

Analiza wskazań do amniopunkcji genetycznej w zależności od wieku pacjentek na podstawie materiału Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy

Indications for genetic amniocentesis investigated at the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncologic Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum, Bydgoszcz

Paweł Sadłecki¹, Małgorzata Walentowicz-Sadłecka¹, Magdalena Pasińska², Rafał Adamczak¹, Marek Grabiec¹

¹ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

² Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Streszczenie

Wstęp: Amniopunkcja genetyczna jest najczęściej wykonywanym zabiegiem w medycynie prenatalnej. Jednym z głównych wskazań do tego zabiegu jest wiek ciężarnej ≥ 35 roku życia. W wielu krajach wskazanie to zostało zastąpione poprzez określenie indywidualnego ryzyka wystąpienia aberracji chromosomalnych opierające się na kalkulacji ryzyka wynikającego z wieku matki, czasu trwania ciąży oraz kombinacji markerów biochemicznych i ultrasonograficznych.

Cel pracy: Celem pracy była analiza wskazań, wyników oraz przebiegu amniopunkcji genetycznych przeprowadzonych w latach 2010-2012 w Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy.

Materiał i metody: W latach 2010-2012 w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy amniopunkcję diagnostyczną wykonano u 632 pacjentek. Średni wiek badanej grupy wynosił 34 lata (17-47 lat), pacjentki < 35 roku życia stanowiły 47,9% (N = 303), ≥ 35 roku życia 52,1% (N = 329). W zależności od wieku przeanalizowano wskazania do wykonania zabiegu oraz wyniki amniopunkcji. Oceniono także wyniki przeprowadzonych wcześniej testów nieinwazyjnych.

Wyniki: Najczęstszymi wskazaniami do wykonania zabiegu amniopunkcji u pacjentek < 35 roku życia były nieprawidłowości stwierdzone w badaniu USG (46,53%) oraz nieprawidłowy wynik testu połączonego. W grupie pacjentek ≥ 35 roku życia najczęściej kwalifikowano pacjentki do zabiegu amniopunkcji na podstawie nieprawidłowego wyniku testu połączonego oraz obciążonego wywiadu położniczego.

Corresponding author:

Paweł Sadłecki

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, Polska

tel: +48 693 529 294, e-mail: pawelsadlecki@wp.pl

Otrzymano: 06.06.2013

Zaakceptowano do druku: 30.09.2013

Paweł Sadlecki et al. Analiza wskazań do amniopunkcji genetycznej w zależności od wieku pacjentek...

W analizowanych grupach pacjentek w 74 (11,7%) przypadkach stwierdzono nieprawidłowy kariotyp. Powikłania po zabiegu amniopunkcji pod postacią straty ciąży (poronienia/zgony wewnątrzmaciczne) wystąpiły w 9 przypadkach (1,42 %).

Wnioski: Prawidłowo przeprowadzony zabieg amniopunkcji genetycznej wykonywany pomiędzy 15 a 20 tygodniem jest bezpieczny zarówno dla matki jak i dla płodu oraz wiąże się z akceptowalnym odsetkiem powikłań. Możliwość wykonania przesiewowych badań prenatalnych w kierunku najczęściej spotykanych wad rozwojowych i aberracji chromosomowych powinny mieć wszystkie kobiety ciężarne w Polsce, bez względu na wiek.

Słowa kluczowe: **amniopunkcja / badania prenatalne / test połączony / test potrójny /**

Abstract

Introduction: Genetic amniocentesis (GA) is the most common prenatal diagnostic test. One of the main indications for GA is maternal age of ≥ 35 years. In many countries, the age indication has been replaced by an assessment of individual risk for chromosomal abnormalities, calculated on the basis of maternal age, pregnancy duration, as well as a combination of biochemical and ultrasound markers.

Objectives: The aim of the study was to investigate indications for and results of GA performed between 2010-2012 at the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncologic Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum, Bydgoszcz.

Materials and methods: A total of 632 GA tests were performed at the Department of Gynecology, Obstetrics, and Oncologic Gynecology, Nicolaus Copernicus University, Collegium Medicum, Bydgoszcz. Average maternal age was 34 (between 17 and 47 years), with patients <35 constituting 47.9% (N = 303), and patients ≥ 35 constituting 52.1% (N = 329) of the investigated group. Indications for GA as well as test results were analyzed in relation to maternal age. The result of earlier non-invasive tests were also analyzed.

Results: Abnormal ultrasound findings, combined with abnormal first-trimester screening results, were the most common indication (46.53%) for GA in patients <35 years, whereas abnormal first-trimester screening results, combined with a history of obstetric complications, were the reason for GA in patients ≥ 35 years. Mean time of GA was 16 gestational weeks in both groups. Abnormal karyotype was detected in 74 (11.7%) cases. 13 or any other abnormal karyotypes occurrence were observed in both age groups. GA-related complications (miscarriage/intrauterine fetal death) occurred in 9 (1.42%) cases.

Conclusions: If performed properly, GA between 15 and 20 weeks of pregnancy is a harmless procedure both, for the mother and the fetus, associated with an acceptable complication rate. Prenatal screening for the most common malformations and chromosomal aberrations should be offered to all pregnant women in Poland, regardless of their age.

Key words: **amniocentesis / prenatal screening / first trimester screening / second trimester test /**

Wstęp

Amniopunkcja genetyczna jest najczęściej wykonywanym zabiegiem inwazyjnym w medycynie prenatalnej. Kwalifikacja do tego badania polega najczęściej na określeniu indywidualnego ryzyka wystąpienia aberracji chromosomalnych w oparciu o wiek matki, wywiad rodowodowo-kliniczny, czas trwania ciąży oraz kombinację markerów biochemicznych i ultrasonograficznych. Poprawa jakości diagnostyki nieinwazyjnej oraz bardziej precyzyjne kryteria kwalifikacji do zabiegów inwazyjnych pozwalają na zredukowanie liczby wykonywanych procedur inwazyjnych a co za tym idzie zmniejszenie ilości powikłań z nimi związanych [1].

Celem pracy była analiza wskazań do zabiegów amniopunkcji genetycznej w zależności od wieku pacjentek przeprowadzonych w latach 2010-2012 w Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy.

Materiał i metody

W latach 2010-2012 w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CM UMK w Bydgoszczy diagnozowano 4201 ciężarnych w kierunku aberracji chromosomalnych i wad płodu. Amniopunkcję diagnostyczną wykonano u 632 pacjentek, średni wiek badanej grupy wynosił 34 lata (17-47 lat), pacjentki poniżej 35 roku życia stanowiły 47,9% (N=303), ≥ 35 roku życia 52,1% (N=329). Do analizy zakwalifikowano pacjentki z ciążą pojedynczą. Test połączony polegał na kalkulacji ryzyka aberracji chromosomalnych na podstawie stężenia w surowicy krwi β -hCG i PAPP-A oraz markerów ultrasonograficznych (NT, NB) przy CRL 45-84 mm zgodnie z rekomendacjami FMF i PTG. Za wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia aberracji przyjęto wartość ryzyka powyżej 1:300. Test potrójny polegał na oznaczeniu w surowicy krwi AFP, estriolu oraz hCG na ogólnie przyjętych zasadach.

Zabiegi amniopunkcji były wykonywane od 15 tygodnia ciąży. W trakcie amniopunkcji pobierano 15-18 ml płynu owodniowego (igłą Braun 20G – 22G) pod kontrolą USG (Medison Uranus 9900), przy pomocy prowadnicy lub techniką „z wolnej ręki”. Oznaczenia kariotypów były wykonywane w Zakładzie Genetyki ICZMP Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Analizę wyników przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat ver. 1.4.2.324. Analizę wskaźników do zabiegu przeprowadzono za pomocą tabel dwudzielczych oraz testem zależności χ^2 . Pozostałe dane analizowano za pomocą tabel statystyk opisowych oraz testem U Manna-Whitneya.

Za istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,05$ a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p < 0,01$.

Wyniki

Główne wskazania do wykonania zabiegu amniopunkcji przedstawiono w tabeli I. U 26 pacjentek z grupy < 35 roku życia i 4 z grupy starszej występowało więcej niż jedno wskazanie do wykonania procedury.

W grupie pacjentek < 35 roku życia istotnie częściej kwalifikowano pacjentki do amniopunkcji genetycznej na podstawie nieprawidłowości obserwowanych w badaniu ultrasonograficznym (141 vs 8; $p < 0,0001$) oraz nieprawidłowego wyniku testu potrójnego (42 vs 15; $p < 0,0001$). U 163 pacjentek w grupie ≥ 35 roku życia jedynym wskazaniem do wykonania zabiegu był wiek. Poza kryterium wieku, w grupie pacjentek ≥ 35 roku życia najczęściej kwalifikowano pacjentki do zabiegu amniopunkcji na podstawie nieprawidłowego wyniku testu połączonego.

W badanej grupie wykonano łącznie 483 testy połączone, istotnie częściej wykonywano go w grupie pacjentek ≥ 35 roku życia w stosunku do pacjentek < 35 roku życia (85,41% vs 66,67%; $p < 0,0001$). Test potrójny wykonano łącznie 145 razy, istotnie częściej wykonywano go w grupie pacjentek < 35 roku życia (27,72% vs 18,54%; $p < 0,01$).

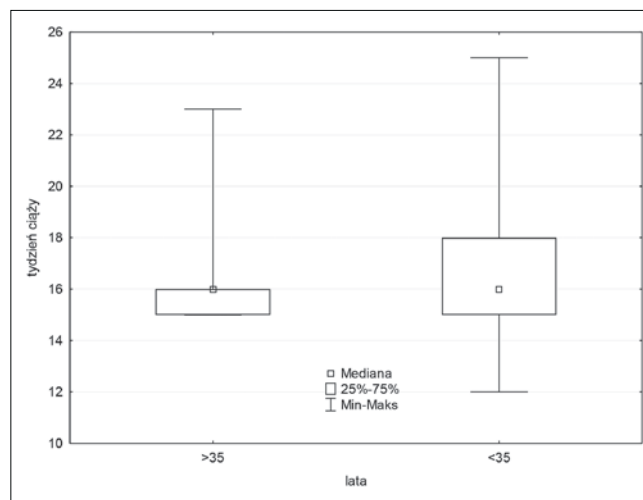
Stwierdzono wysoce istotną ($p = 0,0011$) różnicę zaawansowania ciąży podczas wykonywania amniopunkcji w zależności od wieku badanych pacjentek. W grupie pacjentek młodszych zakres tygodni ciąży był istotnie szerszy, przy takiej samej medianie wynoszącej 16 tygodni. (Rycina 1).

Kariotyp określono w 611 przypadkach (96,68%); w 21 przypadkach (3,32%) nie zaobserwowano wzrostu komórek (pacjentki te wykluczono z dalszej analizy). Obecność prawidłowego kariotypu stwierdzono w 537 (84,96%) przypadkach, w tym w 274 (43,35%) był to kariotyp żeński a w 263 (41,61%) kariotyp męski. W 74 (11,7%) przypadkach stwierdzono obecność nieprawidłowego kariotypu. Wśród pacjentek z nieprawidłowym wynikiem kariotypu najczęstszymi wskazaniami do wykonania amniopunkcji były: nieprawidłowy wynik badania USG (52,7%), nieprawidłowy wynik testu połączonego (41,9%) oraz wiek ≥ 35 roku życia (31%). (Rycina 2).

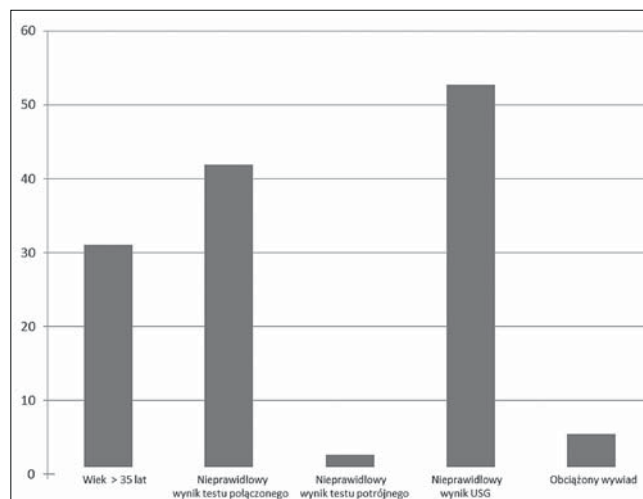
Dalsze losy ciąży u pacjentek poddanych amniopunkcji diagnostycznej przedstawiały się następująco: kontynuacja ciąży w 611 (96,68%), straty ciąży (poronienia/zgony wewnątrzmaciczne) w 9 (1,42 %). W 12 przypadkach ciąży z ciężką i nieodwracalną wadą płodu wykonano terminację ciąży (1,90%), w 7 przypadkach były to kobiety poniżej 35 roku życia (58,3%).

Tabela I. Wskazania do zabiegu amniopunkcji (NS - brak istotności statystycznej).

Wskazania	Wiek		
	< 35 rż (N)	≥ 35 rż (N)	
Nieprawidłowy wynik testu połączonego	119	121	NS
Nieprawidłowy wynik testu potrójnego	42	15	$p < 0,0001$
Nieprawidłowości w badaniu USG (obrzęk płodu, podejrzenie wady płodu, inne nieprawidłowości przy braku lub prawidłowych wynikach testów nieinwazyjnych)	141	8	$p < 0,0001$
Obciążony wywiad (aberracja chromosomowa lub wada dziecka w wywiadzie)	27	26	NS
Wiek ≥ 35 lat	-	163	-



Rycina 1. Rozkład zaawansowania ciąży w tygodniach podczas amniopunkcji w zależności od wieku badanych pacjentek.



Rycina 2. Wskazania do amniopunkcji u pacjentek z nieprawidłowym kariotypem.

Dyskusja

Częstość występowania aberracji chromosomalnych u płodów zwiększa się wraz z wiekiem ciężarnych [2, 3]. Zmniejszenie przyrostu naturalnego oraz wzrost odsetka kobiet rodzących w czwartej i piątej dekadzie życia w Polsce powoduje wzrost zainteresowania grupą ciężarnych po 35 roku życia. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego istnieją obecnie wiarygodne dowody na to, że wiek ciężarnej ≥ 35 roku życia, będący dotychczas podstawowym wskazaniem do wykonania badań prenatalnych, jest w rzeczywistości słabym czynnikiem determinującym wystąpienie aberracji chromosomowych płodu. Badania inwazyjne powinny być przeprowadzone po uprzednim wykonaniu badań przesiewowych. Kwalifikacja do badań inwazyjnych powinna nastąpić po stwierdzeniu ryzyka wystąpienia aberracji chromosomalnych równego bądź wyższego niż 1:300. Wyjątkiem mogą być ciężarne powyżej 40 roku życia oraz ciężarne świadomie rezygnujące z etapu badań przesiewowych [5]. Oznaczenie kariotypu jest podstawową metodą umożliwiającą wykrycie zaburzeń liczby i struktury chromosomów, szczególnie częstych trisomii autosomalnych chromosomu 21, 18 oraz 13 [6]. W grupie pacjentek poddanych amniopunkcji diagnostycznej 11,7% kariotypów było nieprawidłowych, najczęściej stwierdzano trisomię 21 co potwierdzają obserwacje innych autorów [7]. W analizowanym materiale pacjentki < 35 roku życia częściej kwalifikowano do diagnostyki inwazyjnej na podstawie nieprawidłowości stwierdzanych podczas badania ultrasonograficznego oraz nieprawidłowego wyniku testu połączonego. U pacjentek 35 letnich i starszych głównymi wskazaniami do wykonania amniopunkcji był nieprawidłowy wynik testu połączonego oraz obciążony wywiad położniczy. Analiza czasu wykonania zabiegu wykazała istotnie statystycznie szerszy zakres tygodni ciąży, w których wykonywano amniopunkcję w grupie pacjentek młodszych, przy takiej samej medianie (16 tygodni) w obu grupach. Uzyskane wyniki sugerują, że pacjentki < 35 roku życia później zgłaszają się do ośrodka wykonującego diagnostykę prenatalną, często zbyt późno aby wykonać u nich bardziej czuły i swoisty test połączonego. Na szczęście, dzięki powszechnemu dostępowi i coraz lepszej jakości badań ultrasonograficznych możliwe jest wcześniejsze zidentyfikowanie ciężarnych, u których w badaniu ultrasonograficznym występują objawy charakterystyczne dla patologii pierwszego trymestru ciąży. Szacunkowe ryzyko utraty ciąży po amniopunkcji wynosi według różnych autorów od 0,2% do 1,8% [8]. Czynnikiem predysponującym do większego ryzyka poronienia po amniopunkcji jest wiek ciężarnych. U pacjentek powyżej 40 roku życia autorzy podawali ryzyko poronienia rzędu 5,1% w porównaniu do 2,5% u kobiet do 34 roku życia i 3,4% w grupie kobiet 35-39 lat [9]. W analizowanym materiale wśród pacjentek po przeprowadzonym zabiegu amniopunkcji odnotowano odsetek strat ciąży 1,42%. Przy ocenie tej wartości należy wziąć pod uwagę wyselekcjonowanie grupy pacjentek oraz wysoki odsetek pacjentek w wieku 35 lat i starszych wynoszący 52,1%. Na podstawie powyższych danych możemy przyjąć, że prawidłowo przeprowadzony zabieg amniopunkcji genetycznej wykonywany pomiędzy 15 a 20 tygodniem jest bezpieczna zarówno dla matki i dla płodu oraz wiąże się z akceptowalnym odsetkiem powikłań.

Zagadnienia związane z diagnostyką prenatalną stanowią ciągle ogromne wyzwanie dla wszystkich zajmujących się tą dziedziną medycyny. Trend polegający na zmniejszeniu ilości

wykonywanych procedur inwazyjnych przy niezmiennym odsetku wykrywanych nieprawidłowości chromosomalnych u płodów związanych z poprawą jakości nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej jest odnotowywany przez wielu autorów [10]. Istnieje wiele kontrowersji związanych z przyjęciem określonej strategii postępowania, kwalifikacji do badań, rodzajem wykonywanych zabiegów, odsetkiem powikłań oraz bezpieczeństwem matki i płodu. Szczególnie niejednoznaczne wydają się zagadnienia związane z kalkulacją kosztów badań i wynikające z niej ograniczenia w dostępności do refundowanych badań prenatalnych.

Wnioski

W analizowanym materiale najczęstszym wskazaniem do wykonania zabiegu amniopunkcji diagnostycznej w grupie kobiet < 35 roku życia były nieprawidłowości stwierdzane podczas badania ultrasonograficznego.

W grupie kobiet ≥ 35 lat, oprócz kryterium wieku najczęściej do zabiegu amniopunkcji kwalifikowano na podstawie nieprawidłowego wyniku testu połączonego. Możliwość wykonania przesiewowych badań prenatalnych w kierunku najczęściej spotykanych wad rozwojowych i aberracji chromosomowych powinny mieć wszystkie kobiety ciężarne w Polsce, bez względu na wiek.

Oświadczenie autorów

1. Paweł Sadlecki – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Małgorzata Walentowicz-Sadlecka – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Magdalena Pasińska – zbieranie materiału, korekta i aktualizacja literatury.
4. Rafał Adamczak – zbieranie materiału.
5. Marek Grabiec – analiza i interpretacja wyników, korekta i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009, 34 (1), 19-24.
2. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981, 58 (3), 282-285.
3. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995, 10 (6), 356-367.
4. Zarządzenie Nr 66/2007/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 września 2007 r. załącznik nr 5.
5. Diagnostyka prenatalna z elementami perinatologii. Red. Wielgoś M. Via Medica. 2009.
6. Caine A, Maltby AE, Parkin A, [et al.]. Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet.* 2005, 366 (9480), 123-128.
7. Kornacki J, Ziółkowska K, Goździewicz T, Skrzypczak J. Wyniki badań cytogenetycznych u płodów z poszerzeniem przezierności karkowej. *Ginekol Pol.* 2012, 83 (3), 189-193.
8. CEMAT Group. Randomized trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet.* 1998, 351 (9198), 242-247.
9. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG.* 2003, 110 (4), 392-399.
10. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010, 27 (1), 1-7.