

DIAGNOSTYKA PRENATALNA WAD WRODZONYCH

Prenatal diagnostics of aninborndefects

ANNA WOJTYŁKO – GOŁOWKIN¹

MACIEJ BAGŁAJ²

ALEKSANDER WOJTYŁKO³

1 Oddział Chirurgii Dziecięcej, Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu

2 Katedra i Klinika Chirurgii i Urologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

3 NZOZ „A.W.Med.” w Opolu

A- przygotowanie projektu badania (study design), **B-** zbieranie danych (data collection), **C-** analiza statystyczna (statistical analysis), **D-** interpretacja danych (data interpretation), **E-** przygotowanie maszynopisu (manuscript preparation), **F-** opracowanie piśmiennictwa (literature search), **G-** pozyskanie funduszy (funds collection)

Streszczenie

Diagnostyka prenatalna oferuje szerokie spektrum badań możliwych do przeprowadzenia na różnych etapach zaawansowania ciąży w celu wczesnego rozpoznania wad wrodzonych. Celem niniejszej publikacji jest omówienie metod badań prenatalnych, określenie ich przydatności i dostępności. Wykrycie nieprawidłowości anatomicznych *in utero* i postnatalna weryfikacja rozpoznania w sposób istotny zmniejszają u dziecka ryzyko związane z ewentualną wadą rozwojową. Szczególnie ważne jest prenatalne wykrycie wady, wymagającej interwencji chirurgicznej w pierwszych dniach życia. Wewnątrzmaciczne zdiagnozowanie wady pozwala wdrożyć postępowanie diagnostyczne i lecznicze u noworodka bezpośrednio po urodzeniu. Transport *in utero* jest najbezpieczniejszym sposobem przekazania dziecka do ośrodka wielospecjalistycznego. Zespół konsultacyjny opiekujący się matką i noworodkiem obciążonym wadą wrodzoną powinien składać się ze specjalistów z zakresu położnictwa, neonatologii, pediatrii, anestezjologii, chirurgii dziecięcej i genetyki. W przypadku prenatalnego podejrzenia lub wykrycia wady wymagającej interwencji chirurgicznej, właściwe wydaje się włączenie do zespołu terapeutycznego chirurga dziecięcego w momencie rozpoznania wady w okresie prenatalnym. Zgodnie z rekomendacją PTG zaleca się, aby każda ciężarna miała wykonane USG płodu przynajmniej 3-krotnie podczas trwania ciąży. Minimalnie inwazyjny *screening* zarezerwowany jest dla wszystkich ciężarnych kobiet w Polsce, bez względu na wiek. Badania inwazyjne proponowane są w przypadku dodatnich badań przesiewowych (obecność sonograficznego markeru zespołu genetycznego lub nieprawidłowego wyniku testu biochemicznego) lub u ciężarnych z obciążonym wywiadem i w wieku powyżej 35 r. ż.

Słowa kluczowe: diagnostyka prenatalna, chirurgia noworodka, wada wrodzona

Summary

Prenatal diagnosis offers a wide range of tests that can be carried out at various stages of pregnancy in order to conduct early diagnosis of congenital malformations. The purpose of this publication is to discuss the methodology, suitability and availability of prenatal testing. The detection of anatomical abnormalities *in utero* and postnatal verification of the diagnosis decreases the risk associated with malformation in a significant way. Prenatal detection of the defect requiring the surgical intervention on the first days of the life is particularly important. Intrauterine diagnosing of the defect allows to implement the diagnostic and healing progression at the newborn directly after the birth. Transport *in utero* is the safest way of transmitting the child to the high-specialistic centre. The consultative team looking after the mother and the newborn with an inborn defect should be composed of specialists from obstetrics, neonatology, pediatrics, anesthesiology, pediatric surgery and genetics. In the case of prenatal suspicion or detection of the defects that are possible to surgically repair, it seems appropriate to incorporate a pediatric surgeon to the therapeutic team in the moment of detection in the prenatal period. According to the Polish Gynecological Association it is recommended for every pregnant woman to have an ultrasound scan of the foetus at least 3 times during pregnancy. Minimally invasive screening is destined to all pregnant women in Poland, irrespective of the age. Invasive examinations are proposed in case of the positive screening (presence of genetic sonographic marker or wrong biochemical test results) or for pregnant women with the past medical history and at the age above 35.

Keywords: prenatal diagnosis, newborn surgery, inborn defect

Wstęp

Diagnostyka prenatalna należy do ważnych osiągnięć współczesnej perinatologii. Obrazowanie wewnątrzmaciczne płodu daje możliwość wczesnego wykrycia znacznej części wad rozwojowych. Jak najwcześniejsze wykrycie malformacji rozwojowej stwarza szansę leczenia śródmacicznego lub interwencji chirurgicznej bezpośrednio po urodzeniu. Matka z rozpoznaną ciążą ryzyka zostaje objęta opieką specjalistyczną w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności, a szanse na przeżycie, a nawet wyleczenie płodu wzrastają. Pierwsze badania prenatalne sięgają początku lat 60. minionego stulecia, ale dynamiczny postęp w diagnostyce prenatalnej obserwuje się w ostatniej dekadzie [1,2]. Spowodowane jest to bezpośrednio postępowaniem w technice obrazowania minimalnie inwazyjnego, jakim jest diagnostyka ultrasonograficzna płodu [3].

Zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania (*high-tech*) płodu umożliwia:

- monitorowanie przebiegu ciąży;
- ocenę rozwoju somatycznego płodu;
- wykrycie anatomicznych wad wrodzonych.

W ramach diagnostyki prenatalnej wykonywane są badania nieinwazyjne oraz inwazyjne. Minimalnie inwazyjne metody diagnostyki prenatalnej obejmują:

- obrazowanie w ultrasonografii (tzw. genetyczny sonogram płodu), w tym badanie przepływu w obrębie przewodu żylnego oraz przepływu przez zastawkę trójdzielną serca;
- badania przesiewowe surowicy krwi matki;
- badanie DNA komórek pochodzenia płodowego obecnych w krążeniu matczynym. [2,3]

Zgodnie z wytycznymi PTG (Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego) [4] oraz zasadami FMF (*Fetal Medicine Foundation*) zaleca się, aby przesiewowe badanie USG - przeprowadzone u każdej ciężarnej kobiety - było wykonane przynajmniej 3-krotnie podczas trwania niepowikłanej ciąży, kolejno:

- 11-14 hbd;
- 18-22 hbd;
- po 30 hbd.

Jednocześnie ciężarna powinna mieć wykonane w I trymestrze ciąży następujące badania biochemiczne:

- test PAPP-A oraz test podwójny między 11-14 hbd;
- lub/i test potrójny między 15-18hbd.

Pierwsze USG genetyczne: wykonywane między 11 a 14 hbd, gdy CRL (długość głowowo-ogonowa) wynosi od 45 do 85 mm. Wstępnie oceniane są wszystkie narządy płodu. Mierzona jest przezierność karkowa (*NT-nuchal translucency*) oraz obecność lub brak kości nosowej (*NB-nasal bone*). Poszerzenie NT powyżej 2,5mm wskazuje poważne zagrożenie trisomią chromosomów 18 i 21. Pacjentka z takim wynikiem badania powinna być skierowana do dalszej specjalistycznej diagnostyki [2,5].

Testy biochemiczne:

- białko PAPP-A (*Pregnancy Associated Plasma Protein*);

- beta hCG (*human Chorion Gonadotropin*) - wolna podjednostka beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej;
- AFP (*AlfaFeto Proteina*).

Test podwójny (PAPP-A + beta hCG) oraz potrójny (beta hCG+ AFP+ estriol) polegają na jednoczesnym oznaczeniu poziomu hormonów i białek ciążowych w surowicy krwi matki. Podstawowym przesiewowym badaniem surowicy ciężarnej jest test potrójny. W przypadku abberacji chromosomowej płodu, poziom hormonów u matki jest brakuje części zdania niż w przypadku ciąży prawidłowej. W wadach cewy nerwowej obserwuje się wyższe wartości AFP. W zespole Downa wartości AFP oraz estriolu są poniżej normy, a beta hCG oraz wolna podjednostka beta hCG są wybitnie podwyższone. W zespole Edwardsa obserwuje się zmniejszenie stężenia wszystkich 3 badanych parametrów: AFP, estriolu i beta hCG [2].

Niestety – żadne badanie przesiewowe nie daje stuprocentowej odpowiedzi na pytanie, czy płód jest chory czy zdrowy, a jedynie pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w jego rozwoju.

W przypadku uzasadnionego podejrzenia wystąpienia wady rozwojowej u płodu należy rozważyć poszerzenie badań matki i płodu o prenatalną diagnostykę inwazyjną [2,3]. Przeprowadzenie badań inwazyjnych jest wskazane wyłącznie w przypadku, gdy ryzyko wystąpienia choroby genetycznej przewyższa ryzyko związane z procedurą badania. W zależności od wskazań, rodzaju diagnozowanej patologii - choroby chromosomowej, monogenowej są stosowane różne metody diagnostyki prenatalnej:

- amniopunkcja;
- biopsja kosmówki;
- kordocenteza.

Amniopunkcja (amniocenteza) - igłowa aspiracja płynu owodniowego (przez powłoki brzuszne matki pod kontrolą toru punkcyjnego USG) w celu pobrania amniocytów (komórek płynu owodniowego). Następnie, dzięki metodom hodowli tkankowej, określa się karyotyp płodu. Zalecany czas wykonywania badania to okres między 11 a 14hbd (wczesna amniopunkcja) oraz między 15 a 20hbd (późna amniopunkcja).

Kordocenteza (*PUBS: Percutaneous Umbilicalcord Blood Sampling*) - przezpowłokowe nakłucie sznura pępowinowego w celu pobrania 0,5-1 ml krwi pępowinowej. Najczęściej nakłuwana żyła pępowinowa z dojścia od strony łożyska (kordocenteza przezłożyskowa) lub od strony jamy owodni (kordocenteza przezowodniowa), w miejscu najbardziej stabilnego łożyskowego przyczepu pępowiny. Analiza krwi pępowinowej przydatna jest najczęściej w diagnostyce choroby hemolitycznej płodu i wad genetycznych. Kordocentezę wykonuje się po 20hbd.

Biopsja kosmówki (*CVS: Chorionic Villus Sampling*) - przezpowłokowa lub przezszyjkowa biopsja trofoblastu. Z pobranych tkanek trofoblastu izoluje się DNA lub chromosomy i umożliwia badanie cytogenetyczne płodu. Biopsję trofoblastu dopuszcza się w okresie między 11 a 14hbd.

Metody diagnostyki inwazyjnej pozwalają na dokładną analizę kariotypu płodu, jednakże kosztem bezpieczeństwa płodu i matki. Możliwe są skrajne powikłania kończące się poronieniem, porodem przedwczesnym czy wewnątrzmacicznym obumarciem płodu.

Istotną kwestią w diagnostyce prenatalnej jest kwalifikacja do badania. Rekomendacja PTG (Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego)[4] obejmuje minimalnie inwazyjnym badaniem skriningowym (jest polski odpowiednik angielskiego słowa *screening*) wszystkie ciężarne kobiety w Polsce, bez względu na wiek. Z kolei badania inwazyjne powinny być przeprowadzone w przypadku podejrzenia wad rozwojowych u płodu na podstawie wyników wykonanych badań przesiewowych bądź u ciężarnych z obciążonym wywiadem. Według piśmiennictwa wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej są zasadne w około 8% wszystkich ciąży [2,3]. Należą do nich:

- wiek matki powyżej 35 lat;
- wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;
- wystąpienie strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub ojca dziecka;
- stwierdzenie znacznie zwiększonego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową;
- stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku USG i/lub badań biochemicznych, wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Postępowi diagnostyki prenatalnej towarzyszą od lat kontrowersje odnośnie celowości takich badań i słuszności wykorzystania tej wiedzy w praktyce. Spory toczony są, przede wszystkim na płaszczyźnie etycznej i światopoglądowej [6]. Medyczne argumenty wydają się być bezsporne - każda ciężarna powinna zgodnie z procedurami przejść badania prenatalne. W przypadku wykrycia wady wymagającej interwencji chirurgicznej, najczęściej w pierwszych dobach życia, konieczne wydaje się wczesne wdrożenie postępowania leczniczego już u płodu. Daje to możliwość:

- przeprowadzenia zabiegu operacyjnego *in utero* w przypadku wad, w których interwencja lekarska w okresie życia wewnątrzmacicznego stwarza szanse uratowania dziecka lub zmniejsza ryzyko powikłań okresu okołoporodowego (chirurgia prenatalna);
- zaplanowania postępowania diagnostycznego i leczniczego u noworodka bezpośrednio po urodzeniu - rozwiązanie ciąży, najczęściej zabiegowe, w ośrodku posiadającym wykwalifikowany zespół z doświadczeniem w chirurgii noworodka, z zapleczem operacyjnym dostosowanym do potrzeb i wymagań noworodka oraz OIOM noworodka.

Transport *in utero* jest najbezpieczniejszym sposobem przekazania dziecka do ośrodka wysokospecjalistycznego.

W przypadku rozpoznania prenatalnego dość rzadko podejmowana jest decyzja o wdrożeniu postępowania chirurgicznego wewnątrzmacicznego. Jeżeli zabieg

z zakresu chirurgii prenatalnej jest wskazany (odbarczenie układu moczowo-płciowego, leczenie chirurgiczne przepukliny oponowo-rdzeniowej, leczenie zaburzeń rytmu serca i kontrola ilości wód płodowych czyli amnioredukcje lub amniotransfuzje) ciężarna powinna być hospitalizowana w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności. Z punktu widzenia chirurgów dziecięcych wartość diagnostyki prenatalnej z możliwością wykrywania nieprawidłowości anatomicznych *in utero* i wczesna, postnatalna weryfikacja takich rozpoznań jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, jest nie do przecenienia i pozwala zredukować zagrożenie dla noworodka oraz prowadzi do zmniejszenia ryzyka samego zabiegu chirurgicznego, a tym samym wzrostu przeżycia noworodków obciążonych wadą wrodzoną [1]. Wykrycie wad letalnych, niedających szansy na przeżycie dziecka, a prowadzących do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub zgonu dziecka w okresie okołourodzeniowym daje wybór rodzicom i możliwość terminacji takiej ciąży. Z kolei w ciążyach podwyższonego ryzyka genetycznego - przy ujemnym wyniku badań prenatalnych - diagnosta może uspokoić rodziców, że w obecnie istniejącej ciąży dana wada rozwojowa lub choroba genetycznie uwarunkowana najpewniej u dziecka nie wystąpi [1,2].

Wnioski

Za pozytywny miernik wiedzy społeczeństwa o diagnostyce prenatalnej można uznać wzrost odsetka rozpoznań prenatalnych w ostatnich latach. Jednakże - wobec znaczącego postępu w tej dziedzinie - liczba rozpoznań prenatalnych jest wciąż niska i niezadowalająca. Zapewne specjaliści już widzą konieczność opracowania nowego systemu kompleksowej opieki nad ciężarną. Systemu, który uwzględni w pierwszej kolejności obowiązkową diagnostykę USG, bez względu na przebieg ciąży.

Wiedza społeczeństwa na temat badań prenatalnych jest wciąż niewielka a szczególnie niewiedza ta dotyczy dostępności i bezpłatności badań prenatalnych [7]. Z powszechnym zastosowaniem badań prenatalnych powinien wiązać się rozwój poradnictwa genetycznego. Rodzinę, w której wykryto wadę wrodzoną należy skierować do poradni genetycznej w celu przeprowadzenia rzetelnej rozmowy z genetykiem, zaplanowania dalszej diagnostyki i ewentualnie postępowania leczniczego. Genetyk powinien udzielić rodzicom informacji o istocie choroby genetycznej, sposobie dziedziczenia wady, ryzyku urodzenia kolejnego dziecka z wadą wrodzoną i konsekwencjach choroby oraz przedstawić możliwości leczenia i rehabilitacji. [8,9]. Konieczne wydaje się [2]:

- opracowanie schematu postępowania w przypadku dodatniego wyniku badań prenatalnych;
- objęcie ciężarnej i płodu specjalistyczną opieką (zespół konsultacyjny lekarzy powinien składać się ze specjalistów z położnictwa, neonatologii, pediatrii, anestezjologii, chirurgii dziecięcej i genetyki);

- ułatwienie rodzicom dostępu do chirurga dziecięcego i genetyka jeszcze przed narodzinami dziecka z wadą; prenatalna konsultacja chirurgiczna powinna odbywać się w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności, gdzie noworodek będzie miał wykonany zabieg [10];
- świadczenie profesjonalnej pomocy rodzicom dziecka z ryzykiem genetycznym (leczenie lub opieka paliatywna, wsparcie psychologiczne) [6];

Piśmiennictwo

1. Respondek-Liberska M. Komentarz do artykułu pt. Chirurgia maczyno-łożowa. Na jakim etapie znajduje się obecnie i jak doszło do jej rozwoju? *Med Prakt Ginekol Położ* 2010; 1: 56-60.
2. Kaleta M. Diagnostyka prenatalna chorób uwarunkowanych genetycznie. *Położ Nauka Prakt* 2009; 3: 36-41.
3. Bręborowicz G. Komentarz do artykułu pt. Nieinwazyjna diagnostyka płodu. Obietnice a praktyka. *Ginekol Dypł* 2013; 15, 2: 44-45.
4. Przewodnik po Rekomendacjach Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie przesiewowej diagnostyki ultrasonograficznej w ciąży o przebiegu prawidłowym - 2012. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. *Ginekol Pol* 2009; 80: 390-393.
5. Respondek-Liberska M. Sonograficzne markery zespołów genetycznych. *Prz Chir Dziec* 2009; 4, 2/3: 29-41, 7 Sympozjum Chirurgiczno-Neonatologiczne pt. Optymalizacja diagnostyki i leczenia chirurgicznego wad wrodzonych u noworodków Warszawa 13-15.12.2009.
6. Sochocka L, Wojtyłko A. Psychospołeczne, etyczne i moralne aspekty opieki nad dzieckiem z wadą wrodzoną. W: Bogucka-Kocka A, Feldo M, Kocki J, red. *Wybrane uwarunkowania medyczne i społeczne rozwoju dziecka niepełnosprawnego*. Lublin: Wydaw. Polihymnia 2011: 173-180.
7. Sochocka L, Wróblewska I, Wojtyłko A. Badania prenatalne – wiedza i opinie studentek opolskich uczelni. W: Steciwko A, Kurpas D, Sochocka L, red. *Dziecko i jego środowisko. Wyzwania pediatrii w XXI wieku – wady wrodzone u dzieci. Problem kliniczny, psychologiczny i socjoekonomiczny*. Wrocław 2011: 65-72.
8. Stembalska A, Ślęzak R, Sasiadek M. Badania prenatalne. *Fam Med Prim Care Rev* 2005; 1: 18-24.
9. Jezela-Stanek A, Dobrzańska A, Krajewska-Walasek M. Wady i zespoły genetycznie uwarunkowane - wczesne rozpoznanie u noworodka oraz płodu. *Chir Dziec* 2009; 4/2/3: 43-51.
10. Bohosiewicz J. Minimalizacja urazu chirurgicznego u noworodka. *Prz Chir Dziec* 2008; 3-4: 195-197.

Adres do korespondencji:
Anna Wojtyłko- Gołowkin
ul. Lawendowa 44
45-470 Opole
Tel. +48 607 263 030
E-mail: awojtylko@yahoo.com

Praca wpłynęła do redakcji: 09.01.2014
Po recenzji: 09.02.2014
Zaakceptowana do druku: 15.02.2014