



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze - Podolí

Lucie Bieberová

**Ultrazvuková diagnostika vrozených
vývojových vad
(biochemický marker PAPP-A)**
*Ultrasound diagnosis of congenital
malformations
(biochemical marker PAPP-A)*

Diplomová práce

Praha, leden 2010

Autor práce: Lucie Bieberová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Ladislav Krofta, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce:

Ústav pro péči o matku a dítě v Praze - Podolí

Datum a rok obhajoby: 22. leden 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 22.ledna 2010

Lucie Bieberová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Ladislavu Kroftovi, CSc za vedení mé práce a velmi milý přístup. Děkuji také své matce za dlouhodobou podporu ve studiu.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA	8
1.1 Historie prenatální diagnostiky	8
1.2 Screening v I. trimestru těhotenství	9
1.2.1 <i>Ultrazvukový screening v I. trimestru</i>	10
1.2.2 <i>Biochemický screening v I. trimestru</i>	12
1.3 Význam markeru PAPP-A v I. trimestru	14
1.3.1 <i>Stanovení hodnot PAPP-A</i>	15
2. VÝZKUMNÁ ČÁST	17
2.1 Metodika práce	17
2.1.1 <i>Použitá metoda sběru dat</i>	17
2.1.2 <i>Charakteristika souboru vyšetřovaných žen</i> ...	17
2.1.3 <i>Sledované parametry</i>	18
2.2 Výsledky	19
ZÁVĚR	23
SOUHRN	25
SUMMARY	26
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	27
SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK	30
PŘÍLOHY	31

Úvod

Chromozomální aberace bývají častou příčinou úmrtí jedince v perinatálním období a nadále významně hendikepují vývoj jedince v dětském věku. Podezření na chromozomální odchylku bývá nejčastější indikací k prenatálně diagnostickému invazivnímu výkonu. Invazivní výkony by měly být, vzhledem ke svým potencionálním rizikům těhotenské ztráty kolem 1%, vyhrazeny pouze pro ten typ těhotenství, kde je zastoupeno vysoké riziko chromozomální aberace (dále CHA).

Významná metoda obecně používaná při vyhledávání rizikové skupiny těhotných žen v průběhu těhotenství je mateřský věk a anamnéza, která má vztah k těhotenství či porodu plodu s vývojovou vadou. Další vyhledávací testy aplikované v průběhu I. trimestru se týkají analýzy ultrazvukových markerů a biochemických markerů mateřského sera specifických pro 11-14. gestační týden. Ve snaze o zvýšení efektivity neinvazivních metod prenatální diagnostiky v časných fázích těhotenství bylo tedy přistoupeno ke kombinaci biochemických a ultrazvukových metod.

Vzhledem k již zmíněnému riziku invazivních metod, je snaha o stálé rozvíjení metod neinvazivních. Další snahou o zkvalitnění prenatální diagnostiky, je záchyt abnormalit plodu v co nejčasnějším stádiu těhotenství. Časnější diagnostika vývojových vad je přínosem nejen pro zdravotní systém státu, ale též podporuje dobrý psychický stav matek. Většina gravidních žen upřednostňuje screening spíše v I. Než ve II.

trimestru gravidity, především z psychologických důvodů. Ukončení těhotenství ve druhé polovině II. trimestru z indikace VVV představuje pro ženu enormní psychickou zátěž, s možnými dlouhotrvajícími depresivními stavy. Zároveň je riziko pro matku spojené s tímto výkonem přibližně 20 x vyšší v porovnání s evakuací dutiny děložní provedené na přelomu I-II. trimestru. Nižší mortalita a morbidita ukončení těhotenství koncem I. trimestru je jedním z dalších důvodů časnější prenatální diagnostiky.

PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) je jedním z biochemických markerů I. trimestru gravidity, používaných k detekci zvýšeného rizika poruchy prenatálního vývoje plodu. Je významnou součástí prevence vrozených vývojových vad, zejména Downova syndromu.

Ve své práci bych chtěla jednak shrnout teoretické poznatky o významu prenatálního screeningu v I. trimestru a také prezentovat výsledky výzkumu, který se zabývá významem markeru PAPP-A.

Cílem výzkumu je zhodnotit PAPP-A jako izolovaný marker ve vztahu k riziku vrozených vývojových vad a jiných známek patologické gravidity.

1 Prenatální diagnostika

1.1 Historie prenatální diagnostiky

Prenatální diagnostické programy byly vyvinuty ve většině zemí jako nástroj sekundární prevence.

Tato prevence vrozených vad a patologických stavů zabraňuje narození postiženého dítěte předčasným ukončením gravidity. Zasahuje až po vytvoření patologické zygoty v různých stádiích intrauterinního zárodku nebo plodu – jde tedy o postzygotickou prenatální prevenci. K zjištění těchto abnormálních genotypů využíváme metod prenatální diagnostiky. Prenatální diagnostika využívá metod jak invazivních, tak neinvazivních./1/

Rozvoj invazivní prenatální diagnostiky ve světě začíná rokem 1966, kdy byly poprvé kultivovány buňky plodové vody a stanoven karyotyp plodu (Steel, Breg). V roce 1968 byl poprvé prenatálně diagnostikován Downův syndrom (Valenti). U nás se kultivace plodové vody zdařila v roce 1970 a první prenatální diagnostika Downova syndromu byla v roce 1971. V roce 1983 byl proveden první odběr choria a v roce 1987 kordocentéza./1/

Z počátku 70. let 20. století bylo jedinou možností diagnostiky invazivní prenatální vyšetření tj. amniocentéza nebo odběr choriových klků (chorionic villi biopsy, CVS). Jedinou indikací k vyšetření bylo vyšší populační riziko, tedy věk matky nad 35 let. Problém byl, že tato metodika byla zaměřena pouze

na matky vyšší věkové skupiny, u nichž s každým rokem nad 35 let sice rapidně stoupá exponenciálním způsobem pravděpodobnost vzniku trizomie 21, ale mladším ženám tak byla věnována menší pozornost. Kolem roku 1985 byl do praxe uveden screeningový program, založený na statistickém výpočtu individuálního rizika pro konkrétní ženu na základě jejích sérových hladin specifických biochemických látek označovaných jako markery rizika./2/

Další metodou prenatalní diagnostiky je vyšetření ultrazvukem.

Ultrazvuková diagnostika se stala již od samého počátku používání ultrazvukových přístrojů v porodnictví koncem šedesátých let nedílnou součástí vyšetřování a její diagnostický význam stále stoupá./3/

1.2 Screening v I. trimestru těhotenství

Cílem screeningu je poskytovat výsledky, které se budou maximálně blížit stavu, kdy skutečně postižený plod bude odhalen a plod, který je v pořádku nebude označený jako rizikový. Tomu odpovídají parametry uváděné u každého screeningového systému, tedy senzitivita (záchyt postižených těhotenství) a falešná pozitivita (procento nesprávně označených zdravých plodů jako pozitivní). Snahou odborné veřejnosti a zájem těhotných žen by měl být stav, kdy bude prováděn screening s maximální možnou dosažitelnou senzitivitou a minimální falešnou pozitivitou. Převáděno do řeči běžného života, žena absolvující screening dostane výsledek, na základě

kterého bude mít maximální jistotu (senzitivita vyšší než 90 %), že plod je v pořádku, ale také maximální jistotu, že nebyl vydán zbytečně pozitivní výsledek (falešná pozitivita asi 3-4 %).

Minimální standart, v posledních zhruba 15 letech, představuje provádění biochemického screeningu ve druhém trimestru těhotenství. Vlastní provedení je organizačně velmi jednoduché a spočívá v odběru krve ve II. trimestru těhotenství (nejlépe v 16.-17. týdnu) a vyšetření dvou, resp. tří biochemických parametrů: alfa-1-fetoproteinu (AFP), choriového gonadotropinu (hCG), resp. volného estriolu (uE3)./4/

V posledních pěti letech dochází k postupnému rozvoji screeningu v I. trimestru těhotenství. Nejčastěji prováděný způsob je označován jako „kombinovaný test“. Spočívá ve společném vyhodnocení výsledků biochemického vyšetření (PAPP-A, resp. volné beta podjednotky hCG) a ultrazvukového vyšetření./4/

1.2.1 Ultrazvukový screening v I. trimestru

Sonografie představuje suverénní neinvazivní diagnostickou metodu použitelnou v průběhu celého těhotenství splňující vysoké bezpečnostní nároky pro matku a plod.

Ultrasonografické vyšetření v I. trimestru těhotenství v České republice nemá dosud charakter screeningového vyšetření. To znamená, že není obligatorní součástí prenatální péče v I. trimestru a je prováděno jen výběrově.

Nejvýznamnějším sonografickým markerem fetální aneuploidie I. trimestru je abnormální akumulace tekutiny v oblasti záhlaví plodu, označovaná jako šíjové projasnění (nuchal translucency-NT).

Nuchální projasnění (dále NT) je definováno jako nahromadění tekutiny v oblasti zátylku plodu ke konci I. a na začátku II. trimestru těhotenství. Prvé zprávy týkající se patologické akumulace tekutiny s fetální aneuploidií pocházejí ze začátku 90. let dvacátého století./5/

Zvýšená hodnota NT je spojována nejenom s chromosomálními aberacemi velkých autozomů, ale i s mnoha dalšími genetickými syndromy, s širokým spektrem malformací plodu a se zvýšenou pravděpodobností nitroděložního odumření plodu.

Hodnota NT u normálních těhotenství vzrůstá s hodnotou temeno-kostrční vzdálenosti (CRL) v rozmezí mezi 10.-14. týdnem. Dochází k nárůstu NT o 17% za týden. V počátcích byla používána prahová hodnota NT 2,5-3 mm bez ohledu na délku gestace, což zcela popírá úzkou závislost tohoto parametru na CRL. V současné době se za abnormální bere NT převyšující 95. percentil ve vztahu k CRL.

Pokud se při odhadu rizika spolu s hodnotou NT zohlední i věk matky, úspěšnost detekce fetální aneuploidie se zvýší. Multicentrická studie (96 000 těhotenství) prokázala, že kombinací NT, ve vztahu k CRL a věku matky při hranici rizika 1:300 lze detekovat 82% těhotenství s trizomií 21 a 78% ostatních aberací. Pozitivní prediktivní hodnota pro všechny chromosomální aberace byla 6,2% a 3,2% pro trizomii 21 při negativní predikci 99,9%./6/

Tyto výsledky ukazují, že odhad rizika na základě věku matky a NT vztaženého k CRL má mnohem větší senzitivitu než zohlednění samotné hodnoty NT.

Dalšími z ultrazvukových markerů v I. Trimestru je nazální kůstka a frontomaxilární úhel.

Absence nosní kosti může být v průběhu 11.-.14. týdne prokazatelná u 60 – 70 % plodů s trizomií 21, avšak jen u 1 % jedinců s normální chromozomální výbavou./7/

Incidence absence nosní kosti je závislá na etnickém původu – častěji se vyskytuje u černošské a asijské populace./8/

U chromozomálně normální i abnormální populace klesá incidence absence nosní kosti se vzrůstajícím CRL a naopak stoupá se zvyšující se hodnotou NT.

Plochý tvar obličeje je způsoben také délkou a lokalizací maxily v rámci obličejového skeletu. Proto byl publikován nový ultrazvukový parametr – frontomaxilární úhel. Je definován jako úhel mezi horním okrajem maxily a povrchem čelní kosti měřený v mediasagitálním řezu. U 69% plodů s Downovým syndromem je velikost úhlu větší než 85°, mezi euploidními plody je tato hodnota překročena jen u 5% jedinců./9/

1.2.2 Biochemický screening v I. trimestru

Sonografický screening NT se později rozšířil o analýzu biochemických markerů získaných z periferní krve matky. Vznikl tedy takzvaný kombinovaný screening I. trimestru, beroucí v

potaz populační riziko matky (věk matky), NT, hodnotu PAPP-A a free β -hCG (volnou beta podjednotku lidského choriového gonadotropinu).

Po softwarové analýze této kombinace screeningových nálezů se vypočtou odhady speciálního individuálního rizika matky, jež mají při 5% falešné pozitivitě hodnoty záchytu kolem 90% pro nejdůležitější chromozomální aneuploidie. Přehledně shrnuje tabulka č. 1 a 2. Takto značně vysokých hodnot záchytu může být dosaženo pouze za použití vysoce kvalitních analytických systémů (analyzátor Kryptor firmy Brams) s přísným hodnocením systémů řízení a kvality. Zajímavé je, že hodnoty sérových hladin PAPP-A se zdají být v obrácené korelaci se závažností chromozomální aberace; u relativně mírných anomálií sex chromozomů je medián hodnot PAPP-A 0,72 MoM (resp. 0,49 dle tab. 1), u Downova syndromu 0,4 MoM (resp. 0,51 dle tab. 1), zatímco u těžkých trizomií 13 a 18 je 0,25 MoM a 0,17 MoM (v tomto pořadí)./10/

K nejspolehlivějším biochemickým markerům mateřského séra v I. trimestru patří těhotenský placentární protein A (PAPP-A; Pregnancy-Associated Plasma Protein A) a volná beta podjednotka hCG (free β hCG).

Lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin-hCG) je glykoproteinem, který je složen z podjednotek alfa a beta. hCG je syntetizován v buňkách syncytiotrofoblastu. Hladina beta-podjednotky se zvyšuje do 10. týdne pak klesá do 22. týdne, zvyšuje se mírně do 32. týdne a pak mírně klesá do konce gravidity. Určování hladin hCG, jeho podjednotek, především volné beta-podjednotky, a jejich degradačních produktů patří k nejdůležitějším vyšetřením

nejenom při screeningu chromozomálně podmíněných vad, ale i jiných závažných poruch vývoje gravidity, jako je mola hydatiosa nebo choriokarcinom, rovněž tak při diagnóze karcinomu testes a hodnocení úspěšnosti léčby těchto nádorů./3/

Zvýšené hladiny free β hCG v I. trimestru představují důležitý biochemický marker trizomie 21 prokazatelný v mateřském séru. Dosud nebylo spolehlivě vysvětleno, proč u matek plodů s trizomií 21 dochází k signifikantnímu zvýšení free β hCG v krvi matky. Jako možná příčina se nabízí nevyzrálá fetoplacentární funkce, nebo změny poměru fetálních a placentárních proteinů./11/ V postižených graviditách se hladiny zvyšují až o 80%.

O biochemickém screeningovém markeru PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) pojednává následující samostatná kapitola, jelikož je hlavním předmětem zájmu této práce.

1.3 Význam markeru PAPP-A v I. trimestru

PAPP-A patří ke skupině těhotenských proteinů produkovaných především buňkami syncytiotrofoblastu. Jedná se o vysokomolekulární α 2-glykoprotein tvořený dvěma podjednotkami. PAPP-A je po implantaci secernován do mateřské cirkulace. V séru těhotných žen je prokazatelný asi od 30. dne těhotenství. V průběhu těhotenství dochází k nárůstu jeho koncentrace v séru a maximálních hladin je dosaženo ke konci těhotenství. PAPP-A v séru je placentárního a deciduálního původu. Stopy PAPP-A jsou prokazatelné v plodové vodě, kolostru a fetální krvi./12/

U těhotenství s více plody dosahují hladiny PAPP-A vyšších hodnot, nicméně je pozorováno značné překrývání ve srovnání s hladinami u těhotenství s jedním plodem. Hrozící potrat v I. trimestru je doprovázen sníženými hladinami PAPP-A. Rovněž u mimoděložního těhotenství jsou popisovány snížené hladiny PAPP-A./13/

O významu stanovení PAPP-A v souvislosti s vrozenými vývojovými vadami se poprvé zmiňuje Westergaard v souvislosti se syndromem Cornelia de Lange./14/

U matek takto postižených plodů se PAPP-A nepodařilo prokázat. Více pozornosti se PAPP-A začalo věnovat až v 90. letech poté, když některé studie naznačily, že by tento marker mohl být přínosným ukazatelem při prenatálním screeningu vrozených vývojových vad v prvním trimestru těhotenství./15/

U plodů s Downovým syndromem je sérová koncentrace PAPP-A signifikantně snížena mezi 8. -14. týdnem ($< 0,50$ MoM)./16/ Snížení sérových koncentrací je výraznější mezi 8. - 11. týdnem, než mezi 12 -14. týdnem. PAPP-A ztrácí svůj rozlišovací potenciál po 14. týdnu.

Rozdílné hodnoty PAPP-A u zdravých plodů a u plodů s trisomií 21 (Downův syndrom) znázorňuje obr.1

1.3.1 Stanovení hodnot PAPP-A

Nejvyšší hladiny PAPP-A se nacházejí v placentě a v séru těhotných. Je to proto, že je produkován placentou: na X buňkách septa a kotvících klcích a choriovými klky syncytiotrofoblastu. Nízké hladiny jsou detekovány také v

různých jiných dospělých i fetálních tkáních včetně ledviny, myometria, endometria, vaječníků, mammy, prostaty, kosti, kostní dřevě, fibroblastů a osteoblastů, varlat i tlustého střeva./17/

Stanovení PAPP-A je založeno na principu dvoustupňové sendvičové imunoanalýzy. Pro stanovení PAPP-A je použita monoklonální protilátka specifická pro PAPP-A, která je navázána v mikrotitrační destičce. Po přidání vzorku séra a inkubaci se přidá druhá monoklonální protilátka značená peroxidázou. Tím se vytváří sendvičový komplex tvořený PAPP-A přítomným ve vzorku séra, monoklonální protilátkou a konjugátem křenové peroxidázy s monoklonální protilátkou. Substrát TMB (tetramethylbenzidin) je štěpen peroxidázou na barevný produkt. Detekce spočívá v měření absorpance barevného produktu enzymové reakce pomocí vertikálního spektrofotometru.

Stanovení hladin se provádí na vertikálním spektrofotometru Stat Fax 2100 za použití soupravy PAPP-A ELISA DSL (Diagnostic System Laboratories USA) Cat.No.:10-27100. Využívá se šesti kalibračních bodů, měřící rozsah činí 0 – 7,5 mIU/ml, množství potřebného séra je 10 μ l. Celková inkubační doba je 3 hodiny + 15 minut. Senzitivita soupravy je 0,05 mIU/ml.

Koncentrace biochemického parametru jsou většinou pomocí softwaru automaticky převáděny za použití základních referenčních hodnot na MoM (multiple of medians) – násobky mediánu normálních hodnot pro dané gestační stáří.

2 Výzkumná část

2.1 Metodika práce

2.1.1 Použitá metoda sběru dat

Použitá data pro analýzu této části studie pochází pouze z pracoviště vedoucího diplomové práce (Ústav pro péči o matku a dítě).

K retrospektivní analýze dat jsme použili interpretační a organizační počítačový program Astraia® GmbH. pracující pod operačním prostředím Windows. S tímto programem pracuje Ústav pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí a bylo možné v něm vyhledat většinu ze sledovaných parametrů.

2.1.2 Charakteristika souboru vyšetřovaných žen

Soubor tvoří ženy vyšetřené na oddělení prenatální diagnostiky Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí v období I. 2007 až XII. 2008.

Do námi sledovaného souboru byly zařazeny pouze ty ženy, kterým byl na pracovišti vedoucího práce (Ústav pro péči o matku a dítě v Praze – Podolí) proveden kombinovaný screening v I. trimestru gravidity a u kterých jsme měli informaci o průběhu a výsledku porodu.

Z těchto žen jsme vybrali ty, které měly hodnotu PAPP-A nižší než 0,5 MoM a u nich jsme sledovali i parametry, které jsou uvedeny níže.

Naprostá většina žen porodila v tomto pracovišti a potřebná data jsou k dispozici v nemocničním informačním systému. U těch žen, které neprodily v ÚPMD, jsme potřebná data získali formou telefonického dotázaní. Všechny ženy obdržely informovaný souhlas ohledně screeningového testu I. trimestru.

2.1.3 Sledované parametry

U sledovaného souboru žen nás zajímaly tyto parametry:

- naměřená hodnota PAPP-A v I. trimestru gravidity
- věk matky
- hmotnost matky
- přítomnost diabetes mellitus u matky
- výsledek sledovaného těhotenství (porod živého plodu, porod mrtvého plodu, indukovaný abort, spontánní abort)
- bylo-li u sledovaného těhotenství provedeno některé z invazivních vyšetření (AMC- amniocentéza, CVS- odběr choriových klků)
- indikace k invazivnímu vyšetření (bylo-li provedeno)
- způsob porodu (zda byl plod porozen vaginálně, či císařským řezem)
- indikace k císařskému řezu
- indukce porodu (zda byla při porodu použita indukce, ve většině případů prostaglandiny)

- gestační stáří dítěte v době porodu
- pohlaví novorozence
- porodní hmotnost dítěte

2.2 Výsledky

V námi sledovaném souboru byla u 1973 žen vyšetřena hladina markeru PAPP-A. Z toho 142 žen mělo hodnotu PAPP-A nižší než 0,5 MoM. Zbylé parametry (věk matek, hmotnost matek, přítomnost Diabetes mellitus, invazivní vyšetření, metoda ukončení těhotenství, pohlaví a hmotnost novorozence) jsme byli schopni získat od 99 žen. Hodnoty minimální, maximální a odpovídající průměru u kvantitativně vyjádřitelných parametrů ukazuje tabulka č. 3.

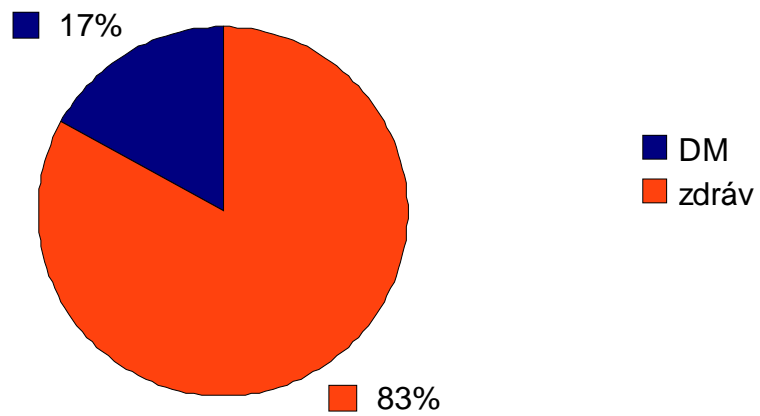
Přítomnost diabetes mellitus byla zjištěna u 17% sledovaných (graf č. 1). Těhotenství, u kterých byla provedena některá z metod invazivní prenatální diagnostiky jako je amniocentéza nebo odběr choriových klků, bylo 26% (graf č. 2). Nejčastější indikací k invazivnímu vyšetření byl kombinovaný test v II. trimestru a věk matky nad 35 let. Graf č. 3 zobrazuje těhotenství ukončená pro patologii (řazeno dle četnosti – trizomie 21, zánět pupečníku, poranění, jiné). Graf č. 4 zobrazuje metody ukončení těhotenství. Skupina VAG (34%) zastupuje ženy, které rodily spontánním vaginálním porodem. Skupina AB (8%) jsou ženy, které podstoupily abort. Skupina SC(59%) zastupuje ženy, které rodily císařským řezem. Tato skupina se dělí na akutní (o metodě porodu bylo rozhodnuto akutně za porodu - 19%) a plán (o metodě bylo rozhodnuto

plánovaně - 40%). Mezi nejčastější indikace k akutnímu řešení patří hypoxie plodu, nepostupující porod a preeklampsie.

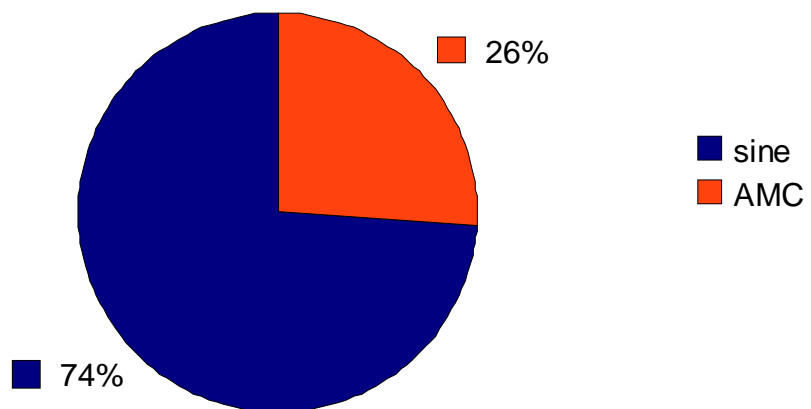
Tab. č. 3 Minimální, maximální a průměrné hodnoty sledovaných parametrů

	Minimální hodnota	Maximální hodnota	Průměrná hodnota
PAPP A (MoM)	0,15	0,5	0,37
Věk matky	19	43	31,54
hm. matky (kg)	46	117	64,45
Gestační stáří plodu (týdny)	14	42	38,12
hm. plodu (g)	900	4830	3196,36

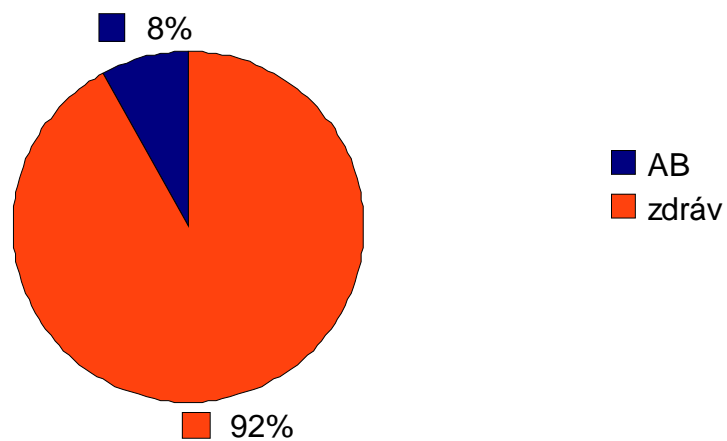
Graf č. 1 DM v průběhu gestace



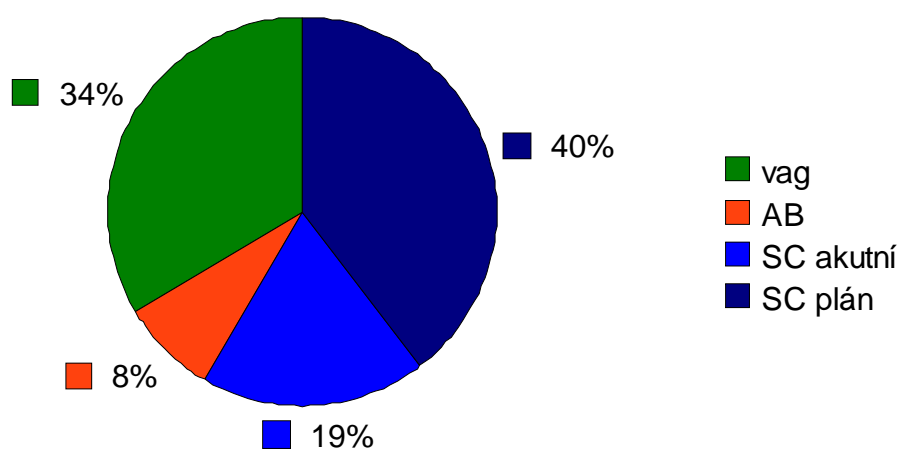
Graf č. 2 Invazivní prenatalní diagnostika



Graf č. 3 Těhotenství ukončeno pro patologii v II. trimestru



Graf č. 4 Metoda ukončení gestace



Závěr

Biochemické markery mateřského séra představují další, na sonografických markerech nezávislý parametr, který lze využít k vyhledávání postižených plodů. PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) je biochemický marker používaný od poloviny 90. let 20. století. Používá se k záchytu patologických těhotenství, zejména trizomie 21 (Morbus Down). Vhodná kombinace možností ultrasonografického screeningu a výhod stanovování biochemických markerů v sobě skýtá pravděpodobné zvýšení schopnosti detekce prenatalní diagnostiky při zachování nízké míry falešné positivity a tudíž zvýšení spolehlivosti při zachování bezpečnosti námi poskytované péče.

Podle dostupných zdrojů, by měly hodnoty PAPP-A nižší než 0,5 MoM zachytit většinu patologických těhotenství s nízkým procentem falešné positivity. Námi prezentovaná retrospektivní studie nepotvrdila nízkou míru falešné positivity. Ze souboru žen, které měly hodnoty PAPP-A v I. trimestru pod hranicí 0,5 MoM, porodilo 92% zdravý plod.

Výsledek lze vysvětlit malým souborem sledovaných žen. Také průměrný věk žen (31,5) byl značně pod rizikovou hranicí 35 let. Nízká hladina PAPP-A je vyjádřením také pro jiné patologie než trizomie 21 a vrozené vývojové vady. Nízké hladiny PAPP-A mohou vyjadřovat poruchy vaskularizace placenty a tím i její funkce. To se může projevit nejen vrozenou vývojovou vadou, ale také růstovou retardací plodu, spontánním potratem, předčasným porodem a jinými komplikacemi. Rovněž u mimoděložního těhotenství jsou popisovány snížené hladiny PAPP-A.

PAPP-A zůstává nadále významným biochemickým markerem pro patologická těhotenství. Zvláště v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením a stanovením volné beta podjednotky hCG má nezastupitelnou roli v prenatálním screeningu I. trimestru gravidity.

Souhrn

Od počátku 90. let minulého století lze celosvětově zaznamenat snahu najít metodu, nebo skupinu prenatalně diagnostických metod, které by z hlediska plodu nebyly invazivní a podaly by žádanou informaci o plodu již v nejranějších stádiích.

Z toho důvodu se hledaly nové diagnostické postupy jak v oblasti ultrazvukových markerů, tak markerů biochemických. Důležité bylo najít metodu, která by byla schopna odhalit případné patologie co nejdříve, to znamená v I. Trimestru gravidity. Vhodná kombinace možností ultrasonografického screeningu a výhod stanovování biochemických markerů v sobě skýtá pravděpodobné zvýšení schopnosti detekce prenatalní diagnostiky při zachování nízké míry falešné positivity.

PAPP-A je biochemický marker I. trimestru a je využíván jako jeden z markerů kombinovaného screeningu aneuploidí.

U plodů s Downovým syndromem je podle dostupných zdrojů sérová koncentrace PAPP-A signifikantně snížena mezi 8.-14. týdnem pod hranici 0,5 MoM.

V námi sledovaném souboru žen, však byla izolovaná (bez sledování dalších ultrazvukových a biochemických markerů) hodnota PAPP-A pod 0,5 MoM v 92% spojena s porodem nepostíženého plodu.

Summary

Since the early 90th of the last century there is a worldwide effort to find the method or the group of prenatal diagnostic methods, which wouldn't be invasive for the fetus and wouldn't handle information about fetus already in the earliest stage.

For this reason there was a search for both the ultrasound markers and biochemical markers. It was very important to find the method that would be able to disclose any pathology as soon as possible, it means in the first trimester of pregnancy.

Appropriate options' combination of ultrasound screening and advantage of setting the biochemical markers offer increased likelihood of prenatal detection capability while maintaining a low rate of false positivity.

In I. trimester PAPP-A is used as one of the markers in combined screening of aneuploidies.

According to available resources the serum concentration of PAPP-A is significantly reduced between 8 – 14. week below 0,5 MoM in fetuses with Down syndrome.

In this monitored set of women (without monitoring of other ultrasound and biochemical markers) 92% of isolated PAPP-A value below 0.5 MoM was associated with birth of healthy fetus.

Seznam použité literatury

1. GREGOR, V., ŠÍPEK, A., HORÁČEK, J., ŠÍPEK, A. jr., LANGHAMMER, P. Prenatální diagnostika vybraných typů vrozených vad v České republice: 1994 – 2006. Čes. Gynek., 73, 2008, s.169.
2. EIBEN, B., GLAUBITZ, R. First trimestr screening: an overview. Journal of histochemistry and cytochemistry, 2005, 53(3), pg. 281-283
3. HÁJEK, Z., KULOVANÝ, E., MACEK, M. Základy prenatální diagnostiky. 1. Praha: Grada, 2000. Str 41.-66. ISBN 80-7196-3391-X
4. LOUCKÝ, J., SPRINGER, D., ZIMA, T. Možnosti screeningu Downova syndromu v České republice. Čes. Gynek., 73, 2008, s. 160-162.
5. SZABO, J., GELLEN, J.: Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in the first trimester. Lancet, 336, 1990, s.1133 (letter)
6. SNIJDERS, R., NOBLE, P., SEBIRE, N., et al.: UK multicentre project on assessment of risk for trisomy 21 by maternal age and fetal translucency at 10-14 weeks of gestation. Fetal medicine foundation first trimester screening group. Lancet, 352, 1998, s. 343-346.
7. CICERO, S., CURCIO, P., PAPAGEORGHIU, A., et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–1667

8. BISCHOF, P.: Purification and charakterisation of pregnancy-associated plasma protein. *A Arch Gynecol* 1979;227:315-326
9. SNIJDERS, RJM., NICOLAIDES, KH. Assessment of risks. In *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Parthenon Publishing: Carnforth 1996; 63-127
10. YARON, Y. et al. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal diagnosis*, 2002, 22(9), pg. 778-782
11. NOBLE, P., ABRAHA, H., SNIJDERS, R., et al.: Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free β -hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:390-395
12. DUBERG, S., BISCHOF, P., SCHINDLER, A., et al.: Tissue and plasma concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): comparison with other fetoplacental products. *Br. J. Obstet. Gynecol*, 89, 1982, s. 352-357.
13. BISCHOF, P., REYES, H., HERRMAN, W., et al.: Circulating levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human chorionic gonadotrophin (hCG) in intrauterine and extrauterine pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynecol*, 90, 1983, s. 323-325.
14. WESTERGAARD, J., CHEMNITZ, J., TEISNER, B., et al.: pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. *Prenat. Diagn.*, 3, 1983, s. 225-232.
15. MULLER, F., CUCKLE, H., TEISNER, B., et al.: Serum PAPP-A levels are depressed in women with fetal Down 's syndrome in early pregnancy. *Prenat. Diagn.*, 13, 1993, s. 633-636.

16. WALD, N., GEORGE, L., SMITH, D., et al.: Serum screening for Down 's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br. J. Obstet. Gynecol., 103, 1996, s. 407-412
17. MÁLKOVÁ, K.: Méně známé možnosti využití diagnostických markerů 1.díl: PAPP-A: dvojí tvář jednoho biomarkeru. Labor aktuell [online] 2009, no.1 [cit 29.12.2009] Dostupné z : <http://roche-diagnostics.cz/casopisy/la/0109.asp>

Seznam obrázků a tabulek

- Obr. č. 1** Znázornění hodnot PAPP-A u plodů s normálním karyotypem a plodů s trizomií 21
- Tab. č. 1** Model hodnot MoM markerů I. trimestru pro jednotlivé aneuploidie a jejich procentuální záchyt
- Tab. č. 2** Parametry screeningu v I. trimestru, jejich kombinace a procentuální záchyt trizomie 21 a 18
- Tab. č. 3** Minimální, maximální a průměrné hodnoty sledovaných parametrů
- Graf č. 1** Diabetes mellitus v průběhu gestace u sledované populace
- Graf č. 2** Invazivní prenatální diagnostika u sledované populace
- Graf č. 3** Těhotenství ukončeno pro patologii do II. trimestru u sledované populace
- Graf č. 4** Metoda ukončení gestace u sledované populace

Přílohy

Tab. č. 1 Model hodnot MoM markerů I. trimestru pro jednotlivé aneuploidie a jejich procentuální záchyt (MoM – násobky mediánu, NT – šíjové projasnění, free β -hCG – volná beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu, PAPP-A – pregnancy associated plasma protein A)

ANEUPLOIDIE	NT (MoM)	FREE β-hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	ZÁCHYT
Trizomie 21	2,67	2,25	0,51	90%
Trizomie 13	2,87	0,5	0,25	90%
Trizomie 18	3,27	0,28	0,17	89%
45 X0	4,76	1,11	0,49	> 90%
Maternální triploidie	0,88	0,18	0,06	> 90%
Paternální triploidie	2,76	8,04	0,75	> 90%

Tab. č. 2 Parametry screeningu v I. trimestru, jejich kombinace a procentuální záchyt trizomie 21 a 18 (věk – věk matky, NT – šíjové projasnění, free β -hCG – volná beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu, PAPP-A – pregnancy associated plasma protein A)

PARAMETR	ZÁCHYT TRIZOMIE 21	ZÁCHYT TRIZOMIE 18
Věk + NT	83%	95%
Věk + free β-hCG + PAPP-A	88%	91%
Věk + NT + free β-hCG + PAPP-A	94%	100%

Zdroj tab. 1, 2:/10/

Obr. č. 1 Grafické znázornění rozdílných hodnot PAPP-A u plodů s normálním karyotypem a plodů s trizomií 21. Hodnoty PAPP-A u plodů s trizomií jsou nižší (0,5 MoM)

