

# Prenatální diagnostika

**Prenatální diagnostika** představuje soubor metod a postupů využívaných k diagnostice u ještě nenarozeného jedince. Prenatální diagnostika vyžaduje **mezioborový přístup**, ve kterém se uplatňuje zejména klinická genetika, gynekologie a porodnictví, klinická biochemie a zobrazovací metody. V návaznosti na diagnostiku samotnou je mezioborová spolupráce ještě širší. Prenatální diagnostiku je možné považovat za součást fetální medicíny, která zahrnuje nejen diagnostiku ale i léčbu (prenatální terapie).

## Úkoly prenatální diagnostiky

Prenatální diagnostika nám **umožňuje diagnostikovat** řadu chorob a patologií u dosud nenarozeného lidského jedince. Hlavním úkolem prenatální diagnostiky je tak právě (co možná nejčasnější) diagnostika těchto patologických stavů. Na základě zjištěné diagnózy můžeme:

- **informovat matku** (rodiče) o diagnóze plodu, její prognóze (jak v těhotenství, tak v postnatálním období) a dalším možném postupu,
- **přijmout specifická opatření** pro další průběh těhotenství, pro vedení porodu (porod císařským řezem) či pro následnou péči (porod ve speciálním centru s návazností na akutní chirurgickou či jinou léčbu),
- **zahájit prenatální terapii** plodu (vzácně – například řešení obstrukčních vad močového systému pomocí shuntů, intraumbilikální transfuze při anémii plodu),
- v případě nepříznivé diagnózy je v České republice možné v souladu se současnou právní normou (Zákon 66/1986 Sb. – O umělém přerušení těhotenství) **těhotenství uměle ukončit** z genetických důvodů, a to až do 24. týdne gravidity. V případě extrémně nepříznivé diagnózy (se životem neslučitelné onemocnění – např. anencefalie) umožňuje stejný zákon uměle ukončit těhotenství kdykoliv (i po 24. týdnu gravidity).

Dostupnost kvalitního screeningu pro všechny těhotné a možnost cílené prenatální diagnostiky u těhotenství se zvýšeným rizikem umožňuje zvýšit prenatální zachytnost vybraných typů chromozomových syndromů a vrozených vad v populaci.

## Indikace ke genetické konzultaci

V rámci komplexní péče o těhotnou a plod je v určitých případech nutná i genetická konzultace. Na pracoviště klinické genetiky odesílá ošetřující lékař (gynekolog-porodník) těhotnou zejména v těchto případech:

- **těhotné s výskytem vrozených vývojových vad či dědičných chorob** v rodinné, respektive v osobní anamnéze (platí samozřejmě i v případě výskytu takových diagnóz u otce dítěte či v jeho rodině),
- **těhotné s pozitivním výsledkem** prenatálního screeningového vyšetření (kombinovaný screening I. trimestru, biochemický screening II. trimestru, či integrovaný screening),
- **těhotné s abnormální nálezem na ultrazvukovém vyšetření** plodu (přímé známky VVV či jiných abnormalit plodu, abnormality množství plodové vody apod.),
- **těhotné od 35 let věku výše** (tzv. věková indikace); riziko chromozomálních aberací stoupá průběžně s rostoucím věkem matky (hranice 35 let byla stanovena uměle).

Během genetické konzultace může být těhotné nabídnuta **podrobnější prenatální diagnostika** (invazivní metody, podrobné ultrazvukové vyšetření, fetální echokardiografie, fetální MRI). V případě potvrzené diagnózy se těhotná ke klinickému genetikovi vrací ke zvážení dalšího postupu.

## Neinvazivní prenatální diagnostika

Neinvazivní metody prenatální diagnostiky se dobře hodí pro screening a používají se k vyšetření u všech těhotných. Součástí běžné prenatální péče jsou **pravidelná ultrazvuková vyšetření** (I. do 14. týdne, II. ve 20. - 22. týdnu, III. ve 30. - 32. týdnu). Ke screeningu nejčastějších morfologických a chromosomálních vrozených vad plodu je preferován **kombinovaný (biochemický a ultrazvukový) screening v I. trimestru** těhotenství, který však zatím není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.<sup>[1][2]</sup> V poslední době se možnosti prenatálního screeningu rozšířily o **neinvazivní prenatální testování (NIPT)** z žilní krve těhotné. Jedná se o vyšetření volné DNA plodu, která koluje v krvi matky. Toto vyšetření není hrazené pojišťovnou.

## Kombinovaný prvotrimestrální screening

**⚠ Některé informace mohou být zastaralé, nový postup naleznete na: Screening vrozených vývojových vad.**

Kombinace:

- biochemického screeningu z krve - vyšetření beta free podjednotky HCG a PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein) v 11. týdnu a
- prvotrimestrálního ultrazvukového screeningu - vyšetření tloušťky šíjového projasnění (nuchální translucence, NT) a přítomnosti nosní kůstky (nasal bone, NB) ve 13. týdnu; riziko výskytu chromosomální aberace (Downova, Edwardsova a Patauova syndromu) prudce stoupá při NT > 2,3 mm.<sup>[3]</sup>

Při pozitivním výsledku se doporučuje genetická konzultace s možností provedení dalších vyšetření (cfDNA, CVS, AMC).

## Vyšetření biochemických markerů (triple test)

Odběr krve matky na screening biochemických markerů se provádí **po 16. ukončeném gestačním týdnu**. Jde o tzv. **triple test** – v mateřském séru se vyšetřují hladiny

- **alfa-fetoproteinu (AFP)**,
- **choriového gonadotropinu (hCG)**
- a **nekonjugovaného estriolu (uE)**.

Zvýšené hodnoty AFP jsou markerem vrozených vad plodu nekrytých kůží – např. rozštěp páteře, snížené hodnoty AFP a zvýšené hodnoty hCG jsou charakteristické pro plody s Downovým syndromem. uE odráží celkové riziko těhotenství. Pro přesnější hodnocení jsou odchylky hladiny vyjadřovány v násobcích mediánů (MoM) a pro jejich vyhodnocení byly zpracovány počítačové programy hodnotící nejen délku těhotenství, ale i věk těhotné, její hmotnost a vycházejí z mediánů té které laboratoře.

Invazivní vyšetření je doporučováno, je-li screening pozitivní, tj. při **rizicích vyšších než 1:350**. Negativní výsledek screeningu znamená, že riziko vyhledávaných vad je nižší než riziko, které je důvodem k invazivnímu vyšetření.

**Quadruple test:** AFP + hCG + uE3 + inhibin A (inhA) v 15. - 18. týdnu.<sup>[4]</sup>

## Integrovaný test

Kombinace kombinovaného prvotrimestrálního screeningu a triple testu.

## Ultrazvuková vyšetření

Ultrazvukové vyšetření **v 6., 13., 20. a 32. týdnu gravidity** patří do rámce standardní péče o těhotné. Při zjištění odchylek má být těhotná odeslána ke konziliárnímu ultrazvukovému vyšetření a eventuálně i ke genetické konzultaci.

Mezi nepřímé známky svědčící o postižení plodu patří retardace vývoje, málo nebo mnoho plodové vody, disproporce vývoje jednotlivých částí plodu a jsou indikacemi chromozomálního vyšetření.

Cílené ultrazvukové vyšetření je dosud nejúčinnější metodou prenatalní diagnostiky. Umožňuje diagnostikovat u plodu např. poruchy vývoje hlavy (anencefalii), rozštěpy páteře, srdeční vady, vady ledvin (ageneze, polycystóza), atrezie močových cest, Turnerův syndrom, s menší jistotou lze zachytit např. rozštěpy rtu, neprůchodnost GIT, menší redukční deformity končetin.

**Ve 13.-14. týdnu** gravidity se provádí UZ měření nuchální řasy – **nuchální translucence (NT)**. Pomocí UZ se hodnotí tloušťka anechogenní zóny v nuchální oblasti plodu mezi kůží a pojivem, které pokrývá krční páteř. Při ztluštění > 3 mm je zvýšené riziko chromozomální aberace, je tedy indikována prenatalní diagnostika karyotypu plodu (amniocentéza).

**V 18.-20. týdnu** se provádí změření velikosti plodu (biparietální průměr, obvod hlavičky, délka femuru), nuchální translucence a detekce vrozených somatických vad, aby bylo možno provést potrat do 24. týdne (kultivace u amniocentézy trvá 3 týdny).

**Ve 30. týdnu** se provádí změření velikosti a polohy plodu, vyloučí se placenta praevia.

## Neinvazivní prenatalní testování (NIPT, NIPS, cfDNA)

Vyšetření volné DNA plodu z žilní krve matky. Vysoce přesná screeningová metoda, která slouží k záchytu aneuploidií (trisomie 21, 18, 13 i aneuploidie pohlavních chromosomů), umožňuje také určit pohlaví. Spektrum genetických onemocnění vyšetřitelných NIPT se stále rozšiřuje (mikrodelece /mikroduplikace, monogenní choroby). Lze provádět od 10. týdne gravidity, není hrazeno pojišťovnou.<sup>[3]</sup>

V současnosti je na trhu celá řada testů od různých výrobců: Clarigo (výrobce: Multiplicom), Panorama (Natera), Prenascan (BGI Health Europe), Harmony (Ariosa Diagnostic), cfDNA Gennet atd.

## Invazivní prenatalní diagnostika

Hlavním účelem invazivních vyšetření je získat vzorek tkáně plodu pro **vyšetření karyotypu** či pro **molekulární genetické vyšetření** s cílem vyloučit u plodu chromozomální aberace či geneticky podmíněné choroby. Vzhledem k určitému riziku spojeného s jejich provedením (a také vzhledem k ceně těchto metod) jsou tyto metody nabízeny pouze na základě speciální indikace (viz např. indikace chromozomálního vyšetření).

## Amniocentéza



USG plodu se zvýrazněnou nuchální translucencí.

 [Podrobnější informace naleznete na stránce Amniocentéza.](#)

Amniocentéza (AMC) představuje odběr vzorku plodové vody jehlou přes stěnu břišní pod kontrolou ultrazvukem. Obvykle se provádí **mezi 16. a 18. týdnem gravidity**. Umožňuje vyšetření kultivovaných buněk a nekultivovaných buněk plodové vody a její biochemické vyšetření. Z buněk plodové vody lze vyšetřit karyotyp plodu po 10–20 dní trvající kultivaci, biochemické vyšetření plodové vody je zaměřeno především na hodnocení hladiny AFP. Riziko potratu po výkonu je menší než 1 %.

## Odběr choriových klků

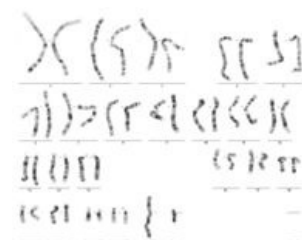
 [Podrobnější informace naleznete na stránce Odběr choriových klků.](#)

Odběr choriových klků (CVS, Chorionic villus sampling) se provádí dříve než amniocentéza, a to zhruba **mezi 10. a 13. gestačním týdnem**. Odběr choriové tkáně se provádí speciální jehlou pod ultrazvukovou kontrolu, nejčastěji transabdominálně, méně často pak transcervikálně (ne v ČR). Výhodou odběru choriových klků (CVS) oproti amniocentéze je možnost časnější diagnostiky (například v návaznosti na prvotrimestrální screening vývojových vad). Kultivace buněk choria (pro cytogenetické vyšetření) je rovněž rychlejší (buňky trofoblastu mají vysokou mitotickou aktivitu a karyotyp lze vyšetřit po přidání kolcemidu po 1–2 hodinách) než kultivace amniocytů získaných amniocentézou. Riziko výkonu je stejné jako v případě amniocentézy (riziko ztráty těhotenství 0,5–1 %). Určitou nevýhodou CVS je riziko placentárního mozaicismu, který může být zdrojem diagnostických nejistot. Zjištěné chromozomální odchylky proto musí být ještě potvrzeny vyšetřením plodové vody, neboť nález v buňkách trofoblastu nemusí ještě znamenat stejné postižení tkání plodu.

## Genetické vyšetření

Molekulárně genetická vyšetření po AMC či CVS:

- karyotyp (klasická cytogenetika): kultivace v živném médiu - namnožení buněk, přidání kolchicinu - zástava buněčného dělení ve stádiu metafáze, barvení Giemsovým barvivem, mikroskopické vyšetření, sestavení karyogramu pomocí počítače; trvá 10 - 14 dní;<sup>[5]</sup>
- QF-PCR (kvantitativní fluorescenční PCR) umožňuje rychlou prenatalní detekci nejčastějších aneuploidií u chromozomů 13, 18, 21, X a Y; polymerázová reakce s fluorescenčně značenými primery umožňuje separovat a kvantifikovat specifické markery na automatickém genetickém analyzátoru; pro porovnání je takto analyzována i DNA matky; výhodou je přesnost a rychlost - výsledky do 2. dne.
- array CGH (*microarray-based comparative genomic hybridization*) principem je porovnání kontrolní DNA od zdravého člověka s DNA testovanou; DNA je značené fluorescenčními barvami, následuje obrazová analýza počítačem a interpretace výsledku pracovníkem laboratoře; cílem je odhalení malých nebalancovaných přestaveb na chromozomech, které nezachytí konvenční cytogenetika G-pruhováním; nezachytí chromozomové aberace bez zisků a ztrát materiálu; je značně citlivá na kvalitu vstupního materiálu.<sup>[6]</sup>
- SNP array (*single nucleotide polymorphism*): celogenomový screening s 1000krát větší rozlišovací schopností než klasický karyotyp; detekuje submikroskopické změny na úrovni rozlišení 10 kb s využitím přítomnosti polymorfismů v jednom nukleotidu v genomu pacienta; využívá statisticky vybraná místa s jednonukleotidovým polymorfismem (SNP) k diagnostice změn v genomu; není třeba kultivace, vyšetření následuje po přímé izolaci DNA z nativní tkáně (amplifikace, fragmentace, srážení a resuspenze DNA, nanesení na vyšetřovací čip k hybridizaci s přítomnými vyšetřovacími oligonukleotidy, hybridizace, a naznačení hybridizovaných fragmentů, vyhodnocení počítačem - srovnání dat pacienta s definovanou skupinou dat získanou od srovnávací skupiny 200 jedinců); nedokáže odhalit balancované přestavby a mozaiky < 10%.



Karyogram: normální mužský karyotyp 46,XY

## Kordocentéza

 [Podrobnější informace naleznete na stránce Kordocentéza.](#)

Kordocentéza (CC) neboli punkce pupečníku je další invazivní metodou. Vyšetření lze provádět až relativně později – obecně **od 18. gestačního týdne**<sup>[7]</sup>. Punkce pupečníku a odběr fetální krve z pupečnickové vény se provádí speciální jehlou pod ultrazvukovou kontrolu. Získané krevní elementy (lymfocyty plodu) lze opět užít k **vyšetření karyotypu** plodu či pro molekulárně genetické vyšetření. Karyotypizace lymfocytů plodu je **velmi rychlá**, výsledky jsou k dispozici během **48–72 hodin**<sup>[7]</sup>. Kordocentézu lze tak s úspěchem použít pro opakované – rychlé vyšetření karyotypu, pokud předchází odběr s kultivací (amniocentéza, CVS) selhal nebo přinesl nejednoznačné výsledky. Krev plodu je cenným diagnostickým materiálem, který lze mimo jiné použít ke stanovení krevní skupiny plodu, diagnostice aloimunizace plodu, infekce plodu či k diagnostice některých dědičných chorob a poruch (např. hemoglobinopatie)<sup>[7]</sup>. Dále umožňuje samozřejmě i vyšetření imunologické (průkaz protilátek) a biochemické (ionty).

Riziko výkonu je ve zkušených rukách srovnatelné s rizikem amniocentézy (pod 1 % fetálních ztrát)<sup>[7]</sup>.

Punkce pupečníku se užívá jako přístupu v rámci **intraumbilikální transfuze**, což je terapeutický výkon (prenatální terapie) prováděný například v případě aloimunizace plodu (často inkompatibilita v Rh systému).

## Fetoskopie

Vyšetření spočívá v zavedení optického systému (**fetoskopu**) do amniotické dutiny z malého řezu v břišní stěně. Umožňuje vizualizaci plodu a odběr vzorku tkáně (kůže, svaly, játra) pro další vyšetření (podezření na dědičné choroby či vady, pokud není možná DNA diagnostika). Provádí se nejčastěji **v 18.-20. týdnu**, riziko výkonu 3–10 %. Právě z důvodu vysokého rizika se dnes již jako čistě diagnostická metoda **prakticky nepoužívá**.

## Odkazy

### Související články

- Screening vrozených vývojových vad ■ Vrozené vývojové vady ■ Rizikové těhotenství a novorozenec
- Klinická genetika ■ Indikace chromozomálního vyšetření ■ Preimplantační genetická diagnostika
- Monogenně dědičné choroby ■ Chromozomální aberace


### Reference

1. ČGPS ČLS JEP,. Pravidelná ultrazvuková vyšetření v průběhu prenatalní péče. *Sbírka doporučených postupů č. 3/2019* [online]. 2019, roč. -, vol. -, s. -, dostupné také z <<https://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-03-pravidelna-uz-vysetreni-v-prubehu-prenatalni-pece-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>>.
2. ČGPS ČLS JEP,. Zásady dispenzární péče v těhotenství. *Sbírka doporučených postupů č. 1/2019* [online]. 2019, roč. -, vol. -, s. -, dostupné také z <<https://www.gynultrazvuk.cz/data/clanky/6/dokumenty/2019-01-zasady-dispenzarni-pece-v-tehotenstvi-dp-cgps-cls-jep-revize.pdf>>.
3. <https://www.sanus.cz/dalsi-obory/prvotrimestralni-screening-kombinovany-test>
4. MESSERLIAN, G M, et al. *Laboratory issues related to maternal serum screening for Down syndrome* [online]. UpToDate, ©2019. Poslední revize 2020-04, [cit. 2020-09-28]. <[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)>.
5. [http://video.muni.cz/public/IBA/portal/karyotyp\\_w.mp4](http://video.muni.cz/public/IBA/portal/karyotyp_w.mp4)
6. <https://www.clg.cz/vysetreni-plodove-vody/>
7. CALDA, Pavel, et al. *Ultrazvuková diagnostika v těhotenství: pro praxi*. 1. vydání. Praha : Aprofema, 2007. 268 s. ISBN 978-80-903706-1-6.

### Použitá literatura

- CALDA, Pavel, et al. *Prenatální diagnostika a léčba plodu*. 1. vydání. Praha : Levret, 1998. 129 s.
- CALDA, Pavel, et al. *Ultrazvuková diagnostika v těhotenství: pro praxi*. 1. vydání. Praha : Aprofema, 2007. 268 s. ISBN 978-80-903706-1-6.
- KOČÁREK, Eduard, Martin PÁNEK a Drahuše NOVOTNÁ. *Klinická cytogenetika I.: úvod do klinické cytogenetiky, vyšetřovací metody v klinické cytogenetice*. 1.. vydání. Praha : Karolinum, 2006. 120 s. ISBN 80-246-1069-8.

### Externí odkazy

- Aktuální gynekologie a porodnictví (<http://www.actualgyn.com/index.php>), online volně přístupný časopis
- Gynstart - informační portál pro gynekology (<https://www.gynstart.cz/>)
- International Society for Prenatal Diagnosis (<https://ispdhome.org/AsiCommon/Controls/Shared/FormsAuthentication/Login.aspx?ReturnUrl=%2f>)
-  [Význam ultrasonografie v těhotenství – MEFANET { { { 2 } } } ]
- Vyšetření karyotypu plodu z buněk plodové vody (video) ([http://video.muni.cz/public/IBA/portal/karyotyp\\_w.mp4](http://video.muni.cz/public/IBA/portal/karyotyp_w.mp4))