

Walidacja polskiej wersji Kwestionariusza Waszyngtońskiego do oceny spektrum poalkoholowych wrodzonych zaburzeń rozwojowych

Validation of the Polish Version of the Washington 4-Digit Diagnostic Code for the Assessment of Fetal Alcohol Spectrum Disorders

Małgorzata Klecka^{1,2} Małgorzata Janas-Kozik^{3,4} Ireneusz Jelonek^{3,4},
Andrzej Siwiec⁴, Janusz K. Rybakowski⁵

¹ Pracownia Diagnostyki i Terapii Zaburzeń Rozwojowych w Łędzinach

² Fundacja FASTRYGA w Łędzinach

³ Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego,
Katedra Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM w Katowicach

⁴ Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o.

⁵ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Summary

Aim. The aim of this paper is a quantitative assessment of FASD facial phenotype in the Polish population using the Polish version of the 4-Digit Diagnostic Code.

Methods. The study covered 2 groups of children: 30 children aged 4–7 and 30 children aged 8–11 with a facial phenotype characteristic for the Fetal Alcohol Syndrome (FAS). The control group consisted of 60 children (4–11 years old) developing normally. We compared 3 facial features (small palpebral fissure lengths, smooth philtrum and thin upper lip). The repeatability, conformity and diagnostic accuracy of particular dysmorphic features of the study were assessed.

Results. Obtained values for palpebral fissure were “poor”, “good” and “very good”, for philtrum “good” and “very good” and for upper lip “good” and “very good”. As for conformity, values for palpebral fissure were “moderate” and “good”, for philtrum – “good” and for upper lip also “good”. In the experimental group, the FAS diagnostic criteria were met by 13 subjects, partial FAS criteria were met by 37 subjects and the criteria of static encephalopathy with no FAS phenotype were met by 2 subjects. None of the subjects in the control group met these criteria.

Conclusions. The pictorial scale for the assessment of the facial dysmorphic features proved to be a useful tool in the clinical diagnostics of FAS in the Polish conditions. Due to

the problems associated with the measurement of the palpebral fissure, it is necessary to verify the normal growth charts for the Polish population.

Słowa kluczowe: Kwestionariusz Diagnostyczny FASD, alkoholowy zespół płodowy, dysmorfia twarzy

Key words: 4-Digit Diagnostic Code, fetal alcohol syndrome, facial dysmorphic features

Wstęp

Spektrum Poalkoholowych Wrodzonych Zaburzeń Rozwojowych (Fetal Alcohol Spectrum Disorders – FASD) określa kontinuum zaburzeń różniących się stopniem nasilenia zmian fizycznych (specyficznych cech dysmorfii twarzy oraz wzrostu) i funkcjonalnych (procesów poznawczych, objawów zaburzeń zachowania i emocjonalnych) spowodowanych spożywaniem alkoholu przez matkę w okresie ciąży [1]. Nie jest jednak rozpoznaniem klinicznym, czyli u pacjenta nie diagnozuje się FASD. W skład FASD wchodzi:

1. Płodowy zespół alkoholowy (Fetal Alcohol Syndrome – FAS), który stanowi zaledwie ok. 10 % diagnoz FASD;
2. Częściowy FAS (Partial Fetal Alcohol Syndrome – pFAS);
3. Zaburzenia neurorozwojowe związane z alkoholem (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders – ARND);
4. Wady wrodzone związane z alkoholem (Alcohol Related Birth Defects – ARBD);
5. Prenatalna ekspozycja na alkohol (Prenatal Alcohol Exposure – PAE).

Czterocyfrowy Kwestionariusz Diagnostyczny FASD, tzw. Kwestionariusz Waszyngtoński, powstał w 1997 r. Celem stworzenia narzędzia było wyeliminowanie ograniczeń, jakie niesło ze sobą konwencjonalne – czyli oparte na subiektywnej ocenie badającego – podejście do diagnozy osób po prenatalnej ekspozycji na alkohol [2]. Do opracowania metody wykorzystano obszerną dokumentację medyczną dotyczącą ponad 2000 pacjentów (od noworodka do pacjenta w wieku 53 lat) zdiagnozowanych w FAS Diagnostic and Prevention Network [3]. Diagnoza za pomocą Kwestionariusza Waszyngtońskiego polega na ocenie stopnia nasilenia czterech kluczowych cech diagnostycznych FASD w następującej kolejności:

- (1) niedobór wzrostu (rozumiany jako niedobór masy i długości ciała),
- (2) charakterystyczny dla FAS fenotyp twarzy,
- (3) nieprawidłowości w obrębie OUN,
- (4) ekspozycja na alkohol w okresie prenatalnym.

Stopień nasilenia każdej z cech oceniany jest według czterostopniowej skali Likerta, gdzie „1” oznacza całkowity brak cechy typowej dla FAS, a „4” zdecydowaną obecność cechy typowej dla FAS. W rezultacie powstaje czterocyfrowy kod diagnostyczny. Na przykład kod „4444” oznacza FAS o największym nasileniu cech, tj.:

- poważny niedobór wzrostu (ocena „4”),
- wyraźna dysmorfia twarzy – obecność trzech znamienych dla FAS cech dysmorficznych: skrócenie szpar powiekowych (poniżej – 2 SD), wygładzona rynienka podnosowa oraz cienka górna warga (ocena „4”). W języku diagnostycznym wszystkie trzy cechy określane są cechami znacznikowymi,
- strukturalne/neurologiczne oznaki uszkodzenia OUN (ocena „4”),
- potwierdzona ekspozycja na duże dawki alkoholu w okresie prenatalnym (ocena „4”).

Ostatecznie otrzymujemy 102 kody opisujące zaburzenia ze spektrum FASD w następujących podkategoriach:

- Płodowy zespół alkoholowy (Fetal Alcohol Syndrome – FAS);
- Częściowy płodowy zespół alkoholowy (Partial Fetal Alcohol Syndrome – PFAS);
- Encefalopatia niepostępująca/Ekspozycja na alkohol (Static Encephalopathy/Alcohol-Exposed (SE/AE));
- Zaburzenia neurobehawioralne/Ekspozycja na alkohol (Neurobehavioral Disorder/Alcohol-Exposed (ND/AE) [2].

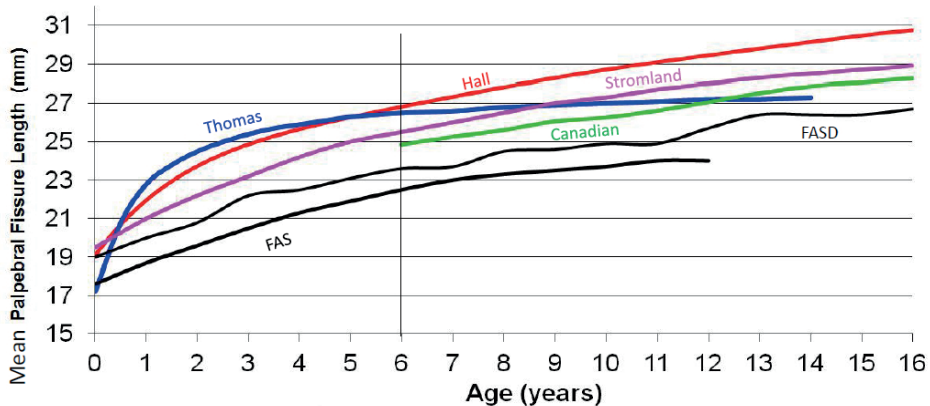
Badania prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat potwierdziły czułość i swoistość szerokości szpar powiekowych, stopnia wygładzenia rynienki podnosowej oraz stopnia ścieńczenia wargi górnej dla zespołu FAS. Podjęto także próby zdefiniowania stopnia nasilenia tych cech wymaganego w celu maksymalnego zwiększenia czułości i swoistości. Kliniczna zasadność posługiwania się tymi cechami została potwierdzona poprzez badania przesiewowe, epidemiologiczne, a także doświadczalne, które wykazały zależność pomiędzy występowaniem wymienionych wyżej cech dysmorfii twarzy a uszkodzeniem/dysfunkcją mózgu [4, 5].

W ocenie szerokości szpar powiekowych (PFL) stosowane są siatki centylowe. Jednak publikowane siatki centylowe dla rasy kaukaskiej bardzo różnią się między sobą [6–8]. Autorzy podają w wątpliwość ich dokładność i czułość. W 2010 r. zostały opublikowane nowe siatki PFL dla dzieci (dziewczynek i chłopców) w wieku 6–16 lat [8]. Skandynawskie siatki PFL 0–18 lat także są poprawne, dostosowane do zmian szerokości szpary powiekowej na przestrzeni życia [9]. W związku z diagnozą różnych pacjentów (od noworodków po osoby dorosłe z FASD) Uniwersytet Waszyngtoński rekomenduje siatki skandynawskie uwzględniające zmiany na przestrzeni życia. Poniżej przedstawiono krzywe (stosunek wieku do szerokości szpary powiekowej) (za zgodą Astley; 2013 r.)

1. Siatka wg Thomasa. Krzywe słabo dopasowane. Krzywa nie pokrywa się z prawdziwą trajektorią wzrostu od urodzenia do 16. roku życia. Tempo wzrostu wydaje się zbyt szybkie od urodzenia do 3 lat i za wolne powyżej 3. roku życia.
2. Siatka wg Hall. Dokładna trajektoria wzrostu, ale PFL jest zbyt duży.
3. Siatka kanadyjska. Dokładna trajektoria wzrostu, odpowiedni rozmiar PFL, ale wykres zaczyna się od 6. roku życia.
4. Siatka norweska wg Strömland. Dokładna trajektoria wzrostu, prawidłowy rozmiar PFL, wykres rozciąga się w całej grupie wiekowej.

5. Szerokość szpar powiekowych (PFL) dla 822 dzieci z FAS i FASD zdiagnozowanych w Poradni FASD Uniwersytetu Waszyngtońskiego w Seattle.

Rycina 1 obrazuje krzywe siatek przedstawiających stosunek wieku do szerokości szpar powiekowych (PLF) w przypadku różnych siatek pomiarowych.



Rycina 1. Krzywe siatek przedstawiające stosunek wieku do szerokości szpar powiekowych (PLF) w przypadku różnych siatek pomiarowych

Wykorzystano za zgodą: Susan Astley PhD, Prof. Epidemiology/Pediatrics, FAS DPN University of Washington.

Cel

Celem niniejszej pracy jest ilościowa ocena cech dysmorfii twarzy z wykorzystaniem polskiej wersji Kwestionariusza Waszyngtońskiego.

Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego Nr KNW/0022/KB1/51/1/10.

Material i metody

Badane osoby

Z bazy około 300 dzieci zgłaszanych do Pracowni Diagnostyki i Terapii Zaburzeń Rozwojowych w Łędzinach i konsultowanych w Oddziale Klinicznym Psychiatrii i Psychoterapii Wiekowej Katedry Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego zlokalizowanego w Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu wybrano dwie grupy dzieci: I grupa – 30 dzieci w wieku 4–7 lat oraz II grupa – 30 dzieci w wieku 8–11 lat z cechami dysmorfii twarzy charakterystycznymi dla FAS. Doboru do grupy badanej dokonał ekspert na podstawie kryteriów diagno-

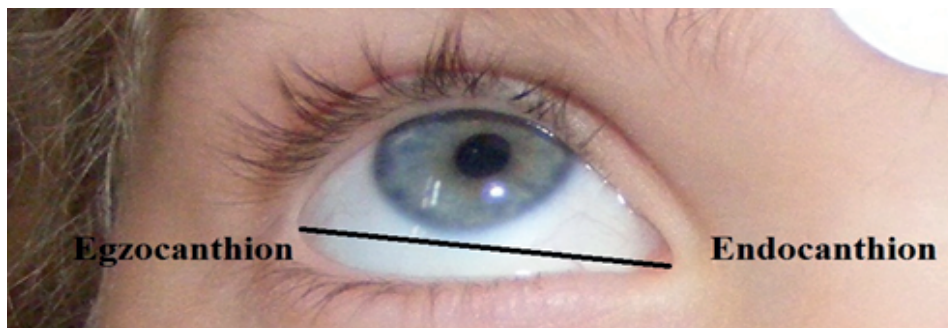
stycznych wymienionych w ICD-10 dla płodowego zespołu alkoholowego (Q 86.0 – płodowy zespół alkoholowy dysmorficzny) i doprecyzowanych przez Institute of Medicine w 1996 r. Ekspertem był lekarz specjalista psychiatrii dzieci i młodzieży mający wieloletnie doświadczenie kliniczne z jednej strony w diagnostyce różnicowej zespołów przebiegających z cechami dysmorfii twarzy, a z drugiej – z zaburzeniami poznawczymi, emocjonalnymi i zachowaniami dzieci z obciążonym wywiadem ciąży-porodowym (w tym ekspozycją na alkohol). Badanie uzupełniono informacjami z wywiadu. Grupę kontrolną stanowiło 60 dzieci (4–11 lat), pacjentów Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu – bez cech dysmorfii twarzy, w normie rozwojowej, co określono na podstawie wywiadu oraz badania fizykalnego. W badaniu porównane zostały wyniki oceny ekspresji trzech cech dysmorficznych twarzy (skrócenie szpar powiekowych, wygładzenie rynienki podnosowej, ścięczenie górnej wargi) typowych dla FAS [10].

Sposób oceny za pomocą Kwestionariusza Waszyngtońskiego

Każdemu dziecku biorącemu udział w badaniu wykonano trzy fotografie cyfrowe twarzy, korzystając z wytycznych Uniwersytetu Waszyngtońskiego (FAS Diagnostic and Prevention Network). Fotografie zostały zakodowane przez eksperta (metoda podwójnie ślepej próby), co uniemożliwiło badającym identyfikację pacjentów oraz ich przynależność do grupy kontrolnej lub badanej.

Dwóch nie kontaktujących się ze sobą diagnostów miało za zadanie:

- I. Ocenic szerokość szpary powiekowej (palpebral fissure length – PFL). W przypadku FAS wynik znacznikowy to -2 lub więcej odchyżeń standardowych (standard deviations – SD) poniżej normy. Pomiaru szpary powiekowej dokonywano po wykonaniu fotografii na ekranie komputera. Podczas pomiaru mierzono średnicę naklejki (A) oraz odległość między zewnętrznym a wewnętrznym kątem szpary powiekowej (B)



Rycina 2. Prawidłowe ustawienie galek ocznych podczas wykonywania fotografii

Wykorzystano za zgodą: Susan Astley PhD, Prof.
Epidemiology/Pediatrics, FAS DPN University of Washington.

i obliczano PFL (C) przy wykorzystaniu faktycznej średnicy naklejki $D = 1,9 \text{ mm}$: $C = A \times D : B$, uwzględniając współczynnik kalibracji. Aktualnie za najbardziej dokładną procedurę pomiarową udowodnioną badaniami uważa się korzystanie z oprogramowania dostępnego na Uniwersytecie Waszyngtońskim [11].

Na rycinie 2 przedstawiono prawidłowe ustawienie gałek ocznych podczas wykonywania fotografii.

- II. Ocenić stopień wygładzenia rynienki podnosowej (w przypadku FAS ocena 4 lub 5 w skali obrazkowej Lip Philtrum Guide – LPG)
- III. Ocenić stopień ścięczenia górnej wargi (w przypadku FAS ocena 4 lub 5 w skali obrazkowej LPG).

Skala obrazkowa do oceny cech dysmorficznych FAS (The Lip Philtrum Guide) to pięciopunktowy obrazkowy liniał używany przez FAS Diagnostic & Prevention Network przy Uniwersytecie Waszyngtońskim w Seattle do precyzyjnego pomiaru wygładzenia rynienki podnosowej oraz stopnia ścięczenia górnej wargi. Fotografie oceniane w punktacji od 1 do 5 pokazują typową ekspresję cech dysmorficznych charakterystycznych dla poalkoholowych wrodzonych zaburzeń rozwojowych: wygładzenie rynienki podnosowej (philtrum) oraz cienką górną wargę. Fotografia z nr 1 na skali obrazkowej przedstawia przykład pacjenta z bardzo głęboką rynienką oraz pełną górną wargę. Kolejne fotografie (oceniane w 5-punktowej skali Likerta) prezentują coraz bardziej wygładzone rynienki podnosowe oraz słabiej uwypuklone i cieńsze wargi górne. Oryginalna skala ma wielkość 20 x 5 cm.

Rycina 3 przedstawia skalę obrazkową LPG 1 do oceny cech dysmorficznych twarzy.

Procedura walidacyjna skali obrazkowej FAS objęła ocenę powtarzalności, zgodności i trafności diagnostycznej wyników badania poszczególnych cech dysmorfii w zakresie rynienki podnosowej, wargi górnej i szpary powiekowej [10]. Ocenę morfologiczną twarzy (na podstawie zdjęć) przeprowadziło w sposób całkowicie od siebie niezależny dwóch diagnostów (diagnosta A i diagnosta B). Każdy diagnosta zbadał wszystkie i te same dzieci dwukrotnie. Ten schemat postępowania umożliwił ocenę powtarzalności wyników dwukrotnego pomiaru u tego samego dziecka przez każdego diagnostę



Lip Circularity Practice Guide

Rycina 3. Skala obrazkowa LPG 1 do oceny cech dysmorficznych twarzy

Wykorzystano za zgodą: Susan Astley PhD, Prof. Epidemiology/Pediatrics, FAS DPN University of Washington.

(ocena zmienności „wewnątrz obserwatora”) oraz ocenę zgodności wyników pomiaru dokonanego przed dwóch diagnostów u tego samego dziecka (ocena zmienności „pomiędzy obserwatorami”).

Metodyka obliczeń statystycznych

W analizach powtarzalności i zgodności pomiarów rygienki podnosowej i wargi górnej wykorzystano, w kolejnych i niezależnych analizach, cztery rodzaje prezentacji zmiennych:

1. Wynik w oryginalnej skali (1–5 punktów w skali obrazkowej FAS);
2. Wynik w trzypoziomowej skali klinicznej:
 - a) dysmorfia „-”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 1 lub 2 na skali obrazkowej, gdyż obie te fotografie na skali obrazkowej oznaczają brak cech dysmorfii twarzy charakterystycznych dla FAS;
 - b) „dysmorfia „+/-”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 3 na skali obrazkowej, gdyż fotografia ta oznacza obecność tzw. dysmorfii łagodnej charakterystycznej dla 50% populacji, niemającej znaczenia diagnostycznego;
 - c) „dysmorfia „+”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 4 lub 5 na skali obrazkowej, gdyż obie te fotografie na skali obrazkowej oznaczają obecność cech dysmorfii twarzy charakterystycznych dla FAS – jest to zmienna o znaczeniu klinicznym.
3. Wynik w dwupoziomowej skali klinicznej:
 - a) dysmorfia „nie”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 1 lub 2 na skali obrazkowej,
 - b) „dysmorfia „tak”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 3, 4 lub 5 na skali obrazkowej – zmienna o znaczeniu klinicznym.
4. Wynik w dwupoziomowej skali klinicznej:
 - a) dysmorfia „nie”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 1, 2 lub 3 na skali obrazkowej,
 - b) dysmorfia „tak”, gdy wynik w skali punktowej odpowiada fotografii nr 4 lub 5 na skali obrazkowej – zmienna o znaczeniu klinicznym.

W przypadku oceny szpary powiekowej analizę powtarzalności i zgodności pomiaru szerokości prowadzono w odniesieniu do wyników oryginalnych pomiarów (w mm), a następnie po przekształceniu oryginalnej zmiennej ilościowej w zmienną o znaczeniu klinicznym. Wykorzystano w tym celu nomogram Hall, gdyż w latach, w których prowadzono niniejsze badanie, rekomendowanymi siatkami centylowymi do oceny PFL była siatka według Hall [6].

W analizie statystycznej zastosowano następujące sposoby prezentacji zmiennej:

- wynik szerokości szpar powiekowych w oryginalnej skali (mm);
- wynik w trzypunktowej skali definiowanej przez „kryterium odchyłeń standardowych”: szpara prawidłowa, gdy wartość nie przekracza -1 odchylenia

standardowego; szpara wątpliwa, gdy wartość lokuje się pomiędzy -1 i -2 odchyleniami standardowymi; szpara nieprawidłowa, gdy wartość przekracza -2 odchylenia standardowe;

- wynik w dwupunktowej skali definiowanej przez „kryterium odchyłeń standardowych”: szpara prawidłowa, gdy wartość nie przekracza -2 odchyłeń standardowych; szpara nieprawidłowa, gdy wartość przekracza -2 odchylenia standardowe.

W przypadku zmiennych jakościowych (odczyt dotyczący rynienki podnosowej, wargi górnej oraz jakościowa prezentacja szerokości szpary powiekowej) podstawowymi statystycznymi miarami zgodności i powtarzalności był odsetek identycznych odczytów przez diagnostów A i B oraz wynik testu kappa. Ze względu na wielopozomową konstrukcję zmiennej wykorzystano wartość tzw. ważonej statystyki kappa (teoretyczny rozkład: 0-1) i jej 95% przedział ufności. W ślad za proponowanymi w literaturze kryteriami przyjęto następujące poziomy klasyfikacyjne statystyki kappa:

wartość 0,00–0,40: słaba powtarzalność/zgodność;

wartość 0,41–0,60: umiarkowana powtarzalność/zgodność;

wartość 0,61–0,80: dobra powtarzalność/zgodność;

wartość 0,81–1,00: bardzo dobra powtarzalność/zgodność;

W przypadku zmiennej ilościowej (oryginalna skala odczytu szerokości szpary powiekowej) wykorzystano dodatkowo analizę korelacji liniowej oraz procedurę Blanda i Altmana, polegającą na wyznaczeniu regresji różnic względem średniej wartości wyników [12]. W analizie uwzględniono wszystkie elementy strategii zaproponowanej przez Blanda i Altmana, a w szczególności: obliczono wartość średnią różnic i odchylenie standardowe, wyznaczono 95% przedział ufności różnic (95% PU).

W analizie trafności wykorzystano dychotomiczny wynik oceny dysmorfii, kontrastując wynik dysmorfia „-” (test ujemny: dysmorfia = nie) z wynikiem obejmującym zmiany typu dysmorfia „+/-” lub dysmorfia „+” (test dodatni: dysmorfia = tak).

Analizie poddano trafność wyników obu ocen przeprowadzonych w sposób niezależny przez obu diagnostów A i B. Przy interpretacji trafności diagnostycznej wykorzystano klasyfikację współczynnika prawdopodobieństwa diagnostycznego (DWP) [10].

Wyniki

Analiza objęła dane pochodzące z badania 120 dzieci, wśród których były dzieci zdrowe (60 dzieci) i dzieci z cechami zespołu FAS (60 dzieci).

Każda cecha dysmorficzna u każdego dziecka oceniana była czterokrotnie (2 badania prowadzone przez dwóch badaczy A i B).

Rozkład dysmorfii w grupach eksperymentalnej i kontrolnej przedstawiał się następująco:

1. W zakresie rynienki podnosowej w grupie klinicznej stwierdzono obecność nieprawidłowości u 56 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 57 dzieci (diagnosta A,

- badanie 2), 55 dzieci (diagnosta B, badanie 1), 56 dzieci (diagnosta B, badanie 2). W grupie kontrolnej stwierdzono nieprawidłowości u: 0 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 3 dzieci (diagnosta A, badanie 2), 4 dzieci (diagnosta B, badanie 1), 8 dzieci (diagnosta B, badanie 2).
2. W zakresie wargi górnej w grupie klinicznej stwierdzono obecność nieprawidłowości u 51 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 48 dzieci (diagnosta A, badanie 2), 45 dzieci (diagnosta B, badanie 1 i badanie 2). W grupie kontrolnej stwierdzono nieprawidłowości u 3 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 6 dzieci (diagnosta A, badanie 2), 2 dzieci (diagnosta B, badanie 1) i 6 dzieci (diagnosta B, badanie 2).
 3. W zakresie szpar powiekowych w grupie klinicznej stwierdzono obecność nieprawidłowości u 59 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 60 dzieci (diagnosta A, badanie 2) oraz 60 dzieci (diagnosta B, badanie 1 i badanie 2). W grupie kontrolnej stwierdzono nieprawidłowości u 51 dzieci (diagnosta A, badanie 1), 57 dzieci (diagnosta A, badanie 2), 54 dzieci (diagnosta B, badanie 1) oraz 56 dzieci (diagnosta B, badanie 2).

Tak wysoki wynik potwierdzonych dysmorfii w zakresie szpar powiekowych podawał w wątpliwość istniejące normy (siatki centylowe Hall do oceny szpar powiekowych), co potwierdziły inne badania, które doprowadziły do wycofania rekomendacji wiodących ośrodków diagnostycznych dla tych siatek. Obecnie rekomenduje się siatki norweskie Strömland, które wykorzystywane są podczas diagnozy Kwestionariuszem Waszyngtońskim.

W procedurze walidacyjnej (ocena powtarzalności, zgodności i trafności diagnostycznej) uzyskano poniżej przedstawione wyniki.

W zakresie powtarzalności (ocena powtarzalności wyników dwukrotnego pomiaru u tego samego dziecka przez każdego diagnostę) zgodnie z poziomami klasyfikacyjnymi statystyki kappą uzyskano następujące wartości:

1. Dla szpary powiekowej powtarzalność na poziomie słabym, dobrym i bardzo dobrym.
2. Dla rynienki podnosowej powtarzalność na poziomie dobrym i bardzo dobrym.
3. Dla górnej wargi na poziomie dobrym i bardzo dobrym.

Ocena zgodności polegała na pomiarze cech dysmorficznych twarzy prowadzonych przez dwóch diagnostów i ocenie różnic pomiędzy diagnostą A i diagnostą B w kolejnych dwóch badaniach. W tym zakresie uzyskano następujące wartości zgodne z poziomami klasyfikacyjnymi statystyki kappą:

- I.1.1. Dla szpary powiekowej uzyskano zgodność na poziomie umiarkowanym podczas pierwszego pomiaru i poziomie dobrym podczas drugiego pomiaru. Lepsze wartości uzyskano podczas drugiego pomiaru, co sugeruje, że większa sprawność w posługiwaniu się narzędziem i efekt uczenia się mają pozytywny wpływ na jakość wyników.
- I.1.2. Dla rynienki podnosowej uzyskano zgodność na poziomie dobrym. Wyniki testu kappą ujawniły lepszą zgodność odczytów w przypadku pomiaru drugiego

w porównaniu z pomiarem pierwszym, co może świadczyć o sprawniejszym posługiwaniu się narzędziem w kolejnym pomiarze.

I.1.3. Dla górnej wargi uzyskano zgodność na poziomie dobrym. Ponowne wyniki testu kappą ujawniły lepszą zgodność odczytów w przypadku pomiaru drugiego w porównaniu z pomiarem pierwszym.

Po przekształceniu zmiennej ilościowej (pomiar w mm) w zmienną kliniczną trypoziomową (1. szpara powiekowa prawidłowa; 2. szpara powiekowa wątpliwa; 3. szpara powiekowa nieprawidłowa) oraz dwupoziomową (1. szpara powiekowa prawidłowa; 2. szpara powiekowa nieprawidłowa) analiza zgodności prezentowała się następująco:

W przypadku zmiennej klinicznej trypoziomowej:

- w wyniku pierwszego pomiaru – zgodność słaba;
- w wyniku drugiego pomiaru – zgodność dobra.

W przypadku zmiennej klinicznej dwupoziomowej:

- w wyniku pierwszego pomiaru – zgodność słaba;
- w wyniku drugiego pomiaru – zgodność na granicy dobrej i bardzo dobrej.

Oceny trafności diagnostycznej dokonano, obliczając współczynnik ogólnej trafności, czułości, swoistości i współczynnik prawdopodobieństwa diagnostycznego. Wyniki analizy trafności wyników obu pomiarów przeprowadzonych w sposób niezależny przez obu diagnostów zgodnie z klasyfikacją współczynnika prawdopodobieństwa diagnostycznego przedstawione zostały poniżej.

Przy użyciu dwupoziomowej zmiennej klinicznej (test ujemny: dysmorfia twarzy = nie) i kontrastując tę kategorię z wynikiem jednoznacznie patologicznym (dysmorfia twarzy = tak) uzyskano wartość DWP powyżej 10, co zgodnie z proponowaną klasyfikacją oznacza „duże zwiększenie prawdopodobieństwa, często wystarczające do potwierdzenia obecności choroby”. W procesie diagnozy FASD oceny 1 i 2 w 5-punktowej skali obrazkowej traktowane są jako prawidłowe (brak dysmorfii twarzy), a 4 i 5 jako nieprawidłowe (dysmorfia twarzy wyraźna), a zastosowanie w diagnozie końcowej oceny 1 lub 2 i 4 lub 5 nie ma żadnego wpływu na diagnozę końcową.

Dla wargi górnej uzyskano mały współczynnik prawdopodobieństwa diagnostycznego dla kryterium ocen skali obrazkowej 1–5 (1 i 2 = wartość prawidłowa oznaczająca brak dysmorfii twarzy, 3 = wartość pośrednia (dysmorfia twarzy łagodna); 4 i 5 = wartość nieprawidłowa (dysmorfia twarzy wyraźna). Przy użyciu dwupoziomowej zmiennej klinicznej uzyskano wartość DWP powyżej 10, co zgodnie z proponowaną klasyfikacją oznacza „duże zwiększenie prawdopodobieństwa, często wystarczające do potwierdzenia obecności choroby”.

Dla szpary powiekowej uzyskano DWP poniżej wartości 2, co oznacza „brak zmiany prawdopodobieństwa obecności choroby”. Należy podkreślić, że zarówno diagnosta A, jak i diagnosta B rozpoznali bardzo małą ilość prawidłowych szpar powiekowych (odpowiednio u trojga i czworga dzieci), a więc cecha uznana za znacznikową w rozpoznaniu FAS występowała także niemal u wszystkich dzieci w grupie

kontrolnej. Fakt ten może wskazywać na konieczność weryfikacji siatek centylowych szerokości szpar powiekowych dla populacji polskiej. Weryfikacja ta wraz z nowymi rekomendacjami miała miejsce w 2013 r., już po zakończeniu prezentowanych badań.

Podsumowując, w grupie eksperymentalnej FAS zdiagnozowano u 13 osób (21,7%), kryteria pFAS spełniało 37 osób (61,7%), a encefalopatię niepostępującą bez charakterystycznego dla FAS fenotypu twarzy miały 2 osoby (3,3%). U żadnej z osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono powyższych trzech zaburzeń. Zaburzenia neurobehawioralne manifestujące się opóźnionym rozwojem mowy, nieprawidłowościami motorycznymi, zaburzonym funkcjonowaniem w domu i szkole prezentowały trzy osoby z grupy eksperymentalnej i dwie z grupy kontrolnej. Opóźnienie wzrostu i/lub charakterystyczny dla FAS fenotyp twarzy bez nieprawidłowości w obrębie OUN wystąpiło u dwóch osób z grupy eksperymentalnej i jednej z grupy kontrolnej. W badanej grupie nie było osób, u których nie odnotowano opóźnienia wzrostu ani cech dysmorfii twarzy charakterystycznych dla FAS, jak również nieprawidłowości strukturalnych, neurologicznych i funkcjonalnych – jedynie potwierdzono prenatalną ekspozycję na alkohol. Należy podkreślić, że podstawowym kryterium włączenia do grupy eksperymentalnej było występowanie cech dysmorficznych twarzy stwierdzone podczas badania fizykalnego bez użycia narzędzi diagnostycznych.

Omówienie

Pierwsza na świecie walidacja Kwestionariusza Waszyngtońskiego została przeprowadzona pod kierownictwem Astley na podstawie danych 1400 pacjentów (od noworodka do dorosłego) FAS Diagnostic and Prevention Network University of Washington w Seattle przebadanych w latach 1993–2005 [3]. W badanej grupie u zaledwie 4% zdiagnozowano FAS, 7% spełniało kryteria diagnostyczne pFAS, 28% miało encefalopatię niepostępującą (bez charakterystycznego dla FAS fenotypu twarzy), 52% prezentowało zaburzenia neurobehawioralne, u 2% występowało opóźnienie wzrostu i/lub charakterystyczny dla FAS fenotyp twarzy, ale nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości w obrębie OUN. U 7% natomiast nie odnotowano opóźnienia wzrostu ani cech dysmorfii twarzy charakterystycznych dla FAS, jak również nieprawidłowości strukturalnych, neurologicznych i funkcjonalnych – jedynie potwierdzono prenatalną ekspozycję na alkohol [3].

Z walidacji narzędzia prowadzonych przez Astley wynika, że ocena „4” dla cech dysmorfii twarzy w połączeniu z prenatalną ekspozycją na alkohol jest znamienna dla FAS. Ocena dysmorfii twarzy przy wykorzystaniu fotografii 2D i skali Likerta w badaniach Astley odznacza się 100% czułością, 99,8% swoistością i 85,9 DWP. Jest to podsumowanie badań na grupie 2500 dzieci przebadanych w klinice FAS DPN w trakcie ponad 10 lat (1999–2009) [3]. W latach 1992–2012 ukazało się 35 prac dokumentujących ten proces.

Wyniki badania współwystępowania dysmorfii zarówno rynienki podnosowej, jak i wargi górnej, kontrastowane z brakiem obu zmian, odznaczają się bardzo wysoką

czułością i swoistością (100%) w przypadku zmian ocenianych w prezentowanym badaniu przez diagnostę A oraz wysoką czułością (91,6 %) i bardzo wysoką swoistością (100%) w przypadku diagnosty B. Wyniki dotyczą wyłącznie grupy klinicznej. W przypadku badań w obu kategoriach (grupa kliniczna i kontrolna razem) czułość i swoistość obniża się, co potwierdza przydatność narzędzia do diagnostyki dzieci z dysmorfia twarzą, czyli przeznaczenie do wykrywania nieprawidłowości [10].

Przedstawiony w niniejszej pracy proces walidacyjny Czterocyfrowego Kwestionariusza Diagnostycznego jest pierwszy w Europie. Kontakt polskich badaczy z Uniwersytetem Waszyngtońskim sięga 2000 roku, w którym kierująca kliniką emerytowana prof. Ann Streissguth podzieliła się swoimi osiągnięciami badawczymi w obszarze FASD. Dziesięć lat później w porozumieniu i we współpracy z następczynią prof. Streissguth, prof. Susan Astley, pod auspicjami Oddziału Klinicznego Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego Katedry Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach zlokalizowanego w Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o., rozpoczęto prace nad polską wersją najczęściej używanego narzędzia diagnostycznego na świecie. W rezultacie dysponujemy Przewodnikiem Diagnostycznym FASD w wersji polskiej [13] oraz zwalidowaną skalą obrazkową do oceny dysmorfii twarzą. Rozpoczęliśmy cykl szkoleń dla zespołów interdyscyplinarnych złożonych z lekarzy, psychologów i terapeutów chcących posługiwać się wystandaryzowanym narzędziem w swojej pracy diagnostycznej i badawczej.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że skala obrazkowa do oceny cech dysmorfii twarzą okazała się narzędziem przydatnym w diagnostyce klinicznej i tworzeniu procedur diagnostycznych w warunkach polskich, gdzie po raz pierwszy w Europie została poddana procedurze walidacyjnej. Ze względu na problemy związane z pomiarem szpary powiekowej istnieje konieczność weryfikacji siatek centylowych do oceny szerokości szpar powiekowych dla populacji polskiej.

Piśmiennictwo

1. Astley SJ, Clarren SK. *Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol exposed individuals: Introducing the 4-Digit Diagnostic Code*. Alcohol Alcohol. 2000; 35(4): 400–410.
2. Astley SJ. *Diagnostic guide for fetal alcohol spectrum disorders: the 4-digit diagnostic code*. 3rd edition. Seattle, WA: University of Washington Publication Services.
3. Astley SJ. *Profile of the first 1,400 patients receiving diagnostic evaluations for fetal alcohol spectrum disorder at the Washington State Fetal Alcohol Syndrome Diagnostic & Prevention Network*. Can. J. Clin. Pharmacol. 2010; 17(1): e132–e164. Epub 2010 Mar 2
4. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. *Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior*. Alcohol Res. Health 2001; 25: 185–191.
5. Astley SJ, Aylward E, Brooks A, Carmichael Olson H, Coggins T, Davies J. *Associations between brain structure, chemistry, and function as assessed by MRI, MRS, fMRI, and neuropsychological testing among children with fetal alcohol spectrum disorders (FASD)* (abstract). Alcohol. Clin. Exp. Res. 2006; 30(6): 229A.

6. Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford: Oxford University Press; 1989.
7. Riley EP, Infante MA, Warren KR. *Fetal alcohol spectrum disorders: an overview*. *Neuropsychol. Rev.* 2011; 21(2): 73–80.
8. Clarren SK, Chudley AE, Wong L, Friesen J, Brant R. *Normal distribution of palpebral fissure lengths in Canadian school age children*. *Can. J. Clin. Pharmacology* 2010; 17(1): e67–e78.
9. Strömland K, Chen YH, Norberg T, Wennerstrom K, Michael G. *Reference values of facial features in Scandinavian children measured with a range-camera technique*. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 1999; 33(1): 59–65.
10. Klecka M. *Walidacja polskiej wersji skali obrazkowej do oceny cech dymorficznych charakterystycznych dla zaburzeń rozwojowych wywołanych alkoholem*. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; 2012.
11. Astley SJ. *Palpebral fissure length measurement: accuracy of the FAS facial photographic analysis software and inaccuracy of the ruler*. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2015; 22(1): e9–e26.
12. Bland JM, Altman DG. *Comparing methods of measurement: why plotting the difference against standard method is misleading*. *Lancet* 1995; 346: 1085–1087.
13. Astley SJ. *Spektrum Poalkoholowych Wrodzonych Zaburzeń Diagnostycznych – przewodnik diagnostyczny. Wersja polska*. Łędziny: Fundacja FAstryga; 2014.

Adres: Małgorzata Klecka
Pracownia Diagnostyki i Terapii Zaburzeń Rozwojowych
Fundacja FASTRYGA
43-143 Łędziny, ul. Hołdunowska 70A

Otrzymano: 25.08.2015

Zrecenzowano: 1.03.2016

Przyjęto do druku: 1.03.2016