

# Przyszłość prenatalnych badań cytogenetycznych: szybki test na aneuploidię czy pełny kariotyp

## Future of prenatal cytogenetic studies: rapid aneuploidy testing or full karyotype

Bocian Ewa

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

### Streszczenie

Tradycyjnym „złotym standardem” prenatalnej diagnostyki aberracji chromosomowych jest ocena kariotypu płodu metodą analizy obrazu prążkowego chromosomów uzyskanych z hodowli komórek płynu owodniowego lub trofoblastu. Większość prenatalnych badań cytogenetycznych wykonywana jest ze względu na zwiększone, w stosunku do populacyjnego, ryzyko aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21 u płodu. Stanowi ona 65-85% wszystkich wykrywanych w tych badaniach aberracji chromosomowych. W testach na aneuploidię, umożliwiających szybsze niż w badaniach klasycznych uzyskanie wyniku diagnostycznego (1-3 dni), stosowane są trzy techniki badawcze; FISH (fluorescence in situ hybridization), QF-PCR (quantitative fluorescence polymerase chain reaction) oraz MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Istotnym aspektem oceny przydatności klinicznej tych metod diagnostycznych jest wielkość ryzyka niewykrycia innych niż aneuploidia aberracji chromosomowych.

Dotychczas, w większości laboratoriów stosujących metody szybkiej diagnostyki aneuploidii wykonywano równoległe także pełną ocenę kariotypu płodu. Obecnie dyskutowane są kryteria i zasady stosowania testów na aneuploidię jako jedyne badania diagnostyczne. W pracy omówiono możliwości i ograniczenia diagnostyczne testów na aneuploidię, przedstawiono także toczącą się debatę nad zmianą algorytmu postępowania diagnostycznego w prenatalnych badaniach cytogenetycznych.

Słowa kluczowe: **prenatalne badania cytogenetyczne / aneuploidia / techniki badawcze / nowy algorytm diagnostyczny /**

### Abstract

The traditional „gold standard” for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities involves analysis of banded chromosomes obtained from cultured amniotic fluid or chorionic villus cells.

Most studies are performed because of increased risk of aneuploidy of chromosomes 13, 18 and 21.

It constitute 65-85% of all chromosome aberrations diagnosed prenatally.

### Adres do korespondencji:

Ewa Bocian  
Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka  
ul. Kasprzaka 17a, 01-211 Warszawa  
e-mail: ebocian@imid.med.pl

Otrzymano: 20.08.2007  
Zaakceptowano do druku: 10.10.2007

Bocian E.

*At present more rapid (in 1-3 days) methods than conventional cytogenetics, enabling the diagnosis of aneuploidy are available. They include FISH (fluorescence in situ hybridization), QF-PCR (quantitative fluorescence polymerase chain reaction) and MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) techniques. However, it is important to know how many other chromosomal abnormalities would not be detected using these tests for the estimation of their clinical utility. Currently, most laboratories perform rapid tests for aneuploidy together with full karyotype. The criteria of using of rapid aneuploidy tests as a stand-alone test in prenatal diagnosis are currently discussed. Here, the diagnostic capacity and limitations of rapid tests for aneuploidy detection as well as debate on the change of the policy for cytogenetic prenatal diagnosis is presented.*

Key words: **cytogenetic prenatal studies / aneuploidy / rapid tests for aneuploidy / new diagnostic policy /**

## Wprowadzenie

Prenatalne badania cytogenetyczne stanowią, od wielu już lat, integralną część genetyki medycznej i są jednym z podstawowych elementów procesu diagnostycznego chorób i zespołów genetycznych. Specyfika prenatalnych badań cytogenetycznych wiąże się z ograniczonymi możliwościami uzyskania materiału do badań, z rodzajem materiału zawierającego komórki płodu oraz koniecznością hodowli tych komórek.

Bardzo ważny jest także element czasu, zarówno okresu ciąży, w którym badanie powinno być wykonane, jak też konieczności jak najszybszego uzyskania wyniku diagnostycznego. Te elementy specyfiki badań prenatalnych mają istotny wpływ na metodykę oraz procedurę diagnostyczną aberracji chromosomowych. Ponieważ wynik oceny kariotypu decyduje niekiedy o dalszych losach ciąży konieczne jest, tak z klinicznego jak i prawnego względu, zapewnienie odpowiednio wysokiego standardu tych badań.

Dokonujące się równocześnie z postępem w zakresie technik ultrasonograficznych oraz metod pozyskiwania do badań tkanek płodu, doskonalenie metod cytogenetyki klasycznej oraz rozwój metod cytogenetyki i biologii molekularnej umożliwiły zwiększenie czułości i skuteczności badań prenatalnych. Powstały także nowe metody diagnostyczne pozwalające na między innymi znaczne skrócenie czasu badania diagnostycznego, co dla badań prenatalnych ma bardzo istotne znaczenie.

Przedmiotem tego opracowania jest omówienie możliwości i ograniczeń diagnostycznych tych metod analizy cytogenetycznej. Przedstawiona zostanie także trwająca od kilku już lat debata nad określeniem algorytmu postępowania diagnostycznego (złotego standardu) w prenatalnej diagnostyce aberracji chromosomowych.

## Ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej u płodu

Ocenia się, że aberracje chromosomowe występują z częstością 9,1 na 1000 żywo urodzonych noworodków [1]. Aberracje niezrównoważone, które zazwyczaj manifestują się upośledzeniem rozwoju somatycznego i umysłowego stanowią dwie trzecie tych aberracji. Wśród nich najczęściej stwierdzane są aneuploidie chromosomów płci (3,1/1000 noworodków) oraz chromosomów autosomalnych: trisomie 21, 18 i 13 odpowiedzialne odpowiednio za zespoły Downa (częstość 1,5/1000 noworodków), Edwardsa (0,3/1000) i Patau (0,2/1000 noworodków). Pozostałe aberracje mają charakter zrównoważony i stwierdzane są z częstością 3 na 1000 noworodków.

Ich obecność nie łączy się zazwyczaj z nieprawidłowym fenotypem ale nosiciele tych aberracji mają zwiększone ryzyko powstania niezrównoważona genomu u potomstwa co z kolei przejawiać się może nawracającymi poronieniami samoistnymi lub urodzeniem chorego dziecka. Ocena kariotypu służy wykrywaniu tych wszystkich (zrównoważonych i niezrównoważonych) aberracji chromosomowych.

Prenatalnej oceny kariotypu dokonuje się w przypadku zwiększonego, w stosunku do populacyjnego, ryzyka urodzenia dziecka z aberracją chromosomową. Takim ryzykiem obarczone są kobiety powyżej 35 roku życia, rodziny, w których wystąpiła już aneuploidia u dziecka z poprzedniej ciąży lub gdy jedno z rodziców jest nosicielem zrównoważonej rearanżacji chromosomowej. Stwierdzenie wad rozwojowych u płodu w badaniu ultrasonograficznym stanowi także wskazanie do prenatalnej oceny kariotypu. Większość prenatalnych badań cytogenetycznych wykonywana jest ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii u płodu. Zależnie od liczby badań wykonanych w różnych grupach ryzyka stanowi ona 65-85 % wszystkich wykrywanych prenatalnie aberracji chromosomowych [2, 3, 4, 5].

Aneuploidia odpowiedzialna jest za 80-95% wrodzonych wad rozwojowych stwierdzanych u noworodków [1].

Ocena ryzyka wystąpienia aneuploidii (szczególnie trisomii 21) u płodu oparta jest obecnie na kombinacji epidemiologicznych czynników ryzyka (wieku ciężarnej i wywiadu rodzinnego) oraz wyników testów biochemicznych wykonywanych w surowicy ciężarnych, a także markerów sonograficznych. Przyjęto, że do prenatalnej oceny kariotypu kwalifikuje ryzyko 1 na 250 do 1 na 300 lub większe. Prawidłowa ocena ryzyka aneuploidii przed podjęciem decyzji o wykonaniu badania prenatalnego jest istotna ze względu na inwazyjny charakter badań zmierzających do uzyskania próbek płynu owodniowego lub kosmówki. Z tego też względu doskonalone były nieinwazyjne metody oceny ryzyka zespołu Downa i innych aneuploidii. O ile wiek matki stosowany jako jedyne kryterium oceny ryzyka umożliwia prenatalną identyfikację zaledwie 30% przypadków zespołu Downa, to ocena ryzyka w oparciu o wiek i trzy markery biochemiczne (AFP, hCG i uE3) badane w II trymestrze ciąży zwiększa ten odsetek do ~67% [6, 7, 8].

Należy jednak zwrócić uwagę, że czułość testu potrójnego zależy nie tylko od rodzaju aneuploidii ale także od wyboru progowej wartości ryzyka związanego z wiekiem ciężarnych kwalifikowanych do badań.

Przyszłość prenatalnych badań cyto-genetycznych: szybki test na aneuploidię czy pełny kariotyp.

Obniżenie progowych wartości ryzyka aneuploidii kwalifikujących do badania prenatalnego z 1:100 do 1:300 zwiększa czułość testu potrójnego o 10% ale towarzyszy temu zmniejszenie jego specyficzności (wzrost fałszywie dodatnich wyników do >40%) [9].

Autorzy tych badań wnioskują, że bezwzględny wskazaniem do wykonania badania prenatalnego powinien być wiek 39 a nie 35 lat. Czuość testu potrójnego w surowicy kobiet w tym wieku jest bardzo wysoka (85,3%) a równocześnie ogranicza to liczbę badań inwazyjnych o ponad 50%. Inną metodą oceny ryzyka aneuploidii jest ultrasonograficzny pomiar przezierności fałdu karkowego (*fetal nuchal translucency* – NT) w 10-14 tygodniu ciąży. Czuość tej stosowanej już powszechnie metody oceniana jest na 80% [10].

Co więcej, nieprawidłowe NT stwierdzone jest także w przypadku obecności u płodu innych niż aneuploidia, klinicznie ważnych aberracji chromosomowych [11, 12]. Łączne stosowanie pomiaru NT i markerów biochemicznych (głównie niezwiązanej gonadotropiny łożyskowej beta-HCG i testu PAPP-A) zwiększa czułość metody oceny ryzyka aneuploidii do 90% przy 5% wyników fałszywie dodatnich [13, 14, 15].

Obecnie stosowanie wieku ciężarnej jako jedyne kryterium oceny ryzyka aneuploidii i kwalifikacji do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej uznawane jest, w krajach zachodnioeuropejskich i w USA, jako niezgodne ze standardem opieki medycznej.

## Metody prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej

Tradycyjnym „złotym standardem” prenatalnej diagnostyki aberracji chromosomowych jest ocena kariotypu płodu metodą analizy obrazu prążkowego chromosomów uzyskanych z hodowli komórek płynu owodniowego lub trofoblastu. Skuteczność i wiarygodność tej metody diagnostycznej wynosi ~99,4-99,8% dla komórek płynu owodniowego [16] i 97,5-99,6% dla trofoblastu [17]. Możliwość uzyskania błędnego wyniku diagnostycznego związana ze wzrostem w hodowli komórek matki dotyczy 0,2% badań [18, 19]. Ocenia się, że niepowodzenie hodowli zdarza się w około 4-14 badań na 1000 a błędy diagnostyczne (dotyczące najczęściej nieprawidłowego określenia płci płodu) w dalszych 6 przypadkach na 1000 [2].

Podstawową wadą tej metody diagnostycznej jest długi czas badania wynoszący od 1 do 3 tygodni oraz jego duża pracochłonność i wysoki koszt. Z tego też względu rozwój metod badawczych służących prenatalnej diagnostyce aberracji chromosomowych zmierzał przede wszystkim w kierunku uproszczenia i skrócenia czasu badania. Łączyło się to z ograniczeniem badania do identyfikacji najczęstszych aneuploidii czyli tych aberracji, których zwiększone ryzyko decyduje zazwyczaj o wykonaniu badania prenatalnego. Możliwość szybkiej (w ciągu 1-2 dni) diagnostyki aneuploidii zapewnił rozwój metod cytogenetyki molekularnej, zapoczątkowany w latach 80-tych opracowaniem techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* FISH [20].

Obecnie stosowane są w tych badaniach jeszcze dwie inne metody, a mianowicie technika QF-PCR (*quantitative fluorescence polymerase chain reaction*) oraz opisana po raz pierwszy w 2002 roku technika MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) [21].

## Diagnostyka aneuploidii metodami cytogenetyki i biologii molekularnej

Podstawową techniką cytogenetyki molekularnej wykorzystywaną w większości laboratoriów diagnostycznych jest jak już wspomniano technika FISH. Polega ona na wykrywaniu, dzięki zastosowaniu specyficznych sond molekularnych, komplementarnych do nich sekwencji DNA (lub RNA) w chromosomach, jądrach interfazowych lub skrawkach tkanek znajdujących się w preparatach cytologicznych. Metoda szybkiej diagnostyki aneuploidii z wykorzystaniem techniki FISH opracowana została na początku lat 90-tych [22, 23].

W badaniu tym stosowany jest zestaw (dostępnych komercyjnie) sond specyficznych dla chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y wyznakowanych barwnikami fluorochromowymi w różnych kolorach.

Polega ono na określaniu liczby kopii tych chromosomów w jądrach interfazowych niehodowanych komórek płodu. Liczba sygnałów hybrydacyjnych zastosowanych w badaniu sond określona w mikroskopie fluorescencyjnym umożliwia ustalenie liczby kopii każdego z chromosomów w komórce.

Dzięki temu, że badanie wykonywane jest w jądrach interfazowych komórek płodu czas badania nie przekracza 1-3 dni. Przydatność tej metody diagnostycznej w badaniach prenatalnych została dobrze udokumentowana przez ponad 10-letni okres jej stosowania w licznych laboratoriach cytogenetycznych.

Z przeglądu licznych rezultatów badań diagnostycznych wykonanych tą metodą wynika, że czułość metody wynosi od 83-100% a specyficzność jest na poziomie 99,8-100% [24].

W laboratoriach, które wykonały powyżej 1000 oznaczeń tą metodą wartości obu tych parametrów zawierają się w przedziale 96,4-100% z przewagą wartości zbliżonych do lub równych 100%.

W tych samych laboratoriach odsetek badań, w których wynik był nieinformacyjny lub inne przyczyny zadecydowały o jego braku jest bardzo zróżnicowany i mieści się w zakresie od 0 do 16%.

Nowszą, coraz powszechniej stosowaną metodą diagnostyki najczęstszych aneuploidii jest technika QF-PCR [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Podstawą metody jest amplifikacja specyficznych regionów genomowego DNA uzyskanego z komórek płynu owodniowego z zastosowaniem ilościowego PCR. Polimorficzne, krótkie powtórzenia tandemowe (markery mikrosatelitarne) specyficznych dla badanych chromosomów sekwencji DNA (STRs – *short tandem repeats*) są powielane metodą PCR z wykorzystaniem fluorescencyjnie wyznakowanych starterów. Dokonywany automatycznie w analizatorze genetycznym pomiar intensywności fluorescencji poszczególnych alleli tych sekwencji umożliwia określenie liczby ich kopii w komórce.

Zazwyczaj w badaniu stosowane są co najmniej 3-4 sekwencje STR specyficzne dla każdego z analizowanych chromosomów. W doświadczonych już w stosowaniu QF-PCR laboratoriach, czułość tej metody diagnostyki najczęstszych aneuploidii wynosi 100% [33, 34, 35].

Wyniki nieinformacyjne lub niepowodzenie badania z innych przyczyn zdarzają się rzadko, odpowiednio w ~2% i 0,09% badań [30, 31].

Bocian E.

Ostatnią i najnowszą spośród metod stosowanych w prenatalnej diagnostyce najczęstszych aneuploidii jest technika MLPA. W badaniu tą metodą wykorzystywana jest również technika PCR. Umożliwia ona ilościową ocenę około 40 różnych sekwencji DNA w jednym badaniu. Dostępne komercyjnie zestawy zawierają specyficzne sondy identyfikujące chromosomy 13, 18, 21 oraz X i Y. Sondy te zawierają dwa fluorescencyjnie znakowane oligonukleotydy hybrydujące do sąsiadujących miejsc w określonej sekwencji badanego DNA.

Po połączeniu zhybrydowanych sond przez ligazę następuje ich powielenie w reakcji PCR. Amplifikacja sond uzależniona jest więc od obecności specyficznych sekwencji DNA w badanej próbce. Pomijając techniczne szczegóły samej reakcji powielania i uzyskiwanych w ten sposób produktów każdy z nich jest izolowany i oceniany ilościowo w oparciu o jego długość i intensywność fluorescencji. Względna ilość produktów jest proporcjonalna do liczby kopii badanych sekwencji DNA, a więc do liczby badanych chromosomów w komórce.

Wyniki dotychczasowych badań diagnostycznych tą metodą są zachęcające (czułość 100% i specyficzność 99,8%) konieczne jest jednak dalsze gromadzenie informacji o wiarygodności i skuteczności tej metody diagnostyki aneuploidii [36, 37, 38].

Omówione metody prenatalnej identyfikacji najczęstszych aneuploidii mają porównywalną skuteczność i wiarygodność diagnostyczną, natomiast metody QF-PCR i MLPA wymagają mniejszych nakładów finansowych, umożliwiają wykonywanie większej liczby badań jednocześnie, są też mniej pracochłonne niż FISH (Tabela I).

**Tabela I.** Porównanie metod diagnostyki aneuploidii w niehodowanych komórkach płynu owodniowego [38].  
(nw – nie wiadomo)

Metoda	FISH	QF-PCR	MLPA
Liczba markerów DNA badanych dla każdego chromosomu (13, 18, 21)	1	3 - 4	8
Liczba markerów DNA badanych dla chromosomów X i Y	1	1	4
Zależność wyniku od informacyjności badanych markerów DNA	nie	tak	nie
Liczba próbek, które mogą być badane jednocześnie	~10	do 96	do 96
Możliwość automatyzacji badania	nie	tak	tak
Koszty materiałowe/badanie ( Euro)	50	14	12
Identyfikacja mozaikowości chromosomowej	tak	tak	nb
Identyfikacja triploidii	69, XXX 69, XXY 69, XYY	tak tak tak	nie nw nw
Identyfikacja w badanej próbce komórek matki	tylko gdy płód XY	tak	nw

Istotną zaletą techniki MLPA jest możliwość analizy znacznie większej, niż przy zastosowaniu metody FISH a także QF-PCR, liczby loci w analizowanych chromosomach.

W badaniach metodą QF-PCR zdarzają się także przypadki nieinformacyjności stosowanych polimorficznych markerów DNA. Problemem dla metody MLPA jest natomiast identyfikacja triploidii.

Podsumowując tą pobieżną z konieczności charakterystykę metod szybkiej diagnostyki aneuploidii można stwierdzić, że każda z nich spełnia kryteria metody diagnostycznej odpowiedniej dla badań prenatalnych. Walory technik QF-PCR oraz MLPA sprawiają, że zastępują one FISH w znacznej części europejskich laboratoriów cytogenetycznych.

Na zakończenie tego rozdziału nie można nie wspomnieć o dynamicznie rozwijającej się od kilku lat technice porównawczej hybrydizacji genomowej do mikromacierzy (aCGH – *array based comparative genome hybridization*) [39, 40, 41].

W metodzie tej porównywana może być liczba kopii dowolnej sekwencji DNA badanego do DNA referencyjnego. Umożliwia ona identyfikację każdego niezrównoważenia (aneuploidii, delecji czy duplikacji) z rozdzielczością 10-1000-krotnie przewyższającą tą uzyskiwaną w prążkowej analizie kariotypu.

Możliwość jednoczesnej analizy setek tysięcy loci genomu stawia tę technikę ponad wszystkimi stosowanymi dotychczas metodami diagnostyki aberracji chromosomowych.

Metoda ta została już zastosowana do retrospektywnej, prenatalnej oceny kariotypu [42, 43].

Jednak mimo ogromnego potencjału badawczego tej metody analizy genomu istnieje także wiele problemów interpretacyjnych uzyskiwanych wyników.

Chociaż szersze omówienie tej metody diagnostycznej pozostaje poza zakresem tego opracowania, to biorąc pod uwagę jej niezwykle możliwości badawcze można przypuszczać, że w przyszłości metoda ta zastąpi większość stosowanych obecnie metod diagnostycznych.

## Wartość diagnostyczna testów na aneuploidię w kontekście ryzyka niewykrycia innych aberracji

Ocena przydatności klinicznej metody szybkiej identyfikacji najczęstszych aneuploidii w badaniach prenatalnych musi uwzględniać nie tylko omówione już aspekty skuteczności i wiarygodności diagnostyki tych aberracji ale także wielkość ryzyka nie wykrycia innych niż aneuploidia aberracji chromosomowych.

Oceny takiej dokonywano retrospektywnie w oparciu o wyniki analizy kariotypu lub badań, w których stosowano testy na aneuploidię.

Analizy dużych grup badanych (~18000-146000 badań) wskazują, że przeciętnie około 30%-40% aberracji wykrywanych w badaniu kariotypu nie może być i nie jest stwierdzana testem na aneuploidię [3, 4, 33, 44].

Ryzyko cytogenetyczne wynosi około 1% dla wszystkich inwazyjnych badań prenatalnych nie uwzględniając różnych grup wskazań do tych badań, a 0,4% niezidentyfikowanych aberracji może łączyć się z poważnymi skutkami klinicznymi [44, 45].

Dane te pochodzą z 142605 badań prenatalnych wykonanych w 23 laboratoriach brytyjskich oraz z przeglądu piśmiennictwa obejmującego 233496 badań wykonanych metodą FISH lub QF-PCR w różnych laboratoriach na świecie.

Przyszłość prenatalnych badań cyto-genetycznych: szybki test na aneuploidię czy pełny kariotyp.

Z badań brytyjskich wynika także, że częstość niewykrytych testem na aneuploidię aberracji jest znacznie wyższa w badaniach komórek trofoblastu niż płynu owodniowego (odpowiednio 1/40 i 1/100 badań). Aberracje związane z nieprawidłowym fenotypem stanowiły odpowiednio 45% i 30% wszystkich nierozpoznanych nieprawidłowości.

Ryzyko cytogenetyczne prenatalnych testów na aneuploidię zależy w dużym stopniu od wskazań, które zadecydowały o wykonaniu tych testów. Niestety stosunkowo niewiele jest publikacji, w których ten fakt został uwzględniony w ocenie tego ryzyka [4, 12, 31, 35].

Retrospektywna analiza ponad 27000 badań prenatalnych wykazała, że odsetek aberracji chromosomowych niewykrytych metodą FISH, zależnie od wskazań do tych badań, zawiera się w granicach od 21,3-74,6%.

Dla trzech podstawowych wskazań do inwazyjnych badań prenatalnych, a mianowicie zwiększonego ryzyka aneuploidii z powodu wieku lub nieprawidłowych wyników testów biochemicznych w surowicy matki oraz wad płodu stwierdzanych w badaniu USG wykrywalność aberracji mieści się w zakresie 70-94,6%. (Tabela II).

**Tabela II.** Odsetek aberracji chromosomowych wykrywanych testem na aneuploidię (metodą FISH) w odniesieniu do wybranych grup wskazań decydujących o wykonaniu badania prenatalnego.

Wskazanie do badania	Thien i wsp. 2000 [46]	Pergament i wsp. 2000 [5]	Lewin i wsp. 2000 [4]
Wiek matki	93,3	82,0	94,6
Nieprawidłowy wynik testu biochemicznego w surowicy matki	73,6	70,0	86,4
Wady płodu stwierdzone w badaniu USG	93,5	89,0	85,3

Ogilvie i wsp. (2005) ocenili na podstawie wyników 32,674 badań prenatalnych wykonanych głównie z powodu ryzyka zespołu Downa (ustalonego na podstawie wieku i wyników testów biochemicznych), że ryzyko nie wykrycia aberracji o poważnych skutkach klinicznych wynosi 1 na 1659 (0,06%) – 1/833 (0,12%) badań [35].

Wnikliwa analiza dotycząca przydatności klinicznej prenatalnych testów na aneuploidię dokonana w opracowaniu Grimshaw i wsp. wskazuje, że w badaniach wykonanych tymi metodami w grupie niskiego ryzyka genetycznego (ocenionego na podstawie wieku i testów biochemicznych) 2,7 aberracji na 1000 badań pozostawały niewykryta [2]. W przypadku wysokiego ryzyka (wynikającego z nieprawidłowych wyników badania USG lub z wywiadu rodzinnego) dziesięciokrotnie więcej aberracji (26/1000 badań) byłaby niezidentyfikowana. Z kolei w innych badaniach wykonanych w 17.466 próbkach trofoblastu z powodu nieprawidłowego NT wykazano, że 97,9% wszystkich aberracji została by rozpoznana. Gdyby jednak test na aneuploidię stosowano tylko w przypadkach, w których wartość NT jest mniejsza niż 4mm, a przy większych wartościach NT oceniano pełny kariotyp, to wykrywalność aberracji testem na aneuploidię wzrosła by do 99% [12].

## Wybór algorytmu postępowania diagnostycznego – aspekty kliniczne i ekonomiczne

Debata nad określeniem nowego standardu postępowania diagnostycznego w ciąży ryzyka genetycznego zapoczątkowana została rozwojem nowych metod diagnostycznych umożliwiających szybką identyfikację aneuploidii, a więc tych aberracji chromosomowych, które w badaniach prenatalnych stwierdzane są najczęściej. Zgromadzone już doświadczenie w stosowaniu tych metod diagnostycznych, wprowadzanie nowych metod badawczych, a także coraz doskonalsze nieinwazyjne metody oceny ryzyka aneuploidii sprawiły, że intensywność dyskusji przybrała na sile. Najbardziej zaawansowane w diagnostyce prenatalnej kraje, w których wykonywane są dziesiątki tysięcy badań prenatalnych rocznie podejmują decyzje o wprowadzeniu do praktyki zmiany dotychczasowego algorytmu postępowania diagnostycznego. Przykładem może być Wielka Brytania, w której Narodowy Komitet do Badań Przesiewowych już w 2004 roku zalecił, aby we wszystkich przypadkach badań wykonywanych ze względu na zwiększone ryzyko zespołu Downa prenatalną ocenę kariotypu zastąpić (i nie refundować jej ze środków państwowych) testami na aneuploidię chromosomów 13, 18 i 21. Zalecenia te zostały jednak poddane krytyce i odrzucone [44].

Dotychczas, w większości laboratoriów stosujących metody szybkiej diagnostyki aneuploidii wykonywano równolegle także pełną ocenę kariotypu płodu. Obecnie chodzi o określenie kryteriów i zasad stosowania testów na aneuploidię jako jedyne badania diagnostyczne.

W rozważaniach nad optymalizacją procedury diagnostycznej aberracji chromosomowych w ciąży ryzyka genetycznego konieczne jest znalezienie kompromisu pomiędzy ograniczeniami diagnostycznymi różnych metod badawczych, oczekiwaniami pacjentów, oraz kosztami zarówno ekonomicznymi jak też społecznymi proponowanego algorytmu diagnostycznego.

Optymalnym z punktu widzenia pacjenta rozwiązaniem byłoby stosowanie w każdym badaniu prenatalnym zarówno szybkiego testu na aneuploidię jak i pełnej oceny kariotypu płodu. Umożliwia ono szybkie wykluczenie aneuploidii (trisomii 21, 13, 18), której ryzyko jest najczęściej wskazaniem do badania i która manifestuje się poważnymi skutkami klinicznymi. W niektórych przypadkach, pozwala także na stwierdzenie dzięki ocenie kariotypu płodu, innych aberracji takich jak strukturalne aberracje chromosomów płci, translokacje i inwersje oraz chromosomy markerowe. Prenatalne stwierdzenie tych nieprawidłowości a następnie ustalenie ich pochodzenia (rodzicielskiego lub *de novo*) identyfikuje rodziny ryzyka genetycznego.

Oponenti wykonywania obu metod diagnostycznych argumentują, że przypadkowe w istocie stwierdzenie tych aberracji w badaniach prenatalnych wprowadza niepotrzebny stres dla ciężarnej, a często także nieuzasadnione medycznie zakończenie ciąży. Wynika to z faktu, że skutki kliniczne tych aberracji są często trudne do przewidzenia. Ogólne ryzyko poważnych skutków klinicznych w tych przypadkach szacowane jest na 5-15% [47]. Tak więc z etycznego punktu widzenia „wiedzieć więcej nie musi być lepsze niż wiedzieć mniej” [45].

Bocian E.

Ponadto podaje się, że 70% istotnych klinicznie aberracji, które nie mogą być wykryte testem na aneuploidię manifestuje się nieprawidłowościami w badaniu ultrasonograficznym [31]. Tylko w takich więc przypadkach uzasadnione jest dokonanie oceny kariotypu płodu. Jeśli jednak kryterium koniecznym do oceny kariotypu jest stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu USG, to nie można pominąć wyników badań dotyczących skuteczności tej metody rozpoznawania wad płodu. Z wielośrodkowych badań amerykańskich wynika, że tylko 16,6% dużych wad wykrywana jest przed 24 tygodniem ciąży. Nowsze badania wskazują, że odsetek ten wynosi 48% [49].

Inny argument, podnoszony przez zwolenników wykonywania tylko testu na aneuploidię w badaniach prenatalnych, dla których wskazaniem jest zwiększone ryzyko aneuploidii, to kryteria przyjęte przez Światową Organizację Zdrowia dla badań przesiewowych. Wykonywanie kariotypu we wszystkich badaniach prenatalnych tych kryteriów nie spełnia [35].

Istotnym, zwłaszcza dla państwowych systemów opieki zdrowotnej i często podnoszonym argumentem przeciwko pełnej ocenie kariotypu we wszystkich badaniach prenatalnych jest duży koszt tego badania. Ocenia się, że test na aneuploidię jest tańszy niż pełna ocena kariotypu średnio o 72% gdy wykonywany jest metodą QF-PCR (przy 5000 badań rocznie) i o 50% gdy stosowana jest technika FISH [12, 46].

Z szacunków kosztów badań prenatalnych z zastosowaniem techniki FISH jako metody diagnostyki aneuploidii oraz kosztów leczenia patologii niewykrytej z powodu zaniechania pełnej oceny kariotypu wynika jednak, że rachunek ekonomiczny nie jest jednoznaczny i zależy od punktu spojrzenia na ten problem [3].

Oszacowano mianowicie, że koszty leczenia połowy nierozpoznanych przypadków aberracji chromosomowych (tych o poważnych skutkach klinicznych), które przyjęto jako równe kosztom leczenia zespołu Downa, są 5-krotnie wyższe niż oszczędności na zaniechaniu pełnej oceny kariotypu. Wprawdzie autorzy zastrzegają, że są to tylko szacunki i należy je traktować z ostrożnością, niemniej jednak warto zwrócić uwagę i na ten aspekt wyboru algorytmu postępowania diagnostycznego.

Z bardzo wnikliwej i wszechstronnej brytyjskiej analizy kosztów badań prenatalnych z pełną oceną kariotypu oraz z zastosowaniem techniki FISH lub QF-PCR do diagnostyki aneuploidii wynika, że dla laboratoriów wykonujących 1000 badań rocznie diagnostyka aneuploidii jest o 50% tańsza niż ocena kariotypu [2].

Koszty badań zależą w dużym stopniu od liczby wykonywanych badań i wyposażenia aparaturowego laboratorium. W przypadku badań metodą FISH największą część kosztu stanowią materiały (sondy molekularne), dla QF-PCR – aparatura, a w przypadku oceny kariotypu – praca cytogenetyka. Generalnie, dla małych laboratoriów ekonomicznie korzystniejsze jest stosowanie techniki FISH, dla dużych zaś metody QF-PCR.

Znakomitą i przemawiającą do wyobraźni ilustracją wyższości ekonomicznej testu molekularnego nad klasyczną cytogenetyką jest ocena wielkości zatrudnienia niezbędnego do wykonania 12.000 badań diagnostycznych rocznie. Aż 30 osób potrzeba do oceny takiej liczby kariotypów i tylko 4 do wykonania testu na aneuploidię metodą QF-PCR [35].

W ocenie ekonomicznych skutków wyboru określonego postępowania diagnostycznego konieczne jest jednak uwzględnienie wyniku analizy zależności „koszt badania – efekt” W cytowanych już badaniach brytyjskich, porównano koszty badań dla różnych wersji algorytmu diagnostycznego z ich skutecznością diagnostyczną (mierzoną liczbą niewykrytych aberracji) przy założeniu, że laboratorium wykonuje 1000 badań rocznie. Stwierdzono, że nie ma idealnego rozwiązania. Najniższy koszt badań przy stosunkowo małym ryzyku nierozpoznania aberracji (2,5 przypadki na 1000 badań) uzyskano wtedy, gdy test na aneuploidię metodą QF-PCR stosowano we wszystkich badaniach a kariotyp oceniano tylko w przypadkach wysokiego ryzyka aberracji.

W laboratoriach wykonujących 450 badań rocznie najkorzystniejsze ekonomicznie i diagnostycznie było dokonywanie oceny kariotypu we wszystkich badaniach. Szacunek zależności „koszt-efekt” ustalany na podstawie kosztu badań, które muszą być wykonane aby stwierdzić jedną aberrację chromosomową o poważnych skutkach klinicznych, był korzystniejszy dla testów na aneuploidię (niezależnie od metody) niż dla oceny kariotypu. Autorzy tego opracowania wnioskują, że najkorzystniejsze byłoby stosowanie testów na aneuploidię tylko w ramach narodowego programu przesiewowego dla zespołu Downa.

Kolejny aspekt, który nie powinien być pominięty w dyskusji dotyczącej algorytmu postępowania diagnostycznego dla prenatalnych badań cytogenetycznych to pogląd samych zainteresowanych na oferowane możliwości diagnostyczne. Z badań brytyjskich wynika, że 67% kobiet opowiada się za testem na aneuploidię, 32% zaś za kariotypem [2].

Również 40% ginekologów wybiera test na aneuploidię, podczas gdy tylko 9% opowiada się za oceną kariotypu. Pozostali byli niezdecydowani (27%) lub pozostawiali decyzję kobietom (24%).

Podsumowując rozważania na temat różnych aspektów zmiany dotychczasowego „złotego standardu” (oceny kariotypu we wszystkich badaniach) na nowy, wykorzystujący testy na aneuploidię, można przyjąć za Leungiem i Lao, że uzasadniony mógłby być przedstawiony poniżej algorytm inwazyjnej diagnostyki prenatalnej [45]. W przypadkach zwiększonego ryzyka aneuploidii określanego na podstawie wieku i różnych badań przesiewowych (w surowicy matki/USG), przy braku nieprawidłowości płodu w badaniu USG wystarczające byłoby zastosowanie jednego z dostępnych testów molekularnych na trisomię chromosomów 13, 18 i 21. Stwierdzenie wad wskazujących na zespół Turnera byłoby wskazaniem do wykonania testu na aneuploidię chromosomów X i Y, a obecność innych wad płodu w badaniu USG decydowałaby o wykonaniu pełnej oceny kariotypu. Taki algorytm postępowania diagnostycznego oparty jest jednak na założeniu, że poważne skutki kliniczne aberracji chromosomowych zawsze manifestują się wadami stwierdzanymi we wczesnym okresie ciąży. Zakłada też odpowiedni standard badań ultrasonograficznych w większości ośrodków wykonujących te badania.

Bezwzględny natomiast wskazaniem do pełnej oceny kariotypu płodu (niezależnie od wyniku badania USG) powinna być obecność zrównoważonej aberracji chromosomowej u jednego z rodziców oraz wywiad rodzinny wskazujący na wysokie ryzyko aberracji chromosomowej.

Przyszłość prenatalnych badań cyto-genetycznych: szybki test na aneuploidię czy pełny kariotyp.

## Podsumowanie

Opracowanie optymalnego, uwzględniającego nowoczesne możliwości badawcze cytogenetyki i biologii molekularnej, algorytmu postępowania diagnostycznego dla inwazyjnych badań prenatalnych, wbrew pozorom, nie jest łatwe. W dużym stopniu decyduje o tym charakter tych badań. Jeśli jednak przyjąć, że wynik badania powinien być adekwatny do wskazania i odpowiadać na pytanie zawarte w skierowaniu na badanie to sprawa staje się prostsza. Można bowiem przyjąć, że skoro większość badań wykonywana jest ze względu na zwiększone w stosunku do populacyjnego ryzyko aneuploidii, to wykonanie testu umożliwiającego jej wykrycie jest wystarczające do wykluczenia lub potwierdzenia obecności u płodu tego typu aberracji. Pacjentki muszą być jednak informowane o istocie tych badań i ich ograniczeniach diagnostycznych. W przypadku badań wykonywanych z innych wskazań należy dokonywać pełnej oceny kariotypu.

Na zakończenie trzeba także podkreślić, że każde laboratorium wprowadzające nową metodę diagnostyczną nie może jej stosować jako jedynej metody, dopóki nie nabierze odpowiedniego doświadczenia w jej stosowaniu i nie uzyska odpowiedniego dla badań prenatalnych poziomu skuteczności i wiarygodności wyników.

## Piśmiennictwo

- Jacobs P, Browne C, Gregson N, [et al.]. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992, 29, 103-108.
- Grimshaw G, Szczepura A, Hulten M, [et al.]. Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Health Technol Assess.* 2003, 7, 1-146.
- Evans M, Henry G, Miller W, [et al.]. International, collaborative assessment of 146 000 prenatal karyotypes: expected limitations if only chromosome-specific probes and fluorescent in-situ hybridization are used. *Human Reprod.* 1999, 14, 1213-1216.
- Lewin P, Kleinfinger P, Bazin A, [et al.]. Defining the efficiency of fluorescence in situ hybridization on uncultured amniocytes on a retrospective cohort of 27 407 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn.* 2000, 20, 1-6.
- Pergament E, Chen P, Thangavelu M, [et al.]. The clinical application of interphase FISH in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2000, 2, 215-220.
- Chitty L. Prenatal screening for chromosome abnormalities. *Br Med Bull.* 1998, 54, 839-856.
- Wald N, Huttly W, Hennessy C. Down's syndrome screening in the UK in 1998. *Lancet.* 1999, 354, 1264.
- Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000, 92, 79-101.
- Huderer-Duric K, Skrabin S, Kuvacic I, [et al.]. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol.* 2000, 88, 49-55.
- Snijders R, Noble P, Sebire N, [et al.]. UK multicentre project on assessment of the risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet.* 1998, 352, 343-346.
- Souka A, Von Kaisenberg C, Hyett J, [et al.]. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192, 1005-1021.
- Chitty S, Kagan K, Molina F, [et al.]. Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. *BMI.* 2006, 332, 452-455.
- Wald N, Hackshaw A. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000, 14, 563-580.
- Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001, 13, 175-181.
- Reddy U, Mennuti M. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2006, 107, 167-173.
- Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. NIH. *JAMA.* 1976, 236, 1471-1476.
- Hahnemann J, Vejerslev L. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS) - diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centers contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn.* 1997, 17, 801-820.
- NEQAS 1999. UK National External Quality Assessment Scheme: Report for clinical Cytogenetics. URL: <http://www.ukneqas.org.uk>.
- Winsor E, Silver M, Theve R, [et al.]. Maternal cell contamination in uncultured amniotic fluid. *Prenat Diagn.* 1996, 16, 49-54.

- Pinkel D, Landegent J, Collins C, [et al.]. Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: detection of trisomy 21 and translocations of chromosomes 4. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988, 85, 9138-9142.
- Schouten J, McElgunn C, Waaijer R, [et al.]. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002, 30, e57.
- Klinger K, Landes G, Shook D, [et al.]. Rapid detection of chromosome aneuploidies in uncultured amniocytes by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Am J Hum Genet.* 1992, 51, 55-65.
- Ward B, Gersen S, Carelli M, [et al.]. Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization: clinical experience with 4500 specimens. *Am J Hum Genet.* 1993, 52, 854-865.
- Shaffer L, Bui T. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet.* 2007, 145, 87-98.
- Verma L, Macdonald F, Leedham P, [et al.]. Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. *Lancet.* 1998, 352, 9-12.
- Schmidt W, Jenderny J, Hecher K, [et al.]. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18, and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Mol Hum Reprod.* 2000, 6, 855-860.
- Cirigliano V, Ejarque M, Canadas M, [et al.]. Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies. *Mol Hum Reprod.* 2001, 7, 1001-1006.
- Levett L, Liddle S, Meredith R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001, 17, 115-118.
- Mann K, Fox S, Abbs S, [et al.]. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and implications for the future of prenatal diagnosis. *Lancet.* 2001, 358, 1057-1061.
- Mann K, Donaghue C, Fox S, [et al.]. Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosome aneuploidy. *Eur J Hum Genet.* 2004, 12, 907-915.
- Leung W, Waters J, Chitty L. Prenatal diagnosis by rapid aneuploidy detection and karyotyping: a prospective study of the role of ultrasound in 1589 second-trimester amniocenteses. *Prenat Diagn.* 2004, 24, 790-795.
- Ramsden S, Mann K, McConnell C, [et al.]. External quality assessment of rapid prenatal detection of numerical chromosomal aberrations using molecular genetic techniques: 3 years experience. *Prenat Diagn.* 2007, 27, 404-408.
- Cirigliano V, Voglino G, Canadas M, [et al.]. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18,000 consecutive clinical samples. *Mol Hum Reprod.* 2004, 10, 839-846.
- Cirigliano V, Voglino G, Marongiu A, [et al.]. Rapid prenatal diagnosis by QF-PCR: evaluation of 30,000 consecutive clinical samples and future applications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006, 1075, 288-298.
- Ogilvie C, Lashwood A, Chitty L, [et al.]. The future of prenatal diagnosis: rapid testing or full karyotype? An audit of chromosome abnormalities and pregnancy outcomes for women referred for Down's Syndrome testing. *BJOG.* 2005, 112, 1369-1375.
- Slater H, Bruno D, Ren H, [et al.]. Rapid high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). *J Med Genet.* 2003, 40, 907-912.
- Gerdes T, Kirchhoff M, Lind A, [et al.]. Computer-assisted prenatal aneuploidy screening for chromosomes 13, 18, 21, X and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Eur J Hum Genet.* 2005, 13, 171-175.
- Hochstenbach R, Meijer J, van de Brug J, [et al.]. Rapid detection of chromosomal aneuploidies in uncultured amniocytes by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Prenat Diagn.* 2005, 25, 1032-1039.
- Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, [et al.]. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Gen Chrom Cancer.* 1997, 20, 399-407.
- Pinkel D, Segreaves R, Sudar D, [et al.]. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 1998, 20, 207-211.
- Veltman J. Genomic microarrays in clinical diagnosis. *Curr Opin Pediatr.* 2006, 18, 598-603.
- Miura S, Miura K, Masuzaki H, [et al.]. Microarray comparative genomic hybridization (CGH)-based prenatal diagnosis for chromosome abnormalities using cell-free fetal DNA in amniotic fluid. *J Hum Genet.* 2006, 51, 412-417.
- Rickman L, Fiegler H, Shaw-Smith C, [et al.]. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. *J Med Genet.* 2006, 43, 353-361.
- Caine A, Maltby A, Parkin C, [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, 123-128.
- Leung W, Lao T. Rapid aneuploidy testing, traditional karyotyping, or both? *Lancet.* 2005, 366, 97-98.
- Thein A, Abdel-Fattah S, Kyle P, [et al.]. An assessment of the use of interphase FISH with chromosome specific probes as an alternative to cytogenetics in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2000, 20, 275-280.
- Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1991, 49, 995-1013.
- Ewigman B, Crane J, Frigoletto F, [et al.]. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med.* 1993, 329, 821-827.
- VanDorsten J, Hulsey T, Newman R, [et al.]. Fetal anomaly detection by second-trimester ultrasonography in a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178, 742-749.

# Kłykciny kończyste u ciężarnej w II i III trymestrze ciąży – opis sytuacji klinicznej i analiza zastosowanego leczenia

## Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy – a case report and analysis of treatment options

Rozmus-Warcholińska Wioletta<sup>1</sup>, Loch Tomasz<sup>2</sup>, Czuba Bartosz<sup>1</sup>, Mazurek Urszula<sup>2</sup>, Mucha Jan<sup>1</sup>, Dworak Dariusz<sup>1</sup>, Sodowski Krzysztof<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa Katedry Zdrowia Kobiety w Rudzie Śląskiej, Wydział Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra Biologii Molekularnej i Genetyki Medycznej w Sosnowcu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

### Streszczenie

Ponad 30 typów HPV jest odpowiedzialnych za zakażenia układu płciowego. Infekcja może przebiegać w postaci jawnej klinicznie, subklinicznej lub utajonej. Widoczną klinicznie formą zakażenia HPV są kłykciny kończyste najczęściej powodowane przez typy 6 i 11 HPV, a pojawiające się w obrębie sromu, szyjki macicy, pochwy, cewki moczowej oraz odbytu.

Onkogenne typy HPV 16,18,31,33 i 35 wykrywane są również w obrębie kłykciny kończystych i związane z powstawaniem śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN), szyjki macicy (CIN) oraz odbytu (AIN).

Częstość występowania zakażeń HPV w postaci kłykciny kończystych dotyczy około 1% seksualnie aktywnych dorosłych, 15% ma subkliniczne lub utajone objawy infekcji, a prawie 80% było zakażonych jednym lub więcej typem wirusa HPV. Najwyższy odsetek częstości zakażeń obserwuje się u osób w wieku 18-28 lat.

W obrębie ostatnich 20 lat widoczny jest stały wzrost częstości zakażeń, który w podobnym stopniu dotyczy również kobiet ciężarnych. W okresie ciąży kłykciny kończyste mogą ponadto proliferować ze względu na zmienioną aktywność układu immunologicznego oraz zwiększony dopływ krwi. Leczenie kłykciny w ciąży może obejmować krioterapię, elektroauteryzację, leczenie laserem lub stosowanie kwasu trójchlorooctowego.

W pracy przedstawiono opis przypadku wystąpienia kłykciny kończystych związanych z infekcją HPV u ciężarnej w II i III trymestrze ciąży oraz analizę zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: **kłykciny kończyste / HPV / ciąża / PCR /**

### Adres do korespondencji:

Krzysztof Sodowski  
Oddział Kliniczny Ginekologii i Położnictwa  
Katedry Zdrowia Kobiety Wydziału Opieki Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
41-703 Ruda Śląska, ul. W. Lipa 2

Otrzymano: 20.07.2007

Zaakceptowano do druku: 30.09.2007