriových klků vyšší nebo ne, se různí.

Je pravděpodobné, že v centrech, která mají s invazivními postupy prováděnými pod kontrolou ultrazvuku zkušenosti, jsou rizika amniocentézy a odběru choriových klků stejná, bez ohledu na použitou metodu.

Mezi odběrem vzorků choriových klků před 10. týdnem a výskytem abnormalit končetin plodu, mikrognacie a mikroglosie, existuje

souvislost. Je tedy naprosto nezbytné, aby odběr vzorků choriových klků byl prováděn až po 11. týdnu gestace a dostatečně vyškoleným personálem.

### Invazivní testy

- Ke zjištění chromozomálních abnormalit plodu je nezbytné invazivní vyšetření.
- Riziko potratu po odběru choriových klků v prvním trimestru je stejné jako u amniocentézy provedené v druhém trimestru.
- Amniocentéza by se neměla provádět před 15. týdnem gestace.
- Odběr vzorků choriových klků by se neměl provádět před 11. týdnem.
- Invazivní vyšetření musí provádět dostatečně vyškolený a zkušený personál.

## SCREENING CHROMOZOMÁLNÍCH ABERACÍ

U prenatalního screeningu trizomie 21 lze termín *procento pozitivních vyšetření* zaměnit za *procento invazivních vyšetření*, protože většina žen s pozitivním nálezem při screeningu podstupuje následné invazivní vyšetření, a též za *falešně pozitivní procento (FPR)*, protože převážná většina plodů v této skupině je normálních.

První metoda screeningu trizomie 21 zavedená počátkem 70. let vycházela ze spojitosti výskytu tohoto defektu s vyšším věkem matky. Bylo zřejmé, že amniocentéza představuje nebezpečí potratu a tato skutečnost ve spojení s finančními dopady měla

za následek, že prenatalní diagnostika nemohla být prováděna u celé populace těhotných žen. V důsledku toho byla tato metoda zpočátku nabízena jen ženám starším 40 let. Když se používání amniocentézy postupně více rozšířilo a jevílo se jako „bezpečné“, byly do „vysoce rizikové“ skupiny zařazeny i ženy nad 35 let; tato „vysoce riziková“ skupina představovala 5 % populace těhotných žen.

Při screeningu se v posledních 30 letech objevily dva dogmatické přístupy. První přístup, používaný převážně v zemích se systémem soukromé zdravotní péče, se řídí dogmatem plošného screeningu těhotných od 35 let věku nebo žen s ekvivalentním rizikem. Vzhledem k tomu, že v rozvinutých zemích se věk těhotných žen zvyšuje, skupina žen s pozitivním screeningem nyní představuje cca 15 % těhotných. Druhý přístup, používaný v zemích se státní zdravotní péčí, se řídí dogmatem poskytování invazivního vyšetření 5 % žen s nejvyšším rizikem; mezní věk pro invazivní vyšetření se tedy za posledních 20 let zvýšil z 35 na 38 let. Při screeningu matek s mezním věkem 38 let se 5 % populace řadí do „vysoce rizikové“ skupiny a v této skupině se vyskytuje cca 30 % dětí s trizomií 21.

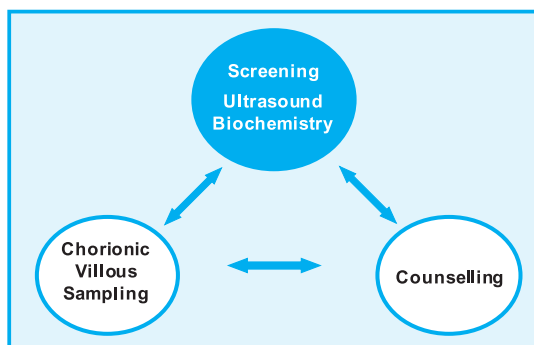
Koncem 80. let byla zavedena nová metoda screeningu, která bere v úvahu nejen věk matky, ale i koncentraci různých látek fetoplacentárního původu v krevním oběhu matky. V 16. týdnu gestace se mediány hodnot koncentrací  $\alpha$ -fetoproteinu (AFP), nekonjugovaného estriolu ( $uE_3$ ), lidského choriogonadotropinu (hCG) (celkového a volné  $\beta$ -podjednotky) a inhibinu A v mateřském séru u těhotenství s trizomií 21 liší od normálních hodnot dostatečně na to, aby bylo možné použít kombinace některých nebo všech těchto stanovení ke zjištění „vysoce rizikové“ skupiny. Tato metoda screeningu je účinnější než samotné posouzení věku matky a při stejném procentu invazivních vyšetření (cca 5 %) dokáže identifikovat cca 50–70 % plodů s trizomií 21.

V 90. letech byl zaveden screening kombinující hledisko věku matky a tloušťky NT plodu v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství.

Zjistilo se, že touto metodou lze identifikovat cca 75 % postižených plodů při podílu sonograficky pozitivních nálezů kolem cca 5 %.

Následně se kombinací věku matky, vyšetření NT plodu a biochemických hodnot séra matky (volná  $\beta$ -podjednotka hCG a těhotenský plazmatický protein PAPP-A) v prvním trimestru podařilo diagnostikovat 85–90 % postižených plodů. Vývoj nových metod biochemického vyšetření s výsledky známými do 30 min. od odebrání vzorku krve umožnil vznik pracovišť poskytujících komplexní vyšetření ke stanovení rizika formou One-Stop Clinic for Assessment of Risk – OSCAR (obr. 3).

V roce 2001 bylo zjištěno, že u 60–70 % plodů s trizomií 21 není při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu viditelná nosní kost a předběžné výsledky naznačují, že toto zjištění může zvýšit záchyt při UZ vyšetření a sérových testech v prvním trimestru na více než 95 % (tab. 1).



**Obr. 3.** Stanovení rizika chromozomálních aberací lze dosáhnout kombinací posouzení věku matky, ultrazvukového vyšetření tloušťky nuchální translucence plodu, zjištění přítomnosti/absence nosní kosti a dále biochemického měření volné  $\beta$ -podjednotky hCG a PAPP-A v mateřském séru v ambulanci metodou OSCAR v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace. Po konzultaci s uvedením rizika se pacientka může rozhodnout, zda si přeje stanovení karyotypu plodu, což lze provést odebráním vzorku choriových klků v rámci téže návštěvy.



**Tabulka 1.** Porovnání procenta záchytu (Detection Rate – DR) u různých metod screeningu trizomie 21 při hodnotě falešně pozitivních záchytů 5 %.

Screeningová metoda	DR (%)
Věk matky (MA)	30
MA a vyšetření biochemie mateřského séra v 15.–18. týdnu	50–70
MA a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11.–13 <sup>+6</sup> . týdnu	70–80
MA a vyšetření NT plodu a volné $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11.–13 <sup>+6</sup> .týdnu	85–90
MA a vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11.–13 <sup>+6</sup> . týdnu	90
MA a vyšetření NT plodu a NB a volné $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11.–13 <sup>+6</sup> . týdnu	95

HCG: lidský chorionový gonadotropin;  
PAPP-A: těhotenský plazmatický protein A

## INDIVIDUÁLNÍ PACIENTSKÉ RIZIKO PRO CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE

U každé ženy existuje riziko, že její plod/dítě bude mít chromozomální aberaci. K výpočtu individuálního rizika je nutné zohlednit výchozí faktory, neboli *apriorní riziko*, které závisí na věku matky a délce gestace, a toto pak vynásobit řadou faktorů, neboli *koeficientů pravděpodobnosti*, jež závisí na výsledcích řady vyšetření prováděných v průběhu těhotenství ke stanovení individuálního rizika.

Koeficient pravděpodobnosti pro dané ultrazvukové nebo

biochemické vyšetření se vypočítá vydělením procenta chromozomálně abnormálních plodů procentem normálních plodů zjišťovaných při tomto vyšetření.

Při každém takovém vyšetření se *apriorní riziko* vynásobí *koeficientem pravděpodobnosti* daného testu k výpočtu nového rizika, které se pak stává *apriorním rizikem* pro další test (Snijders a Nicolaides 1996).

Tento postup sekvenčního screeningu vyžaduje, aby jednotlivé testy byly na sobě nezávislé. Pokud testy nejsou nezávislé, pak lze k výpočtu kombinovaného koeficientu pravděpodobnosti použít propracovanější metody, včetně vícerozměrové statistiky.

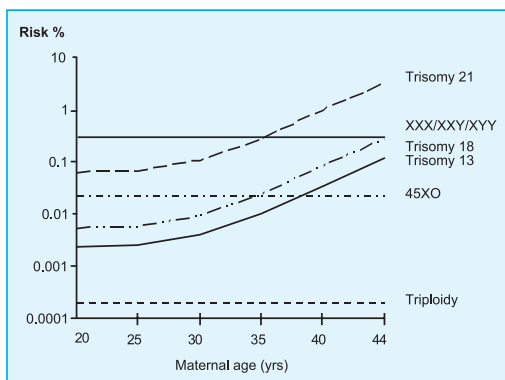
Po vzniku pracovišť používajících metodu OSCAR je nyní možné celý proces sekvenčního screeningu zvládnout během jediné návštěvy v cca 12. týdnu těhotenství (obr. 3).

### Sekvenční screening

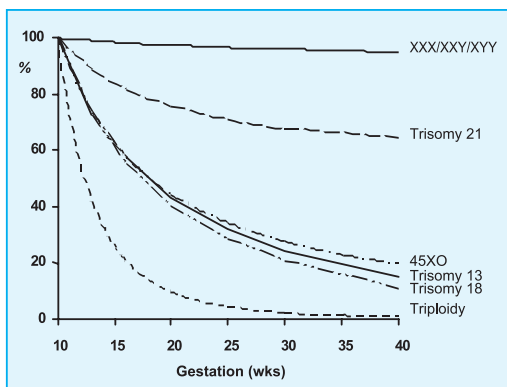
- U každé ženy existuje riziko, že její plod/dítě bude mít chromozomální vadu.
- Výchozí faktory neboli apriorní riziko závisí na věku matky a délce gestace.
- Individuální riziko se vypočítá vynásobením apriorního rizika řadou koeficientů pravděpodobnosti, které závisí na výsledcích řady screeningových vyšetření.
- Při každém vyšetření se apriorní riziko vynásobí koeficientem pravděpodobnosti daného testu k výpočtu nového rizika, které se pak stává apriorním rizikem pro další testy.

## VĚK MATKY A DÉLKA GESTACE

Riziko mnoha chromozomálních aberací se zvyšuje s věkem rodičky (obr. 4). Dále vzhledem k tomu, že u plodů s chromozomálními aberacemi je pravděpodobnost odumření *in utero* vyšší než u normálních plodů, riziko se snižuje s délkou gestace (obr. 5).



Obr. 4. Vliv věku matky na riziko chromozomálních abnormalit



Obr. 5. Vliv délky gestace na riziko chromozomálních abnormalit. Čáry představují relativní riziko vzhledem k riziku v 10. týdnu gestace.

Odhady rizika výskytu trizomie 21 související s věkem matky při porodu vycházejí ze studií prováděných před zavedením prenatalní diagnostiky (Hecht a Hook 1994). V posledních patnácti letech se zavedením biochemického vyšetření mateřského séra a ultrazvukového vyšetření chromozomálních aberací v různých stádiích těhotenství, bylo nutné stanovit specifická rizika věku matky a délky těhotenství pro výskyt chromozomálních aberací (Snijders a kolektiv 1995, 1999). Tyto odhady byly odvozeny ze srovnání prevalence trizomií 21 při narození se zjištěnou prevalencí trizomií 21 po amniocentéze ve druhém trimestru nebo odběru choriových klků v prvním trimestru u žen stejného věku.

Ke spontánnímu odumření plodu u trizomie 21 dochází mezi 12. (kdy se provádí NT screening) a 40. týdnem asi ve 30 % a mezi 16. (kdy se provádí biochemické vyšetření mateřského séra ve druhém trimestru) a 40. týdnem asi ve 20 %.

Ke stanovení odhadů rizik výskytu ostatních chromozomálních abnormalit se používaly podobné metody. Riziko výskytu trizomií 18 a 13 se zvyšuje s věkem matky a snižuje se s délkou gestace; procento nitroděložní úmrtnosti mezi 12. a 40. týdnem je cca 80 % (tabulka 2). Turnerův syndrom obvykle vzniká v důsledku chybějícího otcovského X chromozomu. Následkem toho je četnost početí 45,X0 embryí, na rozdíl od trizomií, nezávislá na věku matky. Prevalence je cca 1 : 1500 ve 12. týdnu, 1 : 3000 ve 20. týdnu a 1 : 4000 ve 40. týdnu. U ostatních abnormalit sexchromozomu (47,XXX, 47,XXY a 47,XYY) se výskyt s věkem matky významně nemění, a protože nitroděložní úmrtnost není vyšší než u chromozomálně normálních plodů, celková prevalence (cca 1 : 500) se s délkou gestace nesnižuje. Polyploidie se vyskytuje u cca 2 % rozpoznaných početí, ale ve většině případů dochází k odumření plodu. U živě narozených dětí ji tedy pozorujeme jen zřídka; prevalence ve 12. a 20. týdnu jsou cca 1 : 2000 a 1 : 250 000.

**Tabulka 2.** Odhad rizika výskytu trizomií 21, 18 a 13 (1/číslo uvedené v tabulce) v závislosti na věku matky a délce gestace.

Věk matky (roky)	Trizomie 21				Trizomie 18				Trizomie 13			
	Délka gestace (týdny)				Délka gestace (týdny)				Délka gestace (týdny)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1425	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

### Vliv věku matky a délky gestace na riziko

- Riziko výskytu trizomií se zvyšuje s věkem matky.
- Riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění.
- Riziko výskytu chromozomálních aberací je nejvyšší v raných stádiích gestace.
- Úmrtnost plodů s trizomií 21 mezi 12. (kdy se provádí NT) a 40. týdnem je cca 30 % a mezi 16. týdnem (kdy se provádí biochemické vyšetření mateřského séra ve druhém trimestru) a 40. týdnem je cca 20 %.
- U trizomií 18 a 13 a u Turnerova syndromu je úmrtnost plodu mezi 12. a 40. týdnem cca 80 %.

## TĚHOTENSTVÍ S PŘEDCHOZÍM VÝSKYTEM ABERACÍ

Riziko výskytu trizomií u žen, které měly již dříve plod nebo dítě postižené trizomií, je vyšší u těhotných, u nichž se bere v úvahu jen jejich věk. U žen, u kterých se vyskytlo předchozí těhotenství s trizomií 21, je riziko opětovného výskytu v dalším těhotenství o 0,75 % vyšší, než riziko trizomie 21 vztažené k věku matky a délce gestace v době vyšetření. Riziko u ženy ve věku 35 let, která již měla dítě s trizomií 21 se tedy ve 12. týdnu gestace zvyšuje z 1 : 249 (0,40 %) na 1 : 87 (1,15 %), a u ženy ve věku 25 let se zvyšuje z 1 : 946 (0,106 %) na 1 : 117 (0,856 %).

Možným mechanismem tohoto zvýšeného rizika může být to, že malá část (méně než 5 %) párů s předchozím těhotenstvím s touto vadou měla parentální mosaicismus nebo genetickou vadu, která brání normálnímu průběhu disjunkce, takže riziko opětovného výskytu v této skupině je významně vyšší. U většiny párů (více než 95 %) riziko opětovného výskytu vyšší není. Výsledky průzkumů, které máme nyní k dispozici naznačují, že opětovný výskyt je chromozomálně specifický a u většiny případů je tedy pravděpodobným mechanismem vzniku parentální mosaicismus.

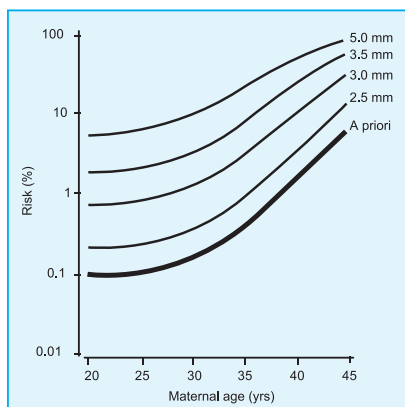
### Opětovný výskyt chromozomálních aberací

- Pokud již měla žena plod nebo dítě s trizomií, riziko u dalšího těhotenství je o 0,75 % vyšší než apriorní riziko.
- Opětovný výskyt je chromozomálně specifický.

## NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE PLODU

NT plodu se normálně s délkou těhotenství (délka od temene ke kostrči – CRL) zvyšuje. U každého plodu s danou délkou

CRL se měřením NT určí koeficient pravděpodobnosti, který se vynásobí *apriorním* rizikem závislým na věku matky a délky gestace a vypočítá se nové riziko. Čím větší je NT, tím vyšší je koeficient pravděpodobnosti a tedy i nové riziko. Naopak čím menší je naměřená hodnota NT, tím menší je koeficient pravděpodobnosti a tedy i nové riziko (obr. 6).



**Obr. 6.** Riziko trizomie 21 závislé na věku matky ve 12. týdnu gestace (a priori) a vliv tloušťky nuchální translucence plodu (NT).

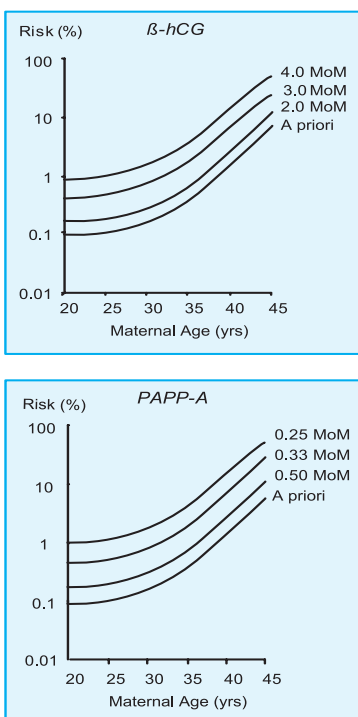
## NOSNÍ KOST A DALŠÍ SONOGRAFICKY ZJIŠŤOVANÉ MARKERY V PRVNÍM TRIMESTRU

Při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu nosní kost není viditelná u cca 60–70 % plodů s trizomií 21 a u cca 2 % chromozomálně normálních plodů. Abnormality dopplerometrické flowmetrie ductus venosus jsou pozorovány u cca 80 % plodů s trizomií 21 a u 5 % chromozomálně normálních plodů.

Podobně i prevalence ostatních sonografických markerů jako např. omphalocoele, megavesika a jedna umbilikální arterie je u některých chromozomálních aberací vyšší než u chromozomálně normálních plodů. Každý z těchto sonografických markerů je spojován s určitým koeficientem pravděpodobnosti, kterým se vynásobí *apriorní* riziko k získání nového rizika.

## BIOCHEMIE MATEŘSKÉHO SÉRA V PRVNÍM TRIMESTRU

Hladina volné  $\beta$ -podjednotky hCG v krvi matky se běžně s délkou gestace snižuje. U těhotenství s trizomií 21 jsou hladiny volné  $\beta$ -podjednotky hCG zvýšené. Hladina PAPP-A v krvi matky se běžně s délkou gestace zvyšuje a u těhotenství s trizomií 21 je tato hladina snižovaná. Pro dané těhotenství představují hladiny  $\beta$ -hCG a PAPP-A koeficienty pravděpodobnosti, kterými se vynásobí *apriorní* riziko a vypočítá se nové riziko. Čím je hladina  $\beta$ -hCG vyšší a čím je hladina PAPP-A nižší, tím vyšší je riziko výskytu trizomie 21 (obr. 7).



**Obr. 7.** Riziko výskytu trizomie 21 podle věku matky ve 12. týdnu těhotenství (a priori) a vliv volné  $\beta$ -hCG (nahore) a PAPP-A (dole) v mateřském séru.



# ZTLUŠTĚNÍ PROSÁKNUTÍ ZÁHLAVÍ

## CYSTICKÝ HYGROM, NUCHÁLNÍ EDÉM A NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE

Během druhého a třetího trimestru těhotenství se abnormální nahromadění tekutiny v zátylku plodu může klasifikovat buď jako nuchální cystický hygrom nebo nuchální edém. U cca 75 % plodů s cystickým hygromem se vyskytuje chromozomální abnormalita a v cca 95 % případů je touto abnormalitou Turnerův syndrom. Nuchální edém má různou etiologii; chromozomální abnormality jsou zjišťovány u cca jedné třetiny plodů a cca v 75 % případů je touto abnormalitou trizomie 21 nebo 18. Edém je též spojován s kardiovaskulárními a plicními abnormalitami plodu, dysplaziemi kostry, vrozenými infekcemi a metabolickými a hematologickými poruchami; v důsledku toho je pravděpodobnost narození chromozomálně normálního plodu s nuchálním edémem nízká.

V prvním trimestru se používá termín translucence bez ohledu na to, zda je přepažená, nebo ne a zda se omezuje jen na šíji, nebo obaluje celý plod. Ve druhém trimestru se translucence obvykle rozloží a v několika případech se z ní vyvine buď nuchální edém nebo cystický hygrom s celkovým hydropsem nebo bez něj. Podle vzhledu této léze na ultrasonografu nelze odhadnout výskyt chromozomálních aberací ani stanovit jejich prognózu.

Zvýšená hodnota NT je spojována s trizomií 21, Turnerovým syndromem a dalšími chromozomálními abnormalitami stejně jako s mnoha malformacemi a genetickými syndromy plodu.

Výskyt těchto abnormalit má spíše souvislost s tloušťkou než se vzhledem NT. Kromě toho lze standardizovat a monitorovat výsledky měření, ale ne subjektivní hodnocení vzhledu.

## Nuchální translucence – definice

- Nuchální translucence je subkutánní nahromadění tekutiny v zátylku plodu pozorované na sonografu v prvním trimestru těhotenství.
- Termín translucence se v I. trimestru používá bez ohledu na to, zda je přepažená nebo ne a zda se omezuje jen na šíji nebo obaluje celý plod.
- Výskyt chromozomálních a jiných abnormalit souvisí spíše s velikostí, než se vzhledem nuchální translucence.
- Ve druhém trimestru se translucence obvykle rozloží a v některých případech se z ní vyvine buď nuchální edém nebo cystický hygrom s celkovou vodnatelností nebo bez ní.

## MĚŘENÍ NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE

Schopnost docílit spolehlivého měření NT závisí na správném výškolení a dodržení standardního postupu v zájmu dosažení jednotnosti výsledků od různých pracovníků.

### *Doba gestace a temeno-kostrční délka*

Optimální dobou pro měření NT plodu je 11.–13<sup>+6</sup>. týden. Temeno-kostrční délka plodu by měla být nejméně 45 mm a nejvýše 84 mm.

Existují dva důvody pro výběr 11. týdne jako období nejčasnější gestace pro změření NT. Za prvé screening vyžaduje dostupnost diagnostického testu a CVS před tímto termínem gestace je spojen s transverzálními redukcemi končetin. Za druhé množství velkých fetálních abnormalit může být již v tomto období diagnostikováno při vyšetření NT. Např. vyloučení acrania a tím

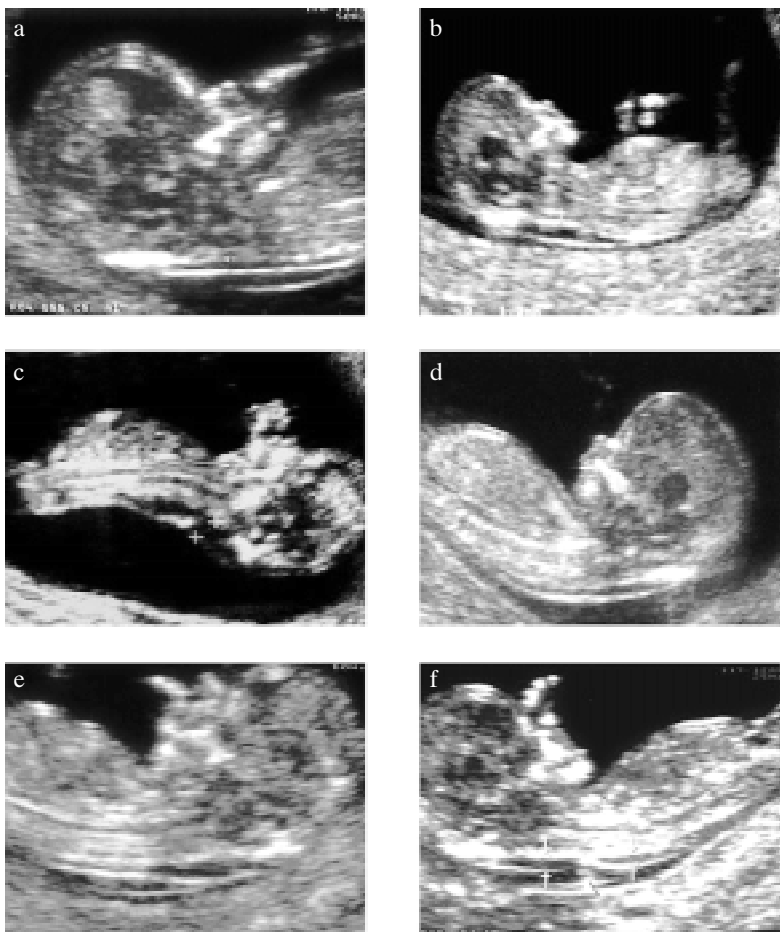
anencefalie nemůže být provedeno před 11. týdnem, protože sonografické posouzení osifikace fetální lebky není validní před tímto termínem. Čtyřdutinové zobrazení srdce a vyšetření velkých artérií je možné pouze až po 10. týdnu. V období 8. až 10. týdne všechny plody mají herniaci střeva, která je viditelná jako hyperechogenní masa při bazi pupečníku a není proto bezpečné diagnostikovat nebo vyloučit omfalokélu v této výšce gestace. Močový měchýř může být zobrazen pouze u 50 % plodů v 10. týdnu, v 80 % v 11. týdnu a u všech plodů ve 12. týdnu.

Důvodem volby nejzazšího termínu vyšetření ve 13<sup>+6</sup>. týdnu je především poskytnout ženám s postiženými plody možnost ukončit těhotenství spíše v prvním než ve druhém trimestru. Za druhé výskyt abnormální akumulace nuchální tekutiny u chromozomálně postižených plodů je ve 14. až 18. týdnu nižší než před 14. týdnem, a za třetí úspěšnost správného změření v 10.–13. týdnu je 98–100 % na rozdíl od 90 % ve 14. týdnu, kdy plod zaujímá vertikální polohu, což znesnadňuje získání vhodného snímku.

### *Zobrazení a měření*

Pro posouzení NT plodu by ultrazvukový přístroj měl mít vysoké rozlišení s funkcí videosmyčky a posuvné měřítko, umožňující měření na jedno desetinné místo. V cca 95 % případů lze NT plodu úspěšně změřit ultrazvukovým vyšetřením přes břišní stěnu matky; v ostatních případech je nutné provést transvaginální sonografii. Výsledky transabdominálního i transvaginálního vyšetření jsou podobné.

Při měření NT by snímek měl obsahovat jen hlavu a horní část hrudníku plodu (obr. 8a). Zvětšení by mělo být co největší a vždy takové, aby každý jemný pohyb měřítka představoval rozdíl v měření jen 0,1 mm. Při zvětšování obrazu, ať již při tzv. „pre nebo post freeze zoom“, je důležité snížit hodnotu „gain“. Tím se zabrání chybě vzniklé umístěním měřítka na rozmazaný okraj čáry, což by ovlivnilo přesnost měření NT.



**Obr. 8.** Ultrazukové snímky 12týdenního plodu. U všech šesti snímků je dobře vidět sagitální řez plodem. Snímek (a) je vhodný k měření nuchální translucence (NT), protože obsahuje jen hlavu plodu a horní část hrudníku a tenkou nuchální membránu lze pozorovat odděleně od amniotické membrány. Zvětšení na snímku (b) je pro přesné měření NT příliš malé. Na snímku (c) je šije plodu příliš vysunutá a šije na snímku (d) je příliš ohnutá. Na snímku (e) by se měla změřit maximální hodnota NT. Na snímku (f) je pupeční šňůra omotána kolem krku. V tomto případě by se NT mělo měřit jak nad šňůrou, tak pod ní a pro výpočet rizika by se měl vzít průměr těchto dvou hodnot.

K měření temeno-kostrční délky by se měl použít středový sagitální řez plodem a NT by se měla měřit na plodu v neutrální poloze. Je-li krček plodu v hyperextenzi, změřenou hodnotu lze zvýšit o 0,6 mm a je-li krček ve flexi, naměřená hodnota se sníží o 0,4 mm. Je nutné dbát na pečlivé odlišení pokožky plodu a amnia, protože v tomto stádiu těhotenství se oba útvary jeví jako tenké membrány (obr. 8a). Toho se dosáhne tak, že se počká, až se plod spontánně posune od amniové membrány; jinak lze též plod odrazit od amnia tak, že požádáme matku, aby zakašlala, nebo poklepáním na břicho matky.

Měřit by se měla maximální tloušťka subkutánní translucence mezi pokožkou a měkkou tkání překrývající páteř (obr. 8e). Měřítka by se mělo umístit na čáry vymezující tloušťku NT – příčka měřítka by měla být jen obtížně viditelná, protože splývá s bílou čarou okraje a ne s nuchální tekutinou. Při snímkování je nutné provést více než jedno měření a zaznamená se nejvyšší hodnota.

V 5–10 % případů mívá plod kolem krku pupeční šňůru, což může vést k falešně vysoké hodnotě NT. V takových případech se měření NT nad a pod šňůrou liší a při výpočtu rizika je vhodnější použít průměr těchto dvou hodnot (obr. 8f).

Na měřené hodnoty NT nemá významný klinický vliv etnický původ, parita gravidity, kouření cigaret, diabetes, početí metodami asistované reprodukce, krvácení na počátku těhotenství ani pohlaví plodu.

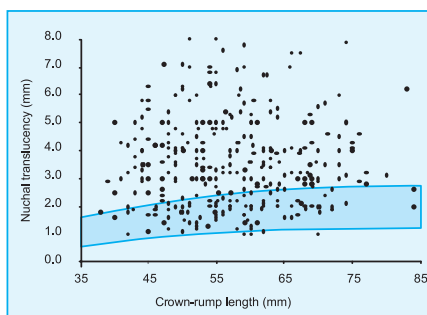
Rozdíly v měření NT plodu u téhož pozorovatele a mezi různými pozorovateli jsou menší než 0,5 mm v 95 % případů.

### *Odchylka od normálu při měření*

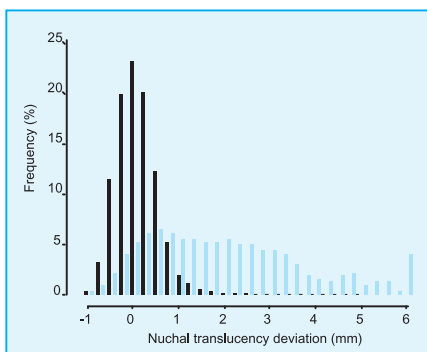
Hodnota NT plodu se zvyšuje s temeno-kostrční délkou a proto je nezbytné vzít v úvahu délku gestace pro posouzení, zda je zjištěná tloušťka NT zvýšená. Ve studii zahrnující 96 127 těhotných žen byl medián a 95 percentil 1,2 a 2,1 mm při temeno-

kostrční délce 45 mm a odpovídající hodnoty při temeno-kostrční délce 84 mm byly 1,9 a 2,7 mm (Snijders a kol. 1998).

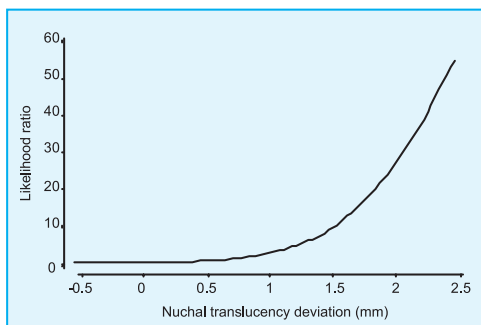
Při screeningu chromozomálních aberací se individuální riziko stanovuje vynásobením *apriorního* rizika závislého na věku matky a délce gestace koeficientem pravděpodobnosti, který závisí na hodnotě odchylky (hodnota Delta v mm) měření NT plodu od předpokládaného normálního mediánu pro stejnou temeno-kostrční délku (obr. 9–11).



**Obr. 9.** Hodnoty nuchální translucence u 326 plodů s trizomií 21 vynešené na normálním rozpětí temeno-kostrční délky (95 a 5 percentil).



**Obr. 10.** Rozdělení tloušťky nuchální translucence plodu vyjádřené jako odchylka od předpokládaného normálního mediánu u temeno-kostrčních délek chromozomálně normálních plodů (černé sloupce) a 326 plodů s trizomií 21 (modré sloupce).



**Obr. 11.** Pravděpodobnostní koeficienty trizomie 21 v závislosti na odchylce tloušťky nuchální translucence plodu od předpokládaného normálního mediánu při téže temeno-kostrční délce.

Při screeningu pomocí biochemických markerů mateřského séra byl použit odlišný přístup k zohlednění změn hladin markerů vzhledem k délce gestace. Tato metoda spočívá v převodu naměřené koncentrace na násobek mediánu (MoM) nepostížených těhotenství ve stejném období gestace. Předně je logaritmicky stanovena Gaussovská distribuce (NT MoM) u trizomií 21 a nepostížených těhotenství. Váha distribucí pro dílčí MoM, které jsou pravděpodobnostní hodnotou pro trizomii 21, je pak využita pro *apriorní* riziko mateřského věku k získání specifického patientského rizika.

Při screeningu pomocí NT je to Delta přístup umožňující stanovení přesného individuálního rizika (Spencer a kol. 2003a). Naproti tomu bylo zjištěno, že metoda MoM je pro tento účel nevhodná, protože zde neplatí ani jeden ze tří základních předpokladů, jež jsou základem této metody. Za prvé, u nepostížené populace neodpovídají logaritmická rozložení MoM NT Gaussově křivce, za druhé, hodnoty SD nejsou konstantní během gestace a za třetí, medián MoM u těhotenství s trizomií 21 není konstantní poměrnou částí mediánu nepostížených těhotenství. Použití metody MoM mělo za následek, že riziko trizomie u žen v 11. týdnu bylo zveličené a naopak u žen ve 13. týdnu bylo značně podhodnocené.

### Nuchální translucence – měření

- Délka gestace by měla být 11.–13<sup>+6</sup>. týden a temeno-kostrční délka by měla být 45–84 mm.
- Je nutné získat obraz středového sagitálního řezu plodem a hodnota NT by se měla měřit na plodu v neutrální poloze.
- Na snímku by měla být jen hlava a horní část hrudníku plodu. Zvětšení by mělo být co největší a vždy takové, aby každý malý pohyb měřítka vyvolal jen změnu naměřené hodnoty o 0,1 mm.
- Měřit by se měla největší tloušťka subkutánní translucence mezi pokožkou a měkkou tkání překrývající páteř. Je nutné pečlivě odlišit kůži plodu od amnia.
- Měřítka by se mělo umístit na čáry vymezující tloušťku NT – příčka měřítka by měla být jen obtížně viditelná, protože splývá s bílou čarou okraje a ne s nuchální tekutinou.
- Při snímkování je nutné provést více než jedno měření a zaznamená se nejvyšší hodnota.

## ZAŠKOLENÍ A KVALITA STANOVENÍ PŘI MĚŘENÍ NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE

Základními předpoklady správné klinické praxe jsou dostatečné zaškolení personálu provádějícího vyšetření a dodržení standardního postupu měření NT. Úspěch screeningového programu dále závisí na existenci systému pravidelných kontrol výsledků a průběžného vyhodnocování kvality snímků.

Všichni pracovníci provádějící vyšetření plodu na sonografu by měly být schopni spolehlivě měřit temeno-kostrční délku a získat správný středový sagitální obraz páteře plodu. Takoví pracovníci



si za několik hodin snadno osvojí techniku měření tloušťky NT. Schopnost měřit NT a získávat reprodukovatelné výsledky se však zlepšuje praktickým nácvikem. Dobré výsledky jsou dosahovány po 80 snímcích získaných transabdominální a 100 snímcích transvaginální cestou.

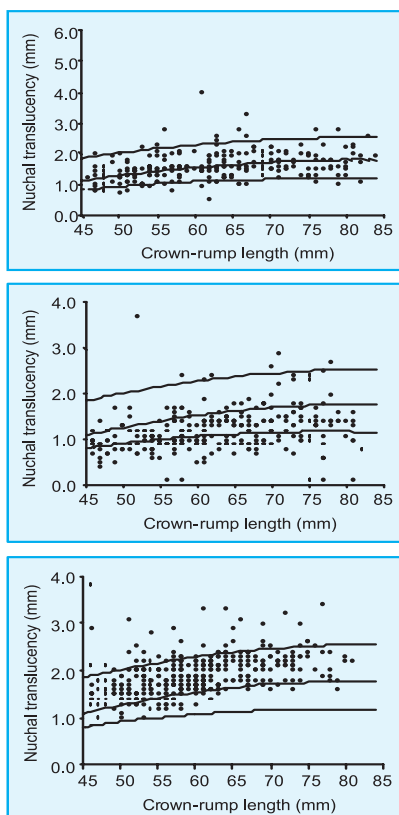
Několik studií prokázalo, že průběžná pravidelná kontrola snímků a rozložení naměřených hodnot NT jsou pro posouzení kvality střediska nezbytné a tato kontrola je též užitečná k identifikaci jednotlivých pracovníků, jejichž výsledky se odchylují od středních výkonů. Po počáteční zaučovací fázi a poté, co jsou pracovníci informováni o rozložení jejich měření a kvalitě jejich snímků, se kolísání hodnot naměřených jedním pracovníkem výrazně snižuje.

### **Nuchální translucence: školení a zajištění jakosti**

- Základními předpoklady správné klinické praxe jsou dostatečné zaškolení personálu provádějícího vyšetření a dodržení standardního postupu měření NT.
- Úspěch screeningového programu dále závisí na existenci systému pravidelných kontrol výsledků a průběžném vyhodnocování kvality snímků.
- Školení sestává z teoretického kurzu, praktického nácviku získání vhodného snímku a správného měření NT a předkládání logbooku snímků.
- Průběžné zajišťování jakosti je založeno na stanovení rozložení naměřených hodnot NT plodu a vyšetření vzorku snímků pořízených jednotlivými pracovníky screeningu.

The Fetal Medicine Foundation (FMF), charitativní organizace registrovaná ve Velké Británii, stanovila postup školení a zajištění jakosti pro správné zavádění NT screeningu do klinické praxe.

Školení sestává z teoretického kurzu, praktického nácviku získání vhodného snímku a správného měření NT a předkládání logbooku snímků. Tento je nutno vést ke stanovení, zda bylo správné zvětšení, zda byl obraz plodu skutečně v sagitálním řezu a hlava v neutrální poloze, zda byl amnion pozorován odděleně od nuchální membrány a zda bylo správně umístěno měřítko. Průběžné zajišťování jakosti je založeno na stanovení rozložení naměřených hodnot NT plodu (obr. 12) a vyšetření vzorku snímků pořízených jednotlivými pracovníky screeningu.



**Obr. 12.** Rozložení tloušťky nuchální translucence plodu. Na obr. a) je rozložení dobré, na obr. b) jsou měření podhodnocená a na obr. c) jsou nadhodnocená.

## TLOUŠŤKA NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE A RIZIKO CHROMOZOMÁLNÍCH ABERACÍ

Ve studii provedené v roce 1992, v níž se měřila NT plodu před CVS ke stanovení karyotypu plodu, se uvádí, že u velké části chromozomálně abnormálních plodů byla zvýšená tloušťka NT (Nicolaides a kol. 1992).

Tato spojitost byla počátkem 90. let následně potvrzena několika jinými studiemi. Na základě kombinovaných dat ze 17 studií zahrnujících celkem 1690 pacientek se zvýšenou NT plodu se zjistilo, že výskyt chromozomálních aberací byl 29 % (Nicolaides 2004).

Mezi jednotlivými studiemi však byly velké rozdíly ve výskytu chromozomálních aberací v rozmezí od 11 % do 88 %, způsobené rozdíly v rozložení věku matky ve zkoumaných populacích a v definici minimální abnormální tloušťky NT, která se pohybovala od 2 do 10 mm.

Studie provedené v polovině 90. let prokázaly, že za prvé, u normálních těhotenství se tloušťka NT plodu zvětšuje s délkou gestace, za druhé, u trizomií 21 a dalších významných chromozomálních aberací je NT plodu zvýšená, a za třetí, že riziko výskytu trizomie lze vypočítat vynásobením *apriorního* rizika závislého na věku matky a délce gestace koeficientem pravděpodobnosti, který závisí na míře odchylky naměřené hodnoty NT plodu od předpokládaného normálního mediánu pro danou temeno-kostrční délku (Nicolaides a kol. 1994, Pandya a kol. 1995).

Odhaduje se, že v populaci těhotných žen se středním věkem matky 28 let se při použití mezního rizika 1 ku 300 k definici pozitivní skupiny odhalí cca 80 % plodů s trizomií 21 při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 %.

### **Nuchální translucence: výpočet individuálního rizika**

- Riziko výskytu trizomie lze vypočítat vynásobením apriorního rizika závislého na věku matky a délce gestace koeficientem pravděpodobnosti.
- Koeficient pravděpodobnosti NT závisí na míře odchylky naměřené hodnoty NT plodu od předpokládaného normálního mediánu pro danou temeno-kostrční délku.

## **ZAVEDENÍ SCREENINGU NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE DO BĚŽNÉ PRAXE**

Několik výzkumných intervenčních studií zkoumalo zavedení NT screeningu do běžné praxe (Nicolaides 2004).

V několika těchto studiích byla pozitivní skupina definována pomocí mezní hodnoty NT plodu nebo pomocí kombinovaného rizika odvozeného z věku matky a odchylky NT plodu od normálního mediánu pro danou temeno-kostrční délku plodu.

Významná zjištění těchto studií jsou, že za první, hodnota NT plodu byla úspěšně změřena u více než 99%, za druhé, mezi jednotlivými studiemi docházelo k nevyhnutelnému kolísání falešně pozitivních záchytů a míry detekce v důsledku rozdílných rozložení věku matky v jednotlivých populacích a NT plodu nebo použitých mezních hodnotách rizik, a za třetí, na základě kombinovaných údajů o více než 200 000 těhotenstvích, v nichž více než 900 plodů bylo s trizomií 21, NT screening odhalil více než 75 % plodů s trizomií 21 a ostatními závažnými chromozomálními aberacemi při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 %, nebo byla míra detekce cca 60 % při falešně pozitivním záchytu ve výši 1 % (Nicolaides 2004).

Největší studie koordinovaná FMF zahrnovala vyšetření 100 311 jednočetných těhotenství 306 náležitě vyškolenými pracovníky ve 22 střediscích ve Velké Británii (Snijders a kol. 1998). Ve všech případech byla měřena NT a temeno-kostrční délka plodu a vy počítalo se riziko pro konkrétní pacientku na základě jejího věku, délky gestace a hodnoty NT plodu.

Následná měření byla provedena u 96 127 případů včetně 326 s trizomií 21 a 325 s ostatními chromozomálními abnormalitami (tabulka 3). Střední délka gestace v době screeningu byla 12 týdnů a střední věk matky byl 31 let.

Odhad rizika výskytu trizomie 21 byl cca 1 : 300 u 8 % normálních těhotenství, u 82 % těhotenství s trizomií 21 a u 78 % s jinými chromozomálními abnormalitami. Při pozitivním záchytu 5 % byla míra detekce 77 % (95% interval spolehlivosti 72–82 %).

**Tabulka 3.** Multicentrická studie koordinovaná The Fetal Medicine Foundation. Počet těhotenství s tloušťkou nuchální translucence (NT) nad 95 percentil a předpokládané riziko výskytu trizomie 21 na základě posouzení věku matky a měření nuchální translucence a temeno-kostrční délky plodu 1 : 300 a více (Snijders a kol. 1998).

Karyotyp plodu	N	NT > percentil	Riziko $\geq$ 1 : 300
Normální	95 476	4209 (4,4 %)	7907 (8,3 %)
Trizomie 21	326	234 (71,2 %)	268 (82,2 %)
Trizomie 18	119	89 (74,8 %)	97 (81,5 %)
Trizomie 13	46	33 (71,7 %)	37 (80,4 %)
Turnerův syndrom	54	47 (87,0 %)	48 (88,9 %)
Triploidie	32	19 (59,4 %)	20 (62,5 %)
Jiné*	64	41 (64,1 %)	51 (79,7 %)
<b>Celkem</b>	<b>96 127</b>	<b>4767 (5,0 %)</b>	<b>8428 (8,8 %)</b>

\* Delece, parciální trizomie, nebalancované translokace, aberace pohlavních chromozomů.

## *Problematika spontánní úmrtnosti plodů*

Screening chromozomálních aberací v prvním trimestru má oproti screeningu ve druhém trimestru tu výhodu, že se vada diagnostikuje dříve a ukončení těhotenství je tedy pro páry, které si tuto možnost zvolí, méně traumatické. Potenciální nevýhodou je, že screening prováděný v rané fázi těhotenství identifikuje především chromozomálně abnormální plody, které by spontánně odumřely. Přibližně 30 % postižených plodů umírá mezi 12. týdnem gestace a termínem porodu.

Tato preferenční nitroděložní úmrtnost plodů s chromozomálními vadami je samozřejmě potenciální nevýhodou všech metod prenatalního screeningu, včetně vyšetření biochemie mateřského séra ve druhém trimestru, kde nitroděložní úmrtnost plodů mezi 16. týdnem a termínem porodu je stále ještě cca 20 %.

Ve studiích prenatalního screeningu nelze stanovit u kolika z ukončených těhotenství s trizomií 21 by se narodilo živé dítě. Je však možné odhadnout vliv prenatalního screeningu na prevalenci trizomií 21 u živě narozených dětí. To se provádí porovnáním počtu postižených živě narozených dětí a počtem odhadnutým na základě prevalence trizomií 21 souvisejících s věkem matky u živě narozených dětí a rozložení věku matky ve vyšetřované populaci. Ve studii koordinované FMF se na základě kombinace hlediska věku matky a hodnoty NT plodu, přiřadila mezní hodnota rizika 1 : 300 k falešně pozitivnímu záchytu 8 % a míře detekce 82 % (Snijders a kol. 1998).

Odhaduje se, že prenatalní screening následovaný invazivními zkouškami a selektivním ukončením postižených těhotenství by snížil potenciální prevalenci živě narozených dětí s trizomií 21 o 78–82 %.

### **Nuchální translucence: účinnost screeningu trizomie 21**

- Průzkumné studie zahrnující vyšetření více než 200 000 těhotenství, včetně více než 900 plodů s trizomií 21, prokázaly, že NT screening dokáže identifikovat více než 75 % plodů s trizomií 21 při falešně pozitivním zachytu 5 %.
- Zvýšená hodnota NT nemusí nutně znamenat, že tyto trizomické plody jsou odsouzeny odumřít in utero.
- Pozorovaná míra detekce trizomie 21 při screeningu NT v prvním trimestru je jen o 2–3 % vyšší než míra detekce postižených těhotenství, z nichž by se potenciálně narodily živé děti.

## **OBSERVAČNÍ STUDIE**

Schopnost dosáhnout spolehlivého měření NT závisí na správném zaškolení, dodržení standardního postupu a motivaci pracovníka provádějícího vyšetření. Všechny tyto tři faktory jsou dobře ilustrovány na rozdílech ve výsledcích mezi intervenčními a observačními studiemi, v nichž byli pracovníci požádáni, aby zaznamenávali měření NT, ale aby se výsledky nezabývali (Nicolaidis 2004). Úspěšného měření NT tak bylo dosaženo ve více než 99 % případů v intervenčních studiích, ale pouze v 75 % případů v observačních studiích. V intervenčních studiích byla také zvýšená hodnota NT u 76,8 % trizomií 21 a 4,2 % u chromozomálně normálních plodů, kdežto v observačních studiích byly odpovídající hodnoty 38,4 % a 5,0 %.

V observačních studiích se vyšetření často prováděla v nevhodné době gestace a pracovníci byli buď nedostatečně vyškolení, nebo měli k měření NT nedostatečnou motivaci. Například v jedné ze studií, v nichž bylo pracovníkům řečeno, aby snímkování nevěnovali čas delší než je nezbytně nutné ke změření temeno-

kostrční délky, byla NT plodu úspěšně změřena jen v 66 % případů (Roberts a kol. 1995). V jiné studii byla temeno-kostrční délka kratší než 33 mm v 54 % případů a pracovníci, kterým bylo řečeno, aby změřili NT plodu do tří minut, to nedokázali ve 42 % případů (Kornman a kol. 1996). Tyto metodologické problémy dále zdůrazňuje studie 47 053 jednočetných těhotenství vyšetřovaných v 6. až 16. týdnu (Wald a kol. 2003a). U 23 % pacientek nebyla změřena platná hodnota NT, protože snímkování se provádělo v nevhodné době gestace, nebo pracovníci nedokázali měření provést, případně žádný ze snímků neměl přijatelnou kvalitu.

Další důkazy o rozdílech mezi observačními a intervenčními studiemi uvádí Crossley a kol. (2002). V této observační studii bylo vyšetřováno 17 229 těhotenství a NT plodu byla úspěšně změřena v 73 % případů. Další studie zahrnovala více než 2000 těhotenství a výsledky snímkování byly ženám sděleny. Zde byla NT úspěšně změřena v 99,8 % případů.

## NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE A BIOCHEMIE MATEŘSKÉHO SÉRA

Trizomická těhotenství jsou spojována s odlišnými koncentracemi různých látek feto-placentárního původu v mateřském séru včetně AFP, volné  $\beta$ -hCG, nekonjugovaného estriolu ( $uE_3$ ), inhibinu A a těhotenského plazmatického proteinu A (PAPP-A). Screeningem ve druhém trimestru podle hlediska věku matky a různými kombinacemi stanovení volné  $\beta$ -hCG, AFP,  $uE_3$  a inhibinu A, lze odhalit 50–75 % těhotenství s trizomií 21 při falešně pozitivním záchyty 5 %. Screeningem v prvním trimestru podle hlediska věku matky a různými kombinacemi stanovení volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v séru se zjistí cca 60 % postižených těhotenství při falešně pozitivním záchyty 5 %. Základním předpokladem biochemického screeningu však je přesné určení délky těhotenství ultrazvukem, jinak se míra detekce snižuje na cca 10 %.



## *NT plodu a vyšetření mateřského séra v prvním trimestru*

U těhotenství s trizomií 21 ve 12. týdnu je koncentrace volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru vyšší (cca 2 MoM) než u chromozomálně normálních plodů, kdežto koncentrace PAPP-A je nižší (cca 0,5 MoM). Rozdíl v koncentraci volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru mezi těhotenstvími normálními a postiženými trizomií 21 se zvyšuje s délkou gestace a rozdíl koncentrací PAPP-A se naopak s délkou gestace snižuje. Tyto časové variace hladin markerů, jejich vzájemný vztah a spojitost s hmotností matky, by se měly brát v úvahu při tvorbě algoritmů rizik ke stanovení přesného individuálního rizika.

Mezi NT plodu a koncentracemi volné  $\beta$ -hCG nebo PAPP-A v mateřském séru u těhotenství s trizomií 21 a chromozomálně normálních těhotenství není významná souvislost a k získání účinnějšího screeningu je tedy vhodnější kombinace ultrazvukového a biochemického vyšetření markerů než jednotlivé metody samostatně (Spencer a kol. 1999). Šest prospektivních screeningových studií potvrdilo proveditelnost a účinnost kombinace vyšetření NT plodu a volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru. V souhrnu těchto údajů o celkem 38 804 těhotenstvích, včetně 182 s trizomií 21, bylo detekováno 86,3 % trizomií 21 při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 % (Nicolaidis 2004).

U trizomií 18 a 13 jsou hodnoty volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru sniženy. U případů aberací pohlavních chromozomů je hodnota volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru normální a PAPP-A je nízké. U paternálně způsobené triploidie jsou hodnoty volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru značně zvýšené, kdežto PAPP-A je mírně sniženy. Triploidie maternálního původu je spojována s výrazně sníženými hodnotami volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru. Screening kombinací vyšetření NT plodu, PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru dokáže odhalit cca 90 % všech těchto chromozomálních abnormalit při falešně pozitivním záchytu 1 %, plus nezbytných 5 % při screeningu trizomie 21.

Významným pokrokem v biochemické analýze je zavedení nové techniky (imunoanalytický analyzátor s randomizovaným přístupem využívající časově rozložené zesílené emise kryptátů), který poskytuje automatizovaná, přesná a opakovatelná měření do 30 minut od odebrání vzorku krve. Toto stanovení umožnilo kombinovat biochemické a ultrazvukové zkoušky a poskytovat poradenství v ambulancích s komplexním vyšetřením ke stanovení rizika (OSCAR) (Bindra a kol. 2002, Spencer a kol. 2003b).

### *Vyšetření NT plodu a mateřského séra ve druhém trimestru*

U žen, u kterých se provádí biochemické vyšetření séra ve druhém trimestru poté, co byl v prvním trimestru proveden NT screening, je nutné upravit *apriorní* riziko tak, aby reflektovalo výsledky screeningu z prvního trimestru. Průzkumné studie screeningu kombinací vyšetření NT plodu v prvním trimestru a biochemie mateřského séra ve druhém trimestru uvádějí, že při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 % je míra detekce trizomie 21 (85–90 %) podobná jako u kombinovaného screeningu v prvním trimestru (Nicolaidis 2004).

### *Integrace vyšetření v prvním a ve druhém trimestru*

Statistický model kombinující vyšetření NT plodu v prvním trimestru a hladin PAPP-A, volné  $\beta$ -hCG, uE<sub>3</sub> a inhibinu A v mateřském séru ve druhém trimestru ukazuje, že při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 % by míra detekce trizomie 21 mohla být 94 % (Wald a kol. 1999). Toto vyšetření předpokládá vysokou míru spolupráce a tolerantnosti těhotné ženy, protože se, za prvé, účastní dvou etap procesu s odstupem jednoho měsíce, za druhé, podstupuje ultrazvukové vyšetření aniž by jí byla poskytnuta informace, zda plod vypadá normálně nebo ne, a za třetí, musí akceptovat určení diagnózy a případné ukončení těhotenství až ve druhém, a ne již v prvním trimestru. Je tedy pravděpodobné, že ačkoliv je odhadovaná úspěšnost tohoto hypotetického

vyšetření ve výzkumných studiích vysoká, nezíská klinickou podporu ve velkém měřítku.

Výsledky observační studie prováděné v několika centrech (SURUSS), které zkoumaly screening trizomie 21 v prvním a ve druhém trimestru (Wald a kol. 2003a), poukázaly na některé logistické problémy při zavádění integrovaného testu. Cílem bylo změřit NT plodu v prvním trimestru a získat vzorky mateřského séra a moči v prvním a ve druhém trimestru. Zárok vycházel z výsledků testů séra ve druhém trimestru a všech ostatních zpětně analyzovaných údajů. Avšak z 47 053 žen, které se testů zúčastnily, jich jen 60 % dokončilo celou proceduru. V této studii se vyskytovalo 101 plodů s trizomií 21 a uspokojivé snímky NT se podařilo získat jen v 75 případech. Údaje byly použity k vytvoření statistického modelu, z něhož vyplynulo, že při falešně pozitivním záchytu 5 % lze integrovaným testem odhalit 93 % plodů s trizomií 21. Je však pravděpodobné, že tento model je nepřesný. Například odhadované míry detekce při falešně pozitivním záchytu 5 % byly 71 % u dvojnásobného testu, 77 % u trojnásobného testu a 83 % u čtyřnásobného testu, což je podstatně více, než odpovídající hodnoty 61 %, 66 % a 75 % uváděné stejnými autory v průzkumných screeningových studiích (Wald a kol. 2003b).

Podobná studie provedená v USA (FASTER test) svá zjištění prokazuje na podskupině 33 557 těhotných žen, od nichž byly pořízeny kompletní údaje v prvním a ve druhém trimestru, včetně 84 případů trizomie 21 (Malone a kol. 2004). Studie uvádí, že při falešně pozitivním záchytu 5,4 % lze odhalit 90 % plodů s trizomií 21.

Prospektivní studie prokázaly, že takové výsledky jsou dosažitelné pomocí screeningu NT plodu a hodnot volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru v prvním trimestru (Bindra a kol. 2002, Spencer a kol. 2003b). Je proto prvořadé, že při screeningu musí být věnována pozornost vysoké kvalitě sonografických a biochemických služeb pro časnou diagnostiku chromozomál-

ních aberací spíše než vývoji teoretických modelů, které mohou odsunout diagnostiku až do druhého trimestru a v mnoha případech je nepravděpodobné, že budou zavedeny do klinické praxe.

### **Screening vyšetřováním nuchální translucence a biochemie séra**

- U těhotenství s trizomií 21 je hladina volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru v 11. až 13<sup>+6</sup>. týdnu zvýšená (cca 2 MoM) a hladina PAPP-A je snižena (cca 0,5 MoM) oproti chromozomálně normálním plodům.
- Mezi NT plodu a koncentrací volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru u těhotenství s trizomií 21 a chromozomálně normálních těhotenství není významná souvislost. Vyšší efektivity screeningu se dosáhne kombinací ultrazvukového a biochemického vyšetření markerů než použitím jednotlivých metod samostatně.
- Výzkumné studie prováděné na více než 50 000 těhotenstvích s výskytem více než 250 plodů s trizomií 21 prokázaly, že screening kombinací vyšetření NT plodu a biochemie mateřského séra v prvním nebo ve druhém trimestru dokáže odhalit 85–90 % plodů s trizomií 21 při falešně pozitivním záchytu ve výši 5 %.
- U trizomií 18 a 13 jsou hodnoty volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru sniženy. U aberací pohlavních chromozomů je hodnota volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru normální a PAPP-A je snižena. U paternální triploidie jsou hodnoty volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru značně zvýšené, kdežto PAPP-A je mírně sniženo. Maternální triploidie je spojována s výrazně sníženými hodnotami volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru. Screening kombinací vyšetření NT plodu a PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru dokáže odhalit cca 90 % všech těchto chromozomálních abnormalit při pozitivním záchytu ve výši 1 %.

## POSTOJ ŽEN K PRVO- VERSUS DRUHOTRIMESTRÁLNÍMU SCREENINGU

Studie, které zkoumaly preference těhotných žen co se týče metod screeningu uvádějí, že převážná většina dává přednost testování v prvním trimestru před jeho prováděním ve druhém trimestru. Naproti tomu nevýhoda NT screeningu v prvním trimestru spočívá v tom, že některé ženy se zvýšenou hodnotou NT plodu jsou nuceny se rozhodnout, zda podstoupí invazivní zkoušky a nakonec i ukončení těhotenství v případě postižení plodu i tehdy, když by těhotenství jinak skončilo spontánním potratem. Ve studii preferencí cca 70 % žen uvádí, že by si stejně zvolily NT screening, i kdyby všechna těhotenství s Downovým syndromem zjištěná touto metodou spontánně skončila před koncem druhého trimestru (Mulvey a Wallace 2000). Ženy chtěly vědět, zda jejich plod měl Downův syndrom bez ohledu na výsledek těhotenství, a též oceňovaly, že byly seznámeny s příčinou potratu, pokud k němu došlo.

## KLINICKÁ DŮLEŽITOST RESPEKTOVÁNÍ PŘÁNÍ ŽENY

Respektování volby ženy je ústřední zásadou lékařské etiky a práva. Tato etická zásada zavazuje lékaře, aby zjišťoval přání pacientky a tímto přáním se pak také řídil. Význam respektování přání ženy při screeningu v prvním trimestru je dvojitý. Za prvé pro mnoho žen je důležité včasné zjištění abnormality plodu a možnost těhotenství ukončit v raném stádiu. Za druhé většina screeningových testů v prvním trimestru poskytuje jistotu mnoha ženám, které by si ne zvolily invazivní postup, je-li riziko nízké. Poskytnutí vysoce kvalitních služeb screeningu v prvním trimestru je tedy při rozhodování těhotné ženy významnou podporou (Chasen a kol. 2001).

### Volba je na ženě

- Naprostá většina těhotných žen dává přednost I. trimestrálnímu screeningu před screeningem II. trimestrálním.

## LITERATURA

---

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000; 107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867–89.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994; 101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45–67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995; 102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995; 102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995; 10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a; 22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b; 110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a; 7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ., Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b; 361:835–6.





# 2

## ULTRAZVUKOVÉ NÁLEZY CHROMOZOMÁLNÍCH ABERACÍ

Každá chromozomální aberace má vlastní soubor detekovatelných abnormalit typických pro daný syndrom. Tato kapitola popisuje charakteristické znaky trizomie 21 a dalších významných chromozomálních aberací, zjišťované ultrazvukovým vyšetřením v prvním a ve druhém trimestru gravidity.

### ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ V PRVNÍM TRIMESTRU

V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu jsou všechny významné chromozomální aberace spojeny se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence (NT) (Snijders a kol. 1998). U trizomií 21, 18 a 13 má nárůst NT podobný charakter a průměrná hodnota NT u těchto vad je cca 2,5 mm nad normální medián pro danou temeno-kostrční délku. U Turnerova syndromu je medián NT cca 8 mm nad normál.

Kromě zvýšené hodnoty NT má 60–70 % plodů s trizomií 21 absenci nosní kosti, 25 % krátkou maxilu a 80 % zvýšenou impedanci průtoku v ductus venosus. U trizomie 18 se již v časně fázi objevuje růstová retardace plodu, tendence k bradykardii, omphalocoele je ve 30 % případů, absence nosní kosti v 55 % a jediná pupečníková tepna v 75 % případů. U trizomie 13 je tachykardie u 70 % případů, růstová retardace plodu v rané fázi, megavesika, holoprosencefalie nebo omphalocoele v cca 40 % případů. U Turnerova syndromu existuje tachykardie v cca 50 % případů a růstová retardace plodu v rané fázi. U triploidie je časná tendence k asymetrickému vývoji plodu, bradykardie ve 30 %

případů, holoprosencefalie, omphalocoele nebo cysta zadní jámy lebeční v cca 40 % a molární změny v placentě v cca 30 % případů.

## ABSENCE NOSNÍ KOSTI PLODU

V roce 1866 Langdon Down uvedl, že společným rysem pacientů s trizomií 21 je malý nos. Antropometrické studie pacientů s Downovým syndromem uvádějí, že hloubka kořene nosu je abnormálně krátká v 50 % případů (Farkas a kol. 2001). Podobně radiologické post mortem studie potracených plodů s trizomií 21 uvádějí absenci osifikace nebo hypoplazii nosní kosti u cca 50 % případů. Sonografické studie provedené v 15.–24. týdnu gestace uvádějí, že cca 65 % plodů s trizomií 21 mělo absenci nebo zkrácení nosní kosti.

Nosní kost plodu je viditelná na sonografu v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace (Cicero a kol. 2001). Několik studií potvrdilo velkou spojitost absence nosní kosti v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu s trizomií 21 i dalšími chromozomálními abnormalitami (Nicolaidis 2004). Na souboru kombinovaných dat z těchto studií zahrnujících celkem 15 822 plodů byl profil plodu úspěšně vyšetřen v 97,4 % případů, přičemž nosní kost chyběla u 1,4 % chromozomálně normálních plodů a u 69 % plodů s trizomií 21.

Významným zjištěním těchto studií bylo, že výskyt chybějící nosní kosti se snižoval se zvyšující se temeno-kostrční délkou plodu, zvyšoval se s tloušťkou NT a byl podstatně vyšší u plodů afrokaribské rasy než u kavkazské rasy. Při výpočtu koeficientů pravděpodobnosti ve screeningu trizomie 21 je nutné brát tyto rozdílné faktory v úvahu (Cicero a kol. 2004).

### *Integrovaný ultrazvukový a biochemický screening v prvním trimestru*

„Case control” studie, zahrnující 100 těhotenství s trizomií 21 a 400 chromozomálně normálních jednočetných těhotenství v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace, zkoumala potenciální výsledky screeningu trizomie 21 pomocí kombinace ultrazvukového měření

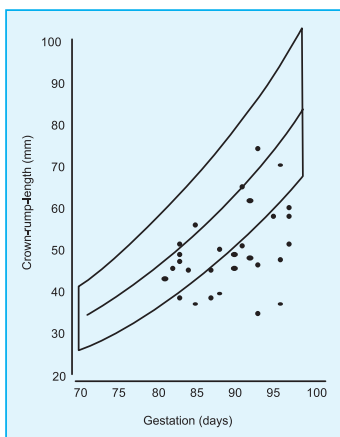
NT plodu, stanovení přítomnosti nebo absence nosní kosti plodu a stanovení volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru (Cicero a kol. 2003). Odhaduje se, že při falešně pozitivním záchytu 5 % by míra detekce trizomie 21 byla 97 %.

### Vyšetření nosní kosti

- Vyšetření by mělo proběhnout v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gravidity a temeno-kostrční délka by měla být 45–84 mm.
- Zvětšení by mělo být takové, aby v obraze byla jen hlava a horní část hrudníku plodu.
- Je nutné získat obraz středového sagitálního řezu profilem plodu, přičemž ultrazvuková sonda by měla být rovnoběžná se směrem nosu.
- V obraze nosu by měly být patrné tři různé čáry. Horní čára představuje kůži a spodní čára, která je silnější a echogeničtější než překrývající kůže, představuje nosní kost. Třetí čára téměř navazující na kůži, ale o trochu výše, představuje špičku nosu.
- V 11. –13<sup>+6</sup>. týdnu lze profil plodu úspěšně vyšetřit ve více než 95 % případů.
- U chromozomálně normálních plodů je výskyt absence nosní kosti menší než 1 % u kavkazské rasy a cca 10 % u afrokaribské rasy.
- Nosní kost chybí u 65 –70 % plodů s trizomií 21, u více než 50 % plodů s trizomií 18 a 30 % plodů s trizomií 13.
- Při falešně pozitivním záchytu 5 % dokáže screening pomocí kombinace ultrazvukového vyšetření NT, nosní kosti plodu a hodnot volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v mateřském séru potenciálně identifikovat více než 95 % těhotenství s trizomií 21.
- Je naprosto nezbytné, aby pracovníci, kteří stanovují riziko vyšetřením profilu plodu, byli dostatečně vyškoleni a získali osvědčení o způsobilosti provádět snímkování.

## TEMENO-KOSTRČNÍ DÉLKA

Triploidie jsou spojeny se středně závažnou růstovou retardací, trizomie 13 a Turnerův syndrom jsou spojeny s mírně závažnou růstovou retardací, kdežto u trizomií 21 je vývoj v zásadě normální (obr. 1; Nicolaides a kol. 1996).



**Obr. 1.** Temeno-kostrční délka u plodů s triploidií zakreslené v referenčním rozmezí (střed, 95 a 5 percentil) v porovnání s chromozomálně normálními plody.

### Temeno-kostrční délka a chromozomální aberace

- Triploidie jsou asociovány se středně závažnou růstovou retardací
- Trizomie 13 a Turnerův syndrom jsou asociovány s mírnou růstovou retardací
- U trizomie 21 je vývoj v zásadě normální

## DÉLKA MAXILY

Langdon Down si všiml, že u jedinců s trizomií 21 „je obličej plochý“. Může se jednat o následek nevyvinuté maxily.

Antropometrické a radiologické studie pacientů s Downovým syndromem prokázaly málo vyvinutou horní čelist u více než 50 % případů (Farkas a kol. 2001).

Horní čelist plodu lze snadno zobrazit a měřit na ultrazvuku v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace (Cicero a kol. 2004). Nejdříve se pořídí středo-sagitální obraz profilu plodu a UZ sonda se pak mírně posune v takovém úhlu do strany, aby byla viditelná kost horní i dolní čelisti, včetně větve a výběžku ramene dolní čelisti (obr. 2). U chromozomálně normálních plodů se délka horní čelisti lineárně zvětšuje s délkou gestace cca o 0,1 mm na každý 1 mm přírůstku temeno-kostrční délky. U plodů s trizomií 21 je střední délka horní čelisti významně pod normálním průměrem pro temeno-kostrční délku o 0,7 mm a v cca 25 % případů je pod 5. percentilem normálního rozsahu. Mezi délkou kosti horní čelisti a tloušťkou NT je však významná spojitost a u plodů s chybějící nosní kostí je horní čelist kratší než u plodů, jimž nosní kost nechybí. Ve screeningu trizomie 21 je tedy ještě nutné posoudit možnost měření délky maxily. U plodů s ostatními chromozomálními aberacemi žádné významné odchylky od normální maxilární délky nejsou.



**Obr. 2.** Ultrazvukový snímek 12týdenního plodu s ukázkou měření maxilární délky.

## DÉLKA UCHA

V postnatálním životě představují krátké uši nejstálější klinickou charakteristiku pacientů s Downovým syndromem. V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace lze uši plodu snadno zobrazit a měřit pomocí ultrazvuku (Sacchini a kol. 2003). Přestože u plodů s trizomií 21 je střední délka ucha významně pod normálním středem pro danou temeno-kostrční délku, stupeň odchylky od normálu je příliš malý na to, aby toto měření mělo význam pro screening trizomie 21.

## DÉLKA KOSTI STEHENÍ A KOSTI PAŽNÍ

Trizomie 21 je charakterizována krátkou postavou a během druhého trimestru je tento stav spojen s relativním zkrácením femuru a též humeru. V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je u plodů s trizomií 21 střední délka femuru a humeru významně pod příslušnou normální střední hodnotou pro danou temeno-kostrční délku, ale stupeň odchylky od normálu je příliš malý na to, aby toto měření mělo pro screening význam (Longo a kol. 2004).

## JEDINÁ UMBILIKÁLNÍ ARTERIE

Jediná pupečnicková tepna, zjišťovaná u cca 1 % porodů, je spojována s malformacemi všech důležitých orgánových systémů a chromozomálními aberacemi. V prvním trimestru lze pupečnickové tepny zobrazit pomocí barevného zobrazení po obou stranách měchýře a v průběhu pupečníku v místě jeho vstupu do plodu v šikmém transverzálním zobrazení podbřišku plodu. V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je jediná pupečnicková tepna zjišťována u cca 3 % chromozomálně normálních plodů a u 80 % plodů s trizomií 18 (Rembouskos a kol. 2003). U plodů s jedinou pupečnickovou tepnou se pozorovaný počet případů s trizomií 21 významně neliší od počtu odhadovaného na základě posouzení věku matky a stanovení NT plodu. Naproti tomu jediná pupečnicková tepna je spojována se sedminásobně vyšším rizikem výskytu trizomie 18.

Avšak velké procento plodů s trizomií 18 má další významné abnormality, které jsou snadno zjistitelné při vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu a mnoho dalších abnormalit, které jsou zjistitelné v 16.–20. týdnu. Je tedy nepravděpodobné, že by pouhé zjištění jediné pupečníkové tepny mohlo být indikací pro karyotypizaci plodu.

## MEGAVESICA

Močový měchýř plodu lze zobrazit na ultrazvuku v 11. týdnu gestace u cca 80 % plodů a u všech případů do konce 13. týdne. V této fázi těhotenství je délka močového měchýře plodu normálně menší než 6 mm. Megavesika plodu v prvním trimestru těhotenství definovaná podélným průměrem měchýře 7 mm a více, je zjišťována u cca 1 : 1500 těhotenství (obr. 3). Je-li podélný průměr měchýře 7–15 mm, výskyt chromozomálních aberací, zejména trizomií 13 a 18, je cca 20 %, ale v chromozomálně normální skupině dochází ke spontánnímu vymizení megavesiky v cca 90 % případů (Liao a kol. 2003). Naproti tomu u megavesiky s průměrem měchýře větším než 15 mm je výskyt chromozomálních aberací cca 10 % a v chromozomálně normální skupině je tento stav jednoznačně spojován s progresivně obstrukční uropatií.



**Obr. 3.** Ultrazvukový snímek 12týdenního plodu s megavesikou



Megavesika je spojena se zvýšenou hodnotou NT, která je pozorována v cca 75 % případech s chromozomálními abnormalitami a v cca 30 % případech s normálním karyotypem. Po zohlednění věku matky a NT plodu přítomnost megavesiky zvyšuje pravděpodobnost trizomie 13 nebo 18 o faktor 6,7.

## OMPHALOCOELE

V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je výskyt omphalocoele (obr. 4) cca 1 : 1000, což je čtyřikrát více než u živě narozených dětí. Výskyt chromozomálních aberací, zvláště trizomie 18, je cca 60 %, v porovnání s cca 30 % v polovině těhotenství a 15 % u novorozenců. Riziko trizomie 18 se zvyšuje s věkem matky a vzhledem k tomu, že tato trizomie je spojena s vysokou nitroděložní úmrtností, její prevalence se snižuje s délkou gestace.

Naproti tomu fetální úmrtnost u chromozomálně normálních plodů s omphalocoelou není vyšší než u plodů bez této abnormality. Prevalence omphalocoely a s tím spojeného rizika výskytu chromozomálních aberací se tedy zvyšuje s věkem matky a snižuje se s délkou gestace (Snijders a kol.).



**Obr. 4.** Ultrazvukový snímek 12týdenního plodu s trizomií 18 s omphalocoelou a zvýšenou tloušťkou nuchální translucence.

## **CYSTY CHORIOIDEÁLNÍHO PLEXU, PYELEKTÁZIE A SRDEČNÍ ECHOGENNÍ FOKUSY**

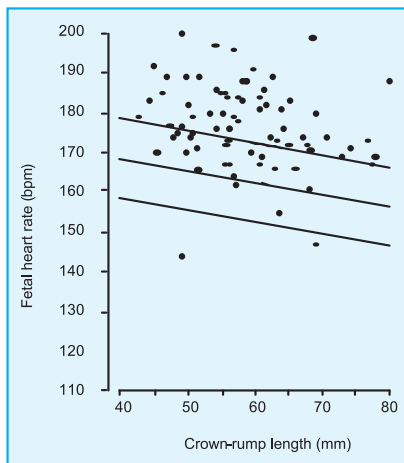
V 11.–14. týdnu byla prevalence cyst chorioideálních plexů, pyelektázie a srdečních echogenních fokusů 2,2; 0,9 a 0,6 % (Whitlow a kol. 1998). Předběžné výsledky naznačují, že stejně jako ve druhém trimestru může být prevalence těchto markerů u chromozomálně abnormálních plodů vyšší než u normálních plodů. K výpočtu koeficientů pravděpodobnosti by však bylo nutné provést studii daleko většího počtu chromozomálně abnormálních plodů ke stanovení skutečné prevalence těchto ultrazvukových markerů.

## **OBJEM PLACENTY**

Objem placenty, určovaný v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu 3D ultrazvukem, se zvyšuje s temeno-kostrční délkou. U plodů s trizomií 21 se objem placenty významně neliší od normálu, ale u trizomie 18 je objem placenty značně snížený.

## **SRDEČNÍ FREKVENCE PLODU**

U normálního těhotenství se srdeční frekvence plodu (FHR) zvyšuje z cca 100 pulsů za minutu v 5 týdnech gestace na 170 pulsů za minutu v 10 týdnech a pak do 14. týdne klesne na 155 pulsů za minutu. V 10.–13<sup>+6</sup>. týdnu jsou trizomie 13 a Turnerův syndrom spojeny s tachykardií, kdežto pro trizomii 18 a triploidii je typická bradykardie plodu (obr. 5; Liao a kol. 2001). U trizomie 21 dochází k mírnému zvýšení FHR. Není pravděpodobné, že by měření FHR mohlo zlepšit screening trizomie 21 v prvním trimestru, ale při zjišťování plodů s trizomií 13 jde o užitečný indikátor.



**Obr. 5.** Srdeční frekvence u plodů s trizomií 13 vynesená na referenčním rozpětí (střed, 95 a 5 percentil) s temeno-kostrční délkou chromozomálně normálních plodů.

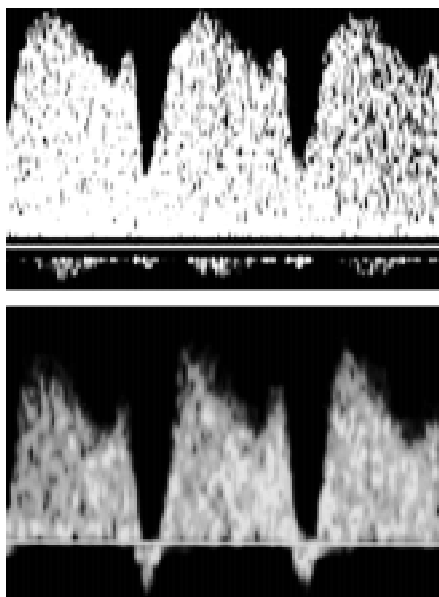
## DOPPLEROMETRIE DUCTUS VENOSUS

Ductus venosus je specifická spojka, kterou je okysličená krev odváděna z pupečnickové žíly do koronárního a cerebrálního oběhu přednostním prouděním přes foramen ovale do levé před síně srdeční. Proudění krve v tomto žilním kanále má charakteristickou vlnovou křivku s vysokou rychlostí během komorové systoly (S-vlna) a diastoly (D-vlna) a dopředný směr toku během stahu síně (a-vlna). Ve druhém a třetím trimestru těhotenství bývá pozorován abnormální tok krve s chybějící nebo reverzní a-vlnou při hrozícím nebo zjevném srdečním selhání.

V 10–13<sup>+6</sup>. týdnu je abnormální tok krve v ductus venosus (obr. 6) spojen s chromozomálními aberacemi, srdečními abnormalitami a nepříznivým výsledkem těhotenství (Matias a kol. 1998, Borrell a kol. 2003). Studie prováděné specializovanými pracovišti na více než 5000 těhotenstvích zahrnujících cca 280 plodů s trizomií 21 prokázaly, že v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je abnormální tok krve v ductus

venosus u cca 80 % plodů s trizomií 21 a u cca 5 % chromozomálně normálních plodů (Nicolaides 2004). Mezi zvýšenou NT plodu a výskytem abnormálního toku krve v ductus venosus není žádná nebo jen velmi malá spojitost. Z těchto zjištění vyplývá, že dopplerometrické vyšetření ductus venosus lze zkombinovat s měřením NT plodu ke zvýšení účinnosti časného ultrazvukového screeningu trizomie 21.

Vyšetření toku krve žilním kanálem je však časově náročné a vyžaduje vysoce kvalifikovaný personál a v současné době není jisté, zda by toto vyšetření bylo možné zařadit do rutinního screeningu v prvním trimestru. Ale na druhé straně by tato metoda mohla být využívána ve specializovaných centrech k opětnému posouzení rizika u pacientek s hraničními hodnotami po screeningu pomocí fetálního NT a biochemie mateřského séra.



**Obr. 6.** Rychlostní průtoková křivka (flow velocity) v ductus venosus ve 12. týdnu gestace – porovnání normálního tvaru (nahore) a abnormální a-vlny (dole)

### **Abnormální průtok krve v ductus venosus a chromozomální aberace**

- V 11.–13<sup>+</sup><sub>6</sub>. týdnu je abnormální průtok v ductus venosus pozorován u 5 % chromozomálně normálních plodů, u cca 80 % plodů s trizomií 21 a v 75 % všech chromozomálních abnormalit.
- Vyšetření ductus venosus lze zkombinovat s měřením NT plodu ke zvýšení účinnosti raného ultrazvukového screeningu trizomie 21.
- Vyšetření toku krve ductus venosus je časově náročné a vyžaduje vysoce kvalifikovaný personál a v současné době není jisté, zda by toto vyšetření bylo možné zařadit do rutinního screeningu v prvním trimestru.

## **DOPPLEROMETRIE V OSTATNÍCH CÉVÁCH**

### *Uterinní arterie*

Dopplerometrické studie v děložní tepně prováděné v 11.–13<sup>+</sup><sub>6</sub>. týdnu nezjistily významné rozdíly indexu pulzatility mezi chromozomálně normálními a abnormálními plody. Z toho vyplývá, že vysoká nitroděložní úmrtnost a růstová retardace plodu u nejvážnějších chromozomálních aberací pravděpodobně nesouvisí s narušeným procesem vytváření placenty v prvním trimestru těhotenství. Dopplerometrie uterinní arterie není vhodným indikátorem při screeningu chromozomálních aberací.

### *Umbilikální arterie*

Dopplerometrie pupečnickové tepny není pro screening trizomie 21 využitelná. Ale u trizomií 18 je zvýšený odpor průtoku u cca

20 % případů, kde dochází k perzistující reverzi toku na konci diastoly (REDF).

### *Umbilikální věna*

U plodů ve druhém a třetím trimestru je pulzující tok v pupečnickové žíle pozdní a neblahou známkou ohrožení plodu. V 11.–13<sup>+</sup>6. týdnu se pulzující tok v pupečnickové žíle vyskytuje u cca 25 % chromozomálně normálních plodů a u 90 % plodů s trizomií 18 nebo 13. Avšak u plodů s trizomií 21 není prevalence pulzujícího toku v pupečnickové žíle významně odlišná od chromozomálně normálních plodů.

### *Jugulární věna a karotická arterie*

Mezi indexem pulzatility v krční žíle a karotické tepně plodu a NT plodu není významná souvislost a významné rozdíly nejsou ani mezi chromozomálně normálními a abnormálními plody.

## **ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ VE DRUHÉM TRIMESTRU**

Stejně jako v prvním trimestru mají jednotlivé chromozomální aberace i při screeningu ve druhém trimestru soubor typických příznaků zjistitelných aberací (tabulka 1, Snijders a Nicolaides 1996, Nicolaides a kol. 1992). Doporučuje se tedy, aby se při zjištění nějaké abnormality/markeru při rutinní ultrazvukové prohlídce provedla důkladná kontrola výskytu ostatních znaků typických pro chromozomální aberace, u nichž je známo, že jsou s daným markerem spojeny. V případě zjištění dalších abnormalit se riziko výrazně zvyšuje. V případě zjevně izolovaných abnormalit rozhodnutí o provedení invazivního testu závisí na jejím druhu.

### Prohlídka ve druhém trimestru: fenotypická exprese chromozomálních aberací

- **Trizomie 21** je spojena s hypoplazií nosu, zvýšenou tloušťkou šijového záhybu, srdečními abnormalitami, nitrosrdečním echogenním fokusem, duodenální atrezií a hyperechogenním střevem, mírnou hydronefrózou, zkrácením femuru a výraznějším zkrácením humeru, tzv. „sandal gap“ a klinodaktylií nebo hypoplazií středního článku pátého prstu na noze.
- **Trizomie 18** je spojena s hlavou tvaru jahody (strawberry-shaped), cystami chorioideálního plexu, absencí corpus callosum se zvětšenou cisternou magnou, rozštěpem obličeje, mikrognacií, nuchálním edémem, srdečními abnormalitami, herníí bránice, atrezií jícnu, omphalocoele (obvykle pouze se střevem ve vaku), jedinou pupečnickovou tepnou, abnormalitami ledvin, echogenním střevem, myelomeningokélou, růstovou retardací a zkrácenými končetinami, aplazií radia, překrývajícími se prsty na ruce a na nohou nebo vypouklými chodidly.
- **Trizomie 13** je spojena s holoprosencefalií, mikrocefalií, abnormalitami obličeje, abnormalitami srdce a ledvin, často se zvětšenými a echogenními ledvinami, omphalocoele a postaxiální polydaktylií.
- **Triploidie** v případech paternálně odvozeného nadpočetného souboru chromozomů je spojena s molární přestavbou placenty a těhotenství zřídka trvá déle než 20 týdnů. Jde-li o nadbytek dvou mateřských chromozomů, může těhotenství přetrvat až do třetího trimestru. Placenta má normální konzistenci, ale je tenká a plod vykazuje výrazně asymetrické omezení vývoje. Obecně se vyskytuje mírná ventrikulomegalie, mikrognacie, srdeční abnormality, myelomeningokéla, syndaktylie a „stopařská“ deformace prstů u nohy.

- **Turnerův syndrom** je spojen s velkými nuchálními cystickými hygromy, celkovým edémem, mírnými pleurálními efuzemi a ascitem, srdečními abnormalitami a podkovovitými ledvinami, které při ultrazvukovém vyšetření vykazují mírnou oboustrannou hydronefrózu.

### ***Ventrikulomegalie***

Prevalence ventrikulomegalie při narození je cca 1 případ na 1000 porodů. Příčinou jsou chromozomální a genetické vady, mozkové krvácení nebo infekce, ale v mnoha případech není jednoznačná etiologie zjištěna. Celková prevalence chromozomálních aberací ventrikulomegalie plodu je cca 10 % a nejčastěji se vyskytuje u trizomií 21, 18, 13 a triploidií. Prevalence chromozomálních aberací je u mírné až středně vážné ventrikulomegalie vyšší než u závažné ventrikulomegalie.

### ***Holoprosencefalie***

Prevalence holoprosencefalie při narození je cca 1 případ na 10 000 porodů. Přestože je v mnoha případech příčinou chromozomální nebo genetická abnormalita, ve většině případů zůstává etiologie neznámá. Celková prevalence chromozomálních aberací u holoprosencefalie plodu je cca 30 % a nejčastěji se jedná o trizomie 13 a 18. Holoprosencefalie je běžně spojena s celou řadou abnormalit obličeje, ale výskyt chromozomálních vad je jen zvýšený u plodů s holoprosencefalií a mimoobličejovými abnormalitami, ale ne u těch, kde je holoprosencefalie buďto izolovaná nebo je spojena jen s abnormalitami obličeje.

### ***Cysty chorioideálního plexu***

Jsou zjišťovány u cca 2 % plodů v 16.–24. týdnu gestace, ale u více než 95 % případů vymizí do konce 28. týdne a nemají patologický význam. Mezi výskytem cyst chorioideálního plexu a chromozomálními aberacemi, zejména pak trizomií 18, existuje souvislost. Převážná většina plodů s trizomií 18 má však i mnoho



dalších abnormalit a proto zjištění cyst chorioideálního plexu u plodu by mělo vyšetřujícího pracovníka stimulovat k pátrání po dalších znacích trizomie 18. Jsou-li cysty zjevně izolované, riziko trizomie 18 je jen nepatrně zvýšené.

### ***Dandy-Walkerův komplex***

Jedná se o celou řadu abnormalit výběžku malého mozku, cystickou dilataci čtvrté mozkové komory a zvětšení cisterny magny. Tento stav se klasifikuje jako Dandy-Walkerova malformace (úplná nebo částečná ageneze výběžku malého mozku a zvětšená fossa posterior), Dandy-Walkerova varianta (částečná ageneze výběžku malého mozku bez zvětšení fossa posterior) a megacisterna magna (normální výběžek a čtvrtá komora). Prevalence Dandy-Walkerovy malformace při porodu je cca 1 : 30 000. Příčinou bývají chromozomální aberace, více než 50 genetických syndromů, vrozená infekce nebo teratogeny jako např. warfarin, ale může též jít o izolovaný nálezn. Celková prevalence u chromozomálních aberací je cca 40 %, obvykle u trizomií 18 nebo 13 a triploidií.

### ***Rozštěp obličeje***

Rozštěp rtu nebo patra se vyskytuje u cca 1 : 800 živě narozených dětí a příčinou bývají jak genetické, tak vnější faktory. Po porodu bývají chromozomální aberace zjišťovány u méně než 1 % dětí s rozštěpem obličeje. V prenatalním období je však prevalence cca 20 %, většinou u trizomií 13 a 18. Tento zdánlivý rozpor je způsoben tím, že zkoumané populace při prenatalních výzkumech procházejí předvýběrem a zahrnují mnoho plodů s četnými dalšími abnormalitami.

### ***Mikrognacie***

Prevalence mikrognacie při porodu je cca 1 : 1000. Jedná se o nespecifický nálezn v širokém spektru genetických syndromů a chromozomálních aberací, zejména trizomií 18 a triploidií. Dvě studie popisující mikrognacii plodu uvádějí prevalenci u chromozomálních vad cca 60 %, ale všechny plody měly i další malformace, případně i omezený vývoj.

### ***Hypoplázie nosu***

Ultrazvukové studie provedené v 15.–24. týdnu gestace uvádějí, že cca 65 % plodů s trizomií 21 mělo hypoplázii nosní kosti, jež se definuje jako nosní kost, která není viditelná nebo je kratší než 2,5 mm (Sonek a Nicolaides 2002, Cicero a kol. 2003). U chromozomálně normálních plodů je prevalence hypoplázie nosu závislá na etnickém původu matky. U kavkazské rasy je nižší než 1 % a u afrokaribské rasy do 10 %. Spekulace o přesných mírách detekce, kterých by bylo možné dosahovat ve druhém trimestru kombinací posouzení věku matky, biochemie séra, ultrazvukového vyšetření nosní kosti plodu a dalších ultrazvukových markerů, jsou předčasné. Avšak na základě aktuálně dostupných údajů je hypoplázie nosu pravděpodobně jediným nejcitlivějším a specifickým markerem trizomie 21 ve druhém trimestru.

### ***Hernie bránice***

Prevalence hernie bránice při porodu je cca 1 : 4 000 a tento stav se obvykle vyskytuje jen sporadicky. Prevalence u chromozomálních aberací, zvláště trizomie 18, je však cca 20 %.

### ***Srdeční abnormality***

Abnormality srdce a velkých tepen jsou zjišťovány u 4–7 z 1000 živě narozených a u cca 30 z 1000 mrtvě narozených dětí. Etiologie srdečních abnormalit je různorodá a pravděpodobně závisí na souhře mnoha genetických a vnějších faktorů. Srdeční abnormality jsou zjišťovány u více než 90 % plodů s trizomií 18 nebo 13 a 40 % plodů s trizomií 21 nebo Turnerovým syndromem. Prenatální studie ultrazvukem zjištěných abnormalit srdce plodu uvádějí chromozomální aberace u cca 25 % případů.

### ***Omphalocoele***

Prevalence omphalocoele při narození je cca 1 z 4000. Tento stav se obvykle vyskytuje jen sporadicky, ale v některých případech může souviset s genetickým syndromem. Chromozomální vady, zvláště trizomie 18 a 13, bývají zjišťovány u cca 30 % případů

v polovině gestace a u 15 % novorozenců. Prevalence u chromozomálních aberací je čtyřikrát vyšší v případech, kdy exomfalový vak obsahuje jen střevo než v případech, kdy obsahuje i játra.

### *Atrézie jícnu*

Prevalence atrézie jícnu při narození je cca 1 : 3000. V 90 % případů je výskyt doprovázen i tracheo-esofageální píštělí. Tento stav je sporadický. Chromozomální aberace jsou zjišťovány u 3–4 % postižených novorozenců. V prenatalním období jsou chromozomální vady, zvláště trizomie 18, zjišťovány u cca 20 % případů.

### *Atrézie dvanáctníku*

Prevalence atrézie dvanáctníku při narození je cca 1 : 5000. Tento stav je ve většině případů sporadický, avšak v některých případech jde o autozomálně recesivní zděděnou vadu. Trizomie 21 je zjišťována u cca 40 % případů.

### *Abnormality močového traktu*

Při prenatalních studiích bylo zjištěno, že u mnoha chromozomálních aberací bývají zjišťovány i abnormality močových cest. Riziko chromozomálních vad je podobné u plodů s jednostranným nebo oboustranným postižením, různými typy abnormalit ledvin, uretrální nebo ureterickou obstrukcí a oligohydramniem nebo normálním množstvím plodové vody. Výskyt chromozomálních aberací u žen je však dvakrát vyšší než u mužů. Typ chromozomálních aberací a následně s nimi spojených malformací má za následek různé typy abnormalit ledvin. V případě mírné hydronefrózy je tedy nejčastější chromozomální aberací trizomie 21, kdežto u středně vážné až vážné hydronefrózy, multicystické ledviny nebo renální ageneze jsou nejčastějšími vadami trizomie 18 a 13.

### *Abnormality končetin*

Trizomie 21, 18, triploidie a Turnerův syndrom jsou spojeny s relativním zkrácením dlouhých kostí. Syndaktylie je spojena s triploidií, klinodaktylie a sandal gap s trizomií 21, polydaktylie

s trizomií 13, překryv prstů, vypouklé chodidlo a talipes s trizomií 18.

### ***Růstová retardace plodu***

Nízká porodní hmotnost je společným rysem mnoha chromozomálních aberací, ale prevalence chromozomálních vad u hypotrofických novorozenců je jen cca 1 %. Avšak údaje, odvozené na základě postnatálních studií, spojitost mezi chromozomálními aberacemi a růstovou retardací podhodnocují, protože mnoho těhotenství s chromozomálně abnormálními plody končí spontánním potratem nebo nitroděložním odúmrtním. Nejběžnější chromozomální vady spojené s růstovou retardací jsou triploidie a trizomie 18.

Nejvyšší prevalence chromozomálních aberací je zjišťována u těch případů, kdy se kromě opoždění růstu vyskytují i strukturální abnormality plodu, objem plodové vody je normální nebo zvýšený a ve skupině s normální dopplerometrií v uterinních a pupečnickových arteriích. Růstová retardace plodu v důsledku chromozomálních aberací se tedy liší od růstové retardace v důsledku insuficience placenty, charakterizované sníženým objemem plodové vody a zvýšeným odporem toku v uterinních, případně i pupečnickových arteriích s redistribucí v krevním oběhu plodu.

## **ZÁVAŽNÉ ABNORMALITY**

Pokud se při screeningu ve druhém trimestru zjistí výskyt závažných abnormalit, doporučuje se nabídnout matce stanovení karyotypu plodu, a to i v případě, že tyto abnormality jsou zjevně izolované. Výskyt těchto abnormalit je nízký a celkové finanční dopady jsou tedy malé.

Pokud jsou tyto abnormality neslučitelné s postnatálním životem nebo jsou spojeny s vážným postižením jako např. holoprosencefalií, je určení karyotypu plodu jedním z řady vyšetření ke stanovení možné příčiny, a tím i rizika opětovného výskytu.

Pokud lze abnormalitu potenciálně napravit nitroděložním nebo postnatálním operačním zákrokem, jako např. u brániční kýly, je vhodné vyloučit existenci chromozomální abnormality – zejména proto, že u mnoha těchto stavů je častou abnormalitou trizomie 18 nebo 13.

## **MALÉ ABNORMALITY NEBO DROBNÉ MARKERY („MINOR ABNORMALITIES“ A „SOFT MARKERS“)**

Tzv. malé abnormality nebo drobné markery jsou časté a obvykle nebývají spojeny se žádným postižením, pokud se nejedná o chromozomální aberaci. Plošné vyšetřování karyotypu u všech těchto těhotenství bylo mělo významné dopady jak co se týče potratů, tak i co do výše finančních nákladů. Nejlepším řešením je při poradenství vycházet z individuálně stanoveného rizika výskytu chromozomální aberace a ne doporučovat invazivní testy z důvodu, že riziko je „vysoké“.

Odhad rizika lze stanovit vynásobením *apriorního* rizika (které závisí na věku matky, délce gestace, anamnéze předchozích postižených těhotenství a případně i na výsledcích předchozího screeningu vyšetřením NT nebo biochemie séra matky v současném těhotenství) koeficientem pravděpodobnosti výskytu konkrétní abnormality nebo markeru.

Nejlepší odhady pozitivních i negativních koeficientů pravděpodobnosti pro jednotlivé nejběžnější markery trizomie 21 jsou uvedeny v tabulce 2 (Nyberg a kol. 2001; Bromley a kol. 2002, Nicolaides 2003).

Závažné nebo méně závažné abnormality jsou zjišťovány u cca 75 % plodů s trizomií 21 a u 10–15 % chromozomálně normálních plodů. Na základě těchto údajů je koeficient pravděpodobnosti trizomie 21 0,30; v případě, že není zjištěna žádná abnormalita nebo marker. Koeficient pravděpodobnosti se získává vydělením výskytu prevalence daného markeru u tě-

hotenství s trizomií 21 a prevalencí jeho výskytu u chromozomálně normálních těhotenství. Například intrakardiální echogenní fokus je zjišťován u 28,2 % plodů s trizomií 21 a u 4,4 % chromozomálně normálních plodů, z čehož vyplývá pozitivní koeficient pravděpodobnosti 6,41 (28,2/4,4) a negativní koeficient pravděpodobnosti 0,75 (71,8/95,6). To znamená, že nález echogenního fokusu zvyšuje možné riziko o faktor 6,41; ale absence tohoto markeru riziko zároveň snižuje o 25 %.

**Tabulka 1.** Nejběžnější chromozomální aberace u plodů se sonograficky zjištěnými abnormalitami.

	Trizomie 21	Trizomie 18	Trizomie 13	Triploidie	Turner
Ventrikulomegalie	+	+	+	+	
Holoprosencefalie			+		
Cysty chorioideálního plexu		+			
Dandy-Walkerův komplex		+	+		
Rozštěp obličeje		+	+		
Mikrognacie		+		+	
Hypoplazie nosu	+				
Nuchální edém	+	+	+		
Cystické hygromy					+
Hernie bránice		+	+		
Srdeční abnormality	+	+	+	+	+
Omphalocele		+	+		
Atrézie duodena	+				
Atrézie jícnu	+	+			
Abnormality ledvin	+	+	+	+	+
Krátké končetiny	+	+		+	+
Klinodaktylie	+				
Překryv prstů		+			
Polydaktylie			+		
Syndaktylie				+	
Deformity nohou		+	+	+	
Růstová retardace plodu		+		+	+

**Tabulka 2.** Výskyt závažných a méně závažných abnormalit nebo markerů při screeningu trizomie 21 ve druhém trimestru a chromozomálně normálních plodů v kombinaci údajů ze dvou významných souborů. Z těchto údajů lze vypočítat pozitivní a negativní koeficienty pravděpodobnosti (v 95 % intervalu spolehlivosti) pro jednotlivé markery. V posledním sloupci je koeficient pravděpodobnosti pro jednotlivé markery zjišťované izolovaně.

Sonografický marker	Trizomie 21	Normál	Pozitivní LR	Negativní LR	LR izolovaného markeru
Šijový záhyb	107/319 (33,5 %)	59/9331 (0,6 %)	53,05 (39,37 –71,26)	0,67 (0,61–0,72)	9,8
Krátký humerus	102/305 (33,4 %)	136/9254 (1,5 %)	22,76 (18,04 –28,56)	0,68 (0,62–0,73)	4,1
Krátký femur	132/319 (41,4 %)	486/9331 (5,2 %)	7,94 (6,77 –9,25)	0,62 (0,56–0,67)	1,6
Hydronefróza	56/319 (17,6 %)	242/9331 (2,6 %)	6,77 (5,16 –8,80)	0,85 (5,16–8,80)	1,0
Echogenní fokus	75/266 (28,2 %)	401/9119 (4,4 %)	6,41 (5,15 –7,90)	0,75 (0,69–0,80)	1,1
Echogenní střevo	39/293 (13,3 %)	58/9227 (0,6 %)	21,17 (14,34 –31,06)	0,87 (0,83–0,91)	3,0
Závažná vada	75/350 (21,4 %)	61/9384 (0,65 %)	32,96 (23,90 –43,28)	0,79 (0,74–0,83)	5,2

LR = koeficient pravděpodobnosti

Stejná logika platí pro každý ze šesti markerů uvedených v tabulce. Například u 25leté ženy, která byla na ultrazvukovém vyšetření ve 20. týdnu gestace, je apriorní riziko cca 1 : 1000. Pokud však vyšetření odhalí intrakardiální echogenní fokus, ale šijový záhyb není rozšířený, humerus a femur nejsou zkrácené a nevyskytuje se hydronefróza, hyperechogenní střevo ani jiná závažná abnormalita, kombinovaný koeficient pravděpodobnosti by měl být 1,1 (6,41 x 0,67 x 0,68 x 0,62 x 0,85 x 0,87 x 0,79) a její riziko je tedy stále cca 1 : 1000. Totéž platí, je-li abnormální nález pouze mírná hydronefróza (koeficient pravděpodobnosti 1).

Naopak pokud se zjistí, že plod má jak intrakardiální echogenní fokus tak i mírnou hydronefrózu, ale žádné jiné abnormality, kombinovaný koeficient pravděpodobnosti by měl být 8,42 ( $6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$ ) a riziko by se tedy zvýšilo z 1 : 1000 na 1 : 119.

O vzájemném vztahu mezi těmito markery zjišťovanými ultrazvukem ve druhém trimestru a hodnotami NT nebo volné  $\beta$ -hCG nebo PAPP-A v mateřském séru v 11.–13<sup>+</sup>6. týdnu nejsou žádné údaje. Pro takový vzájemný vztah však není žádný zřejmý důvod a lze tedy logicky předpokládat, že jsou na sobě nezávislé. Z toho vyplývá, že při stanovování rizika u těhotenství s nějakým markerem je zdůvodnitelné vzít v úvahu výsledky předchozích screeningových vyšetření. Například u 32leté ženy ve 20. týdnu gestace (výchozí riziko 1 : 559), která byla v 11.–13<sup>+</sup>6. týdnu vyšetřena měřením NT z něhož vyplynulo, že riziko je 7násobně snižené (na 1 : 3913), lze po diagnostikování izolované hyper-echogenity střeva ve 20. týdnu stanovit, že odhadované riziko se zvýšilo třikrát na 1 : 1304. Avšak při stejném ultrazvukovém nálezů za neexistence předchozího měření NT by se riziko zvýšilo z 1 : 559 na 1 : 186.

V tomto procesu sekvenčního screeningu, jehož předpokladem je nezávislost mezi jednotlivými nálezy při screeningu, existují určité výjimky. Např. nález otoku šíje nebo srdeční abnormality při screeningu ve druhém trimestru nelze hodnotit nezávisle na vyšetření NT provedeném v 11.–13<sup>+</sup>6. týdnu.



## LITERATURA

---

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23:921–6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1087–96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665–7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306–10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15–8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218–23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:19–22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 373–9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:610–3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338–41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:143–7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14 week scan – The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996; pp 31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp 109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:385–90.

# 3

## ZVÝŠENÉ PROSÁKNUTÍ ZÁHLAVÍ PŘI NORMÁLNÍM KARYOTYPU

Zvětšená tloušťka fetální NT je obvyklým fenotypovým vyjádřením trizomie 21 a jiných chromozomálních aberací, ale je také spojena s odumřením plodu a širokým spektrem fetálních malformací, deformací, dysgenezí a genetických syndromů. Tato kapitola uvádí přehled vývojových odchylek u plodů s normálním chromozomálním nálezem, u nichž byla zjištěna rozšířená nuchální translucence. Na základě těchto údajů je možné pro každou skupinu NT odhadnout šance intrauterinního přežití a porodu zdravého dítěte bez významných abnormalit. Informace jsou rovněž důležité pro konzultaci s těhotnou a jejím partnerem a při plánování dalších vhodných vyšetření.

U normálních plodů se tloušťka NT zvyšuje s fetální temeno-kostrční délkou (CRL). Střední a 95 percentil NT při CRL 45 mm je 1,2 a 2,1 mm a příslušné hodnoty při CRL 84 mm jsou 1,9 a 2,7 mm (Snijders et al 1998). Hodnota 3,5 mm, což znamená 99 percentil, se signifikantně s CRL nemění. Zvýšenou NT rozumíme hodnotu vyšší než 95 percentil vztažený k výšce těhotenství bez ohledu na to, zda nahromadění sledované tekutiny je se septy nebo bez nich a zda je omezeno na oblast krku nebo obaluje celý plod. Po 14. týdnu zvýšená NT obvykle mizí, ale v některých případech se vyvíjí v nuchální edém nebo cystický hygrom.

## NÁLEZY U PLODŮ SE ZVÝŠENÝM PROSÁKNUTÍM ZÁHLAVÍ

Vztah mezi tloušťkou NT a prevalencí chromozomálních aberací,

potratů nebo odumření plodu a významných fetálních abnormalit je shrnut v tab. 1 (Souka et al 2004).

**Tabulka 1.** Vztah mezi tloušťkou nuchální translucence a prevalencí chromozomálních defektů, potratů nebo smrti plodu a významných fetálních abnormalit. V posledním sloupci je odhadnutá prevalence porodu zdravého dítěte bez významných abnormalit.

Nuchální translucence	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 %

## CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE

Prevalence chromozomálních aberací roste exponenciálně s tloušťkou NT (tab. 1; Snijders et al 1998). V chromozomálně abnormální skupině má asi 50 % trizomii 21, 25 % trizomii 18 nebo 13, 10 % Turnerův syndrom, 5 % triploidii a 10 % jiné chromozomální aberace.

## ODUMŘENÍ PLODU

U chromozomálně normálních plodů roste prevalence fetální smrti exponenciálně s tloušťkou NT od 1,3 % u plodů s NT mezi 95. a 99. percentilem až asi ke 20 % pro NT 6,5 mm nebo více (tab. 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001). Většina plodů, u nichž dojde k intrauterinnímu odumření do 20. týdne, jeví progresivní zvyšování NT až k závažnému hydropsu.

## FETÁLNÍ ABNORMALITY

Jako velké fetální abnormality jsou definovány ty, které vyžadují konzervativní a/nebo chirurgickou léčbu nebo stavy spojené s mentálním handicapem. V několika studiích je uváděno, že zvýšená tloušťka fetální NT je spojena s vysokou prevalencí významných fetálních abnormalit. V kombinovaných údajích z 28 studií u 6 153 chromozomálně normálních plodů se zvýšenou NT byla prevalence velkých abnormalit 7,3 % (Souka et al 2004). Nicméně mezi studiemi byly velké rozdíly v prevalenci významných abnormalit v rozmezí od 3 % do 50 %, které byly způsobeny rozdíly v definici minimální abnormalní tloušťky NT od 2 mm do 5 mm.

Prevalence významných fetálních abnormalit u chromozomálně normálních plodů se zvyšuje s tloušťkou NT. U plodů s NT pod 95. percentilem činí 1,6 %, pro NT mezi 95. a 99. percentilem 2,5 % a poté exponenciálně až okolo 45 % pro NT 6,5 mm nebo více (tab. 1; Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001).

## RETARDACE RŮSTU PLODU

Dlouhodobé studie chromozomálně a anatomicky normálních plodů se zvýšenou NT uvádí, že prevalence růstové retardace plodu činí 2–4 % (Souka a kol. 2004). Nicméně je obtížné hodnotit skutečnou významnost těchto nálezů, protože pouze jedna z těchto studií měla pro srovnání kontrolní skupinu. Brady a kol. 1998 provedl klinickou studii sledování 89 dětí, které měly během fetálního života NT 3,5 mm nebo více a 302 dětí, jejichž fetální NT byla méně než 3,5 mm. Opoždění vývoje při dosažení vývojových mezníků bylo pozorováno u jednoho dítěte v každé skupině.

## TYPY ABNORMALIT ASOCIOVANÝCH SE ZVÝŠENÝM PROSÁKNUTÍM ZÁHLAVÍ

U plodů se zvýšenou NT bylo popsáno široké spektrum fetálních abnormalit, které shrnuje tab. 2.

Sledovaná prevalence některých abnormalit jako jsou anencefalie, holoprosencefalie, gastroschisis, renální abnormality a spina bifida se nemusí lišit od obecné populace.

Nicméně se ukazuje, že prevalence hlavních srdečních abnormalit, diafragmatické hernie, omphalocele, anomálie tělesného stvolu, abnormalit skeletu a určitých genetických syndromů jako jsou kongenitální hyperplázie nadledvin, deformační sekvence na podkladě fetální akinezie, Noonanův syndrom, Smith-Lemli-Opitzův syndrom a spinální muskulární atrofie je podstatně vyšší než v běžné populaci, a proto je pravděpodobné, že existuje skutečné spojení mezi těmito abnormalitami a zvýšenou NT.

## SRDEČNÍ DEFEKTY

Mezi zvýšenou NT a srdečními defekty jak u chromozomálně abnormálních, tak chromozomálně normálních plodů existuje významná souvislost. (Hyett et al 1977, 1999). Osm studií uvádí výsledky screeningového vyšetřování tloušťky NT při detekci srdečních defektů (Souka et al 2004). Celkově bylo vyšetřeno 67 256 těhotenství a prevalence hlavních srdečních defektů byla 2,4 na 1000. Při 4,9 % falešné pozitivitě byl záchyt srdečních defektů 37,5 %.

Meta-analýza screeningových studií uvedla, že záchyty byly asi 37 % a 31 % pro mezní hodnoty NT 95. a 99. percentil (Makrydimas et al 2003). U chromozomálně normálních plodů stoupá prevalence hlavních srdečních defektů exponenciálně s tloušťkou NT od 1,6 na 1000 v případě NT pod 95. percentilem až přibližně k 1 % pro NT 2,5–3,4 mm, 3 % pro NT 3,5–4,4 mm, 7 % pro NT 4,5–5,4 mm, 20 % pro NT 5,5–6,4 mm a 30 % pro NT 6,5 mm nebo více (Souka et al 2004).

Klinický důsledek těchto nálezů je, že zvýšená nuchální translucence představuje indikaci pro provedení fetální echokardiografie.

**Tabulka 2.** Fetální abnormality u plodů se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence.

<b>Defekt centrálního nerv. systému</b>	<b>Gastrointestinální defekt</b>	<b>Fetální anemie</b>
Acranius / anencefalie	Crohnova choroba	Blackfan Diamondova anemie
Ageneze corpus callosum	Duodenální atrezie	Kongenitální erythropoetická porfyrie
Kraniosynostóza	Esofageální atrezie	Dyserythropoetická anemie
Dandy-Walkerova malformace	Malá obstrukce střeva	Fanconiho anemie
Diastematomyelie		Infekce parvovirem B19
Encefalokéla	<b>Genitourinární defekt</b>	Talasemie- $\alpha$
Fowlerův syndrom	Nejednoznačné genitálie	
Holoprosencefalie	Kongenitální hyperplazie nadledvin	<b>Neuromuskulární defekt</b>
Hydroletální syndrom	Kongenitální nefrotický syndrom	Sequence fetální akinézie
Iniencefalie	Hydronefróza	Myotonická dystrofie
Joubertův syndrom	Hypospadie	Spinální muskulární atrofie
Makrocefalie	Infantilní polycystické ledviny	
Microcefalie	Meckel-Gruberův syndrom	<b>Metabolický defekt</b>
Spina bifida	Megacystis	Beckwith-Wiedemannův syndrom
Trigonocefalie C	Multicystické dysplastické ledviny	GM1 gangliosidóza
Ventrikulomegalie	Renální ageneze	Nedostatek dlouhého řetězce 3-hydroxyacyl-coenzymu A dehydrogenázy
		Mukopolysacharidóza typ VII
<b>Obličejový defekt</b>	<b>Skeletární defekt</b>	Smith-Lemli-Opitzův syndrom
Agnatie/mikrognatie	Achondrogeze	Křivice rezistentní na vitamin D
Obličejový rozštěp	Achondroplazie	Zellwegerův syndrom
Mikroftalmie	Hrudní dystrofie vedoucí k asfyxii	
Treacher-Collinsův syndrom	Blomstrandova osteochondrodysplázie	<b>Další defekt</b>
	Kampomelický dwarfismus	Body stalk anomaly
<b>Nuchální defekt</b>	Kleidokraniální dysplazie	Brachmann-de Langeův syndrom
Cystický hygrom	Hypochondroplazie	Asociace Charge
Krční lipom	Hypofosfatazie	Deficience imunitního systému
	Jarcho-Levinův syndrom	Kongenitální lymfedém
<b>Srdeční defekt</b>	Kyfoskolióza	EEC syndrom
Di-Georgův syndrom	Redukční defekty končetin	Neonatální myoklonická encefalopatie
	Nance-Sweeneyův syndrom	Noonanův syndrom
<b>Plicní defekt</b>	Osteogenesis imperfecta	Perlmanův syndrom
Cystická adenomatoidní malformace	Robertsův syndrom	Sticklerův syndrom
Diafragmatická hernie	Robinův syndrom	Nespecifický syndrom
Fryův syndrom	Short-rib polydactyly syndrome	Závažné retardace růstu
	Sirenomélie	
<b>Defekt břišní stěny</b>	Talipes equinovarus	
Kloakální extrofie	Tanatorický dwarfismus	
Omphalocoele	VACTER asociace	
Gastroschíza		



Celková prevalence hlavních srdečních defektů (1–2 %) v této skupině plodů je prakticky shodná s tou, která se vyskytuje u plodů matek s diabetes mellitus nebo s anamnézou předchozího postiženého potomka, což jednoznačně vede k indikaci provedení fetální echokardiografie.

V současnosti ještě pravděpodobně nejsou dostatečně zajištěná odborná pracoviště pro provádění fetální echokardiografie u těch plodů, u nichž je NT na 95. percentilu. V kontrastu s tím hranice 99. percentilu by měla za následek pouze malé navýšení pracovního zatížení specializovaných pracovišť a v této populaci by byla velmi vysoká prevalence závažných srdečních defektů.

Těhotné, u nichž vyšetřením NT bylo stanoveno vysoké riziko z hlediska srdečních defektů u plodu, nemusí čekat do 20. týdne na odbornou echokardiografii. Zlepšení rozlišovacích schopností ultrazvukových přístrojů nyní umožňuje provést detailní UZ vyšetření srdce plodu v prvním trimestru těhotenství. Takto lze již ve 13. týdnu gravidity uklidnit většinu rodičů, že u plodu není přítomen závažný srdeční defekt. V případech s vážnou vrozenou srdeční abnormalitou může včasná UZ detekce vést ke správné diagnóze nebo minimálně zvýšit podezření s následnou indikací dalších UZ vyšetření.

Nejlepší strategie při velkých srdečních abnormalitách je provést specializovanou fetální echokardiografii u pacientek se zvýšeným NT v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu a u všech s abnormální čtyřdutinovou projekcí srdce pak při rutinním druhotrimestrálním sono vyšetření. Tyto dvě indikace se vzájemně doplňují. Závažné defekty jako jsou Fallotova tetralogie, transpozice velkých arterií a koarktace aorty jsou zřídka detekovány při rutinním vyšetření čtyřdutinové projekce srdce. Nicméně u vysokého podílu těchto abnormalit je patrná přítomnost zvýšené NT.

### ***Body stalk anomaly***

Tato letální, sporadická abnormalita se objevuje u asi 1 z 10 000 plodů v 10.–13<sup>+6</sup>. týdnu. K UZ nálezům patří velký defekt břišní stěny, závažná kyfoscolióza a krátký pupečník s jedinou arterií

(Daskalakis et al 1997). Horní polovina těla plodu je vidět v amniální dutině, zatímco spodní část je v coelomové dutině, což naznačuje, že možnou příčinou syndromu je časná ruptura amnia před obliterací coelomové dutiny. Ačkoli fetální NT je zvýšená v asi 85 % případů, karyotyp je obvykle normální.

### ***Diafragmatická hernie***

Zvýšená tloušťka NT je přítomná u přibližně 40 % plodů s diafragmatickou hernií zahrnujících více než 80 % těch, které umírají v neonatálním období z důvodu pulmonální hypoplázie a asi 20 %, kteří přežijí (Sebire et al 1997). Je možné, že u plodů s diafragmatickou hernií a zvýšenou NT dochází k nitrohruční herniaci střev v prvním trimestru a prolongovaná komprese plic způsobuje plicní hypoplázií. V případech, kde je diafragmatická hernie spojena s dobrou prognózou, může být nitrohruční herniace střev zpožděna do druhého nebo třetího trimestru těhotenství.

### ***Omphalocoele***

V 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je incidence omphalocoele asi 1 na 1000 a incidence chromozomálních defektů, zvláště trizomie 18, je asi 60 % (Snijders et al 1995). Zvýšené NT je pozorováno u přibližně 85 % chromozomálně abnormálních a 40 % chromozomálně normálních plodů s omphalocoele.

### ***Megavesika***

Fetální megavesika v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace je definovaná longitudinálním průměrem močového měchýře 7 mm nebo více. Objevuje se asi u 1 na 1500 těhotenství. Megavesika je spojena se zvýšenou NT. Byla pozorována u přibližně 75 % jedinců s chromozomálními abnormalitami, zvláště trizomií 13, a u přibližně 30 % plodů s normálním karyotypem (Liao et al 2003).

## **GENETICKÉ SYNDROMY**

Genetické syndromy spojené se zvýšenou NT jsou shrnuty v tab. 3.

**Tabulka 3.** Genetické syndromy popsané u plodů se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence.

Genetický syndrom	Dědičnost	Prevalence porodů	Prognóza a běžné sonograficky detekovatelné abnormality
Achondrogeneze	AR	1 na 40 000	Letální skeletární dysplazie. Závažné zkrácení končetin, úzký thorax. Hypomineralizace těl obratlů. Mineralizace lebky u typu II normální a nedostatečná u typu I.
Achondroplazie*	AD	1 na 26 000	Intelligence a vyhlídky na život jsou normální. Makrocefalie, sedlovitý nosní most, lumbální lordóza a krátké končetiny, obvykle po 22. týdnu.
Hyperplazie nadledvin*	AR	1 na 5000	Deficience jednoho z enzymů biosyntézy kortizolu, která vede k nadprodukci prekursorů kortizolu a androgenů. Zvýšená NT, špatně klasifikovatelné genitálie u žen.
Asfyktizující torakální dystrofie	AR	1 na 70 000	Variabilní prognóza od smrti novorozence k normálnímu přežití. Úzký hrudník a rizomelické zkrácení končetin, které nemusí být patrné do 22. týdne.
Beckwith-Wiedemannův syndrom	Sporadicky	1 na 14 000	V některých případech se objevuje mentální handicap, který vzniká zřejmě sekundárně jako důsledek neadekvátně léčené hypoglykemie. Asi u 5 % dochází v dětství k vývoji tumorů, nejčastěji nefroblastomu a hepatoblastomu. Prenatální sonografické rysy zahrnují makrosomii a exomfalus.
Blackfan-Diamondova anemie	AD, AR	1 na 200 000	Kongenitální hypoplastická anemie vyžadující léčbu steroidy a opakované krevní transfuze. Je zvýšené riziko hematologických malignit, zvláště akutní leukemie. Defekty palce, hypertelorismus, srdeční a urogenitální anomálie.
Blomstrandova osteochondrodysplazie	AR	Zřídka	Letální skeletární dysplazie. Závažné zkrácení končetin, úzký hrudník, zvýšená denzita kostí.
Brachmann-Cornelia de Langeův syndrom	AD	1 na 160 000	Mentální postižení. Omezení růstu plodu, krátké končetiny, srdeční defekty, diafragmatická hernie.
Kampomelická dysplazie	AR	1 na 200 000	Letální skeletární dysplazie. Krátké a obloukové dolní končetiny s úzkým hrudníkem.

Asociace CHARGE	Sporadicky	Zřídka	Akronym pro colobom oka, anomálie srdce, choanální atrezii, růstovou a mentální retardaci, gonadální hypoplasii a abnormality ucha nebo hluchotu. Nemusí být žádné prenatalní sonografické nálezy.
Kleidokraniální dysplazie	AD	Zřídka	Normální životní vyhlídky. Hypoplastické klavikuly a nosní kost.
Di-Georgeův syndrom	Sporadicky	1 na 4000	Výsledek delece de novo 22q11 v 90 % případů. Charakterizován neonatální hypokalcemií, způsobenou hypoplasii příštinných tělísek a náchylností k infekcím způsobenou hypoplasii nebo aplazií tymu. Objevují se rozmanité srdeční malformace včetně Fallotovy tetralogie, přerušného aortálního oblouku, truncus arteriosus, pravého aortálního oblouku a aberace pravé arteria subclavia. Běžný je malý vzrůst a mírné až střední obtíže při učení.
Dyserythropoetická anemie	AD, AR	Zřídka	Kongenitální, obvykle mírná anemie. V některých případech závažná anemie projevující se fetálním hydropsem.
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrom	AD	Zřídka	Široká variabilita ve fenotypovém vyjádření. Rozštěp ruky a nohy, rozštěp rtu a/nebo patra.
Erythropoetická porfýrie (Guntherova nemoc)	AR	Zřídka	Obvykle se projevívá v dětství závažnou kožní fotosensitivitou s progresivními bulózními lézemi, vedoucími k infekci, kostní resorpci, kožními deformitami a chronickou hemolytickou anémií. Závažné případy se projevívají fetálním hydropsem.
Fanconiho anemie	AR	1 na 22 000	Kongenitální aplastická anemie charakterizovaná pancytopenií a spontánní chromozomální nestabilitou. Fenotyp a věk při vypuknutí jsou variabilní. Nemusí se vyskytnout žádné prenatalní sonograficky detekovatelné abnormality.
Sekvence fetální akinezie	AR, sporadicky	Zřídka	Heterogenní skupina projevů, jejichž výsledkem jsou mnohočetné kloubní kontraktury, často spojené s fetální myopatií, neuropatií nebo abnormalitou pojivové tkáně. Závažné případy se projevují artrogrypózou a zvýšenou NT v prvním trimestru.
Fowlerův syndrom	AR	Zřídka	Proliferativní vaskulopatie centrálního nervového systému, která vede k disrupci, desorganizaci a hemorhagické nekróze vyvíjející se mozků. Prenatální rysy zahrnují hydranencefálii a artrogrypózu.

Genetický syndrom	Dědičnost	Prevalence porodů	Prognóza a běžné sonograficky detekovatelné abnormality
Frynův syndrom	AR	1 na 15 000	Obvykle letální. Diafragmatická hernie, defekty prstů, krátký srostlý krk.
GM1-Gangliosidóza*	AR	Zřídka	Progresivní neurologická deteriorace ústící v časnou a závažnou retardaci motorického a mentálního vývoje. Ke smrti dochází z důvodu pneumonie během prvních 10 let života. Prenatální sonografické nálezy zahrnují visceromegalii a generalizovaný edém.
Hydroletální syndrom	AR	1 na 20 000	Letální stav charakterizovaný hydrocefalem, chyběním corpus callosus, obličejovým rozštěpem, mikrognacií, polydaktylií, talipes a srdečními septálními defekty.
Hypochondroplazie	AD	1 na 26 000	Podobá se achondroplazii a je charakterizována malým vzrůstem s krátkými končetinami, které se projeví v dětství. Prenatálně se mohou objevit krátké končetiny a makrocefalie.
Hypofosfatasie	AR	1 na 100 000	Podle věku při projevu příznaků se dělí na perinatální, infantilní, dětskou a dospělou formu. U perinatálního typu se objevuje hypomineralizace lebky a páteře, krátké končetiny a úzký hrudník.
Infantilní polycystické ledviny	AR	1 na 10 000	Dělí se na perinatální, neonatální, infantilní a juvenilní v závislosti na závažnosti choroby a věku, kdy se projeví. Prenatální sonografické znaky zahrnují velké echogenní ledviny a oligohydramnion.
Jarcho–Levinův syndrom	AR	1 na 50 000	Heterogenní porucha charakterizovaná skoliózou a desorganizací páteře. Existují dva typy. U spondylotorakální dysplazie se vyskytuje úzký hrudník a letální respirační insuficience v dětství. Spondylokostální dysplazie je spojena s přežitím do dospělosti, ale s různým stupněm fyzického postižení.
Joubertův syndrom	AR	Zřídka	Hluboká mentální retardace a zpoždění vývoje. Ke smrti obvykle dochází v prvních pěti letech života. Částečná nebo kompletní absence cerebelární vermís.

Deficience dlouhého řetězce 3-hydroxyacyl-koenzym A dehydrogenáz*	AR	Zřídka	Letální porucha. Muskulární hypotonie, kardiomyopatie, hydrops.
Lymfédém	AD	Zřídka	Hypoplasticko/aplastické lymfatické cévy, obvykle postihující dolní končetiny. Tři klinické subtypy, kongenitální (Milroyova choroba, přítomná při narození), praecox (nástup v pubertě) a tarda (nástup ve středním věku) s kongenitálním lymfédémem, jako nejméně častý a nejzávažnější z těchto tří. Nemusí existovat žádné prenatalní sonografické nálezy.
Meckel–Gruberův syndrom	AR	1 na 10 000	Letální. Typickými rysy jsou encefalocoele, bilaterální polycystické ledviny, polydaktylie.
Mucopolysacharidóza typ VII*	AR	Zřídka	Mentální retardace, malý vzrůst, makrocefalie, ztráta sluchu, korneální opacita a rekurentní infekce dolních dýchacích cest.
Myotonická dystrofie*	AD	1 na 25 000	Genetický defekt je zesílené opakování trinukleotidu v genu pro protein kinázu na chromozomu 19. Věk nástupu a závažnost choroby se liší podle počtu opakování. Mutace se může progresivně zhoršovat v následujících generacích a závažné kongenitální formy se objevují téměř výhradně u potomků postižených žen. Prenatální sonografické znaky mohou být snižené pohyby plodu a polyhydramnion ve III. trimestru.
Nance–Sweeneyův syndrom	AR	Zřídka	Inteligence a životní vyhlídka jsou normální. Krátké končetiny, vertebální abnormality.
Nefritický syndrom*	AR	1 na 8000 ve Finsku	Renální selhání vyžadující transplantaci ledvin během prvních 4 let života. Prenatálně může být přítomný transientní hydrops.
Noonanové syndrom	AD	1 na 2000	Životní vyhlídka jsou pravděpodobně normální u těch bez závažného srdečního onemocnění. Mírná mentální retardace je přítomná u asi jedné třetiny případů. Většina případů je diagnostikována postnatálně. Prenatální sonografické nálezy zahrnují kožní edém, hydrothorax, polyhydramnion, a srdeční defekty, jako jsou pulmonární stenóza a hypertrofická kardiomyopatie, ale tyto mohou být patrné pouze ve III. trimestru.
Osteogenesis imperfecta typ II*	AR	1 na 60 000	Letální skeletární dysplazie. Krátké končetiny a žebra s mnohočetnými frakturami, hypomineralizace lebky.

Genetický syndrom	Dědičnost	Prevalence porodů	Prognóza a běžné sonograficky detekovatelné abnormality
Perlmanův syndrom	AR	Zřídka	Podobný Beckwith–Wiedemannovu syndromu. Fetální a neonatální mortalita je více než 60 % a u přeživších je vysoká incidence opoždění psychomotorického vývoje. Sonografické projevy zahrnují progresivní macrosomii a zvětšené ledviny.
Robertsův syndrom	AR	Zřídka	Spojen s cytogenetickým nálezem předčasné separace centromery. Charakterizován symetrickými defekty končetin různé závažnosti (tetrafokomelie), obličejovým rozštěpem, mikrocefalií a omezením růstu.
Robinowův syndrom	AR	Zřídka	Skeletární defekt s krátkým předloktím, frontálním výrůstkem, hypertelorismem a vertebálními anomáliemi.
Short-rib polydactyly syndrom	AR	Zřídka	Letální skeletární dysplazie. Existují čtyři typy. Typ I (Saldino–Noonan) má úzké metafýzy; typ II (Majewski) má obličejový rozštěp a disproportionálně zkrácené tibie; typ III (Naumoff) má široké metafýzy s ostruhami; typ IV (Beemer–Langer) je charakterizován středním rozštěpem rtu, extrémně krátkými žebry a dopředu výčnívajícím břichem s umbilikální hernií. Prenatální sonografické nálezy zahrnují krátké končetiny, úzký hrudník a polydaktylii.
Smith–Lemli–Opitzův syndrom*	AR	1 na 20 000	Vysoká perinatální a dětská mortalita a závažná mentální retardace. Prenatální sonografické rysy zahrnují polydaktylii, srdeční defekty. Nejasné nebo ženské vnější genitálie u mužů.
Spinální muskulární atrofie typ 1*	AR	1 na 7000	Progresivní svalová slabost vedoucí ke smrti před dosažením dvou let kvůli respiračnímu selhání. Běžně se uvádí snížení pohybu plodu a symptomy obvykle začínají po narození nebo do šesti měsíců věku.
Sticklerův syndrom	AD	1 na 10 000	Progresivní myopie začínající v první dekádě života, vedoucí k retinálnímu odloučení a slepotě, senzorickeurální ztrátě sluchu, marfanoidní habitus s normální výškou, předčasné degenerativní změny různých kloubů. Nemusí existovat žádné prenatální sonografické nálezy, ale v některých případech se vyskytuje obličejový rozštěp nebo mikrognacie.

Talasemie-a*	AR	Běžná ve středozemní a asijské populaci	Alfa lokus determinuje polypeptidový řetězec, $\alpha$ -řetězec, který se vyskytuje v hemoglobinu dospělých ( $\alpha 2/\beta 2$ ), fetálním hemoglobinu ( $\alpha 2/\gamma 2$ ) a embryovém hemoglobinu ( $\alpha 2/\delta 2$ ). Normálně se vyskytují čtyři kopie genu alfa. Absence všech čtyř $\alpha$ -genů vyúsťuje v homozygotní $\alpha$ -talasemii, která se projevuje hydropsem plodu obvykle ve II. trimestru.
Tanatoforická dysplazie*	Sporadicky	1 na 10 000	Letální skeletální dysplazie. Závažné zkrácení končetin, úzký hrudník, zvětšená hlava s dominujícím čelem.
Treacher-Collinsův syndrom	AD	1 na 50 000	Normální životní vyhlídky. Mikrognacie, deformity uší.
Trigonocefalický „C“ syndrom	AR	1 na 15 000	Asi polovina postižených jedinců umírá v dětství, zatímco ti, kteří přežijí jsou vážně mentálně handicapováni při progresivní mikrocefalii. Trigonocefalie, krátký nos, dominující maxilla.
Spojení VACTER	Sporadicky, AR	1 na 6000	Akronym pro vertebrální abnormality, anální atrezii, srdeční defekty, tracheo-esofageální píštěl s esofageální atrezií, radiální a renální defekty. Prognóza závisí na konkrétní kombinaci a závažnosti přítomných abnormalit. Mentální funkce jsou obvykle normální.
Vitamin D rezistentní křivice	AR	Zřídka	Žádné.
Zellwegerův syndrom*	AR	1 na 25 000	Ke smrti dochází v prvních dvou letech života nejčastěji kvůli pneumoniím a jaternímu selhání. Prenatální znaky zahrnují hypertelorismus, mozkové a srdeční defekty, hepatomegalii, omezení růstu.

\* Genetické syndromy, které jsou dostupné prenatální diagnostice analýzou DNA



## PATOFYZIOLOGIE ZVÝŠENÉHO PROSÁKNUTÍ ZÁHLAVÍ

Heterogenita stavů, spojená se zvýšenou NT naznačuje, že pravděpodobně neexistuje jediný mechanismus kolekce tekutiny pod kůží krku plodu. Možné mechanismy zahrnují srdeční dysfunkci, venózní kongesci v hlavičce a krku, pozměněné složení extracelulární matrix, poruchu lymfatické drenáže, fetální anemii nebo hypoproteinemii a kongenitální infekce.

### Patofyziologie zvýšené nuchální translucence

- Srdeční dysfunkce.
- Venózní kongesce v hlavičce a krku.
- Pozměněné složení extracelulární matrix.
- Porucha lymfatické drenáže.
- Fetální anemie.
- Fetální hypoproteinemie.
- Fetální infekce.

## SRDEČNÍ DYSFUNKCE

Základem hypotézy, že srdeční porucha přispívá ke zvýšení NT, je pozorování, že u chromozomálně abnormálních i normálních plodů je vysoké propojení mezi zvýšenou NT a abnormalitami srdce a velkých arterií. Navíc dopplerovské studie popsaly abnormální tok v ductus venosus u plodů s chromozomálními a/nebo významnými srdečními defekty a zvýšenou NT (Matias et al 1999).

## VENÓZNÍ KONGESCE V HLAVĚ A KRKU

Venózní kongesce v oblasti hlavy a krku by mohla být výsledkem konstrikce fetálního těla, které je zachyceno v prasklé části amnia, v důsledku horní mediastinální komprese, která se objevuje

u diafragmatické hernie nebo úzkého hrudníku u skeletálních dysplazií. Nicméně u alespoň některých případů skeletálních dysplazií, jako je osteogenesis imperfecta, může být přídatným nebo alternativním mechanismem zvýšené NT pozměněné složení extracelulární matrix.

## PORUCHY VE SLOŽENÍ EXTRACELULÁRNÍ MATRIX

Mnohé ze složek proteinů extracelulární matrix jsou kódovány na chromozomech 21, 18 nebo 13. Imunohistochemické studie, které byly provedeny z kůže chromozomálně abnormálních plodů, ukázaly specifické změny extracelulární matrix, které mohou být podmíněny genovou odchylkou (von Kaisenberg et al. 1998). Změněné složení extracelulární matrix může také být příčinou zvýšené fetální NT u rozšiřujícího se počtu genetických syndromů, které jsou spojeny se změnami v metabolismu kolagenu (jako je achondrogeneze typ II, Nance–Sweeneyův syndrom, osteogenesis imperfecta typ II), u abnormalit receptorů růstového faktoru fibroblastů (jako jsou achondroplazie a thanatoforická dysplazie) nebo u porušeného metabolismu faktoru peroxisomové biogeneze (jako je Zellwegerův syndrom).

## PORUCHA LYMFATICKÉ DRENÁŽE

Možným mechanismem zvýšené NT je dilatace jugulárních lymfatických váčků následkem opoždění ve spojení s venózním systémem nebo z důvodu primární abnormální dilatace nebo proliferace lymfatických kanálků interferujících s normálním tokem mezi lymfatickým a venózním systémem. Imunohistochemické studie tkáně nuchální kůže plodů s Turnerovým syndromem ukázaly, že lymfatické cévy v epidermis jsou hypoplastické (von Kaisenberg et al 1999). U chromozomálně normálních plodů se zvýšenou NT nalézáme porušenou lymfatickou drenáž, způsobenou hypoplastickými nebo aplastickými lymfatickými cévami ve spojení se syndromem Noonanové a kongenitálním lymfedémem. U kongenitálních neuromuskulárních poruch jako je sekvence fetální

akinesie, myotonická dystrofie a spinální muskulární atrofie, může být zvýšená NT důsledkem zhoršené lymfatické drenáže i kvůli snížené pohyblivosti plodu.

## FETÁLNÍ ANEMIE

Fetální anemie je spojena se zvýšenou cirkulací a fetální hydrops se rozvíjí při deficitu hemoglobinu vyšším než 70 g/l (Nicolaidis et al 1988). S touto situací se setkáváme u imunních i neimunních hydropsů plodu. Nicméně u izoimunizace erytrocyty nedochází k závažné fetální anemii před 16. týdnem gestace pravděpodobně proto, že fetální retikuloendoteliální systém je příliš nezralý, než aby způsobil rozpad erytrocytů pokrytých protilátkami. Následkem toho se izoimunizace erytrocyty neprojevuje zvýšenou fetální NT. V kontrastu s tím se geneticky podmíněné případy fetální anemie ( $\alpha$ -talasemie, Blackfan-Diamondova anemie, kongenitální erytropoetická porfyrie, dyserytropoetická anemie, Fanconiho anemie) a anemie související s kongenitální infekcí mohou projevovat zvýšenou fetální NT.

## FETÁLNÍ HYPOPROTEINEMIE

Hypoproteinemie vyplývá z patofyziologie imunních i neimunních hydropsů plodu (Nicolaidis et al 1995). V prvním trimestru může být zvýšení NT u plodu následkem hypoproteinemie při proteinurii u kongenitálního nefrotického syndromu.

## FETÁLNÍ INFEKCE

U přibližně 10 % případů „nevysvětleného“ hydropsu plodu ve druhém nebo třetím trimestru existuje údaj o nedávné infekci matky s následnou infekcí plodu. Naproti tomu u těhotenství se zvýšenou fetální NT a normálním karyotypem má pouze 1,5 % matek údaj o nedávné infekci a zřídka kdy jsou infikovány plody (Sebire et al 1997).

Tyto nálezy naznačují, že u těhotenství se zvýšenou fetální NT není prevalence infekce matky skupinou infekčních agens TORCH vyšší než v obecné populaci. Navíc v případech infekce matky nebylo zjištěno signifikantní zvýšení fetální NT. Zvýšená NT u chromozomálně normálních plodů nemusí být podnětem k pátrání po infekci matky, pokud translucence ve druhém nebo třetím trimestru nepřejde v nuchální edém nebo generalizovaný hydrops.

Jediná infekce, která byla popsána ve spojení se zvýšenou NT je parvovirus B19. U tohoto stavu je zvýšená NT příznakem myokardiální dysfunkce nebo fetální anemie způsobené supresí hemopoézy.

## **VEDENÍ TĚHOTENSTVÍ SE ZVÝŠENÝM PROSÁKNUTÍM ZÁHLAVÍ U PLODU**

Vztah mezi tloušťkou NT a chromozomálními defekty, spontánními potraty nebo smrtí plodu a prevalence významných fetálních defektů je shrnut v tab. 1. Na základě těchto údajů je možné odhadnout u každé skupiny NT šance intrauterinního přežití a porodu zdravého dítěte bez významných defektů. Tyto údaje jsou užitečné při poradě rodičům u těhotenství se zvýšenou fetální NT a při plánování patřičných následných vyšetření (obrázek 1 na následující stránce).

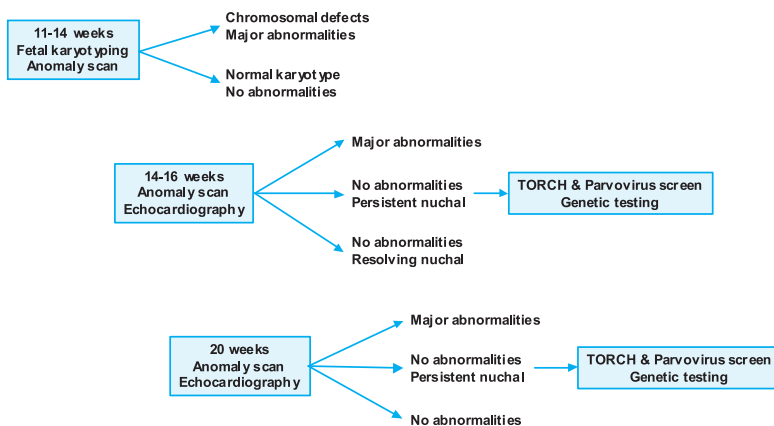
### **FETÁLNÍ NT POD 99. PERCENTILEM**

U těhotenství s fetální NT pod 99. percentilem (3,5 mm) bude rozhodnutí rodičů o provedení karyotypu plodu záviset na specifickém riziku plodu pro chromozomální defekty, které je odvozeno z kombinace věku matky, sonografických nálezů a sérové volné podjednotky  $\beta$ -hCG a PAPP-A v 11.–13<sup>+</sup><sub>6</sub> týdnu.

Rodiče mohou být znovu ujištěni, že šance porodu dítěte bez významných abnormalit je asi 97 % v případě, že NT je pod

95. percentilem a 93 % v případě NT mezi 95. a 99. percentilem. Navíc mnohé z významných fetálních abnormalit mohou být za pomoci UZ s vysokou rozlišovací schopností diagnostikovány již v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu.

**Obr. 1.** Vedení těhotenství se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence.



Pokud jde o následný management těhotenství, bylo by nejlepší provést detailní UZ vyšetření plodu ve 20. týdnu k vyhodnocení fetálního růstu a diagnóze nebo vyloučení významných abnormalit, které nemohly být UZ odhaleny v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu.

U 4 % plodů s NT mezi 95. a 99. percentilem by měla být zvláštní péče věnována za prvé potvrzení, že tloušťka NT zvýšena není, za druhé vyšetření fetální anatomie s vědomím, že prevalence významných abnormalit je asi 2,5 % spíše než 1,6 % v případě NT pod 95. percentilem a za třetí vyšetření fetálního srdce. Bylo by žádoucí, aby byla fetální echokardiografie provedena odborníkem, ale proveditelnost toho bude primárně záviset na dostupnosti takové služby.

## FETÁLNÍ NT NAD 99. PERCENTILEM

Fetální NT nad 3,5 mm se objevuje u přibližně 1 % těhotenství. Riziko významných chromozomálních aberací je velmi vysoké a roste od asi 20 % pro NT 4,0 mm do 33 % pro NT 5,0 mm, 50 % pro NT 6,0 mm a 65 % pro NT 6,5 mm nebo více. Následně prvořadě při managementu těchto gravidit by měla následovat nabídka odběru CVS s fetální karyotypizací.

U pacientů s rodinnou anamnézou genetických syndromů, které jsou spojeny se zvýšenou NT a u nichž je prenatální diagnostika možná za pomoci DNA analýzy (tab. 3), je možno ze vzorku CVS provést DNA analýzu k potvrzení nebo vyloučení těchto syndromů. Navíc při hledání mnoha hlavních abnormalit, které byly popsány ve spojení se zvýšenou NT (tab. 3), by mělo být provedeno velmi podrobné UZ vyšetření.

## VYMIZENÍ ZVÝŠENÉ NT

Ve skupině plodů s normálním chromozomálním nálezem by mělo být ve 14.–16. týdnu provedeno detailní UZ vyšetření, včetně fetální echokardiografie pro určení tendence vývoje NT a k diagnostice, nebo vyloučení mnoha případných fetálních defektů. Pokud se UZ vyšetřením zjistí mizení dilatace NT a nepřítomnost jakékoli významné abnormality, mohou být rodiče znovu ujištěni, že prognóza je pravděpodobně dobrá a šance porodu dítěte bez významných abnormalit je více než 95 %.

Jediné nutné další vyšetření je detailní UZ ve 20.–22. týdnu pro vyloučení, nebo diagnózu obou hlavních abnormalit, včetně jemnějších defektů, které bývají spojeny s genetickými syndromy uvedenými v tabulce 3. Pokud není žádný z nich nalezen, rodiče mohou být ujištěni, že riziko porodu dítěte se závažnou abnormalitou nebo zpožděním nervového vývoje nebude vyšší než u běžné populace.

## PŘÍSTUP K NUCHÁLNÍMU EDÉMU

Přetrvávání nevysvětlitelné zvýšené NT na UZ ve 14.–16. týdnu nebo vývoj nuchálního edému nebo hydropsu plodu ve 20.–22. týdnu zvyšuje pravděpodobnost kongenitální infekce nebo genetického syndromu. Krev matky by měla být vyšetřena na toxoplazmózu, cytomegalovirus a parvovirus B19. Následná UZ vyšetření k určení dalšího přístupu k edému by měla být prováděna každé čtyři týdny. Navíc by se mělo zvážit testování DNA na určité genetické syndromy, jako je spinální muskulární atrofie a to i v těch případech, že se v rodinné anamnéze nevyskytují.

U těhotenství s nevysvětleným nuchálním edémem na UZ ve 20.–22. týdnu by mělo být rodičům vysvětleno, že existuje 10 % riziko vývoje hydropsu a perinatální smrti nebo porodu živého dítěte s genetickým syndromem, jako je syndrom Noonanové. Riziko psychomotorické retardace je 3–5 %.

Zvýšená tloušťka NT u plodu v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je běžným fenotypovým vyjádřením chromozomálních abnormalit a širokého spektra fetálních malformací a genetických syndromů.

Prevalence fetálních abnormalit a nepříznivého výsledku těhotenství se exponenciálně zvyšuje s tloušťkou NT. Nicméně by rodiče měli být znovu ujištěni, že šance porodu dítěte bez významných abnormalit je více než 90 %, jestliže fetální NT je mezi 95. a 99. percentilem, asi 70 % pro NT 3,5–4,4 mm, 50 % pro NT 4,5–5,4 mm, 30 % pro NT 5,5–6,4 mm a 15 % pro NT 6,5 mm nebo více.

Velká většina fetálních abnormalit spojená se zvýšenou NT může být diagnostikována za pomoci řady vyšetření, které mohou být dokončeny do 14. týdne gestace.

## LITERATURA

---

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998; 35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318:81–5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338–41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1:1073–5.



Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM., Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997; 104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:569–74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press.

Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:9–17.

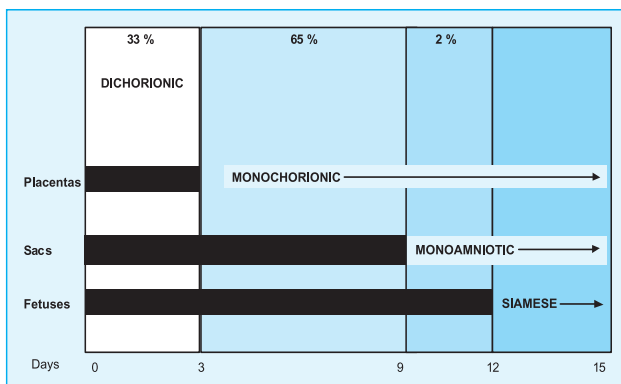
von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998; 197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14:823–6.

# 4

## VÍCEČETNÉ TĚHOTENSTVÍ

Vícečetné těhotenství vzniká při ovulaci a následném oplození více než jednoho oocyty. V takových případech jsou plody geneticky rozdílné (polyzygotní nebo neidentické). Vícečetné těhotenství také může být výsledkem rozdělení jedné embryonální tkáně, ze které se vytvoří dvě nebo více geneticky identických plodů (monozygotní). Ve všech případech polyzygotního vícečetného těhotenství vytváří každá zygota svůj vlastní amnion, chorion a placentu (polychoriální). U monozygotních těhotenství mohou mít tato společnou placentu (monochoriální), amniotický vak (monoamniotický) nebo dokonce fetální orgány (srostlá nebo Siamská dvojčata).



**Obr. 1.** U monozygotních dvojčat rozdělení během prvních tří dnů od fertilizace má za následek biamniotní a bichoriální těhotenství, rozdělení mezi 3. a 9. dnem rezultuje v biamniotní monochoriální těhotenství, rozdělení mezi 9. a 12. dnem vyúsťuje v monoamniotní monochoriální těhotenství a výsledkem rozdělení po 12. dnu jsou srostlá dvojčata.

Když se jednoduchá embryonální tkáň rozdělí během tří dnů od fertilizace, k čemuž dochází v jedné třetině monozygotních dvojčat, každý fetus má svůj vlastní amniový vak a placentu (biamniální a bichoriální) (obr. 1). Když k embryonálnímu rozdělení dojde později než třetí den po fertilizaci, existují cévní spojky mezi dvěma placentárními cirkulacemi (monochoriální).

Výsledkem embryonálního rozdělení po 9. dni od fertilizace jsou monoamniální a monochoriální dvojčata a výsledkem rozdělení po 12. dni jsou srostlá dvojčata.

## PREVALENCE A EPIDEMIOLOGIE

Dvojčata tvoří asi 1 procento všech těhotenství s tím, že ve dvou třetinách se jedná o dizygotická a v jedné třetině o monozygotická.

Prevalence dizygotických dvojčat se liší v různých etnických skupinách (až 5krát vyšší v některých částech Afriky a poloviční v některých částech Asie), podle věku matky (2 % ve 35 letech), parity (2 % po čtyřech těhotenstvích) a metody koncepce (20 % při indukci ovulace).

Prevalence monozygotních dvojčat je podobná ve všech etnických skupinách a neliší se podle věku matky nebo parity, ale může být 2–3krát vyšší po výkonech in-vitro fertilizace možná proto, že při těchto metodách je změněna stavba zony pellucidy, ačkoli mechanismus toho zůstává neznámý.

V posledních 20 letech se zvyšuje poměr dvojčat. Toto zvýšení se nejvýrazněji týká dizygotických dvojčat. Odhaduje se, že asi třetina zvýšení mnohočetných porodů je následkem porodů ve vyšším věku, ale většina tohoto efektu je způsobená používáním technik asistované reprodukce.

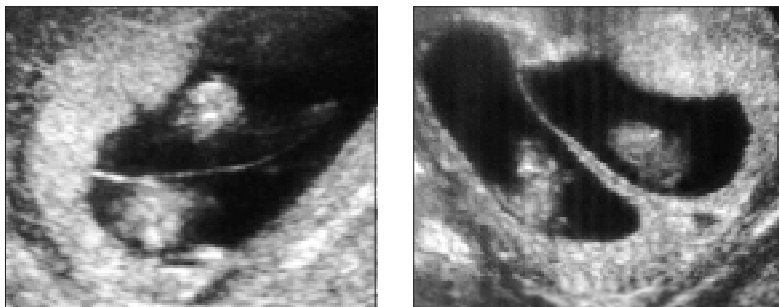
## URČENÍ ZYGOZITY A CHORIONICITY

Zygozita může být determinována jen analýzou DNA, vyžadující amniocentézu, odběr choriových klků nebo kordocentézu. Určení chorionicity může být provedeno ultrasonograficky a spoléhá se na hodnocení fetálního pohlaví, počtu placent a charakteristiky membrány mezi dvěma amniálními vaky (Monteagudo a kol. 1994).

Dvojčata rozdílného pohlaví jsou dizygotická a proto bichoriální, ale asi ve dvou třetinách těhotenství dvojčat jsou plody stejného pohlaví a ty mohou být buď monozygotní, nebo dizygotní. Podobně jestliže existují dvě samostatné placenty je těhotenství bichoriální, ale ve většině případů jsou placenty přilehlé jedna k druhé a tam je často obtížné rozlišit mezi spojenými bichoriálními a monochoriálními placentami.

U bichoriálních dvojčat je membrána mezi dvojčaty složena ze středové vrstvy choriové tkáně, která leží mezi dvěma vrstvami amnia, zatímco u monochoriálních dvojčat není přítomná žádná choriová vrstva. Nejlepší způsob určení chorionicity je pomocí ultrazvukového vyšetření v 6.–9. týdnu gestace. Bichoriální dvojčata mohou být snadno rozlišena díky přítomnosti silného septa mezi choriovými vaky. Toto septum se progresivně ztenčuje a vytváří choriovou složku membrány mezi dvojčaty, ale zůstává silnější a přístupnější identifikaci při bazi membrány jako trojúhelníková tkáňová projekce neboli znamení lambda (Bessis a kol. 1981; Sepulveda a kol. 1996; 1997; Monteagudo a kol. 2000).

Sonografické vyšetření baze membrány mezi dvojčaty v 10.–13<sup>+6</sup>. týdnu gestace na přítomnost nebo absenci znamení lambda (obr. 2) poskytuje spolehlivé rozlišení mezi těhotenstvím bichoriálním a monochoriálním. S postupující gestací dochází k regresi choriové vrstvy a znamení lambda se progresivně stále obtížněji identifikuje. Do 20. týdne pouze 85 % bichoriálních těhotenství prokazuje znamení lambda.



**Obr. 2.** Ultrazvukový nálezn těhotenství monochoriálních (vlevo) a bichoriálních (vpravo) dvojčat ve 12 týdnech gestace. Všimněte si, že u obou typů se objevuje jediná placentární hmota, ale u bichoriálního typu je rozšíření placentární tkáně do baze membrány mezi dvojčaty, kde vytváří znamení lambda.

Absence znamení lambda ve 20. týdnu potom nepředstavuje důkaz monochorionicity, a rovněž nevylučuje možnost bichorionicity nebo dizygosity. Naopak, protože žádné z těhotenství, které je klasifikováno jako monochorionické na UZ v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu následně nevyvíjí znamení lambda, identifikace tohoto rysu v kterémkoli stadiu těhotenství by mělo být považováno za důkaz bichorionicity.

## CHORIONICITA A TĚHOTENSKÉ KOMPLIKACE

### *Spontánní potrat*

Pravděpodobnost následných spontánních potratů nebo fetální smrti před 24. týdnem u gravidity s jedním živým plodem prokázaným na UZ v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu je asi 1 %. Pravděpodobnost fetální ztráty u bichoriálních dvojčat je asi 2 % a u monochoriálních dvojčat asi 10 % (Sebire a kol. 1997a). Tato vysoká mortalita spojená s monochoriálními graviditami je následkem závažného časného nástupu TTTS (twin-to-twin transfusion syndrome).

Snížení nadměrných fetálních ztrát u dvojčat, ve srovnání s jedním plodem, může být dosaženo pouze časnou identifikací monochoriálních těhotenství pomocí ultrazvukového vyšetření v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu, zvýšenou prenatální péčí a příslušnou léčbou, která spočívá v koagulaci komunikujících placentárních cév endoskopickým laserem u těch, která vytvářejí závažný TTTS (Ville a kol. 1995; Senat a kol. 2004).

### *Perinatální mortalita*

Perinatální mortalita u dvojčat je asi 5krát vyšší než u gravidit s jedním plodem. Tato zvýšená mortalita je způsobená hlavně komplikacemi souvisejícími s prematuritou a je vyšší u monochoriálních (5 %) než u bichoriálních (2 %) dvojčat (Sebire a kol. 1997a). U monochoriálních dvojčat je další komplikací k prematuritě také TTTS.

### *Předčasný porod*

Nejdůležitější komplikací jakéhokoli těhotenství je porod před termínem a zvláště před 32. týdnem. Téměř všechny děti narozené před 24. týdnem umírají a téměř všechny narozené po 32. týdnu přežívají. Porod mezi 24. a 32. týdnem je spojen s vysokým rizikem neonatální smrti a handicapu u těch, kteří přežijí. Riziko spontánního porodu mezi 24. a 32. týdnem je asi 1 % u jednoho dítěte, 5 % u bichoriálních a 10 % u monochoriálních dvojčat (Sebire a kol. 1997a).

### *Růstová retardace*

U gravidit s jedním plodem je prevalence dětí s porodní váhou pod 5. percentilem 5 %, u bichoriálních dvojčat asi 20 % a u monochoriálních dvojčat 30 % (Sebire a kol. 1997a; 1998a). Navíc riziko omezení růstu obou dvojčat je asi 8 % u monochoriálních a 2 % u bichoriálních těhotenství.

U gravidit s jedním plodem jsou hlavními určujícími faktory fetálního růstu genetický potenciál a placentární funkce. U monochoriálních těhotenství dvojčat by měly být genetická konstituce a faktory, které určují trofoblastickou invazi, stejné pro oba plody. Následně rozdílnost v růstu mezi dvojčaty odráží pravděpodobně stupeň nestejného rozdělení původní jediné buněčné masy nebo velikost nerovnováhy ve dvousměrném toku fetální krve přes placentární vaskulární komunikaci mezi dvěma cirkulacemi. V kontrastu s tím, protože asi 90 % bichoriálních těhotenství jsou dizygotické, jsou nerovnosti ve velikosti dvojčat způsobené rozdíly v genetické konstituci plodů a jejich placent.

### *Preeklampsie*

Prevalence preeklampsie je asi 4krát větší u dvojčat než u těhotenství s jedním plodem, ale neexistuje signifikantní rozdíl mezi monochoriálními a bichoriálními dvojčaty (Savvidou a kol. 2001).

### *Odumření jednoho plodu*

Intrauterinní odumření jednoho plodu u těhotenství dvojčat může být spojeno s nepříznivou prognózou pro dvojče druhé, ale typ a stupeň rizika je závislý na chorionicitě těhotenství. U těhotenství s jedním plodem mohou být smrt a retence plodu spojeny s diseminovanou intravaskulární koagulací u matky; avšak u těhotenství dvojčat s jedním mrtvým plodem byla tato komplikace popsána jen zřídka.

Odumření jednoho plodu u bichoriálních těhotenství přináší riziko pro zbývající plod, hlavně kvůli předčasnému porodu, který může být následkem uvolnění cytokinů a prostaglandinů při resorbování odumřelé placenty. U bichoriálních dvojčat je riziko odumření nebo handicapu v takových případech asi 5–10 %, zatímco u monochoriálních dvojčat existuje nejméně 30 % riziko odumření nebo neurologického handicapu druhého dvojčete i kvůli

hypotenzním epizodám, které přistupují navíc k riziku předčasného porodu. Akutní hypotenzní epizoda je výsledkem hemoragie z živého plodu do mrtvé fetoplacentární jednotky (Fusi a kol. 1991). Intrauterinní krevní transfuze během 24 hodin od odumření jednoho plodu může předejít odumření plodu druhého.

### *Strukturální defekty*

Strukturální fetální defekty u dvojčetných těhotenství mohou být rozděleny na skupinu těch, ke kterým dochází jen u jednoho z plodů a těch, které jsou specifické pro oba plody; ty druhé jsou charakteristické pro monozygotická dvojčata. Pro jakýkoli existující defekt může být shoda nebo naopak neshoda u obou plodů, pokud jde o přítomnost nebo typ abnormality a jejich závažnost. Prevalence strukturálních defektů pro každý z plodů u dizygotických dvojčat je shodná jako u těhotenství s jedním plodem, zatímco poměrné riziko u monozygotických dvojčat je 2–3krát vyšší (Burn a kol. 1991; Baldwin a kol. 1994). Shoda v defektech (oba plody postižené) není běžná, objevuje se u asi 10 % bichoriálních a 20 % monochoriálních těhotenství.

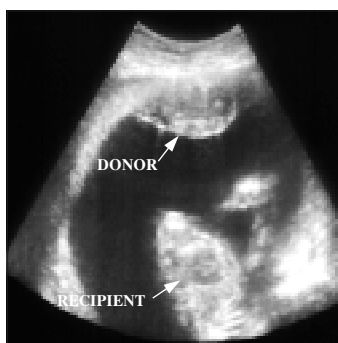
Mnohočetná těhotenství bez shody ve fetální abnormalitě mohou být řešena vyčkáváním nebo využitím selektivní fetocidy u abnormálního dvojčete (Sebire a kol. 1997b). V případech, kdy abnormalita není letální, ale může snadno vyústit v závažný handicap, se potřebují rodiče rozhodnout, zda potenciální zátěž handicapovaného dítěte je dostatečná, aby riskovali ztrátu normálního dvojčete kvůli komplikacím souvisejícím s fetocidou. V případech, kdy je abnormalita letální, může být nejlepší vyhnout se takovému riziku pro normální plod, pokud tento patologický stav neohrožuje přežití zdravého dvojčete. V případě bichoriálních těhotenství může být zákrok uskutečněn tradiční metodou intrakardiální injekce chloridu draselného, zatímco u monochoriálních těhotenství je třeba při fetocidě provést okluzi umbilikálních cév.



### *Twin-to-twin transfúzní syndrom (TTTS)*

U monochoriálních dvojčetných těhotenství existují placentární cévní anastomózy, umožňující komunikaci mezi oběma fetoplacentárními cirkulacemi; tyto anastomózy mohou být svým charakterem arterio-arteriální, veno-venózní, nebo arterio-venózní. Anatomické studie demonstrovaly, že arterio-venózní anastomózy jsou hluboko v placentě, ale vyživovací cévy jsou bezvýhradně povrchové (Benirschke a kol. 1973). U asi 30 % monochoriálních těhotenství dvojčat, nerovnováha v toku krve přes placentární vaskulární arterio-venózní komunikaci od jednoho plodu – donora (dárce) k druhému – recipientovi (příjemci) vede k twin-to-twin transfúznímu syndromu; asi polovina těchto stavů je závažných.

Závažný stav s rozvojem polyhydramnia začíná být patrný v 16.–24. týdnu těhotenství. Jeho patognomonické rysy při ultrasonografickém vyšetření jsou přítomnost velkého močového měchýře u polyurického recipientního plodu v polyhydramniálním vaku a „chybějící“ močový měchýř u anurického donora, který se nachází „uvíznutý“ a imobilní při okraji placenty nebo uterinní stěny, kde je fixován zborcenými membránami anhydramniálního vaku (obr. 3).



**Obr. 3.** Závažný twin-to-twin transfúzní syndrom ve 20 týdnech gestace. U polyurického recipienta je polyhydramnion a anurický donor je fixován k placentě zborcenými membránami anhydramniotického vaku.

## ČASNÁ PREDIKCE TWIN-TO-TWIN TRANSFUZNÍHO SYNDROMU

Ultrasonografické znaky, které jsou následkem hemodynamických změn u závažného TTTS mohou být přítomné již od 11.–13<sup>+6</sup>. týdne gestace, tedy mimořádně brzy, a manifestovat se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence (NT) u jednoho nebo obou plodů. U monochoriálních těhotenství dvojčat je v 11.–13<sup>+6</sup>. týdnu prevalence zvýšené tloušťky NT u nejméně jednoho z plodů, u nichž se následně vyvine TTTS asi 30 %, ve srovnání s 10 % těch, u nichž se TTTS nerozvine (Sebire a kol. 2000).



**Obr. 4.** Monochoriální těhotenství dvojčat v 16 týdnech gestace postižené časným twin-to-twin transfuzním syndromem se zřasením membrány mezi dvojčaty mířící směrem k amniálnímu vaku recipienta a zvýšenou echogenicitou amniové tekutiny ve vaku donora.

Dalším časným ultrazvukovým markerem závažného TTTS mohou být abnormální průběh dopplerometrické flowmetrie v ductus venosus recipientního dvojčete (Matias a kol. 2000). Rozdíly mezi dvojčaty v délce temeno-kostrční nejsou prediktivní pro následný rozvoj TTTS.

Časná manifestace rozdílu v objemu amniové tekutiny kvůli TTTS je zřasení membrány mezi dvojčaty (obr. 4). U asi 30 % monochoriálních těhotenství dvojčat v 15.–17. týdnu gestace se vyskytuje zřasení membrány a asi v polovině těchto případů se projeví progresse v polyhydramnion či anhydramnion a závažný TTTS; ve zbývajících 15 % vzniká středně závažný TTTS s velkými rozdíly v objemu amniální tekutiny a ve velikosti plodů, které pak přetrvávají během těhotenství (Sebire a kol. 1998b).

U dvou třetin monochoriálních těhotenství dvojčat se nevyskytuje zřasení membrány a tato těhotenství nemají zvýšené riziko potratu nebo perinatálního odumření způsobeného TTTS.

## REVERZNÍ ARTERIÁLNÍ PERFUZNÍ SEKVENCE U DVOJČAT

Extrémní manifestací twin-to-twin transfuzního syndromu, vyskytující se přibližně u 1 % monozygotických těhotenství dvojčat, je akardiální spárování. Tato porucha dvojčat se nazývá reverzní arteriální perfuze – twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence, protože se uvažuje, že vyvolávajícím mechanismem je disrupce normální vaskulární perfuze a vývoj recipientního dvojčete následkem umbilikální arterioarteriální anastomózy s donorem neboli pump-twin (dvojčem-pumpou) (Van Allen a kol. 1983). Nejméně v 50 % donorové dvojče umírá následkem městnavého srdečního selhání nebo závažného předčasného porodu jako následku polyhydramnia.

Všechna perfundovaná dvojčata umírají následkem přidružených mnohočetných malformací. Prenatální léčba se provádí okluzí krevního toku do akardiálního dvojčete pomocí ultrazvukem řízené diatermie pupeční šňůry nebo laserové koagulace umbilikálních cév uvnitř břicha akardiálního dvojčete. Provádějí se kolem 16. týdne gestace.

### **Důležitost prenatalního určení chorionicity**

- Chorionicita spíše než zygozita je hlavním faktorem určujícím výsledek.
- U monochoriálních je poměrné riziko potratů, perinatálního odumření, předčasného porodu, růstové retardace a fetálních abnormalit mnohem vyšší než u bichoriálních dvojčat.
- Odumření monochoriálního plodu je spojeno s vysokým rizikem náhlé smrti nebo závažného neurologického poškození druhého dvojčete.

## **CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE U VÍCEČETNÝCH TĚHOTENSTVÍ**

U vícečetných těhotenství ve srovnání s těhotenstvím s jedním plodem je prenatalní diagnostika chromozomálních abnormalit složitější, protože za prvé techniky invazivního testování mohou poskytnout nejisté výsledky nebo mohou být spojeny s vyšším rizikem potratu a za druhé se plody mohou v abnormalitě lišit. V tomto případě jedna z možností následného managementu těhotenství je použití selektivní fetocidy.

Použití selektivní fetocidy může vést ke spontánnímu potratu nebo závažnému předčasnému porodu, ke kterému může dojít i několik měsíců po výkonu. Riziko těchto komplikací je ve vztahu k výšce gestace při tomto výkonu. Selektivní fetocida provedená po 16. týdnu je spojena s trojnásobně vyšším rizikem ve srovnání s provedením redukce před 16. týdnem a je zde tedy negativní korelace mezi výškou gestace při provedení fetocidy s délkou gestace v období porodu (Evans a kol. 1994).

Amniocentéza u dvojčat je efektivní v poskytování spolehlivého karyotypu pro oba plody a výkon je spojen s pravděpodobným

rizikem fetální ztráty asi 2 %. V případě odběru choriových klků je toto riziko, vztahující se k výkonu, asi 1 %, ale asi v 1 % případů může dojít k diagnostické chybě buď následkem odběru stejné placenty dvakrát, nebo zkříženou kontaminací. Hlavní výhodou odběru choriových klků je, že poskytuje výsledky dostatečně včas, aby bylo umožněno bezpečnější použití selektivní fetocidy.

## SCREENING POMOCÍ VĚKU MATKY

U dizygotických těhotenství může být riziko chromozomálních aberací vztahujících se k věku matky pro každé dvojče stejné jako u těhotenství s jedním plodem, a proto možnost, že alespoň jeden plod bude postižen chromozomálním defektem, je dvakrát tak vysoká než u těhotenství s jedním plodem. Navíc protože poměr dizygotických dvojčat roste s věkem matky, je podíl těhotenství dvojčat s chromozomálními aberacemi vyšší než u těhotenství s jedním plodem.

U monozygotických dvojčat je riziko chromozomálních aberací stejné jako u těhotenství s jedním plodem, a v naprosté většině případů jsou postiženy oba plody.

Relativní podíl spontánních dizygotických k monozygotickým dvojčatům u bílé rasy je asi 2 : 1 a proto prevalence chromozomálních abnormalit, které postihují alespoň jeden plod v těhotenství dvojčat, by byla očekávána asi 1,6krát vyšší než u jednoho plodu.

Při genetickém poradenství rodičům je možné poskytnout konkrétnější odhady, zda jeden a/nebo oba plody budou postiženy, v závislosti na chorionicitě. U monochoriálních dvojčat může být rodičům sděleno, že riziko postižení obou plodů je podobné riziku u těhotenství s jedním plodem. Pokud je těhotenství bichoriální, pak můžeme rodičům říci, že riziko diskordance pro chromozomální aberaci je asi dvojnásobné než

u těhotenství s jedním plodem, zatímco riziko, že oba plody budou postiženy může být odvozeno z mocniny míry rizika u jednoho plodu. Například u 40leté ženy s rizikem trizomie 21 asi 1 : 100, vycházející pouze z věku matky, bude u dizygotického těhotenství dvojčat pro každý z obou plodů riziko 1 : 50 (1 : 100 plus 1 : 100), zatímco riziko, že budou postiženy oba plody bude 1 : 10 000 (1 : 100 x 1 : 100). To je v realitě přehnané zjednodušení, protože na rozdíl od monochoriálních těhotenství, která jsou vždy monozygotická, pouze kolem 90 % bichoriálních těhotenství jsou dizygotická.

## SCREENING POMOCÍ BIOCHEMIE MATEŘSKÉHO SÉRA (MS) VE DRUHÉM TRIMESTRU

U těhotenství s jedním plodem může screening na trizomii 21 pomocí kombinace věku matky a biochemie MS detekovat 50–70 % případů trizomie 21 s mírou falešné pozitivivity 5 % (Cuckle 1998).

U těhotenství dvojčat je střední hodnota markerů v séru matky, jako jsou AFP, hCG, volná  $\beta$ -hCG a inhibin A asi dvojnásobná, ve srovnání s hodnotami u těhotenství s jedním plodem. Když se v matematickém modelu vezme v úvahu kalkulace rizika, bylo odhadnuto, že sérový screening u dvojčat může identifikovat asi 45 % postižených plodů s mírou falešné pozitivivity 5 % (Cuckle 1998).

I když prospektivní studie demonstrují, že testování séra je efektivní, následující problémy by bylo ještě třeba upřesnit; a) poměrné riziko detekce s přijatelně nízkou falešnou pozitivitou, zvláště proto, že invazivní testování u mnohočetných těhotenství je technicky náročnější, b) při pozitivním výsledku screeningu, nenajdeme žádný znak, který by naznačoval, který z plodů může být postižen, a c) jestliže neexistuje shoda v chromozomální aberaci, další management pomocí selektivního ukončení nese zvýšené riziko ve druhém ve srovnání s prvním trimestrem.

## SCREENING POMOCÍ TLOUŠŤKY PROSÁKNUTÍ ZÁHLAVÍ PLODU

U bichoriálních těhotenství dvojčat je detekční míra (75–80 %) a falešná pozitivita (5 % na plod nebo 10 % na těhotenství) fetální NT ve screeningu na trizomii 21 téměř shodná jako u těhotenství s jedním plodem (Sebire a kol. 1996a; 1996b). Specifická rizika u trizomie 21 jsou počítána pro každý plod na základě věku matky a fetální NT. Účinný screening a diagnostika hlavních chromozomálních abnormalit mohou být dosaženy v prvním trimestru, což poskytuje možnost časnější a tím bezpečnější selektivní fetocidy u těch rodičů, kteří zvolí tuto eventualitu.

Důležitá výhoda screeningu pomocí fetální NT u bichoriálních dvojčat je, že pokud neexistuje shoda v chromozomální aberaci, přítomnost sonograficky detekovatelných markerů pomáhá zajistit správnou identifikaci abnormálního dvojčete v případě potřeby.

U monochoriálních těhotenství je falešná pozitivita screeningu NT (8 % na plod nebo 14 % na těhotenství) vyšší než u bichoriálních dvojčat, protože zvýšená NT je též časnou manifestací TTTS. Riziko pro trizomii 21 je vypočteno pro každý plod a je vztaženo k mateřskému věku a fetálnímu NT. Potom průměrné riziko uvažované pro oba plody je uvažováno jako riziko pro celé těhotenství.

## SCREENING FETÁLNÍHO PROSÁKNUTÍ ZÁHLAVÍ A BIOCHEMIE MATEŘSKÉHO SÉRA

U normálních těhotenství s dvojčaty ve srovnání s těhotenstvím s jedním plodem jsou střední hodnoty volné  $\beta$ -hCG a PAPP-A v séru matky s korekcí na váhu matky asi 2.0 MoM. U těhotenství dvojčat s trizomií 21 je střední hladina volné  $\beta$ -hCG signifikantně vyšší a PAPP-A nižší než u normálních dvojčat. Při falešně

pozitivní míře screeningu 10 % (ve srovnání s 5 % u jednoho plodu) by kombinace fetální NT a biochemie séra matky mohla identifikovat asi 85–90 % těhotenství s trizomií 21 (Spencer a Nicolaides 2003). Chorionická není spojena se signifikantními rozdíly v hodnotách volné  $\beta$  podjednotky hCG nebo PAPP-A v mateřském séru v prvním trimestru těhotenství.

## VEDENÍ TĚHOTENSTVÍ DVOJČAT S CHROMOZOMÁLNÍMI ABERACEMI

Když jsou oba plody chromozomálně abnormální, rodiče se obvykle rozhodnou pro ukončení těhotenství. U těhotenství bez shody v chromozomálních aberacích jsou hlavními možnostmi buď použití selektivní fetocidy, nebo vyčkávací přístup. V takových případech je rozhodnutí nevyhnutelně založeno na relativním riziku použití selektivní fetocidy, která může vyvolat potrat, případně odumření i normálního plodu, ve srovnání k potenciální zátěži při péči o handicapované dítě (Sebire a kol. 1997c).

Riziko těchto komplikací při použití fetocidy je ve vztahu k výšce gestace; selektivní fetocida po 16. týdnu gestace je spojena s trojnásobným zvýšením rizika spontánního abortu ve srovnání s jejím použitím před 16. týdnem a je zde negativní korelace mezi délkou gestace při provedení fetocidy s délkou gestace při porodu (Evans et al 1994). Je možné, že resorbování mrtvé fetoplacentární tkáně spouští intrauterinní zánětlivý proces, který je úměrný množství odumřelé tkáně a tedy souvisí s délkou gestace při provedení fetocidy. Takový zánětlivý proces by mohl vést k uvolnění cytokinů a prostaglandinů, které by mohly indukovat uterinní aktivitu s následným potratem/předčasným porodem.

U těhotenství bez shody v trizomii 21 je obvyklou volbou provedení selektivní fetocidy, protože většina postižených plodů by při vyčkávacím přístupu přežila. V případě defektů hůře slučitelných se životem jako je trizomie 18 umírá asi 85 % postižených plodů in utero a ty, které se narodí živé, obvykle



umírají během prvního roku. V tomto ohledu by vyčkávací přístup mohl být preferovanou možností; to by určitě zabránilo uvedeným komplikacím při provedení selektivní fetocidy. Alternativní pohled je, že množství odumřelé fetoplacentární tkáně (a tudíž riziko následného potratu nebo předčasného porodu) by bylo menší po fetocidě ve 12 týdnech než po spontánní smrti plodu s trizomií 18 v pozdějším stádiu těhotenství.

### **Screening na trizomii 21 u monochoriálních dvojčat**

- U monozygotických dvojčat je riziko pro chromozomální aberace shodné jako pro jednočetné těhotenství.
- U monochoriálních těhotenství míra falešné positivity NT (8 % pro plod nebo 14 % pro těhotenství) je vyšší než u bichoriálních dvojčat, protože ztlustěné NT je časnou manifestací TTTS.
- Riziko trizomie 21 je počítáno pro každý plod, je založeno na mateřském věku, fetálním NT a biochemii mateřského sera a pak střední riziko pro oba plody je stanoveno jako riziko pro těhotenství celé.

### **Screening na trizomii 21 u bichoriálních dvojčat**

- Screening kombinací fetálního NT a biochemie mateřského sera identifikuje kolem 85–90 % plodů s trizomií 21 při míře falešné positivity 10 % (ve srovnání s 5 % u jednočetných těhotenství).
- U těhotenství s diskordancí pro chromozomální aberace jsou hlavními možnostmi buď selektivní fetocida nebo vyčkávání.
- Selektivní fetocida po 16. týdnu těhotenství je spojena s trojnásobným rizikem spontánního potratu při srovnání s redukcí před 16. týdnem.

## LITERATURA

---

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp 169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973; 288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp 183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998; 5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:90–4.

Fusi L, MacOcharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000; 3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000; 45:476–80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a; 103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b; 103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b; 104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a; 104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c; 104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D’Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a; 91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b; 11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 89:439–41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003; 110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983; 7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:224–7.

**Kypros H. Nicolaides**

**UZ screening**  
**v 11.–13<sup>+6</sup>. gestačním týdnu**

Editor Ishraq A. Dhaifalah

Vydala Univerzita Palackého v Olomouci  
Křížkovského 8, 771 47 Olomouc  
[www.upol.cz/vup](http://www.upol.cz/vup)

Vytiskl TISKSERVIS, [www.tiskservis.cz](http://www.tiskservis.cz)

1. české vydání

Olomouc, 2004

**ISBN 80-244-0885-6**