

# Προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών: Πλεονεκτήματα

**Θεόδωρος Στέφος**

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Θεόδωρος Στέφος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας  
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Τηλ.: 2651099605  
Fax: 2651030082  
E-mail: thstefos@cc.uoi.gr

## Περίληψη

Στο άρθρο αυτό παρουσιάζονται οι διάφορες μέθοδοι Προγεννητικού ελέγχου χρωμοσωματικών ανωμαλιών που είναι γνωστές και χρησιμοποιούνται σήμερα όπως η Αυχενική Διαφάνεια, ο Βιοχημικός έλεγχος του 1ου και του 2ου τριμήνου, ο συνδυασμός των παραπάνω αλλά και το Υπερηχογράφημα ανατομίας που εκτελείται στο 2ο τρίμηνο.

Αναφέρεται η ευαισθησία της κάθε μεθόδου, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της αλλά και τα πλεονεκτήματα της καθεμιάς. Όλες οι παραπάνω μέθοδοι είναι δοκιμασίες ελέγχου του γενικού πληθυσμού προκειμένου να ανευρεθούν οι κυήσεις εκείνες που θα χαρακτηριστούν ως υψηλού κινδύνου και οι οποίες πρέπει να υποβληθούν σε κάποια επεμβατική διαγνωστική μέθοδο όπως είναι η αμνιοπαρακέντηση, η λήψη τροφοβλαστικών λαχνών ή η λήψη εμβρυϊκού αίματος σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η ανεύρεση εμβρυϊκών κυττάρων στο περιφερικό αίμα της μητέρας αποτελεί, ίσως, την ιδανική μέθοδο που συνδυάζει τόσο τον έλεγχο του γενικού πληθυσμού όσο και την οριστική διάγνωση αλλά η εφαρμογή της σε ευρεία κλίμακα δεν είναι ακόμη εφικτή.

*Λέξεις κλειδιά:* προγεννητικός έλεγχος, χρωμοσωματικές ανωμαλίες, αυχενική διαφάνεια, οιστριόλη, PAPP-A, β-χοριακή γοναδοτροπίνη, aFP, υπερηχογραφία, τροφοβλάστη, αμνιοπαρακέντηση

## Εισαγωγή

Τα 3 στα 100 περίπου νεογνά που γεννιούνται ζωντανά παρουσιάζουν κάποια μείζονα συγγενή ανωμαλία. Περίπου οι μισές από αυτές είναι εμφανείς κατά τη γέννηση ενώ οι υπόλοιπες εκδηλώνονται στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ή, σπανιότερα, κατά την ενήλικη ζωή. Επιπρόσθετα, χρωμοσωματι-

κές διαταραχές ανευρίσκονται σε περισσότερα από 50% των εμβρύων, που αποβάλλονται αυτόματα και περίπου στο 5% των εμβρύων που γεννιούνται νεκρά. Οι ανωμαλίες αυτές μπορεί να οφείλονται σε διαταραχές που παρατηρούνται στη δομή ή τον αριθμό των χρωμοσωμάτων (1/160 ζωντανές γεν-

νήσεις), σε μονογονιδιακές διαταραχές (περίπου 1%), σε πολυγονιδιακές ή πολυπαραγοντικές διαταραχές (περίπου 1%) ή και σε επίδραση διαφόρων τερατογόνων παραγόντων αλλά, με την εξαίρεση του αλκοόλ, η συμμετοχή των τελευταίων είναι σχετικά μικρή (Simpson, 2002).

Από τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες, ο ανευπλοειδισμός φαίνεται να είναι συχνότερος από τις πολυπλοειδικές διαταραχές, αφού οι τελευταίες καταλήγουν πολύ συχνά σε ενδομήτριο θάνατο, κυρίως στο 1ο τρίμηνο (Snijders et al., 1995). Οσον αφορά τις ανευπλοειδικές διαταραχές, η τρισωμία 21 φαίνεται να είναι η συχνότερη (1:800 ζωντανές γεννήσεις) ενώ ακολουθούν οι φυλετικές ανευπλοειδίες 47XXX και 47XXY (1:1000 και 1:4000 αντίστοιχα). Η τρισωμία 13 παρατηρείται σε 1 στις 20000 ζωντανές γεννήσεις, ενώ η τρισωμία 18 σε 1 στις 8000 ζωντανές γεννήσεις (Simpson, 2002). Η πιθανότητα εμφάνισης κάποιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας,

κυρίως κάποιων από τις αυτοσωματικές ανευπλοειδίες (21, 18 και 13), φαίνεται να αυξάνει παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας ενώ φαίνεται να ελαττώνεται όσο προχωράει η ηλικία της κύησης, αφού τα έμβρυα αυτά είναι πιθανότερο να πεθάνουν ενδομήτριο (Πίνακας 1) (Snijders et al., 1995; Nikolaidis, 2004). Αντίθετα, η πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου Turner (45XO), συνδρόμου Klinefelter (47 XXY) ή γενικά ανώμαλων καρυότυπων που σχετίζονται με αύξηση των φυλετικών χρωμοσωμάτων δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη μητρική ηλικία.

Ο προγεννητικός έλεγχος αναφέρεται στον έλεγχο του γενετικού υλικού, άμεσα ή έμμεσα, προκειμένου να εξακριβωθεί η παρουσία ή απουσία μιας συγκεκριμένης κατάστασης σε κάποιον φαινοτυπικά φυσιολογικό ενήλικα ή να εντοπιστεί έγκαιρα η παρουσία παθολογικού καρυότυπου σε ένα έμβρυο. Ο έλεγχος αυτός αφορά τις παρακάτω πλη-

**Πίνακας 1:** Κίνδυνος ύπαρξης Τρισωμίας 21, 18 ή 13 (1/τον αριθμό του Πίνακα) ανάλογα με την ηλικία της μητέρας και την ηλικία κύησης (Τροποποιημένο από Nikolaidis, 2004)

Μητρική ηλικία	Τρισωμία 21 Κύηση (εβδομάδες)				Τρισωμία 18 Κύηση (εβδομάδες)				Τρισωμία 13 Κύηση (εβδομάδες)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

θυσμακές ομάδες:

**i.** Όλα τα άτομα μιας συγκεκριμένης εθνικότητας ή εθνικής προέλευσης ώστε να εντοπιστούν αυτοί που είναι ετεροζυγώτες ως προς κάποια διαταραχή μονογονιδιακή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Τέτοιες περιπτώσεις είναι οι κάτοικοι της λεκάνης της Μεσογείου, προκειμένου να εντοπιστούν οι φορείς της β- μεσογειακής αναιμίας, οι άνθρωποι της μαύρης φυλής λόγω της συχνότερης εμφάνισης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, οι Εβραίοι Ashkenazi λόγω του υψηλότερου επιπολασμού της νόσου Tay-Sachs και Canavans, οι άνθρωποι που προέρχονται από τη ΝΑ Ασία λόγω της συχνής εμφάνισης α- μεσογειακής αναιμίας και τέλος, όλοι όσοι έχουν βορειοευρωπαϊκή καταγωγή επειδή η πιθανότητα να είναι κάποιος φορέας κάποιας μετάλλαξης της κυστικής ίνωσης είναι 1 στους 25 ενήλικους. Οι μεταλλάξεις που αφορούν τις προαναφερθείσες καταστάσεις εμφανίζονται τουλάχιστον στο 0.1% του αντίστοιχου πληθυσμού και το νούμερο αυτό είναι το όριο προκειμένου να επεκταθεί σε ολόκληρο τον πληθυσμό ο έλεγχος για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη (Kinzler et al., 2002).

**ii.** Όλες οι έγκυες γυναίκες ανεξαιρέτως ηλικίας, που θα πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα το έμβρυο να φέρει κάποια χρωματοσωματική ανωμαλία ή κάποια πολυγονιδιακή διαταραχή που καταλήγει σε κάποια δομική ανωμαλία. Στις επόμενες σελίδες θα ασχοληθούμε μόνο με τη δεύτερη πληθυσμιακή ομάδα αφού ο σκοπός αυτού του άρθρου αναφέρεται στις μεθόδους που είναι σήμερα διαθέσιμες για τον έλεγχο του γενικού πληθυσμού στη διάρκεια της κύησης.

### Προγεννητικός έλεγχος του πληθυσμού

Ο μοναδικός τρόπος διάγνωσης μιας χρωμοσωματικής ή γονιδιακής ανωμαλίας είναι ο απευθείας έλεγχος των εμβρυϊκών κυττάρων. Η αναζήτηση αυτή των εμβρυϊκών κυττάρων μπορεί να γίνει σε αμνιακό υγρό που προκύπτει μετά από αμνιοπαρακέντηση, σε τροφοβλαστικές λάχνες, σε εμβρυϊκό αίμα, σε περιφερικό αίμα της μητέρας ή σε γονιμοποιημένο, εξωσωματικά, ωάριο (προεμφυτευτική διάγνωση).

Η αναζήτηση εμβρυϊκών κυττάρων στο περιφερικό αίμα της μητέρας αποτελεί την πλέον ελκυστική λύση αφού αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο από την οποία θα προκύψουν εμβρυϊκά κύτταρα έτσι ώστε να τεθεί ανώδυνα η διάγνωση κάποιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας χωρίς, παράλληλα, να απειλείται η ακεραιότητα της κύησης σε περίπτωση

που τα αποτελέσματα του καρυότυπου είναι φυσιολογικά. Η δυσκολία εφαρμογής αυτής της μεθόδου στο γενικό πληθυσμό έγκειται στη σπανιότητα των εμβρυϊκών κυττάρων που ανευρίσκονται στο περιφερικό αίμα της μητέρας (1:107), στην πιθανή παρουσία εμβρυϊκών κυττάρων από μια προηγούμενη κύηση- ειδικά αν επρόκειτο για έμβρυο με χρωμοσωματική ανωμαλία- αλλά και στην παρουσία αρχέγονων κυττάρων της ίδιας στο περιφερικό αίμα της. Η ευαισθησία ανίχνευσης κάποιας ανευπλοειδίας με τη χρήση αυτής της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 40-50% ενώ, αναμένεται να βελτιωθούν τα αποτελέσματα αυτά με τη βελτίωση των τεχνικών καλλιέργειας των εμβρυϊκών κυττάρων (Bianchi et al., 1999).

Η αμνιοπαρακέντηση, η λήψη τροφοβλαστικών λαχνών (Chorionic Villus Sampling- CVS) και η λήψη εμβρυϊκού αίματος σε ορισμένες περιπτώσεις, αποτελούν, ουσιαστικά, σήμερα τις μοναδικές μεθόδους διάγνωσης χρωμοσωματικής ανωμαλίας. Η αμνιοπαρακέντηση εκτελείται διακοιλιακά, κάτω από υπερηχογραφική καθοδήγηση, με την τοποθέτηση βελόνας 20-22G και ο ιδανικός χρόνος εκτέλεσης φαίνεται να είναι μετά τη 15η εβδομάδα, αφού η αμνιοπαρακέντηση που επιχειρήθηκε στην αρχή του 2ου τριμήνου φάνηκε να καταλήγει σε σημαντικά περισσότερες εμβρυϊκές απώλειες γι' αυτό και δεν συνιστάται η εκτέλεσή της (CEMAT, 1998; ACOG, 2001). Η λήψη τροφοβλαστικών λαχνών γίνεται διακοιλιακά (σε παλαιότερες εποχές διακολπικά- διατραχηλικά), με τη βοήθεια βελόνας 18 - 20G και πάντα με υπερηχογραφική καθοδήγηση. Ο χρόνος εκτέλεσης είναι από τη 10η - 13η εβδομάδα, ενώ η πιθανότητα απώλειας του εμβρύου, τόσο για την αμνιοπαρακέντηση όσο και για το CVS υπολογίζεται περίπου στο 1% (Nikolaides, 2004).

### Υπάρχει λόγος εφαρμογής κάποιας μεθόδου ελέγχου του πληθυσμού;

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κειμένου, η πιθανότητα εμφάνισης κάποιας μεζονος συγγενούς ανωμαλίας σε ένα νεογνό που γεννήθηκε ζωντανό δεν ξεπερνάει το 3%. Αν και το νούμερο αυτό φαντάζει μικρό, εντούτοις, οποιοσδήποτε εμπλέκεται στη φροντίδα μιας εγκύου και του παιδιού της, πρέπει να λάβει υπ' όψιν τόσο τη μοναδικότητα του συγκεκριμένου κήματος για τους γονείς του όσο και το κόστος που θα συνεπαγόταν η γέννηση ενός παιδιού με κάποια ανωμαλία. Ειδικά δε το τελευταίο είναι δύσκολο να υπολογιστεί αφού είναι αδύνατο να εκφραστούν με νούμερα οι μακροχρόνιες ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες

που μπορεί να έχει στη ζωή του ζευγαριού η γέννηση ενός τέτοιου παιδιού. Στη σημερινή εποχή, με την εύκολη πρόσβαση σε τεχνολογικά επιτεύγματα που θα φάνταζαν απίστευτα στο πρόσφατο παρελθόν, φαντάζει αδιανόητη η άρνηση εφαρμογής κάποιας δοκιμασίας αποκλειστικά και μόνο για οικονομικούς λόγους. Συνεπώς, είναι μάλλον δικαιολογημένη η υποβολή της εγκύου μητέρας σε μια πλειάδα ελέγχων ακόμη κι αν πρόκειται για την ανίχνευση μιας σχετικά σπάνιας κατάστασης.

### Ελεγχος του πληθυσμού με βάση την ηλικία

Η διαπίστωση ότι οι σημαντικότερες χρωμοσωματικές ανωμαλίες που καταλήγουν στη γέννηση ζωντανού παιδιού εμφανίζονται συχνότερα όσο αυξάνει η ηλικία της μητέρας οδήγησε στη χρήση της μητρικής ηλικίας στον τοκετό ως μέθοδο διαλογής των γυναικών που θεωρούνται υψηλού κινδύνου. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε η ηλικία των 35 ετών (στον τοκετό) ως όριο για να προταθεί η εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης. Το όριο αυτό τέθηκε σχετικά αυθαίρετα όταν οι πιθανότητες για ύπαρξη εμβρύου με χρωμοσωματικές ανωμαλίες υπολογίζονταν με βάση 5ετή διαστήματα (Simpson, 2002). Συνεπώς πρέπει να υπάρχει η ανάλογη ευελιξία και να είναι αποδεκτή κι η επιθυμία μιας γυναίκας ηλικίας 33 ή 34 ετών να υποβληθεί σε αμνιοπαρακέντηση. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή αυτής της μεθόδου αποδείχτηκε ότι κατάφερε να αποκαλύψει μόνο το 25-30% των εμβρύων με σύνδρομο Down αφού, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, ο κίνδυνος ύπαρξης κάποιας τρισωμίας είναι πάντα υπαρκτός ακόμη και σε νεαρές ηλικίες (Nikolaides, 2004).

### Βιοχημικός έλεγχος του 2ου τριμήνου

Η ομάδα του Merkatz και συν. δημοσίευσαν πρώτοι για τη σχέση μεταξύ της χαμηλής συγκέντρωσης της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στον ορό της μητέρας (Maternal Serum α-fetoprotein-MSAFP) και της πιθανότητας ύπαρξης κάποιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας (Merkatz et al., 1984). Σε σύνολο 1328 περιπτώσεων με σύνδρομο Down βρέθηκε ότι η συγκέντρωση αυτής της πρωτεΐνης ήταν 0.75MoM (Multiples of the Median) (95% CI 0.72-0.78) (Wald et al., 1998). Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε ότι υπάρχει μεταξύ αυξημένης συγκέντρωσης της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) και του συνδρόμου Down: σε 907 περιπτώσεις τέτοιων παιδιών η hCG βρέθηκε να είναι 2.06 MoM (95%CI 1.95-2.17) (Wald et al., 1998) ενώ ελαττω-

μένη βρέθηκε να είναι και η συγκέντρωση της ελεύθερης οιστριόλης του μητρικού ορού (0.72 MoM-95%CI 0.68-0.75) (Wald et al., 1998). Ο συνδυασμός καθενός από αυτούς του δείκτες με την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό απέφερε τις παρακάτω πιθανότητες ανίχνευσης του συνδρόμου Down (για 5% ψευδώς θετικά): 36% για την αFP, 41% για την ελεύθερη οιστριόλη και 49% για την ολική hCG (Bahado-Singh and Sutton-Riley, 2004). Ο συνδυασμός όλων αυτών των παραμέτρων με την μητρική ηλικία αποτελεί το «Τριπλό τεστ» το οποίο παραμένει ακόμη και σήμερα η δοκιμασία που προτείνει το Αμερικάνικο Κολέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων για τον έλεγχο των εγκύων γυναικών που είναι κάτω των 35 ετών. Για τον υπολογισμό του κινδύνου πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, εκτός από την ηλικία της μητέρας, η φυλή, το βάρος της μητέρας (ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις και των 3 ουσιών όσο αυξάνεται το βάρος), ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης της μητέρας (ελαττώνει τα επίπεδα της οιστριόλης και της hCG), το κάπνισμα (αυξάνει την MSAFP κι ελαττώνει τόσο την οιστριόλη όσο και την hCG) αλλά και ο τρόπος σύλληψης αφού σε περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα hCG κι ελαττωμένα επίπεδα MSAFP (Simpson, 2002). Λαμβάνοντας αυτά υπ' όψιν υπολογίστηκε ότι η δοκιμασία αυτή μπορεί να εντοπίσει το 85% των περιπτώσεων με σύνδρομο Down αλλά, παρουσιάζοντας 9.3% ψευδώς θετικά (Wald et al., 2003) ενώ για 5% ψευδώς θετικά η ευαισθησία της υπολογίστηκε στο 59% (Bahado-Singh and Sutton-Riley, 2004).

Η Ινχιμπίνη-A είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το ωχρό σωματίο και τον πλακούντα και της οποίας η συγκέντρωση στον ορό της μητέρας βρέθηκε να αυξάνεται σε περιπτώσεις εμβρύων με σύνδρομο Down (1.92 MoM-95%CI 1.75-2.15) (Wald et al., 1998). Ο συνδυασμός αυτής της ουσίας με τις 3 προαναφερθείσες και την μητρική ηλικία αποτελεί το «Τετραπλό Τεστ» το οποίο εφαρμόζεται σε πολλά κέντρα στις ΗΠΑ και φαίνεται ότι αυξάνει την ευαισθησία του «Τριπλού τεστ» κατά 5-10% (ευαισθησία 69% για 5% ψευδώς θετικά) (Bahado-Singh and Sutton-Riley, 2004).

Ο βιοχημικός έλεγχος του 2ου τριμήνου είτε με τις 3 είτε με τις 4 ουσίες έχει επίσης και το πλεονέκτημα ότι μπορεί να ανιχνεύσει και τις περιπτώσεις εκείνων των εμβρύων που φέρουν κάποια ανοιχτή βλάβη του νωτιαίου σωλήνα. Μόνο το 5% αυτών των εμβρύων προκύπτει σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό οπότε, γίνε-

ται εύκολα αντιληπτή η σημασία αυτής της εξέτασης. Η αύξηση της MSAFP > 2.5 MoM μπορεί να ανιχνεύσει το 80-90% αυτών των περιπτώσεων αρκεί να: i) είναι σωστή η ηλικία της κύησης, ii) να μην είναι πολύδυμη κύηση (αξιολογείται τιμή > 4.5-5 MoM), iii) να είναι ζωντανό το έμβρυο και, iv) να μην υπάρχει οίδημα του εμβρύου (Simpson, 2002). Συνεπώς, ο βιοχημικός έλεγχος του 2ου τριμήνου αποτελεί μια ελκυστική λύση αφού ανιχνεύει περισσότερες περιπτώσεις συνδρόμου Down από εκείνες που ανιχνεύονταν με τη χρήση μόνο της μητρικής ηλικίας ενώ, επιπρόσθετα, παρέχει πληροφορίες και σχετικά με τις βλάβες του ανοιχτού νωτιαίου σωλήνα.

### Βιοχημικός έλεγχος του 1ου τριμήνου

Η προσπάθεια πρώιμης ανίχνευσης των γυναικών που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ύπαρξη κάποιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας ώθησε την έρευνα προς την εύρεση κάποιας δοκιμασίας που θα εκτελούνταν στο 1ο τρίμηνο της κύησης.

Ο βιοχημικός έλεγχος σε αυτό το χρονικό διάστημα περιλαμβάνει τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του ελεύθερου κλάσματος της β-hCG και της πρωτεΐνης Α του πλάσματος που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, PAPP-A). Η αύξηση της πρώτης πρωτεΐνης υπολογίζεται περίπου στο 1.9 MoM και οι επιδόσεις της όσον αφορά την ανίχνευση των περιστατικών με σύνδρομο Down φαίνονται να υπερτερούν εκείνων όπου προσμετράται ολόκληρο το κλάσμα αλλά εξαρτώνται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την ηλικία της κύησης γι' αυτό και είναι εξαιρετικής σημασίας ο ακριβής καθορισμός της (Bahado-Singh and Sutton-Riley, 2004). Η PAPP-A παράγεται από την κυτταροτροφοβλάστη και η συγκέντρωσή της φαίνεται να ελαττώνεται σε περιπτώσεις εμβρύων με σύνδρομο Down αλλά και αυτή όπως και η β-hCG εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία της κύησης και η απόδοσή της φαίνεται να ελαττώνεται όσο προχωράει η κύηση (Bahado-Singh and Sutton-Riley, 2004). Ο συνδυασμός των δύο αυτών πρωτεϊνών έχει επικρατήσει ως βιοχημικός έλεγχος του 1ου τριμήνου.

### Αυχενική Διαφάνεια (Nuchal Translucency-NT)

Ο όρος «Αυχενική Διαφάνεια» περιλαμβάνει τη συλλογή υγρού πίσω από τον λαιμό του εμβρύου όπως αυτή φαίνεται σε οβελιαία τομή του, σε όσο

το δυνατόν μεγαλύτερη μεγέθυνση και για Κεφαλο-ουραίο μήκος του (Crown Rump Length-CRL) που πρέπει να κυμαίνεται από 45-84mm ή 11 εβδομάδες-13εβδομάδες και 6 μέρες (Nikolaides, 2004). Η αυξημένη, για την ηλικία κύησης, NT σχετίζεται με τρισωμία 21, με σύνδρομο Turner και με άλλες χρωμοσωματικές διαταραχές αλλά και με γενετικές διαταραχές καθώς και γενετικά σύνδρομα (Souka et al., 1998). Η μέτρηση της NT ως μεθόδου ελέγχου του πληθυσμού φαίνεται να δίνει ποικίλα αποτελέσματα αλλά μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συνολική ευαισθησία ανίχνευσης συνδρόμου Down βρίσκεται στο 77% για 4% ψευδώς θετικά (Nikolaides, 2003).

Το πρόβλημα που φαίνεται να υπάρχει με την Αυχενική Διαφάνεια έγκειται στην τεχνική δυσκολία μέτρησής της αφού απαιτεί ειδική εκπαίδευση (θεωρητική και πρακτική), συσκευή υπερήχων υψηλής ευκρίνειας, συνεχή αυτοέλεγχο κι επανεκπαίδευση των χειριστών αλλά και να πληρούνται συγκεκριμένες τεχνικές προδιαγραφές. Αν ακολουθηθούν αυτοί οι κανόνες, η διαφορά των μετρήσεων για τον ίδιο χειριστή αλλά και μεταξύ διαφορετικών χειριστών φαίνεται να είναι < 0.5mm στο 95% των περιπτώσεων (Nikolaides, 2004).

### Συνδυασμός NT και βιοχημικών ελέγχων

Η ιδέα του συνδυασμού των δύο αυτών δοκιμασιών ελέγχου του πληθυσμού προήλθε από το γεγονός ότι πρόκειται για παραμέτρους που δεν επηρεάζονται η μία από την άλλη και, συνεπώς, μπορούν να μεταβάλουν ανεξάρτητα τον εγγενή κίνδυνο ύπαρξης μιας τρισωμίας που προέρχεται από την ηλικία της μητέρας. Η ανεξάρτητη μεταβολή των παραμέτρων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να εφαρμοστεί αυτό που ονομάζεται «διαδοχικός» (sequential) έλεγχος στη διάρκεια του οποίου ο προϋπάρχον κίνδυνος πολλαπλασιάζεται κάθε φορά με έναν συντελεστή που προκύπτει από την κάθε νέα εξέταση και ο νέος κίνδυνος που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο θα αποτελέσει τον προϋπάρχοντα κίνδυνο για την επόμενη εξέταση.

Η πρώτη απόπειρα έγινε με συνδυασμό της NT και των συγκεντρώσεων του ελεύθερου κλάσματος της β-hCG και της PAPP-A. Από 6 προοπτικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε μια μετα-ανάλυση, για ένα σύνολο 85412 ασθενών, η ευαισθησία αυτού του συνδυασμού φαίνεται να είναι στο 82% (για 5% ψευδώς θετικά). Η ύπαρξη παθολογικού αποτελέσματος αυξάνει κατά 18 φορές τον κίνδυνο της ηλικίας (Θετικός Δείκτης Πιθανότητας-Positive

Likelihood Ratio 17.5-95%CI 16.-18.7) ενώ, όταν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά ο κίνδυνος αυτός ελαττώνεται στο 1/5 (Αρνητικός Δείκτης Πιθανότητας-Negative Likelihood Ratio 0.18 95%CI 0.14-0.24) (Brigatti and Malone, 2004). Όσον αφορά την τρισωμία 18 η ευαισθησία αυτού του συνδυασμού υπολογίζεται στο 90.9% (για 2% ψευδώς θετικά) (Warrner et al., 2003) ενώ περίπου στα ίδια επίπεδα βρίσκεται και όσον αφορά την ανίχνευση της τρισωμίας 13, των ανωμαλιών των φυλετικών χρωμοσωμάτων και κάποιων τριπλοειδίων (Nikolaides, 2003). Στον Πίνακα 2 φαίνεται η ευαισθησία ανίχνευσης τρισωμίας 21, για προκαθορισμένα ποσοστά ψευδώς θετικών, με βάση τη μητρική ηλικία, την NT, τον βιοχημικό έλεγχο του 1ου τριμήνου και το συνδυασμό των παραπάνω.

Πρόσφατα παρουσιάστηκε ένα στατιστικό μοντέλο όπου συνδυάζεται η NT και η συγκέντρωση της PAPP-A στο 1ου τρίμηνο με τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου κλάσματος της β-hCG, της μη συνδεδεμένης οιστριόλης και της Ινχιμπίνης-A κατά το 2ο τρίμηνο. Η υποθετική απόδοση αυτού του συνδυασμού θα μπορούσε να έχει ευαισθησία 94% (για 5% ψευδώς θετικά). Ο συνδυασμός αυτός ελέγχθηκε σε δύο προοπτικές μελέτες: την μελέτη FASTER (Malone et al., 2003) και τη μελέτη SURUSS (Wald et al., 2003). Με βάση την πρώτη, η ευαισθησία ανίχνευσης του συνδρόμου Down υπολογίστηκε στο 90% (με 5.4% ψευδώς θετικά) ενώ στη δεύτερη, τα αντίστοιχα νούμερα ήταν 93% (για 5% ψευδώς θετικά). Η δεύτερη μελέτη όμως, παρουσιάζει στατιστικά προβλήματα αφού, τελικά, μόνο οι μισές από τις ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μέχρι το τέλος ενώ οι ευαισθησίες που υπολογίστηκαν για το «διπλό», το «τριπλό» ή το «τετραπλό» τεστ ήταν πολύ ψηλότερες από τα αντίστοιχα επίσημα στοιχεία. Η πρώτη μελέτη ουσιαστικά παρουσίασε αποτελέ-

σματα παραπλήσια με εκείνα που είχαν ήδη παρουσιαστεί για τον συνδυασμό NT+βhCG+PAPP-A (βλ. Πίνακα 2).

### Άλλοι Υπερηχογραφικοί δείκτες του 1ου τριμήνου

I) Ανάστροφη ροή στο Φλεβώδη πόρο: η ανάστροφη ροή του αίματος κατά την ώρα της συστολής των καρδιακών κόλπων έχει ανιχνευθεί στο 59-93% των ανευπλοειδικών εμβρύων σε αντίθεση με το 3-21% των χρωμοσωματικά φυσιολογικών εμβρύων (Brigatti and Malone, 2004). Η χρήση αυτού του δείκτη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να βελτιώσει την ευαισθησία της NT ή για να ελαττώσει τα ψευδώς θετικά.

II) Ρινικό οστό: η απουσία του ρινικού οστού φαίνεται να ανευρίσκεται υπερηχογραφικά στο 1ο τρίμηνο στο 60-70% των εμβρύων με σύνδρομο Down και μόνο στο 1% των φυσιολογικών εμβρύων (Cicero et al., 2001; DeBiasio and Venturini, 2002). Ο δε συνδυασμός αυτού του ευρήματος με την αυξημένη NT και τον παθολογικό βιοχημικό έλεγχο του 1ου τριμήνου φαίνεται να έχει ευαισθησία περίπου 97% (για 5% ψευδώς θετικά) όσον αφορά την ανίχνευση αυτού του παθολογικού καρυότυπου στο γενικό πληθυσμό.

### Υπερηχογραφικός έλεγχος 2ου τριμήνου

Το υπερηχογράφημα που εκτελείται μεταξύ της 18ης και της 23ης εβδομάδας μπορεί να αποκαλύψει τόσο μείζονες όσο και ελάσσονες ανατομικές διαταραχές του εμβρύου. Ως μείζονες ορίζονται εκείνες που είναι μόνιμες και ή είναι ασύμβατες με τη ζωή, ή έχουν ως αποτέλεσμα κάποια μόνιμη αναπηρία. Αντίθετα, ως ελάσσονες ορίζονται αυτές

**Πίνακας 2:** Πιθανότητα εντοπισμού Τρισωμίας 21, για προκαθορισμένα ψευδώς θετικά, με βάση την ηλικία της μητέρας, την αυχενική διαφάνεια, την PAPP-A, την βhCG ή το συνδυασμό τους (Τροποποιημένο από Bindra, 2002)

	Ψευδώς	Θετικά			
Μέθοδος	1%	2%	3%	4%	5%
Ηλικία μητέρας	11%	17%	23.2%	28%	30.5%
β-hCG + PAPP-A	27%	40%	47.6%	51.2%	59.8%
NT	65%	73.2%	75.6%	78%	79.3%
NT + βhCG + PAPP-A	77%	79.3%	84.1%	87.8%	90.2%

που αποτελούν παροδικό εύρημα, είναι αντιστρέφτες, δεν καταλείπουν κάποια αναπηρία και είναι συμβατές με τη ζωή.

Κάθε χρωμοσωματική ανωμαλία μπορεί να χαρακτηρίζεται από μια πλειάδα μειζόνων ανατομικών διαταραχών όπως είναι η ατρησία του 12λου και τα ελλείμματα του κολποκοιλιακού διαφράγματος της καρδιάς στην τρισωμία 21, το κεφάλι «δίκην φράουλας» και οι κύστεις των χοριοειδών πλεγμάτων στην τρισωμία 18, η ολοπροσεγκεφαλία και ο εξώμφαλος στην τρισωμία 13. Μία τουλάχιστον από τις μειζόνες δομικές ανωμαλίες μπορεί να ανιχνευθεί μέχρι και στο 20% των εμβρύων με σύνδρομο Down, στο 70-80% των περιπτώσεων με τρισωμία 18 και στο 90% των εμβρύων με τρισωμία 13 και μάλιστα, όσο περισσότερες είναι αυτές τόσο αυξάνει ο κίνδυνος να υπάρχει κάποια χρωμοσωματική ανωμαλία (Nikolaides et al., 1992).

Οι ελάχιστον ανατομικές διαταραχές αποκαλούνται και «υπερηχογραφικοί δείκτες» χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: η αύξηση του πάχους της αυχενικής πτυχής, το υπερηχογενές έντερο, οι σκελετικές ανωμαλίες και ειδικά το ελαττωμένο, για την ηλικία κύησης, μήκος του βραχιονίου ή του μηριαίου οστού, η ήπια υδρονέφρωση, η υπερηχογενής ενδοκαρδιακή εστία και η ήπια διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου. Η παθοφυσιολογική βάση αυτών των ευρημάτων και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της καθεμιάς ξεφεύγουν από το σκοπό αυτού του κειμένου.

Όταν, κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του υπερηχογραφήματος του 2ου τριμήνου, δεν εντοπιστεί καμία μειζονα ή ελάσσονα ανατομική διαταραχή, τότε η πιθανότητα ύπαρξης μιας τρισωμίας 21 ελαττώνεται κατά 70% [Δείκτης Πιθανότητας-Likelihood Ratio=0.3 (95%CI 0.25-0.35)], (Nikolaides, 2003).

Σε παρουσία έστω και μίας μειζονος ανατομικής ανωμαλίας πρέπει να συστήνεται η εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης αφού, αφενός είναι σπάνιες στο γενικό πληθυσμό και αφετέρου, αν είναι μια κατάσταση που μπορεί να θεραπευθεί καλό είναι να είναι γνωστός ο καρυότυπος πριν επιχειρηθεί οποιαδήποτε θεραπεία. Η σύσταση αυτή πρέπει να γίνεται ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των προηγούμενων δοκιμασιών (NT, βιοχημικός έλεγχος 1ου ή 2ου τριμήνου).

Το πρόβλημα βρίσκεται στην ερμηνεία των ελασσόνων ανατομικών διαταραχών ή, άλλως, «υπερηχογραφικών δεικτών» αφού πρέπει να κατανοήσει το ζευγάρι στον οποίο το έμβρυο εντοπίστηκε ένας από αυτούς ότι η μη απεικόνιση του ευρήματος σε κάποιο επόμενο υπερηχογραφικό έλεγχο δεν ση-

μαίνει ότι έχει μηδενιστεί η πιθανότητα ύπαρξης τρισωμίας 21. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία αυτού του δείκτη δεν σημαίνει ότι το συγκεκριμένο όργανο θα πάσχει κατά την εξωμήτρια ζωή αλλά ότι η εμφάνισή του ακόμη και σε ένα μόνο στιγμιότυπο της ενδομήτριας ζωής αρκεί για να αυξήσει το σχετικό κίνδυνο ύπαρξης αυτής της χρωμοσωματικής διαταραχής, τρισωμίας 21. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να εξατομικεύεται για την κάθε εγκυμοσύνη και ως a priori κίνδυνος πρέπει να θεωρείται κάθε φορά ο κίνδυνος που έχει υπολογιστεί με την πιο πρόσφατη δοκιμασία ελέγχου (screening test) είτε αυτή είναι η ηλικία της μητέρας είτε είναι ο βιοχημικός έλεγχος του 1ου ή 2ου τριμήνου σε συνδυασμό ή μη με την αυχενική διαφάνεια. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα στοιχεία που καταδεικνύουν την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ των υπερηχογραφικών δεικτών του 2ου τριμήνου και της NT ή του βιοχημικού ελέγχου του 1ου ή 2ου τριμήνου. Συνεπώς, αν δεχτούμε ότι όλα αυτά τα στοιχεία λειτουργούν ανεξάρτητα, μπορεί να εφαρμοστεί και σε αυτή την περίπτωση το "sequential screening" ή άλλως διαδοχικός έλεγχος, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία που να εξετάζουν την επέκταση του διαδοχικού ελέγχου μέχρι την 23η εβδομάδα ή αλλιώς μετά την ενσωμάτωση και του προαναφερθέντος υπερηχογραφήματος, σε σχέση με την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Με βάση μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 36 μελέτες και περίπου 900000 έμβρυα αυτή υπολογίστηκε στο 40.4% (διακύμανση από 13.3%-82.4%), (Levi, 2002). Οι δύο μεγαλύτερες μελέτες που ασχολήθηκαν με αυτό το θέμα είναι η μελέτη RADIUS (Emignon et al., 1993) και η μελέτη Eurofetus (Grandjean et al., 1999). Στη μελέτη RADIUS (Emignon et al., 1993) συμμετείχαν 100 δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια κέντρα στις ΗΠΑ με 15151 ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Ανιχνεύθηκαν το 47% των ανωμαλιών και η δυνατότητα ανίχνευσης ήταν ψηλότερη στα τριτοβάθμια σε σχέση με τα δευτεροβάθμια κέντρα. Στη μελέτη Eurofetus (Grandjean et al., 1999) συμμετείχαν 61 τριτοβάθμια Ευρωπαϊκά κέντρα με 170800 γυναίκες χαμηλού κινδύνου. Η συνολική ευαισθησία ανίχνευσης ανωμαλιών ήταν 56.2% ενώ ανιχνεύθηκαν το 73.7% των μειζόνων και το 45.7% των ελασσόνων ανατομικών διαταραχών. Στον Πίνακα 3 φαίνονται και τα ποσοστά ανίχνευσης επιλεγμένων ανωμαλιών.

## Συζήτηση

Η τεχνολογική εξέλιξη που έχει παρατηρηθεί στην

**Πίνακας 3:** Πιθανότητα ανίχνευσης επιλεγμένων ανατομικών ανωμαλιών με βάση τη μελέτη Eurofetus (Τροποποιημένο από Grandjean et al., 1999)

Ανωμαλία	Πιθανότητα ανίχνευσης (%)
Ανεγκεφαλία	99.4
Δισχιδής ράχη με υδροκέφαλο	94.6
Υδροκέφαλος	93.5
Υδρονέφρωση	93.4
Ετερόπλευρη κυστική νεφροπάθεια	91.7
Πολυκυστικοί νεφροί	91.4
ΚΝΣ (συνολικά)	88.3
Αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία	83.7
Ελλείμματα κοιλιακού τοιχώματος	81.6
Δισχιδής ράχη χωρίς υδροκέφαλο	66.3
Διαφραγματοκήλη	58
Καρδιά (συνολικά)	27.7
Χειλεοσχιστία και Υπερωιοσχιστία	18
Ανωμαλία του κάτω άκρου	17.2

Ιατρική τις τελευταίες δεκαετίες έχει αλλάξει την προσέγγιση πολλών καταστάσεων σε πολλές ειδικότητες. Στη Μαιευτική η αλλαγή είναι ακόμη πιο έντονη και αυτό οφείλεται σε ένα μεγάλο βαθμό στην εκτεταμένη χρήση των Υπερήχων που έδωσε τη δυνατότητα, τόσο στους γονείς όσο και στους γιατρούς να απεικονίσουν το έμβρυο πριν από τη γέννησή του, κάτι που θα φάνταζε αδιανόητο πριν από 30 χρόνια. Χρειάζεται, όμως, προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και, κυρίως, στη συζήτηση που θα γίνει με τους μελλοντικούς γονείς σχετικά με τις δυνατότητες της νέας αυτής προσέγγισης αφού, όπως φαίνεται από τις μεγάλες μελέτες (Emignon et al., 1993; Grandjean et al., 1999), το υπερηχογράφημα αποτελεί ένα εξαιρετικό αλλά όχι τέλειο εργαλείο και μόνο όταν χρησιμοποιείται από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό.

Εκτός από το υπερηχογράφημα, όμως, νέες δυνατότητες εμφανίστηκαν και λόγω της γνώσης που αποκτήθηκε σχετικά με την παθοφυσιολογία πολλών παθολογικών καταστάσεων κάτι που είχε ως αποτέλεσμα να διαφοροποιηθεί και ο τρόπος προσέγγισης πολλών προβλημάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί και ο προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών του οποίου οι προσεγγίσεις παρουσιάστηκαν περιληπτικά σε αυτό το κείμενο. Η δυνατότητα διάγνωσης μιας διαταραχής του αριθμού ή της δομής των χρωμοσωμάτων του

εμβρύου πριν τη γέννησή του χάρισε τη δυνατότητα σε πολλά ζευγάρια να αποφύγουν το συναισθηματικό, κοινωνικό και οικονομικό φορτίο που συνεπάγεται η γέννηση ενός τέτοιου παιδιού. Εντούτοις, η διαγνωστική διαδικασία (αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλαστικών λαχνών) είναι επεμβατική και συνεπάγεται πιθανότητα αποβολής του κνήματος λόγω της διαδικασίας. Η πιθανότητα αυτή κυμαίνεται περίπου στο 0.5% για την αμνιοπαρακέντηση ενώ για τη λήψη τροφοβλαστικών λαχνών το νούμερο αυτό αυξάνεται κατά 0.6-0.8% (ACOG, 2001).

Η εφαρμογή μιας μεθόδου ελέγχου του γενικού πληθυσμού για την ανίχνευση μίας γενετικής διαταραχής δεν μπορεί παρά να αντιμετωπιστεί με ενθουσιασμό τόσο από τους Μαιευτήρες όσο και από τους μελλοντικούς γονείς αφού δίνεται έτσι η δυνατότητα να προσεγγιστεί ένα πρόβλημα που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν άλυτο: αυτό του προγεννητικού εντοπισμού κάποιων προβλημάτων. Άρα, η ιδέα αυτή δεν μπορεί να συνοδεύεται από μειονεκτήματα, κατ' αρχήν. Εντούτοις, πρέπει να λάβει κανείς υπ' όψιν ότι όπως κάθε τέτοια μέθοδος έτσι κι αυτή συνοδεύεται κι από ένα ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, τα οποία αυξάνονται όσο αυξάνεται και η ευαισθησία της κάθε μεθόδου, μεμονωμένα. Επομένως, τα μειονεκτήματα εντοπίζονται μόνο στις επιμέρους μεθόδους.

Η διαπίστωση ότι η πιθανότητα γέννησης ενός εμ-



βρύου με κάποια ανευπλοειδία εξαρτάται άμεσα από την ηλικία της μητέρας και αυξάνεται παράλληλα με αυτήν οδήγησε στην πρώτη τέτοια μέθοδο και ως όριο τέθηκε η ηλικία των 35 χρόνων αφού τότε περίπου φαίνεται να εξισώνεται ο κίνδυνος αποβολής λόγω αμνιοπαρακέντησης με αυτόν της ύπαρξης συνδρόμου Down στο έμβρυο (ACOG, 2001). Η εμφάνιση του βιοχημικού ελέγχου του 2ου τριμήνου («Τριπλό τεστ») έδωσε νέες ελπίδες αφού ανέβασε αυτό το ποσοστό στο 65% περίπου (βλ. κείμενο) αλλά έχει το μειονέκτημα ότι η ηλικία εκτέλεσής του (16η-18η εβδομάδα) συνεπάγεται ότι η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με αμνιοπαρακέντηση και σε περίπτωση παθολογικού καρυότυπου είναι πιο επίπονη η διαδικασία αποβολής της κύησης. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τις προσπάθειες των ερευνητών προς αναζήτηση μεθόδων ελέγχου του πληθυσμού που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν στο 1ο τρίμηνο κι έτσι προέκυψε η υπερηχογραφική μέτρηση της Αυχενικής Διαφάνειας με ή χωρίς τον Βιοχημικό έλεγχο του 1ου τριμήνου που αύξησε την ευαισθησία στο 75-90%.

Ο θεωρητικός συνδυασμός της NT και της PAPP-A, στο 1ο τρίμηνο, με την ελεύθερη β-hCG, την αFP και την ελεύθερη οιστριόλη στο 2ο τρίμηνο θα μπορούσε να αυξήσει ακόμα περισσότερο την ευαισθησία των μεμονωμένων μεθόδων στην ανίχνευση χρωμοσωματικών ανωμαλιών (Bindra et al., 2002). Τέλος, ο υπερηχογραφικός έλεγχος του 2ου τριμήνου μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού και, από ό,τι φαίνεται, ακόμη και σήμερα, η ευαισθησία του παραμένει περιορισμένη. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν ο συνδυασμός του με τις προαναφερθείσες δοκιμασίες θα βελτιώσει την ικανότητα ανίχνευσης των χρωμοσωματικών ανωμαλιών (Stewart, 2004).

Συμπερασματικά, σήμερα υπάρχουν πλέον περισσότερες από μία προσεγγίσεις στο μεγάλο πρόβλημα της προγεννητικής διάγνωσης μιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας ενός εμβρύου, θέμα μείζον για τους μέλλοντες γονείς αφού, η επιτυχής ή ανεπιτυχής διάγνωση μιας τέτοιας κατάστασης αποτελεί γι' αυτούς το 100% της προσπάθειας επιτυχημένης έκβασης της παρούσας κύησης. Η επιλογή της καλύτερης μεθόδου είναι θέμα απόφασης είτε των Αρχών ενός Εθνικού Συστήματος Υγείας είτε είναι καρπός της κοινής απόφασης που έχει προκύψει από συζήτηση μεταξύ του ζευγαριού και του θεράποντος Ιατρού ο οποίος έχει χρέος να παρουσιάσει αντικειμενικά όλα τα στοιχεία που είναι σήμερα γνωστά για καθεμιά από αυτές.

## Methods of prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: advantages

Th. Stefos

Dept. of OB-GYN, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Correspondence: Theodore Stefos

Associate Professor OB-GYN

Dept of OB-GYN,

University of Ioannina, Ioannina, Greece

Tel.: 2651099605

Fax: 2651030082

E-mail: thstefos@cc.uoi.gr

### Summary

The different methods of Prenatal Screening for Chromosomal abnormalities are presented in this article. The characteristics as well as the advantages of Increased Nuchal Translucency, of the "Triple" or the "Double" Biochemical screening tests but also of their combinations are mentioned. All these methods are used in order to detect the high-risk cases among the general population that would have been missed if maternal age was used as the sole criterion. Amniocentesis or Chorionic Villus Sampling should be offered in all these cases since these are the only definitive diagnostic methods that are used today. The isolation and examination of fetal cells from the maternal circulation appears to be the ideal method since it combines screening and diagnostic characteristics but its widespread use in the general population is not possible yet.

*Key words:* ultrasonography, a-FP, b-HCG, Nuchal translucency, PAPP-A, amniocentesis, chorionic villus sampling, prenatal diagnosis, chromosomal abnormalities

### Βιβλιογραφία

- ACOG Practice Bulletin (2001) Prenatal Diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. No 27.
- Bahado-Singh, R.O. and Sutton-Riley, J. (2004) Biochemical screening for congenital defects. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 31, 857-872.
- Bianchi, D.W., Simpson, J.L., Jackson, L.G. et al. (1999) Fetal cells in maternal blood: NIFTY Clinical trial interim analysis. NICHD fetal cell study (NIFTY) group. *Prenat. Diagn.* 19, 994-1005.

- Bindra, R., Heath, V., Liao, A., et al. (2002) One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15.030 pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 20, 219-225.
- Briggati, K.W. and Malone, F.D. (2004) First trimester screening for aneuploidy. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 31, 1-20.
- CEMAT Group (1998) Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and mid-trimester amniocentesis. *Lancet*, 351, 242-247.
- Cicero, S., Curcio, P., Papageorgiou, A. et al. (2001) Absence of nasal bones in fetuses with Trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, 358, 1665-1667.
- De Biasio, P.D. and Venturini, P. (2002) Absence of nasal bone and detection of Trisomy 21. *Lancet*, 359, 1344-1346.
- Emignon, B.G., Crane, J.P., Frigoletto, F.D. et al. (1993) Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. *N. Engl. J. Med.* 329, 821-827.
- Grandjean, H., Larroque, D. and Levi, S. (1999) The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181, 446-454.
- Kinzler, W.L., Morrell, K. and Vintzileos, A. (2002) Variables that underlie cost efficacy of prenatal screening. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 29, 277-286.
- Levi, S. (2002) Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat. Diagn.* 22, 285-295.
- Malone, F.D., Wald, N.J., Canick, J.A. et al. (2003) First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial: Principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, S56.
- Merkatz, I.R., Nitowsky, H.M., Macci, J.N. et al. (1984) An association between low maternal serum aFP and fetal chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148, 886-894.
- Nikolaides, K.H., Snijders, R.D., Gosden, C. M. et al. (1992) Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*, 304, 704-710.
- Nikolaides, K.H. (2003) Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 21, 313-321.
- Nikolaides, K.H. (2004) Nuchal Translucency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 45-67.
- Simpson, J.L. (2002) Genetic counseling and prenatal diagnosis. In: Gabbe, S., Niebyl, J. and Simpson, J. (eds) *Obstetrics: Normal and Problem pregnancies*. Churchill-Livingstone, pp 187-220.
- Snijders, R.J., Sebire, N.J., Cuckle, H. and Nikolaides, K.H. (1995) Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal. Diag. Ther.* 10, 356-367.
- Souka, A.P., Snijders, R.J., Novakov, A. et al. (1998) Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased NT thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 11, 391-400.
- Stewart, T.S. (2004) Screening for aneuploidy: the genetic sonogram. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 31, 21-33.
- Wald, N.J., Kennard, A., Hackenshaw, A. and McGuire, A. (1998) Antenatal screening for Down Syndrome. *Health Technol. Assess.* 2, 9-32.
- Wald, N.J., Rodeck, C., Hackenshaw, A.K. et al. (2003) First and Second Trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J. Med. Screen.* 10, 56-104.
- Wappner, R., Thom, E., Simpson, J.L. et al. (2003) First trimester screening for trisomies 21 and 18. *N. Engl. J. Med.* 349, 1405-1413.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 11/5/2005 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 23/5/2005