

# Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym

Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of  
Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics

Piotr Sieroszewski<sup>1</sup>, Olga Haus<sup>2</sup>, Mariusz Zimmer<sup>3</sup>, Mirosław Wielgoś<sup>4</sup>,  
Anna Latos-Bieleńska<sup>5</sup>, Maciej Borowiec<sup>6</sup>, Dariusz Borowski<sup>7</sup>, Wojciech Cnota<sup>8</sup>,  
Bartosz Czuba<sup>8</sup>, Mariusz Dubiel<sup>9</sup>, Lucjusz Jakubowski<sup>10</sup>, Katarzyna Janiak<sup>11</sup>,  
Piotr Kaczmarek<sup>12</sup>, Sebastian Kwiatkowski<sup>13</sup>, Beata Nowakowska<sup>14</sup>, Marek Pietryga<sup>15</sup>,  
Krzysztof Piotrowski<sup>16</sup>, Krzysztof Preis<sup>17</sup>, Mariola Ropacka-Lesiak<sup>18</sup>, Maria M. Sądziak<sup>19</sup>,  
Małgorzata Świątkowska-Freud<sup>17</sup>, Piotr Węgrzyn<sup>20</sup>, Agata Włoch<sup>8</sup>, Hanna Moczulska<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Katedra Genetyki Klinicznej, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Genetyki Medycznej w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>6</sup>Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski,  
*Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>8</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa, Wydziału Nauk o Zdrowiu w Katowicach,  
Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>9</sup>Katedra Perinatologii, Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wydział Lekarski,  
*Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>10</sup>Zakład Genetyki, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>11</sup>Klinika Ginekologii, Rozrodczości i Terapii Płodności, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>12</sup>Klinika Perinatologii, Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>13</sup>Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

<sup>14</sup>Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

<sup>15</sup>Klinika Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>16</sup>DIAGEN, Diagnostyka Genetyczna dla Rodziny, Szczecin

<sup>17</sup>Klinika Położnictwa, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>18</sup>Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>19</sup>Katedra i Zakład Genetyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>20</sup>Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Sieroszewski P., Haus O., Zimmer M. et al. Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. *Ginekol Pol.* doi: 10.5603/GP.a2021.0255. Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji: Hanna Moczulska, Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska  
e-mail: hanna.moczulska@umed.lodz.pl

## PREAMBULA

Naturalnym oczekiwaniem każdej kobiety ciężarnej jest urodzenie zdrowego dziecka. Celami opieki położniczej są zatem ocena i monitorowanie przebiegu ciąży oraz rozwoju płodu z punktu widzenia dynamiki i prawidłowości jego wzrastania. W przeważającej większości przypadków możliwe jest potwierdzenie prawidłowego rozwoju ciąży i płodu. Służą temu świadczenia profilaktyczne wykonywane przez lekarza lub położną, ich działania w zakresie promocji zdrowia oraz badania profilaktyczne, a także przeprowadzone w razie konieczności konsultacje medyczne. Wpływa to pozytywnie na stan psychiczny kobiety ciężarnej oraz stosunek obojga rodziców do mającego urodzić się dziecka.

W Polsce obowiązują standardy określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia dotyczące organizacji opieki sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połoгу oraz nad noworodkiem. Dotyczą ujednoczenia w skali kraju zakresu i jakości procedur medycznych, wymogów stawianych placówkom medycznym udzielającym świadczenia kobietom ciężarnym, a także kompetencji lekarzy położników i ginekologów oraz położnych. Uwzględniają prawa i korzyści kobiet ciężarnych, wynikające ze standaryzacji opieki prenatalnej przez cały okres ciąży, w tym również opieki okołoporodowej.

Zasadne jest podkreślenie, że w każdej ciąży istnieje ryzyko populacyjne wystąpienia u płodu w sposób losowy wad rozwojowych lub chorób uwarunkowanych genetycznie.

Nawet prawidłowy przebieg ciąży nie wyklucza możliwości rozpoznania u dziecka tego typu zaburzeń po urodzeniu. Ich wcześniejsze stwierdzenie lub podejrzenie może być efektem rutynowych świadczeń określonych w standardach opieki położniczej, czego jednym z przykładów są badania ultrasonograficzne.

Ryzyko zaburzeń rozwojowych u płodu może przyjmować wartości wyższe, niż wynika to z rozkładu populacyjnego, gdy występowały one w poprzednich ciążach kobiety lub były rozpoznane u jej dzieci po ich urodzeniu, gdy wskazuje na to analiza rodowodu w przypadkach rodzinnego występowania chorób o podłożu genetycznym lub gdy identyfikowane są inne czynniki ryzyka, czego przykładem może być rosnące z wiekiem matki ryzyko wystąpienia u płodu niektórych aberracji chromosomowych. Na ryzyko wystąpienia nieprawidłowości rozwojowych u płodu mogą wpływać również czynniki teratogenne. Dla takich grup kobiet przeznaczony jest Program Badań Prenatalnych, z możliwością uzyskania w jego ramach porady genetycznej oraz wykonania nieinwazyjnych badań przesiewowych i diagnostycznych badań genetycznych.

Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP) oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka

(PTGC) uznają, że każda kobieta ciężarna, niezależnie od wieku, przebiegu ciąży i wywiadu dotyczącego ciąż poprzednich, powinna być poinformowana w ramach opieki położniczej o możliwości przeprowadzenia badań prenatalnych w kierunku najczęściej występujących zagrożeń ciąży lub nieprawidłowości rozwojowych u płodu, w tym chorób genetycznych płodu. Dotyczy to w sposób szczególny ciąż o nieprawidłowym przebiegu lub przypadków wad anatomicznych albo zaburzeń rozwojowych u płodu, mogących mieć podłoże genetyczne, a stwierdzonych w ramach standardowych procedur opieki położniczej. Metody diagnostyki prenatalnej w wielu nieprawidłowościach pozwalają na wczesne postawienie rozpoznania, co jest istotne z punktu widzenia potencjalnego ich wpływu na dalszy przebieg ciąży, stan zdrowia kobiety ciężarnej, a nawet zagrożenia dla jej życia, przebieg porodu, zdrowie noworodka i dalsze losy dziecka.

Wyniki badań prenatalnych stanowią podstawę dla wdrożenia przez personel medyczny sprawujący opiekę nad matką, płodem i noworodkiem odpowiedniego, wyskospecjalistycznego postępowania w ciąży i po porodzie oraz poinformowania rodziców o przesłankach dla takiego postępowania w sposób dla nich zrozumiały i niebudzący niepotrzebnego stresu, z uzyskaniem zgody na przewidywane procedury medyczne.

Umożliwia to również odpowiednio wczesne skierowanie kobiety ciężarnej do referencyjnego ośrodka specjalistycznego w celu dalszego odpowiedniego monitorowania ciąży. Jeśli istnieje uzasadniona konieczność kobieta ciężarna powinna otrzymać skierowanie umożliwiające poród w szpitalu referencyjnym.

Wyniki badań prenatalnych, w tym przede wszystkim diagnostycznych badań genetycznych, pozwalają podejmować w pełni świadome decyzje dotyczące działań medycznych lub profilaktycznych u płodu i noworodka. Wyniki prenatalnych badań genetycznych umożliwiają również udzielenie rodzinie porady genetycznej w kontekście kolejnych ciąż.

Badania prenatalne dostarczają również informacji o nieprawidłowej lokalizacji ciąży, powikłaniach związanych z lokalizacją i rozwojem łożyska, co w wybranych sytuacjach klinicznych np. w przypadku wrastającego łożyska może ochronić zdrowie i życie ciężarnej.

Procedury związane z diagnostyką prenatalną podlegają specjalistycznemu, nienakłaniającemu (niedyrektywnemu) poradnictwu lekarskiemu, ze szczególnym uwzględnieniem poradnictwa genetycznego w przypadkach wskazań do prenatalnej diagnostyki genetycznej, zarówno przed jak i po wykonaniu takich badań.

Istotne znaczenie ma uświadomienie rodzicom ograniczeń badań prenatalnych. Konieczne jest podkreślenie ukierunkowania takiej diagnostyki w celu wykrycia konkretnych wad lub zaburzeń rozwojowych. Prawidłowe wyniki badań nie stanowią jednak 100%

gwarancji urodzenia zdrowego dziecka ze względu na możliwość losowego wystąpienia dowolnej innej choroby, nie wykrywanej przy użyciu stosowanych metod, zgodnie z rozkładem ryzyka populacyjnego.

## 1. Postanowienia ogólne

- 1.1. Przedkładane rekomendacje PTGiP oraz PTGC dotyczą zasad oraz warunków wykonywania badań przesiewowych lub diagnostycznych badań genetycznych w okresie prenatalnym.
- 1.2. Każdej kobiecie ciężarnej należy przekazać informacje o możliwości przeprowadzenia, zakresie i ograniczeniach badań prenatalnych.
- 1.3. Przekazania wymagają informacje o badaniach refundowanych w ramach systemu ubezpieczeń zdrowotnych oraz o badaniach dostępnych komercyjnie. Dążeniem PTGiP oraz PTGC jest doprowadzenie do refundacji wszystkich badań prenatalnych, u każdej kobiety ciężarnej, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy i rekomendowanymi procedurami medycznymi i diagnostycznymi.
- 1.4. Zarówno badania przesiewowe, jak i diagnostyczne badania genetyczne są dobrowolne i wymagają uzyskania od kobiety ciężarnej świadomej zgody na ich przeprowadzenie, po udzieleniu jej niezbędnych informacji w formie ustnej i pisemnej w ramach poradnictwa specjalistycznego.
- 1.5. Kobieta ciężarna ma prawo do rezygnacji, a także do odstąpienia od proponowanych badań przesiewowych i/lub diagnostycznych na każdym ich etapie, niezależnie od typu wskazań klinicznych oraz bez podania przyczyny takiej decyzji, a także bez jej wpływu na jakość dalszej opieki położniczej, neonatologicznej, w zakresie poradnictwa genetycznego lub innych świadczeń specjalistycznych w ramach szeroko pojętej opieki nad matką i dzieckiem.
- 1.6. W rekomendacjach określony jest zakres kompetencji i wymagań stawianych lekarzom specjalistom biorącym udział w zleceniu i/lub wykonywaniu badań przesiewowych lub diagnostycznych badań genetycznych, a także w interpretacji ich wyników.
- 1.7. Laboratoria wykonujące badania przesiewowe lub diagnostyczne badania genetyczne muszą spełniać określone w przepisach prawa wymogi dla medycznych laboratoriów diagnostycznych.
- 1.8. Celem badań przesiewowych jest wyodrębnienie spośród badanych kobiet ciężarnych grupy pacjentek, które cechuje podwyższone ryzyko wystąpienia u płodu wybranych typów aberracji chromosomowych, a także wybranych typów wad lub nieprawidłowości rozwojowych u płodu oraz powikłań ciąży rzutujących na dobrostan płodu od wczesnych etapów jego rozwoju do okresu okołoporodowego. Zależnie od wielkości ryzyka i charakteru podejrzewanych zaburzeń opieka położnicza nad kobietą ciężarną może być kontynuowana w ośrodku referencyjnym, z możliwością skierowania do specjalisty w dziedzinie genetyki klinicznej, decydującego o potrzebie i zakresie diagnostycznych badań genetycznych.
- 1.9. Badania przesiewowe są w swej naturze badaniami nieinwazyjnymi polegającymi na poddaniu ciężarnej diagnostyce ultrasonograficznej przeprowadzanej przez lekarza posiadającego odpowiednie uprawnienia i certyfikaty *Fetal Medicine Foundation* (FMF) oraz PTGiP, z oceną rekomendowanych markerów rozwoju płodu oraz na pobraniu krwi od ciężarnej celem badania markerów biochemicznych i/lub analizy płodowego DNA znajdującego się w jej krwioobiegu.
- 1.10. Diagnostyczne badania genetyczne przeprowadzane są z wykorzystaniem materiału uzyskanego na drodze inwazyjnej, pochodzącego bezpośrednio od płodu. Kieruje na nie specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej po udzieleniu ciężarnej wstępnej porady genetycznej. Wskazania do badań ustalone są w oparciu o wyniki badań przesiewowych lub inne kryteria kwalifikujące ciężarną do grup ryzyka wystąpienia u płodu chorób lub wad rozwojowych o podłożu genetycznym. Zakres refundowanych świadczeń lekarskich i diagnostycznych określony jest w rozporządzeniu Ministra Zdrowia.
- 1.11. Specjalista w dziedzinie ginekologii i położnictwa lub perinatologii zlecający bez udziału genetyka klinicznego diagnostyczne badania genetyczne, musi posiadać kompetencje warunkujące udzielenie ciężarnej prawidłowej porady dotyczącej tych badań.
- 1.12. W przypadkach przeprowadzania diagnostycznych badań genetycznych z wykorzystaniem materiału do analizy przesłanego z innej placówki medycznej, przeprowadzający je ośrodek określa wzory dokumentacji uprawniającej do wykonania badań oraz zawierającej dane kliniczne lub wyniki innych badań, decydujące o prawidłowej interpretacji wyników diagnostyki genetycznej.
- 1.13. Umiejętności personelu wykonującego badania ultrasonograficzne oraz laboratoria wykonujące badania przesiewowe lub diagnostyczne badania genetyczne podlegają regularnemu audytowi.

## 2. Postępowanie lekarza położnika nadzorującego przebieg ciąży zgodnie z obowiązującym standardem

2.1. Podczas pierwszej wizyty należy zebrać wywiad dotyczący stanu zdrowia kobiety ciężarnej oraz ewentualnych czynników ryzyka dla rozwoju ciąży, zdrowia płodu, przebiegu okresu okołoporodowego oraz zdrowia noworodka.

### Komentarz:

Uwzględnić należy wywiad rodzinny i położniczy oraz narażenie na czynniki szkodliwe zarówno w ciąży jak i w okresie prekonceptyjnym. Szczególną uwagę należy zwrócić na występujące w poprzednich ciążach lub w rodzinach obojga rodziców przypadki niepłodności, powtarzających się poronień lub obumarć płodu, wad rozwojowych, aberracji chromosomowych, niepełnosprawności intelektualnej, a także chorób o podłożu monogenowym.

Zasadnicze elementy, które powinien zawierać wywiad zawarte są w ankiecie ułatwiającej jego przeprowadzenie (Załącznik nr 1 – Ankieta wywiadu lekarskiego w okresie prenatalnym). Wywiad wg założonego schematu jest przeprowadzany w każdej z kolejnych ciąż kobiety, gdyż w okresie między ciążami mogą pojawić się dodatkowe fakty wymagające uwzględnienia podczas opieki położniczej.

2.2. Na podstawie zebranego wywiadu lekarz ginekolog położnik identyfikuje czynniki ryzyka wystąpienia u płodu nieprawidłowości rozwojowych o uwarunkowaniach wieloczynnikowych lub chorób albo zaburzeń o potencjalnym podłożu genetycznym, kierując jednocześnie pacjentkę na konsultację do referencyjnego ośrodka perinatologicznego i/lub na konsultację genetyczną.

### Komentarz:

Jednym z efektów konsultacji specjalistycznych może być zależnie od wskazań poszerzenie zakresu badań przesiewowych lub skierowanie ciężarnej bezpośrednio na diagnostyczne badania genetyczne. Uzasadnione podejrzenie lub potwierdzenie na podstawie wywiadu rodzinnego ryzyka wystąpienia u płodu choroby o podłożu genetycznym, obliguje lekarza sprawującego opiekę nad ciężarną do poinformowania jej o konieczności zgłoszenia się na konsultację genetyczną z wszelką dostępną dokumentacją lekarską i diagnostyczną związaną z takim faktem. Może to w istotny sposób przyspieszyć proces diagnostyki prenatalnej płodu w przypadku podjęcia przez ciężarną takiej decyzji.

Ciężarnej, u której istnieją bezpośrednie wskazania do diagnostycznych badań genetycznych nie należy kierować na badania przesiewowe. Ośrodek wykonu-

jący badania genetyczne zobligowany jest wówczas do opracowania pełnego algorytmu postępowania diagnostycznego, zależnie od zasadniczych wskazań do przeprowadzanych badań.

2.3. Po wykluczeniu czynników ryzyka identyfikowanych w ramach wywiadu lekarskiego omówienie z pacjentką możliwości i ograniczeń badań przesiewowych. Konieczne jest wyjaśnienie na czym polega różnica między badaniem przesiewowym, a diagnostycznym.

2.4. Przekazanie informacji o badaniach przesiewowych w ramach testu złożonego [p. 3.1.] oraz z wykorzystaniem wolnego, pozakomórkowego DNA płodu (cffDNA) znajdującego się w krwiobiegu matki (NIPT, non-invasive prenatal testing) [p. 3.3.] jako rekomendowanych metod badań przesiewowych pod kątem najczęściej występujących aneuploidii, z uwzględnieniem zalet i ograniczeń takiego badania. Warto zaznaczyć, że NIPT cechuje największa czułość i pozytywna wartość predykcyjna, z najmniejszym jednocześnie odsetkiem wyników fałszywie dodatnich.

2.5. Przeprowadzenie u każdej ciężarnej diagnostyki ultrasonograficznej ciąży (zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTGiP).

### Komentarz:

Badanie ultrasonograficzne pierwszego trymestru ciąży [długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu (CRL, foetal crown-rump length) 45–84 mm] może stanowić element testu złożonego w ramach badań przesiewowych, jeśli lekarz wykonujący badanie legitymuje się certyfikatem FMF (z aktualnym audytem) oraz certyfikatem badań prenatalnych PTGiP. W przypadku stwierdzenia wad rozwojowych lub innych nieprawidłowości rozwoju płodu w badaniu USG pacjentkę należy skierować na konsultację do ośrodka referencyjnego w zakresie perinatologii i/lub specjalisty w dziedzinie genetyki klinicznej, zależnie od oceny klinicznej. Genetyk kliniczny postępuje zgodnie z zasadami podanymi w p. 5.1.1.

2.6. Skierowanie ciężarnej na badania przesiewowe w omówionym wcześniej zakresie, po wykluczeniu na podstawie wywiadu lekarskiego (p. 2.2) lub badania USG (p. 2.5) wskazań do bezpośrednich diagnostycznych badań genetycznych.

## 3. Badania przesiewowe w ciąży

Badania przesiewowe należy proponować każdej kobiecie ciężarnej, niezależnie od jej wieku. W przypadkach potwierdzonej w poprzednich jej ciążach lub występującej rodzinnie choroby uwarunkowanej genetycznie mogącej być na podstawie analizy rodowodu odziedziczonej przez płód, ciężarna taka powinna być kierowana

niezwłocznie na diagnostyczne badania genetyczne z uzyskaniem materiału na drodze inwazyjnej. Część uzyskanego materiału powinno się wówczas wykorzystać do wykluczenia aberracji chromosomowych mogących wystąpić losowo.

Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC należą test złożony (p. 3.1) oraz NIPT (p. 3.3)

3.1. Test złożony (combined test) obejmujący: USG [pomiar przezierności karku płodu (NT, *nuchal translucency*), CRL, czynności serca płodu (FHR, *fetal heart rate*)] oraz test podwójny [oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG) oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein-A*)]

3.1.1. Każdej kobiecie ciężarnej należy zaproponować test złożony obejmujący: USG (pomiar NT, CRL, FHR) oraz test podwójny (oznaczenie beta-hCG i PAPP-A).

3.1.2. Przed badaniami należy pacjentkę poinformować w sposób dla niej zrozumiały, że test złożony nie jest testem diagnostycznym i ma jedynie charakter testu przesiewowego pod kątem oceny ryzyka urodzenia dziecka z zespołem Downa (trisomia chromosomu 21), Edwardsa (trisomia chromosomu 18) lub Patau'a (trisomia chromosomu 13). Konieczne jest zwrócenie pacjentce uwagi na możliwość otrzymania wyniku fałszywie dodatniego (podejrzenie choroby, która *de facto* nie występuje u płodu) i fałszywie ujemnego (wynik testu nie wskazuje na podwyższone ryzyko choroby istniejącej u płodu). Niezbędne jest również przekazanie informacji o możliwościach dalszego postępowania diagnostycznego, zależnie od wyniku testu i wielkości ryzyka wystąpienia wymienionych aberracji chromosomowych u płodu. Omówienia wymagają zasady wykonywania zabiegów inwazyjnych celem uzyskania materiału do badań genetycznych oraz ryzyko związane z takimi zabiegami (w tym przede wszystkim ryzyko utraty ciąży), które w określonych sytuacjach może być wyższe niż prawdopodobieństwo wystąpienia choroby u płodu.

3.1.3. Odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych nie może przekraczać dopuszczalnych wartości, a zatem oznaczenia wolnej podjednostki beta-hCG oraz PAPP-A muszą być wykonywane z wykorzystaniem odpowiednio walidowanej metodyki badań

biochemicznych, zgodnie ze standardami przyjętymi dla medycznych laboratoriów diagnostycznych.

Badania takie powinny podlegać okresowej zewnętrznej kontroli jakości. Konieczne jest posługiwanie się wyłącznie procedurami akredytowanymi przez FMF. Dotyczy to również programów służących do obliczania ryzyka wystąpienia aneuploidii u płodu.

3.1.4. W diagnostyce wad płodu można odstąpić od wykonania testu podwójnego (patrz wyżej) w przypadku, kiedy pacjentka miała już pobraną krew na test przesiewowy w oparciu o analizę pozakomórkowego wolnego DNA płodowego we krwi matki (cffDNA, *cell free fetal DNA*) [NIPT; p. 3.2] lub gdy w badaniu USG stwierdzono nieprawidłowości kwalifikujące ją bezpośrednio do diagnostycznych badań genetycznych.

3.1.5. Uzasadnione jest poinformowanie kobiety ciężarnej, że dodatkową korzyścią wynikającą z testu podwójnego może być ocena ryzyka wystąpienia u niej stanu przedrzucawkowego i hipotrofii płodu.

3.1.6. Pacjentka ma prawo świadomie zrezygnować z wykonania każdego z elementów proponowanych badań przesiewowych. Informacja ta powinna być odnotowana w dokumentacji medycznej.

3.1.7. Tylko w przypadku, gdy pacjentka świadomie odmawia wykonania testu podwójnego dopuszcza się ocenę ryzyka wystąpienia aneuploidii na podstawie samego badania USG (tj. pomiaru CRL, NT, FHR). Jednakże, jeśli ryzyko jest podwyższone, należy ponownie zaproponować wykonanie testu podwójnego lub NIPT, a następnie zależnie od uzyskanego wyniku, rozważyć skierowanie na diagnostyczne badania genetyczne. Wyjątek stanowi stwierdzenie NT  $\geq$  3,5 mm lub wad płodu, które stanowią jednoznaczne wskazania do diagnostyki inwazyjnej.

3.1.8. Lekarz ginekolog-położnik/perinatolog powinien omówić wynik testu złożonego podczas rozmowy z pacjentką. W przypadku ryzyka niskiego (nie większego niż 1:1000), należy zaproponować badanie USG drugiego trymestru w 18–22 tygodniu ciąży.

3.1.9. W przypadku otrzymania wyniku pośredniego definiowanego jako ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1000, należy pacjentce zaproponować NIPT (p. 3.3.). Badanie to jest rekomendowane przez PTGiP oraz PTGC

- (2015 rok). Zalecenia wymaga również badanie USG drugiego trymestru w 18–22 tygodniu ciąży.
- 3.1.10. Pacjentki z ryzykiem wysokim ( $> 1:300$ ) należy skierować na konsultację do lekarza specjalisty perinatologa lub w dziedzinie genetyki klinicznej. Kobietom ciężarnym z ryzykiem pomiędzy 1:100 a 1:300 należy alternatywnie proponować albo NIPT, albo diagnostyczne badania genetyczne z uzyskaniem materiału na drodze inwazyjnej, omawiając jednocześnie zalety i ograniczenia każdej z tych opcji. Zalecenia wymaga również badanie USG drugiego trymestru w 18–22 tygodniu ciąży.
- 3.1.11. U kobiet ciężarnych z ryzykiem wyższym niż 1:100 istnieją bezpośrednie wskazania do diagnostycznych badań genetycznych. W tej grupie pacjentek nie należy zlecać NIPT. Informację o wskazaniach do badań ciężarna powinna otrzymać na piśmie, niezależnie od dalszych decyzji podejmowanych przez pacjentkę. Zalecenia wymaga również badanie USG drugiego trymestru w 18–22 tygodniu ciąży.
- 3.1.12. Niezależnie od wyniku testu złożonego, ciężarna ma prawo podjęcia decyzji o przeprowadzeniu diagnostycznych badań genetycznych. Ciężarna powinna być poinformowana o ryzyku związanym z inwazyjną drogą pobrania materiału do badań.
- 3.2. Badania biochemiczne II trymestru (testy potrójny lub poczwórny), ze względu na niską czułość i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich, nie są obecnie zalecane.
- 3.3. Badanie na podstawie analizy cffDNA we krwi matki (NIPT).
- 3.3.1. Analiza pozakomórkowego cffDNA umożliwia ocenę ryzyka wystąpienia u płodu najczęstszych aneuploidii (trisomii chromosomu 21, 18, 13) i innych wybranych aberracji chromosomowych. Test taki należy zaproponować ciężarnej, jeśli ryzyko wyliczone w oparciu o wynik testu złożonego wynosi pomiędzy 1:300 a 1:1000.
- 3.3.2. W przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia NIPT lub diagnostyki genetycznej po inwazyjnym uzyskaniu materiału do badań.
- 3.3.3. Jeśli ryzyko wyliczone na podstawie testu złożonego jest wyższe niż 1:100, należy zaproponować kobiecie ciężarnej diagnostyczne badania genetyczne po uzyskaniu materiału na drodze inwazyjnej (szczegóły w p. 5).
- 3.3.4. W przypadkach pobrania krwi na NIPT przed badaniem USG w 11–14 tygodniu ciąży, należy wcześniej wykonać badanie USG według rekomendacji PTGiP.
- 3.3.5. Nie ma obecnie jednoznacznych danych o korzyściach płynących z kalkulacji ryzyka wystąpienia u płodu zespołów cech chorobowych zależnych od mikrodelecji (rzadziej mikroduplikacji) chromosomowych. Dodania wartość predykcja NIPT w zakresie mikroaberracji chromosomowych pozostaje nadal niska, tym samym ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich jest wysokie, generując konieczność wykonywania niepotrzebnej diagnostyki na drodze inwazyjnej.

## 4. Ocena serca płodu

Przesiewowa ocena serca płodu jest elementem badania USG zgodnie z rekomendacjami PTGiP.

Wskazaniami do szczegółowej oceny budowy serca płodu są:

- stwierdzenie nieprawidłowej budowy serca płodu w położniczym badaniu USG płodu;
- stwierdzenie arytmii u płodu;
- stwierdzenie w badaniu USG I trymestru ciąży poszerzenia przezierności karku (NT  $> 95$  percentyla), fali wstecznej w przewodzie żylnym, braku obecności kości nosowych, niedomykalności zastawki trójdzielnej;
- stwierdzenie w badaniu USG wady pozasercowej u płodu;
- stwierdzenie w badaniu USG obrzęku u płodu, wysięków do jam ciała płodu;
- stwierdzenie podwyższonego ryzyka wystąpienia u płodu aberracji chromosomowej (na podstawie wywiadu, testu złożonego lub testu NIPT);
- stwierdzenie u płodu aberracji chromosomowej lub choroby monogenowej;
- ciąża mnoga jednokosmówkowa;
- choroba metaboliczna u ciężarnej (np. fenyloketonuria);
- cukrzyca u ciężarnej;
- obecność autoimmunologicznych przeciwciał u ciężarnej (anty-Ro[SSA], anty-La[SSB]);
- infekcja u ciężarnej z ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego;
- narażenie ciężarnej na czynniki teratogenne: na przykład kwas retinowy, inhibitory konwertazy angiotensyny, wybrane leki przeciwpadaczkowe, leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny;

- ekspozycja na alkohol lub narkotyki w trakcie trwania ciąży;
- wada serca u ciężarnej, u ojca płodu lub krewnych I stopnia.

W wyżej wymienionych sytuacjach budowę serca płodu powinien ocenić specjalista położnictwa i ginekologii posiadający odpowiednie kwalifikacje (certyfikat badania serca płodu PTGiP). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w budowie czy funkcji serca płodu ciężarną należy skierować na specjalistyczne badanie echokardiograficzne.

## 5. Diagnostyczne badania genetyczne

### 5.1. Kwalifikacja do badań przez specjalistę w dziedzinie genetyki klinicznej

5.1.1. Do diagnostycznych badań genetycznych ciężarną kwalifikuje lekarz, specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej, po udzieleniu porady genetycznej, najkorzystniej w obecności obojga rodziców, z możliwością zadania pytań i wyrażenia wątpliwości. W ramach porady genetyk weryfikuje wskazania kliniczne do diagnostycznych badań genetycznych oraz ryzyko wystąpienia choroby u płodu. Gromadzi i analizuje posiadaną przez rodzinę dokumentację kliniczną i wyniki badań mogące rzutować na oszacowane ryzyko, ukierunkowanie diagnostyki i interpretację jej wyników. Omawia z ciężarną zakres proponowanych diagnostycznych badań genetycznych i ich ograniczenia. Podkreśla ukierunkowanie badań zgodnie ze wskazaniami, a tym samym wyjaśnia, że uzyskane wyniki nie stanowią 100% gwarancji urodzenia zdrowego dziecka, gdyż nie pozwalają na wykluczenie wszystkich zaburzeń lub chorób mogących wystąpić losowo, zgodnie z rozkładem populacyjnym takich zdarzeń.

Ciężarna musi być także poinformowana, że w rzadkich przypadkach niepowodzeń prowadzonych badań lub trudności z interpretacją uzyskanych wyników, konieczne może być powtórzenie procesu diagnostycznego. Porada genetyczna musi zawierać informacje o ryzyku wynikającym z planowanej procedury uzyskania materiału do badań na drodze inwazyjnej oraz o zaletach i ograniczeniach stosowanych metod diagnostycznych. Najważniejsze elementy porady genetycznej przekazywane są pacjentce w formie pisemnej.

5.1.2. Ciężarna podpisuje zgodę na zabieg inwazyjny (wzór: Załącznik nr 2), którą lekarz wykonujący go załącza do dokumentacji. Zgoda ta musi zawierać informacje o wskazaniach klinicznych do badań genetycznych i o ryzyku powikłań ciąży związanych z inwazyjnością zabiegu.

5.1.3. Niezależnie od zgody na zabieg wymagane jest uzyskanie od pacjentki odrębnej zgody na wykonanie diagnostycznych badań genetycznych (wzór: Załącznik nr 3).

W dokumencie tym zostają powtórzone informacje o wskazaniach do diagnostyki przedurodzeniowej oraz o niewielkim lecz wymagającym wzięcia pod uwagę ryzyku niepowodzenia badań i konieczności wówczas ich powtórzenia, o możliwości zlecenia badań w całości lub ich części innym laboratoriom, o przechowaniu materiału diagnostycznego (komórkowego lub molekularnego) do ewentualnych dalszych rodzinnych badań porównawczych oraz o przeprowadzeniu takich badań w razie konieczności, klauzulę o ochronie danych osobowych związanych z archiwizacją materiału do badań oraz ich wyników, a także w związku z niezbędną sprawozdawczością w tym zakresie. Dodatkowo zgoda powinna zawierać oświadczenie woli ciężarnej dotyczące zapoznania się z wynikami badań lub rezygnacji z takiej możliwości.

5.1.4. Wyjaśnienie wszystkich wątpliwości ciężarnej związanych z treścią zgody na badania genetyczne jest elementem porady genetycznej.

5.1.5. Za ujednoczenie wzoru druków zgód wymienionych w pp. 5.1.2.–5.1.3. odpowiada PTGC.

5.1.6. Konstrukcja formularza zgody na zabieg inwazyjny oraz zgody na badania może uwzględniać w jednym dokumencie elementy wymienione w pp. 5.1.2. oraz 5.1.3.

### 5.2. Pobranie materiału do diagnostycznych badań genetycznych.

Metodę pobrania materiału do badań w określonej sytuacji klinicznej (biopsja trofoblastu, amniopunkcja, kordocenteza) wyznacza lekarz wykonujący badanie – specjalista perinatolog lub ginekolog położnik mający doświadczenie w wykonaniu badań inwazyjnych (certyfikat badań inwazyjnych PTGiP).

### 5.3. Zlecenie diagnostycznych badań genetycznych

5.3.1. Pobranie materiału do diagnostycznych badań genetycznych poza jednostką posiadającą w strukturze organizacyjnej po-

- radnię genetyczną, powinno odbywać się po udzieleniu ciężarnej konsultacji przez specjalistę w dziedzinie genetyki klinicznej.
- 5.3.2. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej w stosunku do liczby placówek uczestniczących w realizacji badań prenatalnych oraz liczbę badanych ciężarnych, wstępną poradę genetyczną związaną z planowanymi badaniami może udzielić perinatolog lub odpowiednio przeszkolony specjalista w dziedzinie położnictwa i ginekologii. Porada taka musi spełniać warunki określone w pp. 5.1.1.–5.1.4.
- 5.3.3. Szkolenia uprawniające lekarza położnika-ginekologa do udzielenia porady specjalistycznej spełniającej warunki wymienione w pp. 5.1.1.–5.1.4. są organizowane, nadzorowane i certyfikowane przez PTGC.
- 5.3.4. Zlecenie przez specjalistę położnictwa i ginekologii lub perinatologii badań genetycznych, z przestaniem materiału uzyskanego na drodze inwazyjnej w siedzibie zleciodawcy, wymaga dwustronnego ustalenia z jednostką wykonującą badania zakresu dokumentacji dołączonej przez zleciodawcę do przesyłki. Dotyczy to przede wszystkim dostarczenia kopii zgody ciężarnej na badania genetyczne płodu (patrz p. 5.1.3.) oraz wyników badań przeprowadzonych w obecnej ciąży lub w przeszłości, czy też innych dokumentów, mogących mieć znaczenie dla interpretacji wyniku aktualnie zlecanych badań genetycznych.
- 5.3.5. Ośrodek wykonujący diagnostyczne badania genetyczne określa wzór zlecenia (skierowania) na te badania z uwzględnieniem dokładnych danych ośrodka i lekarza zlecającego badania (data, adresy, numery telefonów, wymagane pieczęcie), dane osobowe i kliniczne ciężarnej, zakres badań, sposób przekazania wyniku badań i inne informacje istotne dla procesu diagnostycznego i interpretacji jego wyniku.
- 5.4. Materiał do diagnostycznych badań genetycznych płodu w większości przypadków uzyskuje się wykonując biopsję trofoblastu (p. 5.7.1.), amniopunkcją (p. 5.7.2.) lub kordocentezą (p. 5.7.3.).
- 5.5. Przed pobraniem materiału do badań pacjentka zobowiązana jest do podpisania zgody na zabieg inwazyjny zgodnie z postanowieniami w p. 5.1.2.
- 5.6. Ryzyko wystąpienia powikłań ciąży wynikających z inwazyjnego sposobu pobierania materiału do badań zostało obecnie zweryfikowane jako niższe od cytowanych w poprzednich latach i w ośrodkach legitymujących się dużym doświadczeniem w zakresie tego typu zabiegów wynosi poniżej 1%.
- 5.7. Po otrzymaniu materiału do badań laboratorium diagnostyczne zakłada protokół badania opisujący cechy makroskopowe i mikroskopowe otrzymanego materiału mogące mieć znaczenie dla przebiegu i jakości badań genetycznych.
- O ewentualnych wątpliwościach dotyczących jakości tego materiału laboratorium niezwłocznie i w sposób skuteczny informuje lekarza zlecającego badanie.
- 5.8. Zabiegi inwazyjne
- 5.8.1. Biopsja trofoblastu
- Biopsja trofoblastu (CVS, *chorionic villus sampling*) umożliwia pobranie materiału do badań pomiędzy 11+0 do 14/15 tygodniem ciąży. Po 15+0 tygodniu ciąży preferowaną metodą jest amniopunkcja. W związku z możliwością wystąpienia mozaikowości komórkowej ograniczonej do łożyska uzyskane wyniki badań genetycznych należy interpretować zawsze jednocześnie z wynikami badań ultrasonograficznych i wywiadem rodowodowym. Biopsję trofoblastu można zalecić w przypadku udokumentowanego rodowodowo, wysokiego ryzyka wystąpienia u płodu letalnej dziedzicznej choroby jednogenowej lub obecności wad rozwojowych stwierdzonych u płodu podczas badania USG I trymestru.
- Ze względu na wymienione wyżej zjawisko mozaikowości komórkowej nie należy proponować biopsji trofoblastu w przypadkach wysokiego ryzyka wystąpienia aneuploidii u płodu wynikającego jedynie z wieku matki bądź obliczonego na podstawie wyników badań biochemicznych (testu podwójnego) lub wysokiego ryzyka stwierdzonego w teście cffDNA. W takich sytuacjach zaleca się wykonać amniopunkcję po 15+0 tygodniu ciąży (p. 5.8.2.)
- Kosmki trofoblastu można wykorzystać do badań cytogenetycznych (ocena kariotypu płodu) po krótkotrwałej inkubacji lub dłuższej czasowo hodowli komórkowej, albo do izolacji DNA pod kątem badań molekularnych.
- 5.8.2. Amniopunkcja
- Rekomenduje się przeprowadzanie amniopunkcji dla celów badań genetycznych po 15+0 tygodniu ciąży. Zabieg polega na pobraniu płynu owodniowego przez powłoki brzuszne kobiety ciężarnej.



## Komentarz:

*Domieszka krwi lub skrwawiony płyn owodniowy może utrudnić lub uniemożliwić uzyskanie wyniku badania genetycznego.*

*Zbyt wczesne (przed 15 tc.) wykonanie amniopunkcji może się wiązać z uzyskaniem ubogokomórkowego płynu owodniowego i tym samym niewystarczającej ilości materiału do badań lub z ryzykiem ich wydłużenia.*

### 5.8.3. Kordocenteza

Kordocenteza umożliwia pobranie krwi płodu z naczyń pępowiny. Zabieg ten można wykonać po 18. tygodniu ciąży. Jest ona szczególnie przydatna w przypadkach małowodzia, w diagnostyce genetycznej po 22. tygodniu ciąży lub w celu weryfikacji wyniku badania kariotypu w związku ze stwierdzeniem mozaikowości komórkowej w amniocytach uzyskanych po amniopunkcji lub w materiale pobranym za pomocą biopsji trofoblastu. Pozwala również na szybkie powtórzenie badania w rzadkich przypadkach trudności z uzyskaniem wyniku diagnostycznego w komórkach płynu owodniowego.

Uwaga:

5.8.3.1. W przypadkach kordocentezy przeprowadzanej dla celów badań cytogenetycznych krew jest pobierana na heparynę.

5.8.3.2. W przypadkach kordocentezy przeprowadzanej dla celów badań molekularnych krew jest pobierana na EDTA.

5.8.4. Inne możliwości pobrania materiału do badań

W wyjątkowych sytuacjach badania cytogenetyczne i/lub molekularne można przeprowadzić z wykorzystaniem materiału komórkowego wyizolowanego z moczu płodu po punkcji pęcherza moczowego wykonanej z innych wskazań klinicznych lub komórek obecnych w płynie po amniocentezie. Jednak szansa na uzyskanie wyniku diagnostycznego jest w takich przypadkach niższa, o czym należy poinformować pacjentkę.

5.9. Po każdym z zabiegów wymienionych w p. 5.8.1. – 5.8.4, przeprowadzonych u ciężarnych RhD-ujemnych podaje się domięśniowo immunoglobulinę anty-RhD, w ilości przewidzianej dla danego okresu ciąży, zgodnie z przyjętymi standardami.

## 6. Rodzaje diagnostycznych testów genetycznych

Przed badaniem kobieta ciężarna powinna być poinformowana o znaczeniu diagnostycznym zleconego badania

genetycznego, ale również o jego ograniczeniach. Należy także poinformować kobietę ciężarną, że w wybranych sytuacjach klinicznych może zaistnieć konieczność wykonania badania genetycznego u niej i u jej partnera w celu interpretacji wyniku uzyskanego z komórek płodu. Przed przystąpieniem do badań pacjentka podpisuje zgodę na wykonanie diagnostyki genetycznej (wzór zgody w Załączniku nr 3).

6.1. Metody cytogenetyki klasycznej i molekularnej:

6.1.1. Metody cytogenetyki klasycznej mające na celu wykrycie w kariotypie aberracji liczby chromosomów lub znacznej wielkości zmian ich struktury.

Trisomie, monosomie, poliploidie są aberracjami liczby chromosomów stanowiącymi najczęstsze patologie o charakterze genetycznym rozpoznawanymi w ramach diagnostyki prenatalnej (> 70%). Rzadziej występują aberracje strukturalne, choć należy wymienić w tym miejscu przede wszystkim typowe pod względem cech klinicznych zespoły chorobowe zależne od mikrodelecji (rzadziej mikroduplikacji) w obrębie różnych chromosomów.

Szczególne znaczenie kliniczne ma także poszukiwanie u płodu niezrównoważonych aberracji strukturalnych, których nosicielem w układzie zrównoważonym może być jedno lub oboje z rodziców genetycznych. Nosicielstwo takie może się wiązać z wysokim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości u płodu w każdej z kolejnych ciąży i stanowi jedno z klasycznych wskazań do diagnostyki prenatalnej. Przypadki takie ze szczególną uwagą powinny być analizowane w ramach poradnictwa genetycznego.

6.1.2. Szybka diagnostyka molekularna (qfPCR, FISH, MLPA, BoBs, dPCR) umożliwia uzyskanie wyniku w trakcie 48–72 godzin. Jej wyniki powinny być jednak zawsze zweryfikowane po hodowli komórkowej, prowadzonej w celu uzyskania komórek do klasycznej oceny kariotypu płodu.

Pozwala to nie tylko na potwierdzenie rozpoznania cytogenetycznego, lecz w określonych przypadkach może mieć również znaczenie dla kalkulacji ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowej w kolejnej ciąży. Dotyczy to w sposób szczególny przypadków nosicielstwa przez rodziców translokacji zrównoważonych, w tym także fuzji centrycznych chromosomów par 13–15 oraz 21–22.

## Komentarz:

Dopuszczalne jest potraktowanie wyników szybkiej diagnostyki aneuploidii jako ostatecznych w sytuacji, gdy u płodu w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność ultrasonograficznych markerów aberracji chromosomowych i/lub w badaniu NIPT stwierdzono wysokie ryzyko aberracji chromosomowej.

6.1.3. Znacznie wyższą dokładność analizy genomu, niż to ma miejsce po zastosowaniu klasycznych technik cytogenetycznych uzyskuje się stosując porównawczą hybrydyzację genomową do mikromacierzy (aCGH, *array comparative genomic hybridization*), która umożliwia wykrycie nie tylko aneuploidii, ale również wielu klasycznych zespołów mikrodelecyjnych i mikroduplikacyjnych.

Dzięki hybrydyzacji do wzorca genomowego wykrywane są również inne mikrorearranżacje strukturalne w genomie prowadzące do ubytku lub nadmiaru jego fragmentów, czyli zmienionej liczby kopii (CNV, *copy number variation*). Na podstawie dostępnych baz danych ustala się czy stwierdzana CNV ma charakter patogeniczny, czyli czy może powodować określone skutki kliniczne. Niektóre z wyników wymagają weryfikacji przy pomocy technik cytogenetyki klasycznej lub FISH (*fluorescence in situ hybridization*). Niezależnie od badania metodą aCGH zaleca się zakładanie hodowli komórkowej, w celu ewentualnego uzupełnienia diagnostyki metodami cytogenetyki klasycznej.

6.1.3.1. aCGH stanowi element pojęcia CMA (*chromosomal microarray analysis*). Drugim z podejść metodycznych w ramach tego typu diagnostyki jest wykorzystanie mikromacierzy opartych o analizę zmienności liczby pojedynczych polimorfizmów (SOMA, *SNP oligonucleotide microarray analysis*). Istnieje wiele rekomendacji dotyczących wykorzystania aCGH w diagnostyce przedrodzeniowej, natomiast SOMA stosowane są w nielicznych ośrodkach, ze względu na znaczne do chwili obecnej trudności w interpretacji uzyskanych na tej drodze wyników.

6.1.3.2. Badanie aCGH jest szybką metodą o szerokim zakresie diagnostycznym, dlatego powinno być traktowane jako podejście diagnostyczne pierwszego rzutu zwłaszcza w przypadkach wad rozwojowych u płodu lub innych jego zaburzeń rozwojowych o niejasnej etiopatogenezie. Badanie to można wykonać również jako uzupełniają-

ce, po uzyskaniu w wymienionych przypadkach prawidłowego wyniku kariotypu płodu.

6.1.3.3. Wyniki badań aCGH mogą powodować trudności w ich interpretacji, gdyż szereg CNV, w tym mikroduplikacji i/lub mikrodelecji, może występować w populacji osób zdrowych, dlatego w wybranych sytuacjach konieczne jest wykonanie badań porównawczych u rodziców.

6.1.4. Prawidłowe wyniki badań genetycznych wykonanych metodami cytogenetyki klasycznej i cytogenetyki molekularnej powinny być wydane i omówione przez lekarza specjalistę położnictwa i ginekologii, perinatologa lub genetyka.

Wyniki nieprawidłowe powinny być omówione i wydane podczas porady genetycznej przez specjalistę w dziedzinie genetyki klinicznej.

6.2. Diagnostyka molekularna chorób monogenowych

6.2.1. Diagnostykę genetyczną chorób monogenowych powinien zlecać lekarz genetyk kliniczny, po uwzględnieniu wywiadu rodzinnego i uzyskanych wyników badań ultrasonograficznych płodu.

6.2.2. W wybranych sytuacjach klinicznych diagnostykę genetyczną można rozpocząć od chorego członka rodziny, aby na podstawie uzyskanego wyniku zdecydować o wskazaniach do diagnostyki prenatalnej u płodu i ukierunkowaniu oraz metodyce badań genetycznych. Przyspiesza to proces diagnostyczny i ma również znaczenie ekonomiczne.

6.2.3. W przypadkach zaburzeń rozwojowych o niejasnej etiopatogenezie uzasadnione mogą być badania z wykorzystaniem technik sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). O zakresie takich badań i wyborze platformy diagnostycznej decyduje genetyk kliniczny w porozumieniu ze specjalistą w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej lub z biologiem molekularnym posiadającym niezbędne doświadczenie w rozwiązywaniu tego typu problemów klinicznych.

6.2.4. Diagnostyka wielu chorób monogenowych, w tym między innymi wrodzonych wad metabolizmu wiąże się z wykorzystaniem wielu innych technik diagnostycznych (biochemicznych, enzymatycznych, immunocytochemicznych i innych) w płynie owodniowym lub w amniocytach niehodowanych lub poddanych hodowli komórkowej. W przypadku znanej mutacji w rodzinie, preferowaną metodą pobrania materiału do badań genetycznych jest biopsja tro-

foblastu. O zakresie badań genetycznych i wyborze placówki je wykonującej decyduje genetyk kliniczny. W dalszym etapie może to skutkować badaniami molekularnymi zmian w obrębie genu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby i ewentualnego nosicielstwa tych zmian u obojga rodziców.

#### 6.3. Interpretacja wyników badań genetycznych

Wyniki badań genetycznych płodu powinny być omówione w sposób wyczerpujący z kobietą ciążarną lub z obojgiem rodziców. Omówić należy charakter rozpoznanych nieprawidłowości genetycznych u płodu, opcje dalszego postępowania medycznego oraz znaczenie stwierdzonej zmiany dla innych członków rodziny z punktu widzenia poradnictwa genetycznego. Wszystkie informacje omówione ustnie należy przekazać pacjentce również w formie pisemnej i odnotować ten fakt w dokumentacji lekarskiej.

W przypadku uzyskania prawidłowego wyniku badania genetycznego płodu, ciążarna powinna być poinformowana o ograniczeniach badania i zasadach jego interpretacji.

## 7. Postępowanie w przypadku stwierdzenia ciężkiej nieprawidłowości rozwojowej u płodu

W przypadku zdiagnozowania ciężkiej i nieodwracalnej nieprawidłowości rozwojowej albo nieuleczalnej choroby, które powstały w prenatalnym okresie rozwoju dziecka, należy matkę lub oboje rodziców poinformować o możliwości uzyskania dalszej pomocy w ramach medycznej opieki specjalistycznej, w tym perinatalnej opieki paliatywnej.

## 8. Sytuacje szczególne w diagnostyce prenatalnej

#### 8.1. Diagnostyka prenatalna w przypadku, gdy pacjentka zgłosi się pierwszy raz na badanie, gdy wartość CRL przekracza 84 mm.

Jeśli kobieta ciążarna, zgłosi się pierwszy raz na badanie prenatalne, gdy wartość CRL przekracza 84 mm, należy niezwłocznie wykonać dokładne badanie USG płodu, zaproponować przesiewowe, nieinwazyjne badanie genetyczne wykonane z wykorzystaniem cffDNA (test NIPT; p. 3.3.) oraz poinformować ją o możliwości przeprowadzenia diagnostycznego badania genetycznego płodu

z zastosowaniem inwazyjnej metody pobrania komórek.

#### 8.2. Diagnostyka prenatalna w ciąży wielopłodowej

Badania ultrasonograficzne w ciąży wielopłodowej powinny być wykonywane zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników.

Testy przesiewowe (test złożony/test NIPT) można wykonać w ciąży bliźniaczej. Należy poinformować kobietę ciążarną, że czułość testów przesiewowych w przypadku ciąży bliźniaczej jest niższa niż w ciąży pojedynczej. W ciąży wielopłodowych wyższego rzędu niż ciąża bliźniacza nie należy wykonać testów przesiewowych.

Genetyczne testy diagnostyczne z zastosowaniem inwazyjnej metody pobrania komórek można wykonać w każdej ciąży wielopłodowej. Należy poinformować pacjentkę, że ryzyko powikłań jest, jednakże, wyższe niż w ciąży pojedynczej. Badanie należy przeprowadzać niezależnie dla każdego płodu, również w przypadku ciąży jednokosmkowej.

W wyjątkowych sytuacjach dopuszczalne jest pobranie płynu owodniowego tylko od jednego płodu.

#### 8.3. Diagnostyka prenatalna po wykonanej diagnostyce preimplantacyjnej

W badaniach przesiewowych trisomii u pacjentek po diagnostyce preimplantacyjnej w kierunku aneuploidii nie jest celowe zlecenie testu podwójnego (biochemicznego), ponieważ posiada on niższą czułość niż wcześniej wykonane badania preimplantacyjne. Należy natomiast rozważyć wykonanie przesiewowego testu genetycznego z wykorzystaniem cffDNA.

Obowiązuje wykonywanie pełnej diagnostyki ultrasonograficznej pierwszego trymestru ciąży według rekomendacji PTGiP, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości rozwoju płodu dalsza diagnostyka inwazyjna. Wskazania do diagnostyki inwazyjnej powinien ustalić lekarz specjalista perinatolog lub genetyk kliniczny. Dalsze postępowanie zgodne z rekomendacjami powyżej przedstawionymi. Należy zalecić wykonanie testu podwójnego (biochemicznego) jako screeningu w kierunku stanu przedrzucawkowego i hipotrofii płodu.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Załącznik nr 1

### ANKIETA WYWIADU LEKARSKIEGO W OKRESIE PRENATALNYM

Imię i nazwisko pacjentki .....

PESEL .....

Wiek powyżej 35 lat	tak	nie
Która to jest Pani ciąża?		
Czy występowały dwa lub więcej poronienia?	tak	nie
Czy zapłodnienie było uzyskane w wyniku leczenia niepłodności („in vitro”)	tak	nie
Czy Pani dzieci są zdrowe i prawidłowo się rozwijają?	tak	nie
Czy w poprzedniej ciąży stwierdzono u płodu/dziecka chorobę genetyczną?	tak	nie
Czy w najbliższej rodzinie stwierdzone były jakieś nieprawidłowości genetyczne?	tak	nie
Jeśli tak to jakie?		
Czy w najbliższej rodzinie występowały wady lub inne nieprawidłowości w budowie ciała?	tak	nie
Jeśli tak to jakie?		
Czy w rodzinie występowały osoby z niepełnosprawnością intelektualną?	tak	nie
Jeśli tak to jakie?		
Czy była Pani narażona na działanie czynników szkodliwych, leki szkodliwe dla płodu, używki, promieniowanie?	tak	nie
Jeśli tak to na jakie?		

.....  
Data

.....  
Podpis lekarza

.....  
Podpis pacjentki lub uprawnionego opiekuna

## Załącznik nr 2

### FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA PRZEPROWADZENIE DIAGNOSTYKI WEWNĄTRZMACICZNEJ

Imię i nazwisko pacjentki .....

PESEL .....

#### 1. WSKAZANIA DO DIAGNOSTYKI WEWNĄTRZMACICZNEJ

#### 2. METODY WEWNĄTRZMACICZNEJ DIAGNOSTYKI

Po szczegółowej analizie przypadku proponujemy przeprowadzenie zabiegu polegającego na wkłuciu igłą poprzez powłoki jamy brzusznej do jamy macicy oraz wykonania:

- amniopunkcji (pobranie wód płodowych)
- biopsji kosmówki (pobranie kosmków)
- kordocentezy (pobranie krwi z naczyń pępowiny)

Celem proponowanego zabiegu jest uzyskanie materiału do badań genetycznych i/lub biochemicznych.

#### 3. MOŻLIWOŚĆ WYSTĄPIENIA POWIKŁAŃ

W wyniku pobrania materiału do badań może dojść do następujących powikłań:

- wyzwolenie nadmiernej czynności skurczowej macicy
- pęknięcie błon płodowych z odpłynięciem płynu owodniowego
- przedwczesne oddzielenie łożyska/kosmówki
- wprowadzenie infekcji do środowiska jaja płodowego
- uszkodzenie ciągłości tkanek płodu
- tamponady pępowiny w przypadku kordocentezy
- okresowej tachykardii lub bradykardii płodu
- poronienia
- porodu przedwczesnego

#### 4. ROZMOWA Z LEKARZEM

Prosimy, aby Pani zapytała nas o wszystko co chciałaby Pani wiedzieć w związku z planowanym zabiegiem. Chętnie odpowiemy na wszystkie pytania.

#### 5. OŚWIADCZENIE PACJENTKI

W pełni zrozumiałam informacje zawarte w tym formularzu oraz przekazane mi podczas rozmowy z lekarzem. Zapewniono mi nieograniczone możliwości zadania pytań i na wszystkie udzielono mi odpowiedzi i wyjaśnień w sposób satysfakcjonujący.

Po zapoznaniu się z treścią tego formularza i rozmowie z lekarzem spełnione zostały wszystkie moje wymagania co do informacji na temat:

- rozpoznania
- proponowanych oraz alternatywnych metod diagnostycznych

Jestem świadoma wystąpienia powikłań związanych z diagnostyką wewnątrzmaciczną.

Wyrażam zgodę na przeprowadzenie u mnie zabiegu diagnostycznego (właściwe podkreślić):

- amniopukcja
- biopsja kosmówki
- kordocenteza

.....  
Data

.....  
Podpis lekarza

.....  
Podpis pacjentki lub uprawnionego opiekuna

### Załącznik nr 3

## DEKLARACJA ŚWIADOMEJ ZGODY NA WYKONANIE BADAŃ GENETYCZNYCH

Imię i nazwisko pacjentki .....

PESEL .....

Wskazania do badań genetycznych: .....

Wyrażam świadomą zgodę na pobranie materiału biologicznego płodu i wykonanie badań genetycznych związanych z podejrzeniem lub rozpoznaniem klinicznym choroby uwarunkowanej genetycznie.

Wyrażam zgodę na wykonanie (właściwe podkreślić):

- Badanie cytogenetyczne (ocena kariotypu płodu)
- Badanie z wykorzystaniem mikromacierzy aCGH
- Badanie molekularne

Oświadczam, że:

– poinformowano mnie o istocie zleconego badania genetycznego, jego rozdzielczości, ograniczeniach metody oraz jego znaczeniu dla dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego	TAK	NIE
– zgadzam się na przechowanie próbki genomowego DNA po zakończeniu postępowania diagnostycznego	TAK	NIE
– zgadzam się na archiwizowanie i przetwarzanie w bazach danych jednostki moich danych wrażliwych zgodnie z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych RODO)	TAK	NIE
– zgadzam się na wykonanie zleconych badań w placówce zewnętrznej	TAK	NIE
– zostałam poinformowana do jakiego laboratorium zostanie wysłany materiał biologiczny ( <i>dotyczy badań wykonywanych poza granicami Polski</i> )	TAK	NIE
– zostałam poinformowana o ryzyku niepowodzenia badań i ewentualnej konieczności ich powtórzenia	TAK	NIE
– chcę zostać poinformowana o wyniku badania	TAK	NIE

.....  
Data

.....  
Podpis lekarza

.....  
Podpis pacjentki lub uprawnionego opiekuna