

Badania prenatalne w Polsce

Genetyczna diagnoza



Profesor Jacek Zaremba zajmuje się neurologią i genetyką kliniczną. Jego zainteresowania obejmują genetykę człowieka i neurogenetykę

JACEK ZAREMBA

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa
Członek - korespondent PAN
zaremba@ipin.edu.pl

Diagnostyka prenatalna daje szansę na najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia chorego płodu - nawet w łonie matki. W przypadku nieuleczalnych wad i chorób pozwala rodzicom na świadomą decyzję dotyczącą dalszych losów ciąży

Terminem „diagnostyka prenatalna” określa się badania wykonywane w I i II trymestrze ciąży, mające na celu wykrywanie i rozpoznawanie chorób i wad płodu - w większości uwarunkowanych genetycznie. Inwazyjne badania prenatalne zapoczątkowane zostały przed 37 laty; w Polsce prowadzi się je od 31 lat. Są one odzwierciedleniem postępu, jaki dokonał się w dziedzinie nauk medycznych, a w szczególności w genetyce człowieka. Od roku 1966 jest możliwe badanie chromosomów płodu w amniocytach (komórkach pochodzenia płodowego znajdujących się z płynie owodniowym). W kilka lat później,



Obrazy otrzymane podczas badania USG są czymś więcej, niż tylko cenną pamiątką dla przyszłej mamy. Pozwalają lekarzom na wykrycie wielu nieprawidłowości rozwojowych płodu

East News

dzięki postępowi w badaniach biochemicznych, możliwe stało się również rozpoznawanie genetycznie uwarunkowanych defektów metabolicznych płodu, takich jak na przykład choroby Huntera lub Tay-Sachsa.

Duży postęp w prenatalnym wykrywaniu chorób przyniosły badania molekularne. Dzięki nim udało się zlokalizować i sklonować geny wielu genetycznie uwarunkowanych chorób, takich jak mukowiscydoza, dystrofia mięśniowa Duchenne'a czy zespół kruchego chromosomu X. Na początku lat 70. XX wieku ruszyła też diagnostyka prenatalna tzw. otwartych wad cewy nerwowej – na podstawie określenia poziomu alfafetoprotein (AFP) i acetylocholinesterazy w płynie owodniowym i dzięki ultrasonograficznym badaniom płodu (USG).

Udoskonalona ultrasonografia pozwala obecnie na wykrycie wielu wad rozwojowych płodu – takich jak wady serca, wady ośrodkowego układu nerwowego i inne. Obraz USG może wskazywać, że płód z dużym prawdopodobieństwem dotknięty jest aberracją chromosomową, np. obecnością dodatkowego chromosomu 21, czyli zespołem Downa. Można go podejrzewać m.in. na podstawie zwiększonej przezierności karku, co jest widoczne na obrazie USG. Ultrasonografia stanowi integralną część badania prenatalnego również dlatego, że pod jej kontrolą wykonuje się amniocentezę, tzn. nakłucie pęcherza owodniowego w celu pobrania próbki płynu owodniowego.

Nowy materiał do badań

Początkowo płyn owodniowy i zawarte w nim komórki płodowe służyły jako jedyny dostępny materiał do badań prenatalnych. W latach 80. jako materiału do badań prenatalnych zaczęto używać komórek pobieranych za pomocą biopsji trofoblastu, którą wykonuje się w I trymestrze ciąży. Polega ona na pobraniu niewielkiej ilości kosmówki, która stanowi doskonały materiał do badań cytogenetycznych, biochemicznych i do analizy DNA. Cenną metodą badania jest również pobranie próbki krwi płodu z żyły pępowinowej, wykonywane zazwyczaj po 18 tygodniu.

Wprowadzenie metod leczenia niepłodności z zastosowaniem zapłodnienia pozaustrojowego umożliwiło rozwój genetycznej diagnostyki preimplantacyjnej. Źródłem materiału do analizy jest jedna lub dwie komórki pobrane z 3-dniowego zarodka. Pierwsze badania preimplantacyjne wykonano w 1989



Obraz otrzymany przy pomocy ultrasonografu Siemens

Trójwymiarowa ultrasonografia jest cennym narzędziem współczesnej diagnostyki prenatalnej

roku. Na razie ta metoda jest jednak wykorzystywana w ograniczonym zakresie.

Informacja we krwi matki

Istotne znaczenie w diagnostyce prenatalnej będzie miał najpewniej nieinwazyjny sposób uzyskiwania materiału płodowego. Już w latach 70. wykazano, że w krwioobiegu kobiety ciężarnej znajdują się jądrzaste komórki pochodzenia płodowego (np. erytroblasty i leukocyty). Mogą być one wykorzystane w diagnostyce molekularnej i cytogenetycznej. Istotną przeszkodą w upowszechnieniu tej metody (w Polsce dotychczas niedostępnej) jest skomplikowana technika oddzielania komórek pochodzenia płodowego od matczyńskich.

Badania przesiewowe, ukierunkowane na wykrywanie u płodu otwartych wad cewy nerwowej, były prowadzone już w latach 70. Polegały one na określaniu poziomu alfafetoproteiny (AFP) w surowicy krwi kobiet w 16–18 tygodniu ciąży. W przypadku istnienia takiej wady u płodu poziom AFP w surowicy krwi ciężarnej jest wyraźnie podwyższony. Wykonywano wówczas dokładne badanie USG i amniocentezę, co doprowadziło do znacznej redukcji urodzeń dzieci z otwartą wadą cewy nerwowej.

Wkrótce okazało się, że oznaczenie poziomu AFP w surowicy krwi matek może wskazywać na niektóre wady (aberracje) chromosomowe, np. zespół Downa. W tym ostatnim przypadku stwierdza się obniżenie stężenia tego białka we krwi, podobnie, jak zmniejszenie stężenia nie związanego estriolu (uE3) i podwyższenie poziomu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Wszystkie te substancje oraz dodatkowo wiek matki są obecnie wykorzystywane w teście przesiewowym II trymestru, ukierunkowanym na wykrywanie zespołu Downa, triso-

Badania prenatalne w Polsce

mii chromosomów 13 (zespół Patau) i chromosomu 18 (zespół Edwardsa).

Kogo badać?

Za najbardziej efektywny uważa się obecnie test przesiewowy I trymestru, w którym bada się stężenie w surowicy krwi matki osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A), podjednostki β wolnej gonadotropiny kosmówkowej (β hCG) oraz tzw. wynik pomiaru przezierności karku w USG. Przy obliczaniu wysokości ryzyka w testach przesiewowych uwzględnia się również wiek matki. O zwiększonym ryzyku mówi się, gdy zagrożenie wadą wynosi przynajmniej 1:300 i w takich przypadkach rozważa się inwazyjne badania prenatalne. Dzięki powiązaniu tych badań z testem przesiewowym można zwiększyć efektywność wykrywania wad płodu i zredukować liczbę badań inwazyjnych, które są obciążone pewnym ryzykiem.

Grupę zwiększonego ryzyka można wyłonić proponując test przesiewowy I trymestru łącznie z pomiarem przezierności karku w 11-13 tyg., lub test przesiewowy II trymestru ciąży. Wskazaniem do badań płynu owodniowego może być także wykrycie wad płodu w USG pomiędzy 16 i 22 tyg. ciąży. Ich powodem nierzadko są wady chromosomowe.

Znamy obecnie ponad 1500 chorób dziedzicznych, które można rozpoznać prenatalnie. W Polsce diagnozuje się podczas ciąży około 60 chorób będących skutkiem mutacji chorobowych w pojedynczych genach, nie-

które wady rozwojowe oraz aberracje chromosomowe płodu.

Ważnym argumentem na rzecz badań prenatalnych jest fakt, że ich wynik – biorąc pod uwagę wszystkie grupy wskazań łącznie – w 95% przypadków jest prawidłowy. Najczęściej wykonuje się zatem po to, by upewnić się, że płód jest zdrowy. Tylko w 4-5% przypadków badania wykazują wadę płodu. W dodatku tylko w części takich przypadków kobieta/małżeństwo decyduje się na przerwanie ciąży. Na przykład w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w ciągu 6 lat (1998-2003) wykonano 4231 inwazyjnych badań prenatalnych. W 4012 przypadkach (94,8%) wynik badania był prawidłowy. Na legalne przerwanie ciąży zdecydowało się jednak tylko 99 pacjentek. 7 na 65 kobiet, u których badanie prenatalne wykazało zespół Downa, postanowiło ciążę kontynuować, zaś w przypadkach zespołu Klinefeltera (kariotyp 47, XXY) na kontynuację ciąży zdecydowało się aż 8 na 11 kobiet.

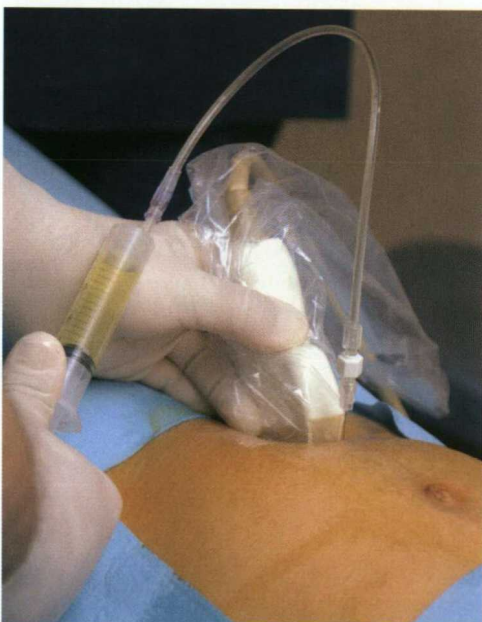
Więcej i lepiej

Diagnostyka prenatalna w krajach cywilizowanych stale rozwija się i udoskonala. Jednak w Polsce badań prenatalnych wciąż wykonuje się zbyt mało (choć ich liczba powoli wzrasta). W roku 2003 wykonano 3000 badań inwazyjnych, w roku 2005 ich liczba przekroczyła zapewne 4000. Są one wykonywane w 13 ośrodkach w całym kraju, jednak połowę inwazyjnych badań prenatalnych wykonuje się w Warszawie. W połowie województw brak jest ośrodków oferujących taką diagnostykę.

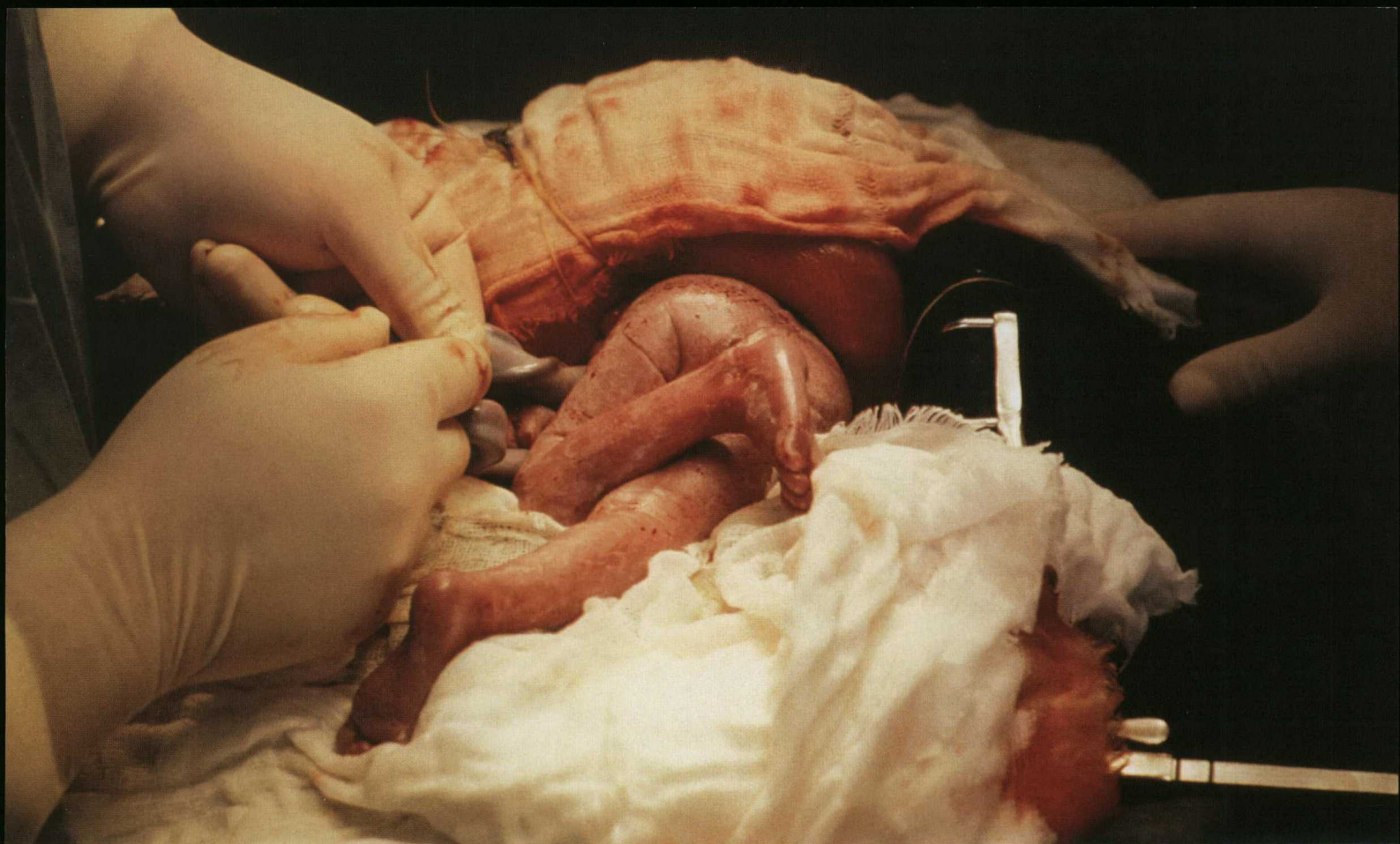
W roku 2003 Ministerstwo Zdrowia w celu polepszenia dostępu do diagnostyki prenatalnej powołało Zespół ds. Opracowania Programu Badań Prenatalnych w Polsce. Przyznane zostały dodatkowe środki na testy przesiewowe, diagnostykę ultrasonograficzną i diagnostykę inwazyjną. Stopniowo (jednak wciąż zbyt wolno) zwiększa się liczba kobiet, którym proponuje się inwazyjne badania prenatalne poprzedzone testem przesiewowym i diagnostyką ultrasonograficzną.

Wiele polskich rodzin z grup zwiększonego ryzyka genetycznego uważa diagnostykę prenatalną za wielkie dobrodziejstwo i od dostępu do niej uzależnia swoje decyzje prokreacyjne. Dylematy natury moralnej, często towarzyszące tej metodzie, powinny być w miarę moż-

Amniocenteza to zabieg pobrania próbki płynu owodniowego. Początkowo służył on (i zawarte w nim komórki pochodzenia płodowego), jako jedyny dostępny materiał do badań prenatalnych



East News



East News

liwości rozwiązywane przez komisje bioetyczne różnych szczebli – z uwzględnieniem przyjętych przez większość specjalistów zasad prawidłowego postępowania określonych m.in. w dyrektywach Światowej Organizacji Zdrowia. Zasady te w odniesieniu do diagnostyki prenatalnej wiążą się z trzema normami etycznymi obowiązującymi w medycynie: poszanowania autonomii pacjenta, kierowania się zasadą sprawiedliwości i unikaniem rozwiązań, które mogłyby pacjentowi zaszkodzić (*primum non nocere*).

Diagnostyka a etyka

Spośród wielu obowiązujących zasad, których należy przestrzegać, wymienię dwie szczególnie ważne. Po pierwsze badania prenatalne wykonuje się wyłącznie w celu określenia stanu zdrowia płodu. Nie do przyjęcia jest przeprowadzanie ich w celu ustalenia ojcostwa lub wyboru płci dziecka (z wyjątkiem, gdy ciąża jest następstwem gwałtu lub kazirodztwa, czy w związku z ryzykiem wystąpienia poważnej choroby płodu sprzężonej z płcią). Po drugie, jeśli okaże się, że płód dotknięty jest określoną chorobą, należy respektować i chronić wolność wyboru danej kobiety lub pary małżeńskiej. Wybór należy do nich, a nie do lekarza udzielającego porady.

W przypadkach ciężkich i nieuleczalnych wad i chorób rodzice mają prawo podjąć decyzję co do dalszych losów ciąży. Prawo większości krajów, w tym prawo polskie, prze-

widuje możliwość przerwania ciąży w przypadku, gdy badanie prenatalne wykryje ciężką i nieuleczalną chorobę lub wadę płodu. Jednak jest to dopuszczalne tylko do chwili osiągnięcia przez płód zdolności do samodzielnego życia poza organizmem kobiety ciężarnej, tzn. praktycznie do 22–24 tyg. ciąży. Wyjątek mogą stanowić pewne wady płodu sprawiające, że będzie on niezdolny do życia poza organizmem matki.

Należy jednak pamiętać, że wyniki badań prenatalnych rzadko tylko służą jako argument na rzecz podjęcia decyzji o przerwaniu ciąży. Świadczyć o tym mogą chociażby przytoczone powyżej doświadczenia kierowanego przeze mnie zakładu. Dają za to szansę na lepsze życie dziecka i jego rodziny. W przypadkach stwierdzenia pewnych chorób lub wad płodu, w których można zaproponować skuteczne leczenie, wcześniejsze rozpoznanie problemu medycznego pozwala na optymalne prowadzenie ciąży i porodu. ■

Najnowsze osiągnięcia medycyny pozwalają na interwencję terapeutyczną wkrótce po narodzinach, a nawet jeszcze w tonie matki

Chcesz wiedzieć więcej?

Nicolaides K.H., Węgrzyn P. (2004). *Ultrasonography between 11–13 week of gestation*. Fetal Medicine Foundation, London.

A position statement from the Scientific Committee of the International Down Syndrome Screening Group <http://www.leeds.ac.uk/idssg/position%20statement.htm>
Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Proposed ethical guidelines for prenatal diagnosis. (1998) WHO, Human Genetics Programme, 10–12.