

# Současný stav biochemického screeningu chromozomálních aberací



**D. Springer<sup>1</sup>, J. Loucký<sup>2</sup>, V. Gregor<sup>3</sup>, D. Čutka<sup>4</sup>, D. Stejskal<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> ÚLBLD 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup> Prediko, Zlín

<sup>3</sup> OLG, Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>4</sup> CLG, České Budějovice

<sup>5</sup> Gennet, s.r.o., Praha



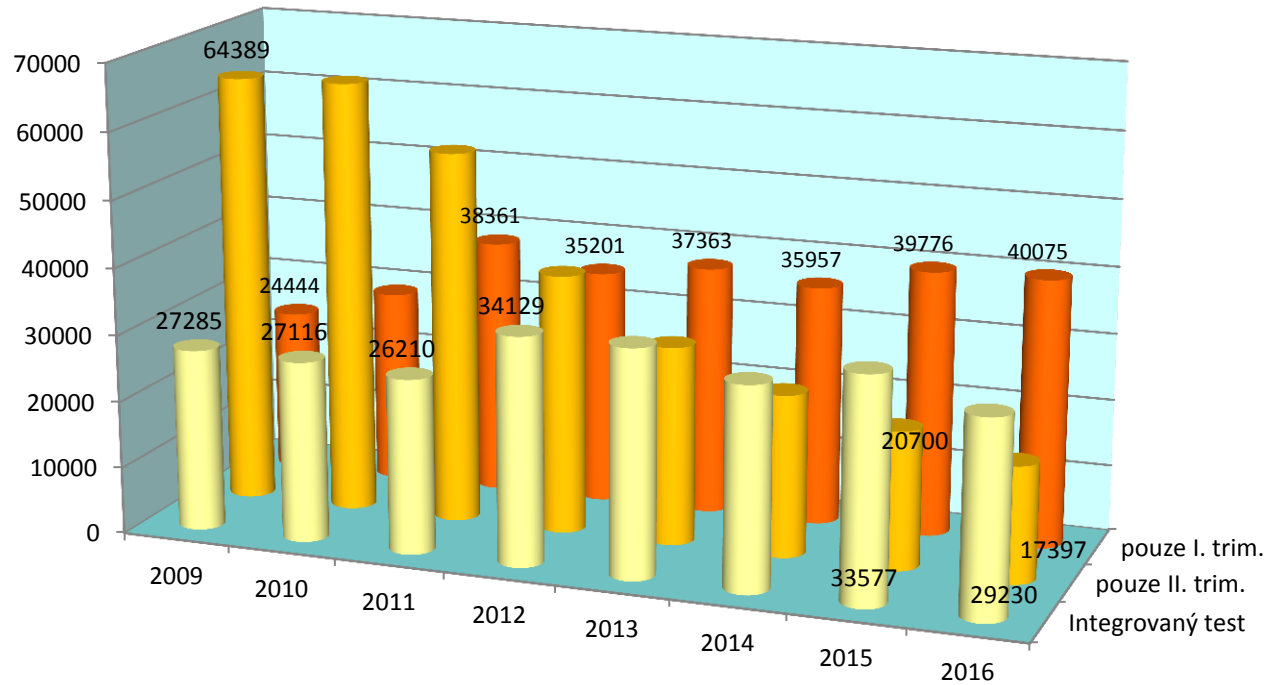
16. Kaprasův den  
Praha, 15.2.2017



# Registr laboratoří

- V roce 2016 bylo v Registru 42 laboratoří provádějících screening VVV
- 37 z nich vyšetřuje v 1. i 2. trimestru
- 1 pouze v 1.trimestru
- Ve 2.trimestru bylo vyšetřeno 46,6 tisíc těhotných
- V 1.trimestru 69,3 tisíce těhotných

# Struktura screeningu v ČR



# Procenta integrovaných testů z výsledků druhotrimestrálního testu

2009	29,8 %
2010	29,5 %
2011	32,0 %
2012	46,8 %
2013	53,4 %
2014	55,6 %
2015	61,9 %
2016	62,7 %

# Doporučený postup ACOG (2016)



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for  
Maternal-Fetal  
Medicine

(Published Electronically Ahead of Print on March 1, 2016)

## PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN-GYNECOLOGISTS

NUMBER 163, MAY 2016

(Replaces Practice Bulletin Number 77, January 2007)

(See also Practice Bulletin Number 162, Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders)

### Screening for Fetal Aneuploidy

Prenatal genetic screening is designed to assess whether a patient is at increased risk of having a fetus affected by a genetic disorder. In contrast, prenatal genetic diagnostic testing is intended to determine, with as much certainty as possible, whether a specific genetic disorder or condition is present in the fetus. The purpose of prenatal screening for aneuploidy is to provide an assessment of the woman's risk of carrying a fetus with one of the more common fetal aneuploidies. This is in contrast to prenatal diagnostic testing for genetic disorders, in which the fetal chromosomes are evaluated for the presence or absence of abnormalities in chromosome number, deletions, and duplications, or the fetal DNA is evaluated for specific genetic disorders. The wide variety of screening test options, each offering varying levels of information and accuracy, has resulted in the need for complex counseling by the health care provider and complex decision making by the patient. No one screening test is superior to other screening tests in all test characteristics. Each test has relative advantages and disadvantages. It is important that obstetrician-gynecologists and other obstetric care providers be prepared to discuss not only the risk of aneuploidy but also the benefits, risks, and limitations of available screening tests. Screening for aneuploidy should be an informed patient choice, with an underlying foundation of shared decision making that fits the patient's clinical circumstances, values, interests, and goals.

The purpose of this Practice Bulletin is to provide current information regarding the available screening test options for fetal aneuploidy and to review their benefits, accuracy, and limitations. For information regarding prenatal diagnostic testing for genetic disorders, refer to Practice Bulletin No. 162, Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders.

#### Background

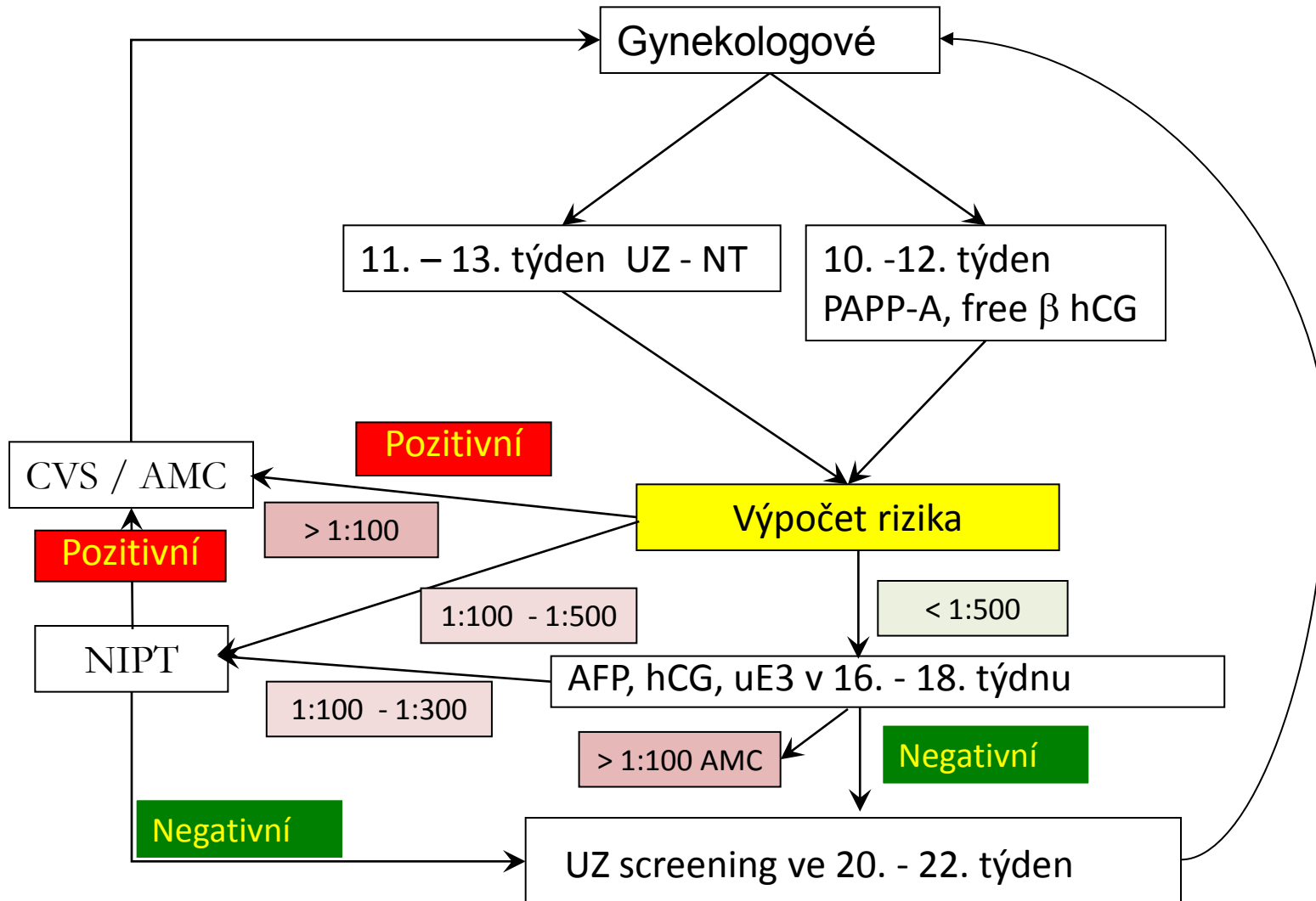
Aneuploidy is defined as having one or more extra or missing chromosomes, leading to an unbalanced chromosome number in a cell. Because each chromosome consists of hundreds of genes, the loss or gain of large chromosomal segments disrupts significant amounts of genetic material and often results in a nonviable pregnancy or offspring that may not survive after birth. In the case of a surviving newborn, congenital birth defects; failure to thrive; and functional abnormalities, including mild-to-severe intellectual disability, infertility, and shortened lifespan, may occur.

Although chromosomal abnormalities occur in approximately 1 in 150 live births (1), the prevalence is greater earlier in gestation because aneuploidy accounts for a large proportion of early pregnancy loss. The incidence of fetal aneuploidy increases as a woman ages (Table 1) but can affect any woman regardless of age and is not related to race or ethnicity. Other factors that increase the risk of fetal aneuploidy include a history of a prior aneuploid fetus and the presence of fetal anomalies. Autosomal trisomies are the most common aneuploidies that are not related to sex chromosome disorders. Down syndrome (trisomy 21) is the most common of these, with a prevalence of approximately 1 in 800 live births

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and Society for Maternal-Fetal Medicine. This Practice Bulletin was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine in collaboration with Nancy C. Rose, MD and Brian M. Mercer, MD. The information is designed to aid practitioners in making decisions about appropriate obstetric and gynecologic care. These guidelines should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure. Variations in practice may be warranted based on the needs of the individual patient, resources, and limitations unique to the institution or type of practice.

Screeningový test	Týdny těhotenství pro screening	Výtěžnost testu pro DS (%)	Falešná pozitivita (%)
Kombinovaný test	11. - 14.	82 - 87	5
Triple test	15. - 22.	69	5
Quadruple test	15. - 22.	81	5
Integrovaný test	11. - 14. a 15. - 22.	96	5
Sekvenční int. test	11. - 14. a 15. - 22.	95	5
Kontingenční scr.		88 - 94	5
Sérum int. Test	11. - 14. a 15. - 22.	88	5
cffDNA	od 10.týdne	99 ( u těch, které dostanou výsledek)	0,5

# Schéma screeningu



# Příklady těhotenství s DS

- negativní výsledky screeningu v 1. části
- pozitivita až ve 2. části integrovaného testu

age	GA 1 <sup>st</sup> T	NT		PAPP-A		free b hCG		risk 1 <sup>st</sup> T	GA 2 <sup>nd</sup> T	AFP		hCG		uE3		integ. test risk
		mm	MoM	mIU/L	MoM	IU/L	MoM			kiU/L	MoM	kiU/L	MoM	nmol/L	MoM	
39	13+4	1.1	0.61	1.31	0.67			<b>1:340</b>	15+2	12.8	0.45	116.6	4.39	2.89	1.22	<b>1:30</b>
26	13+2	1	0.54	0.47	0.3			<b>1:1700</b>	14+6	11.3	0.55	25.5	1.2	1.4	0.56	<b>1:250</b>
41	12+5	1.3	0.82	1.68	1.35			<b>1:1700</b>	15+0	7.2	0.33	66.2	2.95	1.33	0.68	<b>1:25</b>
31	12+1	1.7	1.2	1.53	0.58	91.8	2.13	<b>1:919</b>	16+0	29.4	1.2	146.7	3.93			<b>1:70</b>
38	12+1	1.7	1.2	0.85	1.24	63.3	1.24	<b>1:168</b>	16+1	23	0.79	103.4	2.87			<b>1:20</b>
37	12+2	2.1	1.54	2.72	0.97	35.3	0.91	<b>1:1200</b>	15+3	14.8	0.54	76.7	1.63	1.82	0.72	<b>1:35</b>

**Ultrazvuk** ( ww + d )

CRL: 71,00 mm ( 13 + 2 )

NT: 1,90 mm = 1,11 MoM

FHR / z-skóre: 160 bpm / 0,12

Tricuspidární regurgitace: nepřítomna

Čtyřdutinová projekce srdce prokázána.

**Biochemické vyšetření**

PAPP-A: 2,67 mIU/ml = 1,49 MoM

FβhCG: 54,45 ng/ml = 1,12 MoM

Odebráno: 9.11.2016 ( 11 + 3 )

Hmotnost: 56 Kg.

**Závěr****SCREENING NEGATIVNÍ**

Kombinované riziko T21 z výsledků v I. trimestru: 1 / 2 050 (v termínu).

Kombinované riziko T 13+18 z výsledků v I. trimestru: 1 / 50 000 (v termínu).

Datum odběru : 09.11.16  
Datum 2.odběru : 21.12.16  
Číslo vyšetření : 12217418

**KLINICKÉ ÚDAJE A VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ**

Předchozí preeklampsie : Bez zprávy  
Věk matky v termínu porodu : 39 let  
UZ vyšetření(CRL) : 071 mm dne 22.11.16  
Gest. stáří při 1.odběru : 10 týden 6 den (podle PM)  
11 týden 3 den (dle CRL)  
Gest. stáří při 2.odběru : 16 týden 6 den (podle PM)  
17 týden 3 den (dle CRL)  
Odhad gestace : Odhad dle UZ (CRL)  
Váha : 56 kg  
Hodnota MS-AFP : 37,06 iu/mL 0,95 MoM  
Hodnota uE3 : 1,9 nmol/L 0,47 MoM  
Hodnota Total hCG : 48,1 kiu/L 1,95 MoM  
Hodnota PAPP-A : 2,67 iu/L 1,49 MoM  
Nuchální rozměr : 1,9 mm 1,14 MoM  
Nosní kost plodu : Bez zprávy  
Vyšetření Ductus Venos : Bez zprávy

**INTERPRETACE**

**Výsledek :** \*\*\*\*\*SCREENING POZITIVNÍ\*\*\*\*\*  
**Důvod :** Zvýšené riziko M.Down  
Riziko M.Down : 1 z 110 (v termínu)  
Riziko NTD : 1 z 5 700

Poznámky : Výsledek vyšetření MS-AFP, uE3, Total hCG, PAPP-A a Nuchální významně nemění riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky (1 z 120)



Výsledek testu pro chromozomy 21, 18 a Y  
Mezní hranice: 1/100

## Vysoké riziko

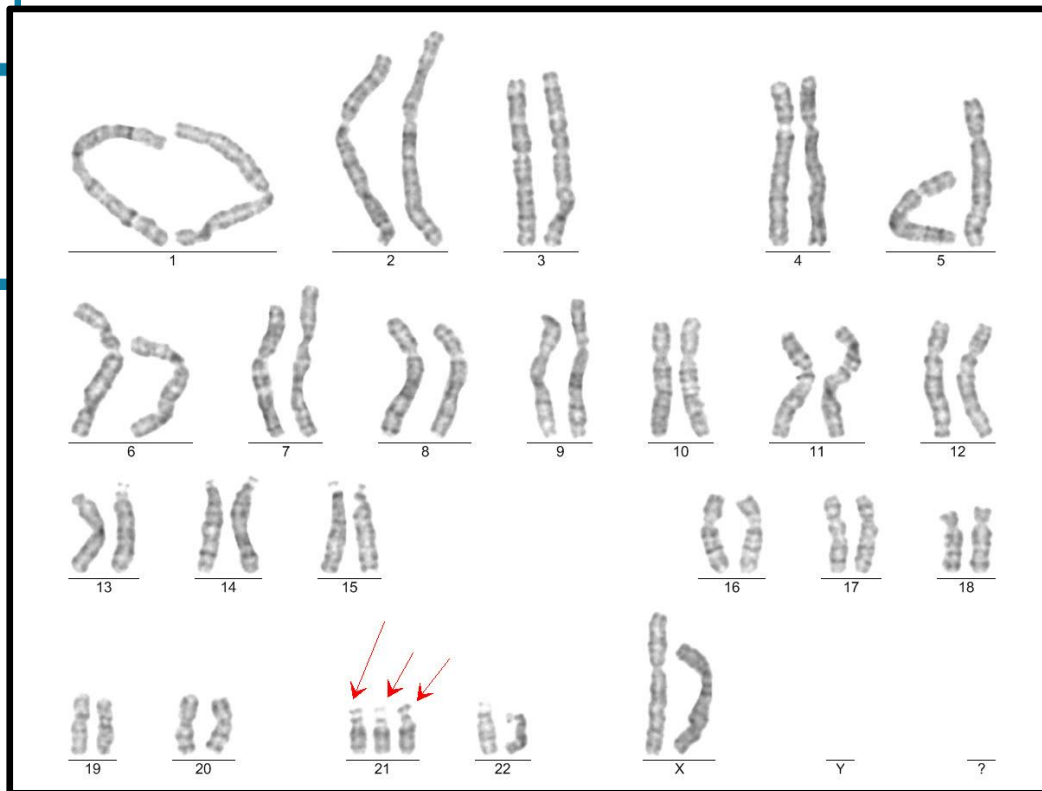
Trisomy 21: >99/100

	Věkové riziko	Riziko po provedení neinvazivního testu VisibiliT
Trizomie 21	1/105	>99/100
Trizomie 18	1/955	< 1/10,000

Genetický materiál chromozomu Y nebyl detekován

Očekávané pohlaví plodu je ženské

Fetální frakce: 14%



# Závěr

- Klesá počet laboratoří, které provádí pouze druhotrimestrální test a relativně stoupá procento integrovaných testů, 2.trim. test se dělá převážně jako součást integrovaného testu
- Integrace zvyšuje počet zachycených chromozomálních aberací
- NIPT je metodou s nejvyšším záchytem a nejnižší falešnou pozitivitou nejčastějších chromozomálních aberací - zavedení rutinního DNA testování v ČR?
- Sekvenční integrovaný test v 1. a 2. trimestru se zapojením NIPT se jeví jako významné vylepšení standardního druhu screeningu chromozomálních aberací.
- U pacientek se středním rizikem je možné provést NIPT, u pacientek s vysokým rizikem a u nálezu VVV je vhodné provést invazivní vyšetření včetně Array CGH
- Nezbytnou součástí screeningového programu je provedení podrobných UZ vyšetření v 13. a 20. týdnu těhotenství se zaměřením na morfologické vady