

Prenatálna diagnostika a prevalencia rázštepových chýb nervovej trubice a chromozómových aberácií u živonarodených detí v 5 okresoch Banskobystrického kraja v rokoch 1991–1996

Marta Kvasnicová, Tibor Bielik, Katarína Kočajdová, Eva Csomoová

Prenatal diagnostics and prevalence of neural tube defects and chromosomal anomalies at live born children in 5 districts of the middle Slovakia region in the years 1991–1996

Súhrn

Medzi najčastejšie a najzávažnejšie vrodené vývojové chyby (VVCH) v našej populácii patria rázštepové chyby nervovej trubice (neural tube defects, NTD) a chromozómové aberácie (CHA). Autori sledovali vplyv prenatálnej diagnostiky na ich prevalenciu v 5 okresoch stredoslovenského regiónu v rokoch 1991–1996. Prenatálna diagnostika pozitívne ovplyvnila prevalenciu NTD, ktorá poklesla zo 17,3/10000 na 5,8/10000 živonarodených detí. UZV skríning a MS AFP sa ukázali ako dostatočne citlivé markery pre včasnú diagnostiku NTD. Naproti tomu prenatálna diagnostika nemala taký výrazný efekt na zníženie prevalence CHA – táto poklesla zo 16,6/10000 na 13,2/10000 živonarodených detí. Lepšie výsledky vo včasnej diagnostike VVCH v tejto skupine možno očakávať po zavedení triple testu a lepšieho využívania UZV markerov (tab. 6, obr. 1, lit. 8).

Kľúčové slová: vrodené vývinové chyby, prenatálna diagnostika, prevalencia.

Summary

The most frequent and the most serious birth defects of our population are neural tube defects (NTD) and chromosomal anomalies (CHA). The authors have investigated the effect of prenatal diagnosis on their prevalence in 5 districts of the middle Slovakia region in the years 1991–1996. Prenatal diagnosis had positive effect on the prevalence of NTD that has fallen from 17,3/10000 to 5,8/10000 live born children. USG and MS AFP screening have shown to be sensitive markers enough for early diagnosis of NTD. On the other hand prenatal diagnosis has not sufficient effect on the prevalence of CHA. This has fallen from 16,6/10000 to 13,2/10000 live born children. Better results in early diagnosis of this group of birth defects can be expected by introducing of triple test and by better use of USG markers (Tab. 6, Fig. 1, ref. 8).

Key words: birth defects, prenatal diagnosis, prevalence.

Prakt. Gynec., 5, 1998, č. 1.

Úvod

Vrodené vývojové chyby (VVCH) predstavujú závažný etiologický faktor detskej morbidity a mortality. V záujme ich včasnej diagnostiky v prenatálnom období sa rozvíjali a postupne do rutínnej praxe zaviedli rôzne skríningové a dia-

gnostické metódy. Cieľom nášho sledovania bolo posúdiť vplyv prenatálnej diagnostiky na prevalenciu dvoch najčastejších a najzávažnejších VVCH – a to rázštepových chýb nervovej trubice (neural tube defects, NTD) a chromozómových anomálií (chromosomal anomalies, CHA) v 5 okresoch stredoslovenského regiónu v rokoch 1991–1996.

Materiál a metodika

Podklady o deťoch alebo plodoch so sledovanými vývojovými chybami sme získali z hlásení VVCH, zo zdravotnej dokumentácie genetickej ambulancie a ambulancie prenatál-

Oddelenie lekárskej genetiky NsP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, Gynekologicko-pôrodné oddelenie NsP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

Adresa: MUDr. Marta Kvasnicová, CSc., Oddelenie lekárskej genetiky NsP F.D. Roosevelta, Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica, Slovensko

nej starostlivosti našej nemocnice (obe naše pracoviská slúžia ako konzultačné centrá pre VVCH v sledovanej oblasti) a z pitevných protokolov.

VVCH sme rozdelili do dvoch skupín:

1. skupinu tvorili VVCH diagnostikované prenatálne na základe UZV a MS AFP skríningu a vekovej indikácie.

2. skupinu tvorili VVCH diagnostikované postnatálne.

Sledovali sme aj celkový počet živonarodených detí v jednotlivých okresoch.

Výsledky

V sledovanom období bol celkový počet všetkých živonarodených detí 39145 (tab. 1). Počet detí mal klesajúci trend, najnižší bol v roku 1996, kedy sa narodilo o 23 % detí menej ako v roku 1991. Počet živonarodených detí s NTD a CHA je uvedený v tabuľke 2. Počet detí s NTD postupne klesal – až na rok 1996. Naproti tomu v počte detí s CHA sme tento pokles nezaznamenali. Počet prenatálne diagnostikovaných NTD a CHA v sledovanom období je uvedený v tabuľke 3. Celkový počet prenatálne a postnatálne diagnostikovaných NTD a CHA bol približne rovnaký, ich podiel na prenatálnej a postnatálnej diagnostike bol rozdielny – opačný (obr. 1). NTD boli prenatálne diagnostikované v 66 % prípadov, CHA len v 20 % prípadov.

Tabuľka 1. Počet živonarodených detí v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Spolu
Počet	7477	7084	6854	6147	5808	5775	39145

Tabuľka 2. Počet živonarodených detí s NTD a CHA v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Spolu
NTD	7	4	6	2	1	3	23
CHA	7	9	10	8	8	10	52

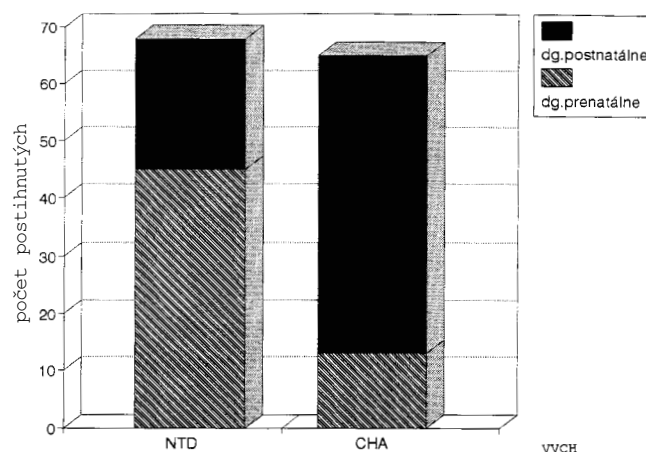
Reálna a teoreticko-apriórna prevalencia NTD a CHA je uvedená v tabuľke 4. Podrobnejšie informácie o obidvoch skupinách VVCH sú uvedené v tabuľkách 5 a 6. NTD boli diagnostikované v 66 % prenatálne, a to na základe pozitívneho MS AFP alebo UZV skríningu alebo ich kombinácie. V priebehu sledovaného obdobia došlo postupne k poklesu NTD v živonarodenej populácii a znížil sa aj počet exitovaných detí s týmito VVCH. To znamená, že pokiaľ sa takéto deti narodili, vývojová chyba nebola u nich závažného rázu. Len 3 deti (13 %), ktoré prežili, majú neurologické komplikácie.

Tabuľka 3. Počet prenatálne diagnostikovaných NTD a CHA v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

Rok	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Spolu
NTD	12	9	7	7	4	6	45
CHA	3	0	0	5	1	4	13

Tabuľka 4. Prevalencia NTD a CHA u živonarodených detí na 10000 v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

	Reálna	Teoretická (bez PD)
NTD	5,8	17,3
CHA	13,2	16,6



Obrázok 1. Podiel prenatálne a postnatálne diagnostikovaných NTD a CHA z ich celkového počtu v rokoch 1991-1996 (dg postnatálne – čierny stĺpec, dg prenatálne – šrafované; os y / počet postihnutých detí)

Tabuľka 5. NTD diagnostikované v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

Rok	VVCH diagnostikovaná		(z toho exitus * následky)	
	prenatálne	postnatálne		
1991	12	7	6	1
1992	9	4	2	-
1993	7	6	3	1
1994	7	2	1	-
1995	4	1	-	-
1996	6	3	-	1
Spolu	45 (66 %)	23 (33 %)	10	3

Vysvetlivky: * následky – dieťa žije s trvalými následkami (paréza, plégia)

Tabuľka 6. CHA diagnostikované v rokoch 1991-1996 v Banskobystrickom kraji

Rok	VVCH diagnostikovaná		postnatálne	
	prenatálne		CHA vek matky <17>35	
	CHA indikácia PD		CHA vek matky <17>35	
1991	XXY	vek matky [^]	7x +21	2x [^]
	+13	MS AFP [^]		
	+21	MS AFP zníž.		
1992	0		9x +21	2x [^]
1993	0		5x +21	2x zníž.
1994	3x +21	3x vek matky [^]	8x +21	2x [^]
	XXY	vek matky [^]		
	+18	MS AFP zníž.		
1995	+21	vek matky [^]	6x +21	2x [^]
			+18	
			6q-	
1996	+21	vek matky [^]	9x +21	2x [^]
	XXX	vek matky [^]	13q+	
	XX/XY	MS AFP [^]		
	XX/XXr(15)	vek matky [^]		
Spolu	13 (20 %)		52 (80 %)	

CHA boli diagnostikované prenatálne v 20 %. Z nich v 6 prípadoch (46 %) išlo o trizómiu 21 (Downov syndróm, DS). V tejto skupine bol vyšší vek matky indikáciou na vyšetrenie v 9 prípadoch (69 %). Vyšší vek matky bol aj v 12 prípadoch (23 %) postnatálne diagnostikovanej CHA, nebol však z rôznych dôvodov zohľadnený ako indikácia na prenatálnu diagnostiku.

Diskusia

UZV a MS AFP ako skriningové vyšetrenia sa stali rutinnými vyšetreniami v prenatálnej diagnostike od 80. rokov. Sú vysoko senzitívne pri detekcii závažných foriem NTD. Podľa Goncalvesa a spol. (1994) senzitivita prenatálnej ultrasonografie je 100 % pri anencefale a 90 % pri spina bifida. V našom súbore sme nezaznamenali normálny UZV nález alebo MS AFP ani v jednom prípade diagnostikovanej NTD. Matky detí s vrodenou NTD buď skriningu unikli alebo na UZV bola diagnostikovaná ľahká forma NTD, ktorá sa dala neskôr úspešne operačne riešiť. Prenatálna diagnostika pozitívne ovplyvnila prevalenciu NTD v sledovanej populácii.

Odlišnú situáciu sme pozorovali pri včasnom zachytení CHA. Zo všetkých CHA bolo len 20 % CHA diagnostikovaných prenatálne. Prenatálna diagnostika neovplyvnila podstatnejším spôsobom ich prevalenciu. Všeobecne je pomerne dávno známa vysoká korelácia medzi vekom matky a rizikom CHA u jej dieťaťa – hlavne vo vzťahu k Downovmu syndrómu. Podľa odbornej literatúry (Knight a spol., 1988; Ol-

senová a spol., 1996) približne 5 % všetkých gravidít je vo vekovej skupine žien starších ako 35 rokov. Predpokladá sa, že toto percento bude stúpať (Knight a spol., 1988). U detí z tejto vekovej skupiny sa objavuje asi 20-30 % všetkých CHA. Teda ak by sa využíval vek ako jediný skriningový marker pre včasné odhalenie CHA – až 70-80 % detí s CHA, ktoré sa rodia matkám mladším ako 35 rokov by sa nezachytilo. Z etického, ale aj ekonomického hľadiska, nie je možné vykonávať cytogenetické a teda invazívne vyšetrenie u všetkých gravidných žien. Vyšetrenie je indikované len u tých žien, kde sa zistí zvýšené individuálne riziko. Podľa Ferguson-Smitha (1983) a Olsenovej a spol. (1996) len 50 % a menej rizikových žien z titulu veku ide na prenatálnu diagnostiku. Uvedené skutočnosti ukázali na potrebu využívať ďalšie skriningové markery na včasné zachytenie CHA. Ako prvý sa využíval MS AFP. Už v roku 1984 Merkatz a spol. zistili, že asi u 25 % matiek s plodom s DS boli zistené nízke hladiny MS AFP. Vypočítali, že sledovaním MS AFP sa môže zachytiť 25-30 % všetkých trizómií. O 2 roky neskôr sa potvrdil vzťah medzi zvýšenou hladinou hCG a graviditou s plodom s DS. Ukázalo sa, že sledovaním tohto parametra sa zachytí 40-45 % všetkých trizómií. Podľa Jorgensona a Trolleho (1972), ktorí zistili asociáciu medzi nízkymi hladinami estriolu a graviditou s DS, možno odhaliť sledovaním tohto parametra 30-35 % všetkých trizómií. Títo autori vypracovali algoritmus vyhodnotenia trojitého-triple testu, ktorý je založený na sledovaní všetkých troch parametrov (MS AFP, hCG a E3) v kombinácii s vekom matky. Takýto test umožňuje určiť individuálne riziko CHA u gravidnej – a to aj mladšej ženy ako 35-ročnej. V literatúre sa uvádza (Malý, 1995; Wald a spol., 1988), že triple test odhalí 60 % DS u žien mladších ako 35-ročných a 80-85 % DS u žien starších ako 35-ročných. Pri pozitívnom teste je pravdepodobnosť CHA u plodu asi 3 % – z toho v 75 % prípadov ide o DS.

Nízke percento prenatálne diagnostikovaných CHA v našom súbore (20 %) si vysvetľujeme skutočnosťou, že boli využité len 2 skriningové markery (vek matky, MS AFP). Pri tom ani vek matky nebol využitý ako indikácia pre PGD v každom prípade. Ako vyplýva aj z prác ďalších autorov, k zníženiu prevalence CHA u živonarodených detí môže prispieť len zavedenie trojitého skriningu v kombinácii s vekom matky a jeho dôsledné využívanie. Markery, ktoré sa využívali na včasnú diagnostiku CHA v našom súbore, neboli dostatočné pre dosiahnutie požadovaného zníženia prevalence CHA. Pozitívne UZV markery sme zistili len v troch prípadoch prenatálne diagnostikovanej CHA.

Prevalencia CHA u živonarodených detí v našom súbore bola 13,2/10000. Ak by nebola využitá prenatálna diagnostika, prevalencia CHA by bola 16,6/10000. Teda prenatálna diagnostika podstatným spôsobom neprispela k zníženiu prevalence výskytu CHA v nami sledovanej živonarodenej populácii detí. Využitie skriningových markerov vo včasnej diagnostike NTD výrazne ovplyvnilo ich prevalenciu, ktorá sa

znižila z predpokladanej 17,3/10000 na 5,8/10000. Vysvetlenie pre rozdielny efekt prenatálnej diagnostiky na včasné zachytenie NTD a CHA je potrebné hľadať v citlivosti a využívaní skriningových markerov v prenatálnej diagnostike týchto VVCH.

Záver

Prenatálna diagnostika výrazne ovplyvnila prevalenciu NTD v sledovanej populácii. UZV a MS AFP sa ukázali ako citlivé markery pre včasnú diagnostiku uvedených VVCH. Naproti tomu prenatálna diagnostika neprispela podstatnejším spôsobom k zníženiu prevalence CHA v sledovanej populácii. Zlepšenie možno očakávať od zavedenia triple testu a diagnostiky ultrasonografických markerov pre túto skupinu ochorení.

Literatúra

1. **Ferguson-Smith M.A.:** Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders. *Br. Med. Bull.*, 1983, č. 39, s. 355—364.
2. **Goncalves L.F., Jeanty P., Piper J.P.:** The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 171, 1994, s. 1607—1611.

3. **Jorgensen P.T., Trolle D.:** Low urinary oestriol excretion during pregnancy in women giving birth to infants with Down syndrome. *Lancet*, 1972, s. 782—784.

4. **Knight G.J., Palomaki G.E., Haddow J.E.:** Use of maternal serum alpha-fetoprotein measurements to screen for Down syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1988, č. 11, s. 306—327.

5. **Malý Z.:** What new screening triple test brings? *Gynekolog.*, 1995, č. 4, s. 127—129.

6. **Merkatz I.R., Nitowski H.M., Macri J.N., Johnson W.E.:** An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, 148, s. 886—894.

7. **Olsen C.L., Cross P.K., Gensburg L.J., Hughes J.P.:** The effects of prenatal diagnosis, population ageing, and changing fertility rates on the live birth prevalence of Down syndrome in New York State, 1983—1992. *Prenatal Diagnosis*, 1996, č. 16, s. 991—1002.

8. **Wald N.J., Cuckle H.S., Densen J.W. et al.:** Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *Br. Med. J.*, 297, 1988, s. 883—887.

Do redakcie došlo 15.1.1998.

ODBORNÉ INFORMÁCIE

Testicular injury in breech delivery: Possible implications

Chandra M. Tiwary

Testikulárne poranenia pri pôrode koncom panvovým

Urology, 34, 1989, č. 4

Spontánny pôrod koncom panvovým je spojený s väčším rizikom traumatických príhod plodu: poranenia mozgu, chrbtice, miechy, dlhých kostí, klavikuly, bedrových kĺbov, svalstva, genitálií, perinea a gluteálnej oblasti. Tieto poranenia sa zistili pri pitve novorodencov. Poranenia genitálií v zmysle modrín, edémov, trhlin kože skróta a penisu sa najčastejšie vyskytujú u primipar s hmotnosťou plodu nad 2500 g a obvodom hlavičky viac ako 33 cm. U multipar sa štatisticky významné rozdiely nepotvrdili. Následkom takýchto poranení genitálií môže byť redukcia testes na fibrózny pruh (následná anorchia, syndróm miznúcich testes). Náhrada nekro-

tického svalstva genitálií za tuhé denzné a afunkčné fibrotické tkanivo. Pôrodné traumy mužských genitálií počas spontánneho pôrodu koncom panvovým môžu v konečnom štádiu vyústiť do anorchie, kryptorchizmu a sterility. Príčinou sú najčastejšie hemoragické infarkty ako následok vaskulárnej ischémie. V USA je 10 až 15 % dvojíc neplodných - z toho až v 40 % je na príčine mužská neplodnosť spôsobená následkami pôrodnej traumy.

Lubomír Turkota, Martin Valent