



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**



*Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

---

**«ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ  
ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Ιωακείμ Σαπαντζόγλου*

---

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Νοσοκομείο «Αττικόν»  
Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου**





**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Π. Γ. Ν «Αττικόν»**

*Διευθυντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

---

**«ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ  
ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Ιωακείμ Σαπαντζόγλου*

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

**ΑΘΗΝΑ 2017**



*Στην αδερφή μου Φωτεινή και στους γονείς μου*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                              |           |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....</b>                                             | <b>3</b>  |
| <b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>                                                      | <b>7</b>  |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>                                                     | <b>9</b>  |
| Εισαγωγή .....                                                               | 11        |
| Ιστορική Αναδρομή και Εξέλιξη μη επεμβατικών μεθόδων προγεννητικού ελέγχου   | 11        |
| Ιστορική Αναδρομή και Εξέλιξη επεμβατικών μεθόδων προγεννητικού ελέγχου .... | 13        |
| <b>ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ .....</b>                                                  | <b>17</b> |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>                                                     | <b>19</b> |
| Μη Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος .....                                   | 21        |
| Προγεννητικός Έλεγχος Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών – α’ Τρίμηνο .....              | 21        |
| Εισαγωγή – Εξατομικευμένος Κίνδυνος για Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες.....          | 21        |
| Με βάση την ηλικία της μητέρας και την ηλικία της κύησης.....                | 21        |
| <u>Η αξία του ακριβούς υπολογισμού της ηλικίας της κύησης .....</u>          | <u>24</u> |
| Με βάση το προηγούμενο ιστορικό παθολογικής κύησης.....                      | 25        |
| Με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας .....                            | 25        |
| Με βάση την απουσία του ρινικού οστού.....                                   | 29        |
| Με βάση τη ροή στη τριγλώχινα βαλβίδα .....                                  | 30        |
| Με βάση τη παρουσία εξόμφαλου.....                                           | 31        |
| Με βάση τη παρουσία μεγακύστης.....                                          | 31        |
| Με βάση την εμβρυϊκή ανάπτυξη.....                                           | 32        |
| Με βάση το μήκος της άνω γνάθου .....                                        | 32        |
| Με βάση τη καρδιακή συχνότητα του εμβρύου.....                               | 33        |
| Με βάση τη μέτρηση Doppler του φλεβώδους πόρου.....                          | 33        |
| Εξεταζόμενοι Βιοχημικοί Δείκτες .....                                        | 35        |
| Διαμόρφωση Μοντέλων Πληθυσμιακού Ελέγχου (screening).....                    | 37        |
| Αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε Χρωμοσωμικά Φυσιολογικά Έμβρυα .....          | 41        |
| Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α’ Τρίμηνο.....                    | 44        |
| Συσχέτιση αυχενικής διαφάνειας με εμβρυϊκές ανωμαλίες .....                  | 44        |
| Ακρανία, Εξεγκεφαλία, Ανεγκεφαλία .....                                      | 45        |
| Ολοπροσεγκεφαλία.....                                                        | 46        |
| Εγκεφαλοκήλη – Δισχιδής Ράχη.....                                            | 48        |
| Καρδιαγγειακές Ανωμαλίες .....                                               | 49        |
| Ομφαλοκήλη - Γαστροσχιση .....                                               | 50        |
| Απουσία Άκρων.....                                                           | 51        |
| Διαφραγματοκήλη.....                                                         | 52        |
| Προγεννητικός Έλεγχος Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών – β’ Τρίμηνο.....               | 53        |

|                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Φαινοτυπική Έκφραση Ανευπλοειδιών, Τριπλοειδιών,<br>Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών Φύλου..... | 53         |
| Υπολογισμός Κινδύνου.....                                                             | 57         |
| Εξεταζόμενοι Βιοχημικοί Δείκτες .....                                                 | 66         |
| Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – β' Τρίμηνο.....                             | 69         |
| Ανωμαλίες Κρανίου, Εγκεφάλου, Προσώπου .....                                          | 69         |
| Ανωμαλίες Καρδιάς, Θώρακα, Πνευμόνων.....                                             | 76         |
| Ανωμαλίες Γαστρεντερικού Συστήματος – Κοιλιακού τοιχώματος....                        | 86         |
| Ανωμαλίες Ουροποιητικού Συστήματος .....                                              | 89         |
| Ανωμαλίες Σκελετικής Διάπλασης .....                                                  | 94         |
| Ελεύθερο Εμβρυϊκό DNA (cffDNA).....                                                   | 100        |
| Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος .....                                               | 103        |
| Γενικές Αρχές - Τεχνική.....                                                          | 103        |
| Αμνιοπαρακέντηση .....                                                                | 104        |
| Ενδείξεις - Αντενδείξεις.....                                                         | 104        |
| Διαγνωστική Ακρίβεια .....                                                            | 104        |
| Κίνδυνοι - Επιπλοκές .....                                                            | 105        |
| Βιοψία χοριακών λαχνών .....                                                          | 106        |
| Ενδείξεις - Αντενδείξεις .....                                                        | 106        |
| Διαγνωστική Ακρίβεια .....                                                            | 106        |
| Κίνδυνοι - Επιπλοκές .....                                                            | 107        |
| Λήψη εμβρυϊκού αίματος.....                                                           | 107        |
| Ενδείξεις - Αντενδείξεις .....                                                        | 107        |
| Κίνδυνοι - Επιπλοκές .....                                                            | 108        |
| Πολιτικές Πληθυσμιακού ελέγχου στην Ευρώπη .....                                      | 109        |
| <b>Συμπεράσματα .....</b>                                                             | <b>117</b> |
| <b>Περίληψη - Summary .....</b>                                                       | <b>121</b> |
| <b>Βιβλιογραφία.....</b>                                                              | <b>125</b> |



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

|                     |                           |
|---------------------|---------------------------|
| Επώνυμο             | : ΣΑΠΑΝΤΖΟΓΛΟΥ            |
| Όνομα               | : ΙΩΑΚΕΙΜ                 |
| Διεύθυνση           | : Αχαίων 21, Π. Φάληρο    |
| Τηλέφωνο            | : 210-9427301, 6979493045 |
| Ηλ. Ταχυδρομείο     | : kimsap1990@hotmail.com  |
| Ημερομηνία Γέννησης | : 05/12/1990              |
| Υπηκοότητα          | : Ελληνική                |
| Οικ. Κατάσταση      | : Άγαμος                  |

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

|                                                                                                                             |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>«ΛΗΤΩ» Μαιευτικό, Γυναικολογικό και Χειρουργικό Κέντρο</b><br>Κλινικός Παρατηρητής - Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής       | Αθήνα, Ελλάδα<br>Μαρ.2017 - σήμερα        |
| <b>Ε.Α.Ν. Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ»</b><br>Ειδικευόμενος Χειρουργικής                                                                | Πειραιάς, Ελλάδα<br>Ιαν.2016 – Νοεμ. 2016 |
| <b>Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών</b><br>Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών «Παθολογία της Κύησης» | Αθήνα, Ελλάδα<br>Οκτ 2015 - Οκτ 2017      |
| <b>251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Β' Χειρουργική Κλινική</b><br>Ειδικευόμενος Χειρουργικής                               | Αθήνα, Ελλάδα<br>Ιαν. 2015 – Νοεμ. 2015   |
| <b>Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών</b><br>(Βαθμός Πτυχίου: "Λίαν Καλώς" 8,00/10)              | Αθήνα, Ελλάδα<br>Σεπ. 2008 - Ιουν. 2014   |
| <b>SHAPE American High School</b><br>(Βαθμός Απολυτηρίου: "Άριστα" 20/20)                                                   | Mons, Belgium<br>Αύγ.2006 - Ιουν. 2008    |

### **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

|                                                                               |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής</b>                        | Θεσ/νικη, Ελλάδα<br>Νοεμ 2016      |
| <b>6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου</b> | Royal Olympic, Αθήνα<br>Απρ.2016   |
| <b>43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας</b>                     | Divani Caravel, Αθήνα<br>Μαρ. 2016 |
| <b>Advanced Trauma Life Support (ATLS)</b>                                    | Αθήνα, Ελλάδα<br>Δεκ. 2015         |
| <b>Advanced Trauma Life Support (ALS)</b>                                     | Αθήνα, Ελλάδα<br>Οκτ. 2015         |
| <b>5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης</b>                     | Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα<br>Φεβ. 2015 |

**Πανελλήνιες Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας "Γ. Παπαδάκης"**

Divani Caravel, Αθήνα  
Φεβ. 2015

**5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας**

Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα  
Ιαν. 2015

**6ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλινικής και Ερευνητικής Ογκολογίας**

Hilton, Αθήνα  
Ιαν. 2015

**5ο Θεωρητικό και Πρακτικό Σεμινάριο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής στη Γυναικολογία**

Νοσ. "Αλεξάνδρα", Αθήνα  
Νοε. 2014

**2ο Συνέδριο Διατήρησης Γονιμότητας σε γυναίκες με Γυναικολογικό Καρκίνο**

Hilton, Αθήνα  
Οκτ. 2014

**Basic Life Support**

Αθήνα, Ελλάδα  
Σεπ. 2014

**Surgical Skills for Students - RCS Education Programme**

Λονδίνο, Αγγλία  
Δεκ. 2013

**Νεοπλάσματα Γαστρεντερικού Συστήματος**

Νοσ. "Αρεταίειο", Αθήνα  
Οκτ. 2013

**17ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας**

Ηράκλειο, Κρήτη  
Μάιος 2011

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

---

**Συσχέτιση σειράς Παραγόντων Κινδύνου Με Συγκεκριμένα Ιστολογικά και Ορμονικά Χαρακτηριστικά του Καρκίνου Μαστού**  
E-poster στο 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Θεσ/νίκη, Ελλάδα  
Νοεμ 2016

**Συσχέτιση Απεικονιστικών Ευρημάτων Αυξημένου Κινδύνου (BIRADS 4-5) με Ιστολογικά και Ορμονικά Χαρακτηριστικά Καρκίνου του Μαστού**  
E-poster στο 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Θεσ/νίκη, Ελλάδα  
Νοεμ 2016

**Τοξικό Μεγάκολο από Cl. Difficile. Μία σπάνια χειρουργική καταγραφή για μια συχνή νοσοκομειακή λοίμωξη**  
E-poster στο 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Θεσ/νίκη, Ελλάδα  
Νοεμ 2016

**LAP (ΔΕ) επινεφριδεκτομή για ευμεγέθες μόρφωμα (ΔΕ) επινεφριδίου σε ασθενή με προηγηθείσα επέμβαση στην άνω κοιλία**  
E-poster στο 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Θεσ/νίκη, Ελλάδα  
Νοεμ 2016

**Η επίδραση της neoadjuvant αγωγής στις μετεγχειρητικές επιπλοκές ασθενών με καρκίνο**

Αθήνα, Ελλάδα

|                                                                                                                                                       |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>του ορθού</b><br>Προφορική παρουσίαση στο <u>6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού</u> | Απρ 2016                      |
| <b>Συσχέτιση του πηλίκου Τριγλυκερίδια/ HDL με το δείκτη Ομοιοστασίας HOMA-IR</b><br>E-poster στο <u>43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας</u>      | Αθήνα, Ελλάδα<br>Μαρ 2016     |
| <b>Θεραπευτική Προσέγγιση Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2</b><br>Προφορική Παρουσίαση στο <u>16ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας</u>      | Ηράκλειο, Κρήτη<br>Μάιος 2011 |

## ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

---

|                                                                                                                                          |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>United States Medical Licensing Examination – Step 2</b>                                                                              | Αθήνα, Ελλάδα<br>Ιουλ 2017  |
| <b>Statistical Reasoning for Public Health 1: Estimation, Inference, &amp; Interpretation</b><br>John Hopkins University (μέσω Coursera) | Αθήνα, Ελλάδα<br>Ιουλ 2016  |
| <b>Introduction to Reproduction</b><br>Northwestern University (μέσω Coursera)                                                           | Αθήνα, Ελλάδα<br>Ιαν 2016   |
| <b>Advanced Trauma Life Support (ATLS)</b><br>American College of Surgeons                                                               | Αθήνα, Ελλάδα<br>Δεκ 2015   |
| <b>Advanced Life Support (ALS)</b><br>ERC European Resuscitation Council                                                                 | Αθήνα, Ελλάδα<br>Νοεμ 2015  |
| <b>Basic Life Support (BLS)</b><br>American Heart Association                                                                            | Αθήνα, Ελλάδα<br>Οκτ 2014   |
| <b>Surgical Skills for Students</b><br>Royal College of Surgeons of England                                                              | Λονδίνο, Αγγλία<br>Δεκ 2013 |

## ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

---

|                                                                                    |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Φροντιστήριο Μέσης Εκπαίδευσης Α. Αλμπινίσης</b><br>Γραμματειακή Υποστήριξη     | Αθήνα, Ελλάδα<br>Μαρ. 2009 - Μαρ. 2011 |
| <b>Ιατρικές Εκδόσεις «ΛΙΤΣΑΣ»</b><br>Μεταφραστές Ξενόγλωσσων Ιατρικών Συγγραμμάτων | Αθήνα, Ελλάδα<br>Δεκ.2013- Ιου 2014    |
| <b>Κρόνος Αγ. Δημητρίου</b><br>Ιατρός Αγώνων                                       | Αθήνα, Ελλάδα<br>Ιαν. 2015 - σήμερα    |

**Ίκαρος Ν. Σμύρνης**  
Ιατρός Αγώνων

Αθήνα, Ελλάδα  
Ιαν. 2015 - σήμερα

**ΑΟΚ Ν. Σμύρνης**  
Ιατρός Αγώνων

Αθήνα, Ελλάδα  
Ιαν. 2015 - σήμερα

### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ / ΒΡΑΒΕΙΑ**

---

**Scholarship Award for Outstanding Performance**

Mons, Βέλγιο  
Ιουν. 2008

**Green and Gold Award in Biology**

Mons, Βέλγιο  
Ιουν. 2008

**Honorable Mention**  
(GPA of 3.0 - 3.49)

Mons, Belgium  
Αύγ.2006 - Ιουν. 2007

**Honor Roll**  
(GPA of 3.5 - 3.99)

Mons, Belgium  
Μαρ. 2007

**Χρηματικό Έπαθλο Κληροδοτήματος Παύλου Αθανασιάδη**

Αθήνα, Ελλάδα  
Δεκ. 2005

**Χρηματικό Έπαθλο Κληροδοτήματος Παύλου Αθανασιάδη**

Αθήνα, Ελλάδα  
Δεκ. 2004

### **ΓΛΩΣΣΕΣ**

---

|          |                                                                     |
|----------|---------------------------------------------------------------------|
| Ελληνικά | : Μητρική                                                           |
| Αγγλικά  | : Άριστα (Proficiency of Michigan, Proficiency of Cambridge, IELTS) |
| Γαλλικά  | : Πολύ καλά (DEL F 2nd Degre)                                       |

### **ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

---

Κάτοχος διπλώματος Β' κατηγορίας και ιδιωτικού οχήματος  
Κάτοχος πιστοποίησης EC DL

### **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

---

Λογοτεχνία, αθλητισμός, φιλοσοφία, ταξίδια, θέατρο, κινηματογράφος, μουσική

### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

---

Διαθέσιμες εφόσον ζητηθούν.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στη Συντονιστική και Επιστημονική Επιτροπή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για την εκπόνηση ενός ακαδημαϊκά άρτιου και άκρως εκπαιδευτικού προγράμματος σπουδών που μου έδωσε τη δυνατότητα να εμβαθύνω και να εμπεδώσω τις γνώσεις μου γύρω από το αντικείμενο της «Παθολογίας της Κύησης». Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον κ. Γραμματικάκη Ιωάννη, Επιμελητή Α' Ε.Σ.Υ. Γ' Μαιευτικής – Γυναικολογικής κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», για την επίβλεψη και σωστή καθοδήγηση στην περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ολοκληρώνοντας, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια μου και τα άτομα που έχω επιλέξει να θεωρώ οικογένεια μου για τη στήριξη και την αγάπη τους.



---

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Εμβρυομητρική Ιατρική στο σύνολο της αποτελεί σήμερα ένα εξειδικευμένο κλάδο της Μαιευτικής – Γυναικολογίας, του οποίου το ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον εστιάζεται στην υγεία τόσο του εμβρύου όσο και της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και περιλαμβάνει τόσο το προγεννητικό έλεγχο όσο και τη μαιευτική φροντίδα. Ο προγεννητικός έλεγχος αποτελεί μια σειρά από εξετάσεις που σκοπό έχουν να τεκμηριώσουν ότι ένα έμβρυο είναι ανατομικά και γενετικά φυσιολογικό. Κατά βάση, οι εξετάσεις αυτές είναι μη επεμβατικές (υπερηχογραφήματα και βιοχημικές εξετάσεις) που σκοπό έχουν να μας επιτρέψουν να εκτιμήσουμε την ανατομία του εμβρύου και τη πιθανότητα του να πάσχει από μια γενετική ανωμαλία ή ένα γενετικό σύνδρομο. Από την άλλη, μια σειρά από διαγνωστικές παρεμβατικές μεθόδους είναι σε θέση να επιβεβαιώσουν ή να αναιρέσουν σε απόλυτο βαθμό τις πιθανότητες αυτές.

### **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ (SCREENING POLICIES)**

Πρώτος ο ιατρός John Langdon Down, το 1866, παρατήρησε ότι το δέρμα των ατόμων με τρισωμία 21 υπολείπεται σε ελαστικότητα, δίνοντας την εντύπωση ότι έχει μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με το σώμα, η μύτη τους ήταν μικρή και το πρόσωπο πολύ επίπεδο. Πλέον γνωρίζουμε πως το σύνδρομο Down αποτελεί τη πιο συχνή γενετική αιτία πνευματικής καθυστέρησης και αποτελεί το κυριότερο λόγο που οι γυναίκες επιλέγουν να προχωρήσουν σε μία από τις επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου (λήψη τροφοβλάστης, αμνιοπαρακέντηση).

Στις μέρες μας, οι περισσότερες αναπτυγμένες χώρες του κόσμου αξιοποιούν μια σειρά από εξετάσεις πληθυσμιακού ελέγχου που σκοπό έχουν τη προγεννητική ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και γενετικών συνδρόμων. Οι εξετάσεις αυτές αποτελούν το αποτέλεσμα της εξέλιξης μεθόδων ή συνδυασμού αυτών με σκοπό τη βελτίωση των ποσοστών ανίχνευσης των ανωμαλιών (ευαισθησία ή Detection Rate- DR) και το περιορισμό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (ΨΘ/False Positive Rate- FPR).

Μπορεί η πρώτη καταγραφή χρήσης υπερήχων για προγεννητικό έλεγχο να τοποθετείται το 1958, ωστόσο, το πρώτο εργαλείο μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου που αξιοποιήθηκε για τη πρόωμη ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών υπήρξε η ηλικία της μητέρα στις αρχές της δεκαετίας του 1980. Σε όλες τις γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών προσφερόταν η δυνατότητα επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων με ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down περίπου 30%.

Με στόχο τη βελτίωση των ποσοστών ανίχνευσης, αναπτύχθηκαν, ακολούθως, μια σειρά από υπερηχογραφικές και βιοχημικές μέθοδοι στη κατεύθυνση αυτή. Ήδη από το 1984, μια σειρά από μελέτες τεκμηρίωσαν τη συσχέτιση μεταξύ μια γλυκοπρωτεΐνης, της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) με το σύνδρομο Down καθώς και με ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου.

Ακολούθως, η τεκμηρίωση των Bogart και συν., το 1987 [1], της συσχέτισης μεταξύ αυξημένων επιπέδων χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στο αίμα της μητέρας και κήσων με σύνδρομο Down οδήγησε στην εισαγωγή, στο Ηνωμένο Βασίλειο, του ελέγχου - κατά το δεύτερο τρίμηνο- των AFP και hCG που αύξησε την ευαισθησία

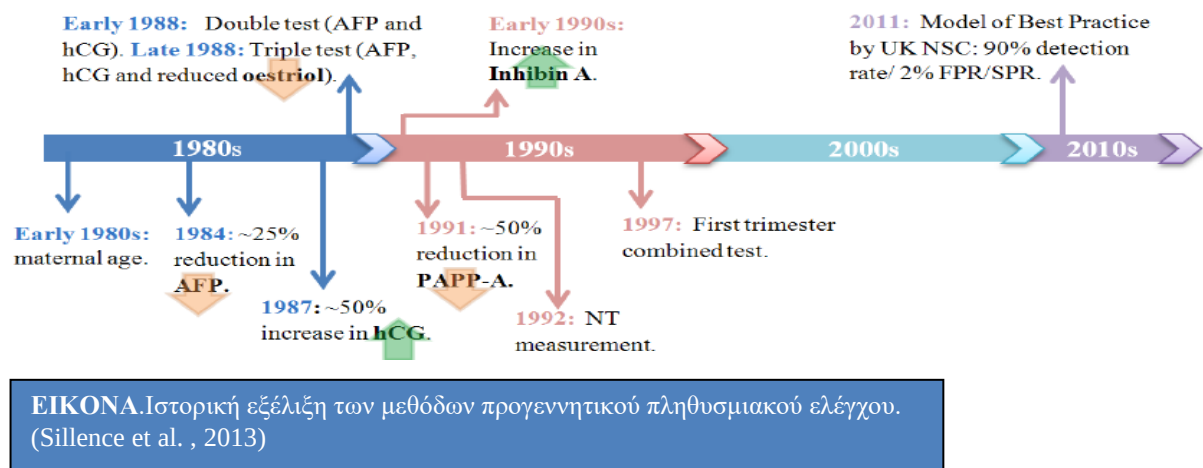
του ελέγχου (συνδυασμός βιοχημικών δεικτών και ηλικίας μητέρας) στο 60% για 5% ΨΘ αποτελεσμάτων (second trimester double test).

Λίγο μετά την εισαγωγή αυτού του διπλού ελέγχου, μελέτες κατέγραψαν μία μείωση κατά 25% στα επίπεδα της μη συζευγμένης οιστριόλης (unconjugated estriol- uE3) (υπότυπος ενός εκ των 3 κύριων ενδογενών οιστρογόνων της γυναίκας) στις παθολογικές κυήσεις και οδήγησαν στη ένταξη της ως ένα τρίτο δείκτη προγεννητικού ελέγχου σε ένα σχήμα που ,ως και τις μέρες μας, ονομάζεται «τριπλός έλεγχος» (triple test) (AFP+ hCG+ uE3) [77,78]. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ο βιοχημικός τριπλός έλεγχος τροποποιήθηκε αντικαθιστώντας τη hCG από μια υπομονάδα της, την ελεύθερη β- υπομονάδα της hCG (free b-hCG) και λίγο αργότερα με τη προσθήκη της ινχμπίνης Α μετατράπηκε σε τετραπλό έλεγχο (quadruple test) [76] με υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης (75%). Ο διπλός, τριπλός και τετραπλός έλεγχος προσφέρουν καλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον έλεγχο που βασίζεται μόνο στην ηλικία αλλά εκτελούνται μόνο κατά το δεύτερο τρίμηνο. Ωστόσο, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 είχε εκφραστεί η ανάγκη πρόωμης (εντός του πρώτου τριμήνου) και αξιόπιστης ανίχνευσης των εμβρύων με ανωμαλία ώστε να δοθεί στους γονείς η δυνατότητα πρωϊμότερου επεμβατικού διαγνωστικού ελέγχου και διακοπής.

Το 1991, μελέτες ανέδειξαν πως η πλακουντιακή πρωτεΐνη Α (PAPP-A), ένα πρωτεϊνικό μόριο παραγόμενο από το πλακούντα, παρουσιάζεται μειωμένη ,κατά 50% περίπου, στις κυήσεις με σύνδρομο Down [2,3,4]. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός PAPP-A και hCG στο δεύτερο τρίμηνο. Η τεκμηρίωση, ωστόσο, ότι οι τιμές της PAPP-A παύουν να αποτελούν έναν αξιόπιστο δείκτη χρωμοσωμικών ανωμαλιών μετά τη 17<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, μετακίνησαν τον έλεγχο των δύο αυτών ορμονών στο πρώτο τρίμηνο με ποσοστά ανίχνευσης στο 60-70% για 5% ΨΘ αποτελεσμάτων.

Μαζί με τους βιοχημικούς δείκτες, ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να εκτιμηθεί και από υπερηχογραφικούς δείκτες. Το 1992 και 1994, οι Νικολαΐδης και συν. [5] ανέδειξαν τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ - nuchal translucency/NT) ως ένα υπερηχογραφικό εργαλείο πληθυσμιακού ελέγχου πρώτου τριμήνου (11 έως 13+6/7 εβδομάδες) για την ανίχνευση των εμβρύων με χρωμοσωμική ανωμαλία. Ο συνδυασμός, λοιπόν, κατά το πρώτο τρίμηνο της ηλικίας της μητέρας, της αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών εξετάσεων (PAPP-A + fb- hCG ) αποτελεί το **συνδυαστικό έλεγχο πρώτου τριμήνου (combined screening test)** με ποσοστά ανίχνευσης περίπου στο 85-90% για 5% ΨΘ αποτελεσμάτων [6,7,8,9,10] και εφαρμόζεται από το 1997 έως τις μέρες μας.

Πλέον, το πρόβλημα των μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου έγκειται στη περαιτέρω βελτίωση της ευαισθησίας τους αλλά κατά βάση στη μείωση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Το 2008, η μελέτη των Buckley και συν. [140] ανέδειξε ότι σε Αγγλία και Ουαλία περίπου 400 έμβρυα χωρίς χρωμοσωμική ανωμαλία κατέληξαν σε αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο μετά απο λήψη τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντηση που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες που θεωρήθηκαν ,ψευδώς, υψηλού κινδύνου. Οι σύγχρονες προσπάθειες, λοιπόν, κατευθύνονται στην αναγνώριση και αξιοποίηση νέων υπερηχογραφικών (απουσία ρινικού οστού, ανεπάρκεια της τργλώχινας βαλβίδας,ανάστροφη ροή στο φλωβώδη πόρο) και βιοχημικών δεικτών (cffDNA) με στόχο τη βελτίωση των μη επεμβατικών μεθόδων προγεννητικού ελέγχου.



## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο κίνδυνος που προκύπτει από όλες τις μορφές σύγχρονου πληθυσμιακού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες πρέπει να επιβεβαιώνεται με μία από τις επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου. Η χρήση, ωστόσο, των μεθόδων αυτών δεν περιορίζεται αμιγώς στην επιβεβαίωση του εκάστοτε μοντέλου πληθυσμιακού ελέγχου που χρησιμοποιείται, όπως θα γίνει ξεκάθαρο στο κεφ. «Επεμβατικές Μέθοδοι Προγεννητικού Ελέγχου».

Αναφορές για λήψεις αμνιακού υγρού χρονολογούνται εδώ και περισσότερα από 120 χρόνια αν και οι περισσότερες από αυτές δεν έχουν καταγραφεί. Στη παγκόσμια βιβλιογραφία, η διακοιλιακή αμνιοπαρακέντηση στο τρίτο τρίμηνο της κύησης έχει καταγραφεί από τους Prochownick, Von Schatz και Lambl ήδη από το 1877 και από τον Schatz τη δεκαετία του 1890 [52]. Το 1919 υπάρχει μία καταγραφή από τον Hinkel που περιγράφει την εκτέλεση εκκενωτικής αμνιοπαρακέντησης σε ασθενή με πολυυδράμνιο ενώ οι Bevis και συν. το 1953 [51] κατέγραψαν περιστατικό με Rh ισοανοσοποίηση στο οποίο πραγματοποιούσαν λήψεις αμνιακού υγρού ανά δύο εβδομάδες στη προσπάθεια αντιμετώπισης του και πρόβλεψης της βαρύτητας της κατάστασης. Ακολούθως, η Liley στη Νέα Ζηλανδία δημοσίευσε το 1961 [50] τη διάσημη πλέον μελέτη της σχετικά με τη φασματομετρική ανάλυση του αμνιακού υγρού στις Rh ευαισθητοποιημένες γυναίκες και έκτοτε η αμνιοπαρακέντηση έγινε μια επέμβαση ρουτίνας στη καθημερινή μαιευτική πρακτική.

Η πρώτη χρήση του αμνιακού υγρού στη προγεννητική διάγνωση κληρονομούμενων ασθενειών έχει καταγραφεί από τους Fuchs και Riis το 1956 [49] με την αναγνώριση του φύλου του εμβρύου, βασιζόμενοι στη παρουσία ή απουσία του πολικού σωματίου. Η επιτυχία αυτή οδήγησε στη προγεννητική διαχείριση ασθενών με αιμορροφιλία τύπου A το 1960 και με Μυική δυστροφία Duchenne το 1964. Ακολούθησε το 1966 η δημοσίευση των Steele και Breg [48] ότι τα κύτταρα του αμνιακού υγρού είναι κατάλληλα, μετά από καλλιέργεια, για διερεύνηση του καρυοτύπου του εμβρύου για να έρθει η ομάδα των Nadler και Gerbie [47] και να δημοσιεύσει το ,πλέον, δημοφιλές άρθρο τους με τίτλο « Ο ρόλος της αμνιοπαρακέντησης στην ενδομήτρια διάγνωση των γενετικών ανωμαλιών». Η δημοσίευση αυτή σε συνδυασμό με τη πρώτη προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down από τον Valenti το 1967 [46] αποτέλεσαν την απαραίτητη ώθηση που

απαιτούνταν προκειμένου να αναβαθμιστεί η αμνιοπαρακέντηση και ο προγεννητικός έλεγχος, έτσι ώστε να συσταθούν εξειδικευμένα εργαστήρια που ανέλυαν το αμνιακό υγρό με στόχο τη προγεννητική διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, μεταβολικών διαταραχών και ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα. Στο κομμάτι του προγεννητικού ελέγχου που βασίζεται στη λήψη τροφοβλάστης, το 1968 πρώτος ο Mohr στη Σκανδιναβία εκτέλεσε διατραχηλική βιοψία του χόριου κάτω από άμεσο ενδοσκοπικό έλεγχο, χρησιμοποιώντας ένα ευθύ ενδοσκόπιο των 5mm [45]. Στις δημοσιεύσεις του κατέγραψε επιτυχημένη λήψη χοριακών λαχνών σε ποσοστό 96% με αυξημένα, ωστόσο, ποσοστά αιμορραγίας, λοίμωξης και αποτυχίας στη καλλιέργεια του υλικού, επιπλοκές που είχαν ως αποτέλεσμα προοδευτικά να εγκαταλειφθεί η συγκεκριμένη τεχνική. Η πρώτη λήψη τροφοβλάστης για προγεννητική διάγνωση καταγράφηκε το 1975 στη Κίνα όπου το υλικό ελήφθη τυφλά και αξιοποιήθηκε με σκοπό τη διάγνωση του φύλου. Η εξέλιξη των υπερήχων και της μοριακής γενετικής επέτρεψαν τη βελτίωση των ποσοστών επιτυχίας και τη μείωση των επιπλοκών όταν η τεχνική εκτελούνταν υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, όπως κατέγραψαν οι Ward και Brambati[44] το 1983 για να ακολουθήσει το 1984 η εισαγωγή της διακοιλιακής λήψης από τους Smidt-Jensen και Hahnemann στη Κοπεγχάγη [43]. Η συγκεκριμένη τεχνική υιοθετήθηκε από σειρά κέντρων ανά τον κόσμο και οι δημοσιεύσεις που ακολούθησαν βασιζόμενες σε μεγάλες σειρές ασθενών τη κατέστησαν επιτυχημένη και ασφαλή, εισάγοντας την στη μαιευτική πρακτική.

---

## **ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ**

---



Σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του σύγχρονου προγεννητικού ελέγχου, εστιάζοντας στον έλεγχο του πρώτου (11+1/7 έως 13+6/7 εβδομάδες) και δεύτερου (20+1/7 έως 23+6/7 εβδομάδες) τριμήνου τόσο για ανατομικές όσο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καθώς επίσης και σε όλες τις επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους (αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλάστης, λήψη εμβρυικού αίματος).

Στο γενικό μέρος της εργασίας γίνεται μια σύντομη αλλά περιεκτική αναφορά στην ιστορική εξέλιξη τόσο των επεμβατικών όσο και των μη επεμβατικών μεθόδων προγεννητικού ελέγχου καθώς επίσης και στην προοδευτική βελτίωση των μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου (screening methods) ανά τα χρόνια.

Το ειδικό μέρος χωρίζεται κατά κύριο λόγο σε δύο μεγάλες ενότητες: στον «Μη Επεμβατικό Προγεννητικό Έλεγχο» και στον «Επεμβατικό Προγεννητικό Έλεγχο».

Η πρώτη ενότητα διαιρείται σε 5 υποενότητες στις οποίες αναλύεται ο έλεγχος χρωμοσωμικών και δομικών ανωμαλιών στο έμβρυο στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο, ενώ κλείνει με την αναφορά στο ελεύθερο εμβρυικό DNA.

Στη δεύτερη ενότητα, αναλύονται οι τρεις (3) μέθοδοι επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου με τις ενδείξεις και αντενδείξεις τους αλλά και τους κινδύνους και επιπλοκές τους.

Ο κύριος όγκος της εργασίας ολοκληρώνεται με μία τρίτη, μικρότερη ενότητα όπου γίνεται αναφορά στις διαφορετικές πολιτικές και μεθόδους πληθυσμιακού ελέγχου ανά την Ευρώπη με βάση το επίσημο πόρισμα της EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) του 2010.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις και φράσεις κλειδιά όπως: προγεννητικός έλεγχος, χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου, ανατομικές ανωμαλίες εμβρύου, παράγοντες κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου, αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό εμβρύου, υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών, υπερηχογραφικός έλεγχος πρώτου τριμήνου, υπερηχογραφικός έλεγχος δεύτερου τριμήνου, βιοψίαχοριακών λαχνών, αμνιοπαρακέντηση, λήψη εμβρυϊκού αίματος, ελεύθερο εμβρυϊκό DNA, μοντέλα πληθυσμιακού ελέγχου, πολιτικές πληθυσμιακού ελέγχου.

Χρησιμοποιήθηκαν βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων όπως PubMed, Medscape, ResearchGate, Wiley Online Library, Radiopaedia, Radiographics, UpToDate.

Από την ανασκόπηση προέκυψαν 143 βιβλιογραφικές αναφορές, 142 ξενόγλωσσες και 1 ελληνική.





---

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



# **ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ** **ΕΛΕΓΧΟΣ**

## **1.Προγεννητικός Έλεγχος Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών – α’ Τρίμηνο**

### **Ι.ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Κάθε γυναίκα έχει ένα δεδομένο κίνδυνο το έμβρυο ή νεογνό της να έχει μία χρωμοσωμική ανωμαλία. Προκειμένου να υπολογιστεί αυτός ο εξατομικευμένος κίνδυνος, λαμβάνουμε υπόψη ένα βασικό (*a priori*) κίνδυνο της ασθενούς, όπως αυτός διαμορφώνεται από την ηλικία της ασθενούς, το προηγούμενο ιστορικό χρωμοσωμικής ανωμαλίας και την ηλικία της κύησης (βλ. επόμενη υποενότητα), και τον πολλαπλασιάζουμε με μία σειρά παραγόντων (ή λόγων πιθανότητας) [8,9,12]. Οι παράγοντες αυτοί (είτε υπερηχογραφικοί είτε βιοχημικοί) αποτελούν τα αποτελέσματα σειράς δοκιμασιών/εξετάσεων που εκτελούνται στη διάρκεια της κύησης με σκοπό να καθορίσουν τον ειδικό κίνδυνο κάθε ασθενούς.

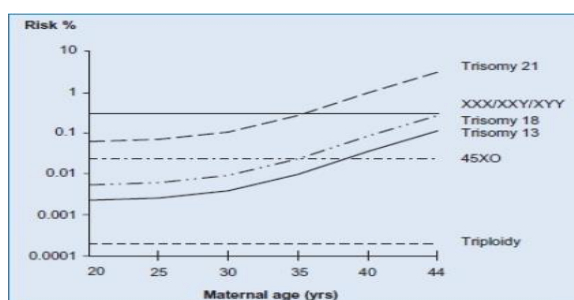
Κάθε φορά που διενεργείται, λοιπόν, μια εξέταση (είτε υπερηχογραφική είτε βιοχημική), ο βασικός κίνδυνος της ασθενούς πολλαπλασιάζεται με το λόγο πιθανότητας της εξέτασης αυτής, ώστε να προκύψει ο νέος βασικός κίνδυνος για την επόμενη εξέταση, με δεδομένο ότι οι εξετάσεις/δοκιμασίες αυτές αποτελούν ανεξάρτητες μεταξύ τους μεταβλητές (sequential screening). Αν δεν πρόκειται για ανεξάρτητες μεταξύ τους μεταβλητές, τότε χρησιμοποιούνται πιο πολύπλοκα στατιστικά μοντέλα για τον υπολογισμό της τελικής πιθανότητας το έμβρυο να πάσχει από κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Στη συνέχεια του παρόντος κεφαλαίου, θα γίνει αναφορά σε μια σειρά από δείκτες που έχουν συσχετιστεί με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι επιμέρους αυτοί δείκτες αποτελούν τα εργαλεία πάνω στα οποία έχει δομηθεί, κατά βάση, ο σύγχρονος προγεννητικός έλεγχος και οι πιθανότητες για υψηλού κινδύνου κήσεις που προκύπτουν από αυτόν.

**Λόγος πιθανότητας συγκεκριμένης μέτρησης :** υπολογίζεται διαιρώντας το ποσοστό των χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων με το ποσοστό των φυσιολογικών εμβρύων για τη δεδομένη μέτρηση

### **ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

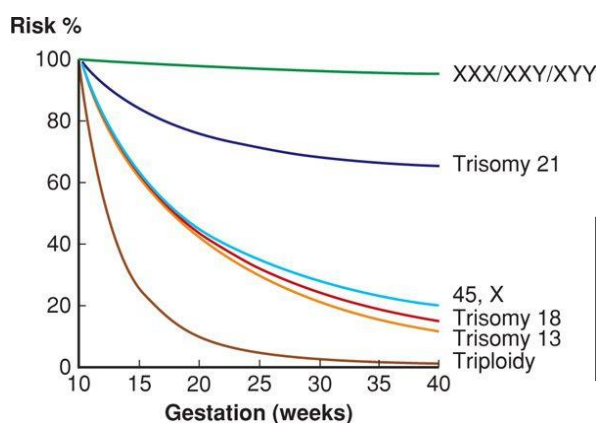
Ο κίνδυνος για πολλές από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνει με την ηλικία της μητέρας. Ήδη από το 1876 οι Frazer και Mitchell είχαν παρατηρήσει ότι υπήρχε

συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας της εγκύου και του κινδύνου για γέννηση παιδιών με τρισωμία 21[8,9]. Πλέον, έχει τεκμηριωθεί πως η συντριπτική πλειοψηφία των ανευπλοειδιών που εξετάζονται στο προγεννητικό έλεγχο(τρисωμίες 21,18,13) οφείλονται στον μη διαχωρισμό (nondisjunction) του αντίστοιχου μητρικού ζεύγους χρωμοσωμάτων με αποτέλεσμα μετά τη γονιμοποίηση να προκύπτει ζυγωτό με 47 συνολικά χρωμοσώματα (3 αντί για 2 στο παθολογικό ζεύγος) . Μελέτες, πλέον, έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση μεταξύ μητρικής ηλικίας και μη διαχωρισμού, γεγονός που έως ένα βαθμό έχει εξηγήσει και τη **συσχέτιση μεταξύ μητρικής ηλικίας και της πιθανότητας για ανευπλοειδίες**.(Διάγραμμα 1).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.** Σχέση ηλικίας μητέρας με σειρά ανευπλοειδιών. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

Από την άλλη, έχει επίσης τεκμηριωθεί η γνώση πως τα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία είναι πιο πιθανό να πεθάνουν ενδομητρίως, με αποτέλεσμα ο **κίνδυνος ενός εμβρύου να πάσχει από μία τέτοια ανωμαλία να μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία κύησης**. [12](Διάγραμμα 2).



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.** Σχέση ηλικίας κύησης με σειρά ανευπλοειδιών. Παρατηρούμε ότι όσο προχωράει η εγκυμοσύνη τόσο μειώνεται ο κίνδυνος για τις περισσότερες ανευπλοειδίες. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

Οι εκτιμήσεις του κινδύνου για τρισωμία 21, η οποία είναι και η πλέον μελετημένη ανευπλοειδία, σε σχέση με την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση βασίζονται στις μελέτες των Hecht και Hook το 1994 (Πίνακας 1) [13] ενώ από μεγάλες αναλύσεις των Snijders et al (1995,1999)[8,12] καθορίστηκαν οι ειδικοί τόσο για την ηλικία της μητέρας όσο και την ηλικία κύησης κίνδυνοι για χρωμοσωμικές ανωμαλίες.(Πίνακας 2) Έχει υπολογιστεί, λοιπόν, πως η συχνότητα αυτόματου εμβρυικού θανάτου στη T21 μεταξύ 12 και 40 εβδομάδων είναι περίπου 30% . Την ίδια σχέση με τη μητρική

ηλικία και την ηλικία κύησης παρουσιάζουν και οι τρισωμίες 18 και 13, με τη συχνότητα αποβολής/ενδομήτριου θανάτου,ωστόσο, μεταξύ 12 και 40 εβδομάδων να παρουσιάζεται αυξημένη σε σχέση με αυτή της τρισωμίας 21 (80% έναντι 30%).

Το **σύνδρομο Turner (45 ,XO)** οφείλεται συνήθως σε απώλεια του πατρικού χρωμοσώματος και , κατά συνέπεια, η συχνότητα της σύλληψης εμβρύων με σύνδρομο Turner δεν σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας(αντίθετα από τις ανευπλοειδίες) ενώ ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται με τη πρόοδο της εγκυμοσύνης (όπως και οι ανευπλοειδίες).

Για τις άλλες **σχετιζόμενες με το φύλο χρωμοσωμικές ανωμαλίες (47,XXX, 47XXY, 47XYY)** δεν υπάρχει ιδιαίτερη αλλαγή με την ηλικία της μητέρας ενώ η συχνότητα ενδομήτριου θανάτου είναι ανάλογη αυτής των φυσιολογικών χρωμοσωμικά εμβρύων. Έτσι, η συνολική επίπτωση εμβρύων με αυτές τις ανωμαλίες δεν ελαττώνεται με την ηλικία κύησης.

| Risk of Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities in Live Births by Maternal Age |               |                              |                        |               |                              |                        |               |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------|
| MATERNAL AGE (AT TERM)                                                                  | RISK          |                              | MATERNAL AGE (AT TERM) | RISK          |                              | MATERNAL AGE (AT TERM) | RISK          |                              |
|                                                                                         | DOWN SYNDROME | TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY |                        | DOWN SYNDROME | TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY |                        | DOWN SYNDROME | TOTAL CHROMOSOME ABNORMALITY |
| 25                                                                                      | 1 in 1,250    | 1 in 476                     | 32                     | 1 in 637      | 1 in 323                     | 39                     | 1 in 125      | 1 in 81                      |
| 26                                                                                      | 1 in 1,190    | 1 in 476                     | 33                     | 1 in 535      | 1 in 286                     | 40                     | 1 in 94       | 1 in 63                      |
| 27                                                                                      | 1 in 1,111    | 1 in 455                     | 34                     | 1 in 441      | 1 in 224                     | 41                     | 1 in 70       | 1 in 49                      |
| 28                                                                                      | 1 in 1,031    | 1 in 435                     | 35                     | 1 in 356      | 1 in 179                     | 42                     | 1 in 52       | 1 in 39                      |
| 29                                                                                      | 1 in 935      | 1 in 417                     | 36                     | 1 in 281      | 1 in 149                     | 43                     | 1 in 40       | 1 in 31                      |
| 30                                                                                      | 1 in 840      | 1 in 385                     | 37                     | 1 in 217      | 1 in 123                     | 44                     | 1 in 30       | 1 in 21                      |
| 31                                                                                      | 1 in 741      | 1 in 385                     | 38                     | 1 in 166      | 1 in 105                     | ≥45                    | ≥1 in 24      | ≥1 in 19                     |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ο κίνδυνος για σύνδρομο Down και γενικά για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανά εβδομάδα κύησης. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

| Maternal age [yrs] | Trisomy 21 Gestation [wks] |      |      |      | Trisomy 18 Gestation [wks] |      |      |       | Trisomy 13 Gestation [wks] |       |       |       |
|--------------------|----------------------------|------|------|------|----------------------------|------|------|-------|----------------------------|-------|-------|-------|
|                    | 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  |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Ο κίνδυνος για T21,T18,T13 ανά εβδομάδα κύησης. Παρατηρούμε τη μείωση του κινδύνου με τη πρόοδο της κύησης, δεδομένου ότι τα περισσότερα χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα καταλήγουν ενδομήτρια. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

### **Η ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΑΚΡΙΒΟΥΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΗΣ:** Μία

από τις σημαντικότερες συνεισφορές της μαιευτικής υπερηχογραφίας υπήρξε ο ακριβής προσδιορισμός της ηλικίας κύησης. Ο προσδιορισμός της ηλικίας κύησης βάσει παραδοσιακών μεθόδων όπως η τελευταία έμμηνος ρύση (TEP) είναι συνήθως αναξιόπιστος, ενώ το 40% των εγκύων δεν γνωρίζουν με βεβαιότητα την ακριβή ημερομηνία της TEP τους. Ακόμα και στις περιπτώσεις που τη γνωρίζουν, λόγω της πιθανότητας καθυστερημένης ωοθυλακιορρηξίας κατά το κύκλο που έγινε η σύλληψη έχουμε υπερεκτίμηση της ηλικίας της κύησης ημερολογιακά.

Η αξία του ακριβούς υπολογισμού της ηλικίας κύησης, εκτός από το προσδιορισμό της Πιθανής Ημερομηνίας Τοκετού (ΠΗΤ), επεκτείνεται και στο τομέα του προγεννητικού ελέγχου με τους εξής τρόπους [14]:

1. Η ακριβής ηλικία της μητέρας κατά τη σύλληψη και, συνεπώς, ο βασικός της κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες καθορίζεται από την ηλικία της κύησης.
2. Ο υπολογισμός των βιοχημικών δεικτών για το καθορισμό του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αναλύεται σε πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής (MoMs) τα οποία διαμορφώνονται με βάση την ηλικία κύησης (βλ. κεφ. «Εξεταζόμενοι Βιοχημικοί δείκτες»)
3. Ο κίνδυνος που διαμορφώνεται με βάση την αυχενική διαφάνεια(ΑΔ) του εμβρύου καθορίζεται από το κεφαλοουραίο μήκος του εμβρύου (Crown Rump Length- CRL) (βλ. κεφ. «Με βάση τη μέτρηση της Αυχενικής Διαφάνειας»).

Έτσι, ο ανακριβής υπολογισμός της ηλικίας κύησης επηρεάζει τόσο την ηλικία της μητέρας όσο και τα επίπεδα των βιοχημικών και υπερηχογραφικών δεικτών που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο του πρώτου τριμήνου, τροποποιώντας με αυτό το τρόπο τα ποσοστά ανίχνευσης αυτών των μεθόδων.

Μελέτες έχουν αναδείξει πως το πρώτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί τη πλέον αξιόπιστη περίοδο εκτίμησης της ηλικίας της κύησης, δεδομένου ότι όσο προχωράει η εγκυμοσύνη η εκτίμηση παρουσιάζει όλο και μεγαλύτερη απόκλιση (Πίνακας 3).

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον υπολογισμό της ηλικίας της κύησης συνιστούν:

- 6 +0/7 εβδομάδες έως τις 13 +6/7 εβδομάδες: χρήση του CRL
- >14 + 0/7 : συνδυασμό της αμφιβρεγματικής διαμέτρου(Biparietal Diameter- BPD) , της Περιμέτρου Κεφαλής (Head Circumference - HC), της Περιμέτρου της Κοιλιάς (Abdominal Circumference - AC) και του μήκους του μηριαίου οστού (Femur Length - FL)

| Gestational Age Range* | Biometric Parameter | Discrepancy that Favors Scan |
|------------------------|---------------------|------------------------------|
| < 8 6/7 weeks          | CRL                 | ➤ 5 days                     |
| 9 0/7 – 13 6/7 weeks   | CRL                 | ➤ 7 days                     |
| 14 0/7 – 15 6/7 weeks  | Composite           | ➤ 7 days                     |
| 16 0/7 – 21 6/7 weeks  | Composite           | ➤ 10 days                    |
| 22 0/7 – 27 6/7 weeks  | Composite           | ➤ 14 days                    |
| 28 0/7 weeks – Term    | Composite           | ➤ 21 days                    |

CRL, crown-rump length; Composite = BPD + HC + AC + FL

\*Based on LMP

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Αποκλίσεις στη σωστή μέτρηση της ηλικίας κύησης ανάλογα χρονικό σημείο στο οποίο αυτή εκτελείται και κατάλληλος δείκτης μέτρησης. (American College of Obstetricians and Gynecologists , 2017)

### **ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Ο κίνδυνος για τρισωμίες στις γυναίκες που είχαν ένα προηγηθέν έμβρυο ή νεογνό με τρισωμία είναι υψηλότερος από τον αναμενόμενο με βάση την ηλικία τους[6,7]. Σε γυναίκες με μία προηγηθείσα εγκυμοσύνη με τρισωμία 21, ο κίνδυνος υποτροπής στην επόμενη εγκυμοσύνη παρουσιάζεται αυξημένος κατά **0,75-1%**. Έτσι, σε μία γυναίκα 30 ετών που είχε ήδη ένα έμβρυο/νεογνό με τρισωμία 21, ο κίνδυνος στις 12 εβδομάδες αυξάνεται από 1 στα 626(0,1%) σε 1 στα 118 (0,85%).

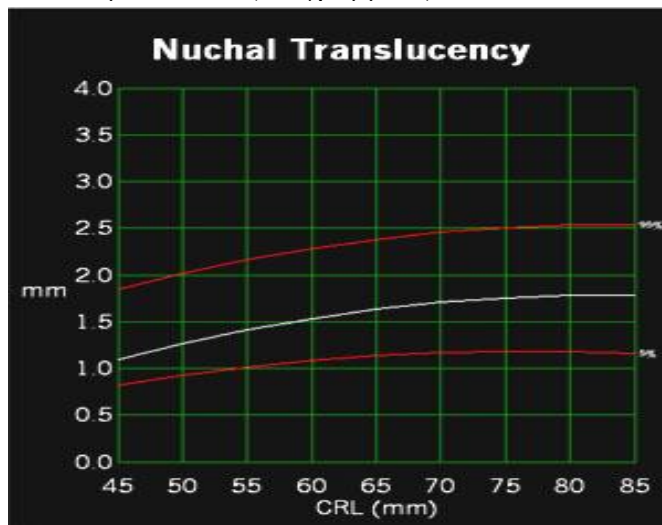
Ο πιθανός μηχανισμός για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο είναι ότι ένα μικρό ποσοστό αυτών των ζευγαριών (3-5%) έχουν γονεϊκό μωσαϊκισμό ή ένα γενετικό ελάττωμα που φαίνεται να παρεμβαίνει στη διαδικασία του φυσιολογικού διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων.

### **ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ**

Το 1992 τα αποτελέσματα μελέτης[11], στην οποία η αυχενική διαφάνεια (υπερηχογραφική εικόνα υποδόριας συσσώρευσης υγρού στον εμβρυϊκό αυχένα) μετρήθηκε πριν από τη λήψη τροφοβλάστης για καθορισμό του εμβρυϊκού καρυότυπου, έδειξαν ότι σε ένα υψηλό ποσοστό χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων η αυχενική διαφάνεια ήταν αυξημένη. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια σε σειρά άλλων μελετών στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Έτσι, σε σύνολο 1695 ασθενών με αυξημένη αυχενική διαφάνεια από 17 μελέτες, η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν 29%. Πλέον, έχει τεκμηριωθεί ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια εκτός από τις συχνότερα ελεγχόμενες τρισωμίες (T21- σύνδρομο Down, T18- Σύνδρομο Edward's, T13- Σύνδρομο Patau's), έχει συσχετιστεί με ένα μεγάλο εύρος συγγενών ανωμαλιών, δυσμορφιών, δυσγενεσιών, γενετικών συνδρόμων, με τριπλοειδίες και με ενδομήτριο θάνατο (βλ. κεφάλαιο «Αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια σε Χρωμοσωμικά Φυσιολογικά Έμβρυα»).

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 μελέτες κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα όσον αφορά τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας:

1. Στις φυσιολογικές κύσεις, η αυχενική διαφάνεια αυξάνεται με την ηλικία κύησης(και άρα με το κεφαλοουραίο μήκος- CRL) (Διάγραμμα 3 ).
2. Στη τρισωμία 21 και άλλες μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες η αυχενική διαφάνεια είναι αυξημένη(Διάγραμμα 5).
3. Ο υπολογιζόμενος κίνδυνος για τις τρισωμίες προκύπτει πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο από την ηλικία της μητέρας και της κύησης με έναν συντελεστή που εξαρτάται από τον βαθμό απόκλισης της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας από την αναμενόμενη φυσιολογική μέση τιμή για δεδομένο CRL (Διάγραμμα 4).

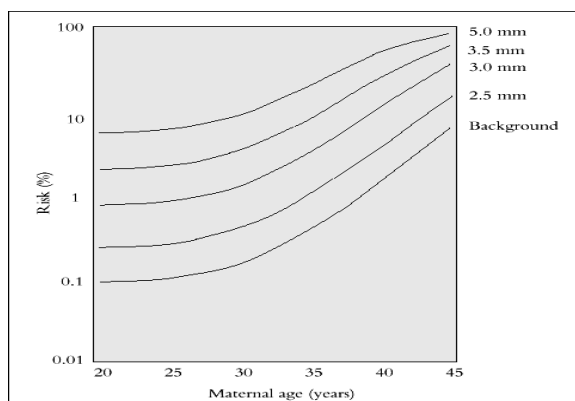


**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.** Σχέση αυχενικής διαφάνειας με CRL.  
(FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

Αναλύοντας περισσότερο τα παραπάνω, γίνεται ξεκάθαρο ότι:

- Όσο μεγαλύτερη είναι η αυχενική διαφάνεια ενός εμβρύου, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για χρωμοσωμική ανωμαλία[9,11]. Έτσι, μια γυναίκα 20 ετών με αυχενική διαφάνεια 3,5mm παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με μια γυναίκα 35 ετών με φυσιολογική αυχενική διαφάνεια(Διάγραμμα 4). Επίσης, η φυσιολογική ή παθολογική αυχενική διαφάνεια έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σταθερή μείωση ή αύξηση, αντίστοιχα, του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανεξάρτητα από την ηλικία της μητέρας(Πίνακας 4).



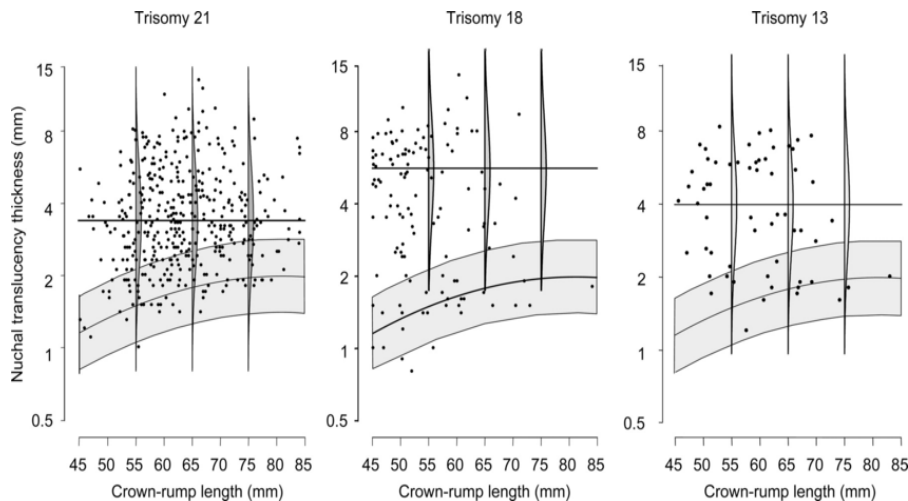


**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.** Ο κίνδυνος για T21 στις 12 εβδομάδες κύησης με βάση την ηλικία της μητέρας (background) και η επίδραση των μετρήσεων της αυχενικής διαφάνειας στο κίνδυνο αυτό. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

- Κρίνεται απαραίτητος ο σωστός υπολογισμός της ηλικίας κύησης, δεδομένου ότι η αυχενική διαφάνεια φυσιολογικά αυξάνει με τη πρόοδο της εγκυμοσύνης (βλ. κεφάλαιο «Η ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΑΚΡΙΒΟΥΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΚΥΗΣΗΣ» ). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 1998 και περιελάμβανε μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας σε 96127 κύσεις, η μέση και 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για CRL:45mm ήταν 1,2mm και 2,1mm ενώ οι αντίστοιχες τιμές για CRL:84mm ήταν 1,9mm και 2,7mm. Έτσι, υποεκτίμηση της ηλικίας κύησης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη θεώρηση ότι η αυχενική διαφάνεια είναι αυξημένη, αυξάνοντας τη πιθανότητα-εσφαλμένα- για χρωμοσωμική ανωμαλία.
- Θεωρείται αδιαπραγμάτευτη η σωστή και αξιόπιστη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας που βασίζεται στη σωστή τομή, την ουδέτερη θέση του εμβρύου, τη διάκριση εμβρυϊκού δέρματος και αμνιακής μεμβράνης και τη σωστή τοποθέτηση των υπερηχογραφικών δεικτών(callipers)[15].



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Σωστή τομή για μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5.** Μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας σε χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα σε σχέση με τη 5<sup>η</sup>, τη 50<sup>η</sup> και την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση των μετρήσεων. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

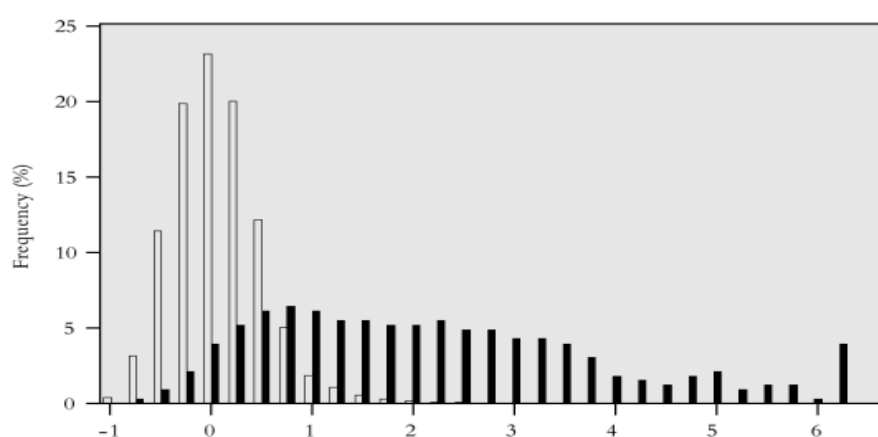
Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελεί μέρος του συνδυαστικού πληθυσμιακού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες που πραγματοποιείται στο πρώτο τρίμηνο [9,5,6]. Η ιδανική ηλικία κύησης για τη μέτρηση της είναι μεταξύ 11 και 13 +6/7 εβδομάδων. Το ελάχιστο κεφαλοουραίο μήκος θα πρέπει να είναι 45mm και το μέγιστο 84mm. Τα παραπάνω χρονικά και βιομετρικά πλαίσια χρησιμοποιούνται για τους εξής λόγους:

- ❖ Η χρήση μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου απαιτεί την ύπαρξη μια διαγνωστικής μεθόδου προς τεκμηρίωση των ευρημάτων της πρώτης, με τη λήψη τροφοβλάστης να μην μπορεί να εκτελεστεί πριν τις 11 εβδομάδες (βλ. κεφάλαιο «Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος»).
- ❖ Πολλές μείζονες δομικές ανωμαλίες μπορούν να ανιχνευτούν μετά τις 11 εβδομάδες της κύησης αλλά όχι νωρίτερα (βλ. κεφάλαιο «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο»).
- ❖ Η πιθανότητα εμφάνισης παθολογικής συλλογής υγρού στον αυχένα σε χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα είναι λιγότερο πιθανή στις 14-18 εβδομάδες από ότι πριν τις 14.
- ❖ Η πρώιμη ανίχνευση δίνει τη δυνατότητα στις γυναίκες με ανώμαλα έμβρυα να επίλεξουν διακοπή από το πρώτο τρίμηνο.

Στις μέρες μας, έχει παγιωθεί η αξία της αυχενικής διαφάνειας στον έλεγχο διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε σημείο που πλέον η έρευνα έχει εστιαστεί στην ανεύρεση δεικτών και συνδυαστικών μοντέλων που θα την πλαισιώνουν με στόχο της βελτίωσης της ποιότητας του προγεννητικού ελέγχου.

| Ηλικία<br>Μητέρας<br>(έτη) | Κίνδυνος με βάση<br>την<br>Ηλικία<br>Μητέρας | Τροποποιημένος Κίνδυνος  |          |                     |          |
|----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------|---------------------|----------|
|                            |                                              | ΑΔ 1,5mm                 | ΑΔ 2,2mm | ΑΔ 2,3mm            | ΑΔ 2,5mm |
| 20                         | 1:1528                                       | 1:7877(5,15 decrease) X  | 1:1376   | 1:764(2 increase) x | 1:363    |
| 30                         | 1:906                                        | 1:4667 (5,15 decrease) X | 1:817    | 1:454(2 increase) x | 1:216    |
| 40                         | 1:112                                        | 1:517(5,15 decrease) X   | 1:101    | 1:56(2 increase) x  | 1:27     |
| 44                         | 1:37                                         | 1:188(5,15 decrease) X   | 1:34     | 1:19(2 increase) x  | 1:10     |

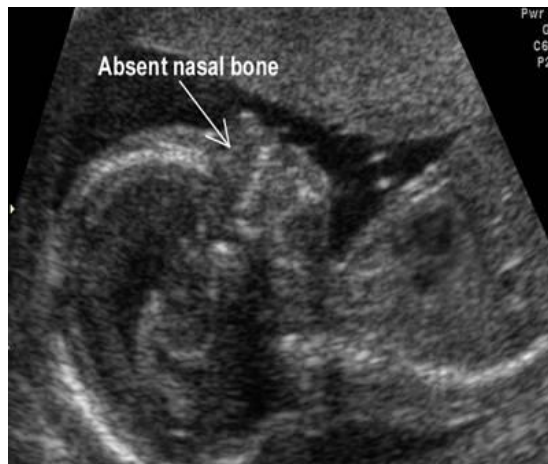
**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Σχέση κινδύνου για σύνδρομο Down με την ηλικία της μητέρας και τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. («Obstetric and Gynaecological Ultrasound: How, why, when», 4<sup>th</sup> edition, 2017)



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.** Η κατανομή της αυχενικής διαφάνειας εκφραζόμενη ως απόκλιση από τη μέση τιμή της σε χρωμοσωμικά φυσιολογικά (λευκές στήλες) και ανώμαλα έμβρυα (μαύρες στήλες). (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

## ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΑΠΟΥΣΙΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΟΣΤΟΥ

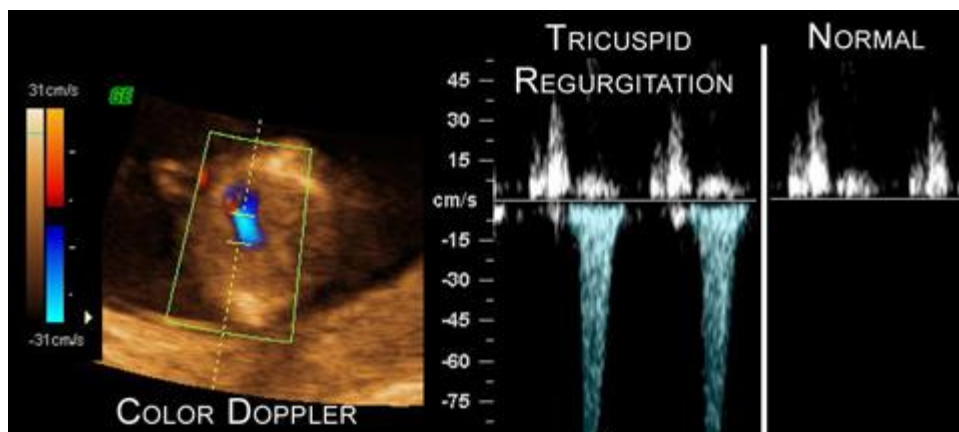
Ο Langdon Down το 1866 παρατήρησε ότι η μικρή μύτη ήταν ένα από τα χαρακτηριστικά των ατόμων με σύνδρομο Down. Το 2001 βρέθηκε ότι στο 60-70% των εμβρύων με τρισωμία 21 το ρινικό οστό δεν είναι ορατό στο υπερηχογράφημα του πρώτου τρίμηνου[16]. Μελέτες που ακολούθησαν και βασίστηκαν σε μεγάλες σειρές περιστατικών πιστοποίησαν την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της απουσίας ρινικού οστού στις 11-13<sup>+6/7</sup> εβδομάδες και χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η αξιοποίηση του συγκεκριμένου δείκτη σε πολλά στατιστικά μοντέλα πληθυσμιακού ελέγχου που έχουν μελετηθεί έχει φανεί ότι μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά ανίχνευσης των χρωμοσωμικών ανωμαλιών (σε συνδυασμό με τη μητρική ηλικία και την αυχενική διαφάνεια) περίπου στο 90%[17](βλ. κεφάλαιο «Διαμόρφωση Μοντέλων Πληθυσμιακού Ελέγχου ( screening ) »).



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Απουσία του ρινικού οστού στην υπερηχογραφική εξέταση του πρώτου τριμήνου. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

### ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΡΟΗ ΣΤΗ ΤΡΙΓΛΩΧΙΝΑ ΒΑΛΒΙΔΑ

Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας στον υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου είναι ένα εύρημα που παρατηρείται σε έμβρυα με T21, T18 και T13 καθώς επίσης και στα έμβρυα εκείνα που παρουσιάζουν σημαντικές ανωμαλίες της καρδιάς.[31] Ανευρίσκεται περίπου στο 1% των φυσιολογικών χρωμοσωμικά εμβρύων, στο 55% αυτών με σύνδρομο Down και στο 33% αυτών με σύνδρομο Edward's και Patau. Η εισαγωγή της αξιολόγησης και αυτού του δείκτη στο συνδυασμένο έλεγχο του πρώτου τριμήνου έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι βελτιώνει τα ποσοστά ανίχνευσης για τη T21 από 90% σε 95% για 3% ΨΘ αποτελέσματα.



**ΕΙΚΟΝΑ 3.**(ΑΡ) Σωστή τοποθέτηση των calliper στη τριγλώχινα βαλβίδα. (ΔΕ) Η φυσιολογική και η παθολογική μορφή της κυματομορφής της ροής στη τριγλώχινα βαλβίδα(Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Fetal Diagnostic Centers).

### **ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΞΟΜΦΑΛΟΥ**

Μέχρι περίπου τις 10 εβδομάδες της κύησης είναι φυσιολογικό να υπάρχει μια ομφαλική εξεντέρωση στη βάση του ομφαλίου λώρου στο εμβρυικό κοιλιακό τοίχωμα. Η κήλη αυτή, ωστόσο, πρέπει να έχει υποχωρήσει, με επιστροφή των εντερικών ελίκων ενδοκοιλιακά, μέχρι τις 11 εβδομάδες. Η μη πραγματοποίηση της διαδικασίας αυτής θα οδηγήσει στον εξόμφαλο που χαρακτηρίζεται από έλλειμμα της μέσης γραμμής του κοιλιακού τοιχώματος με συχνότητα 1-2/10.000 ζώντα νεογνά. Η επίπτωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών (κυρίως T18, τριπλοειδίες) [18] στα έμβρυα με εξόμφαλο είναι περίπου 60%.



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Παρουσία εξόμφαλου σε υπερηχογραφικό έλεγχο στις 13 εβδομάδες της κύησης (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

### **ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΓΑΚΥΣΤΗΣ**

Η ουροδόχος κύστη είναι ορατή υπερηχογραφικά στις 11 εβδομάδες σε 80% των εμβρύων και σε όλα στις 13 εβδομάδες. Φυσιολογικά, στην εξέταση του πρώτου τριμήνου το μήκος της ουροδόχου κύστης είναι μικρότερο από 6mm. Ως μεγακύστη στο πρώτο τρίμηνο ορίζεται η διάταση της ουροδόχου κύστης πάνω από 7mm. Μελέτες ανέδειξαν πως σε έμβρυα με διάμετρο κύστης 7-15mm η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών (κυρίως T18, T13) είναι περίπου 20%[18]. Αν μετά από έλεγχο, ο καρύοτυπος είναι φυσιολογικός, η διάταση της κύστης θα υποχωρήσει στο 90% των περιπτώσεων αυτόματα. Αντίθετα, σε έμβρυα με διάταση μεγαλύτερη των 15mm, η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι μικρότερη (10%) αλλά επι φυσιολογικού γονότυπου η πρόγνωση είναι κακή λόγω εξελισσόμενης αποφρακτικής ουροπάθειας.

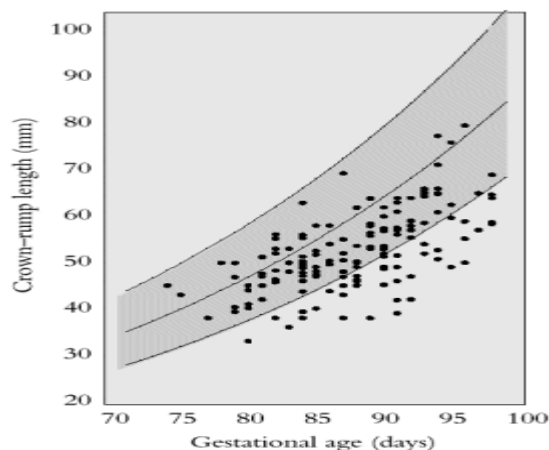
Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι η μεγακύστη συνοδεύεται από αυξημένη αυχενική διαφάνεια στο 75% των χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων και στο 30% των φυσιολογικών.



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Παρουσία μεγακύστης (16mm) στον υπερηχογραφικό έλεγχο πρώτου τριμήνου. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

### ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Σειρά μελετών έχουν αναδείξει ότι η τρισωμία 18 και η τριπλοειδία συσχετίζονται με μέτριου βαθμού καθυστέρηση της ανάπτυξης, η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner με ήπια καθυστέρηση αυτής, ενώ στα έμβρυα με σύνδρομο Down η ανάπτυξη είναι ουσιαστικά φυσιολογική.



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6.** Η κατανομή του CRL σε έμβρυα με τριπλοειδία σε σχέση με τη 5<sup>η</sup>, τη 50<sup>η</sup> και την 95<sup>η</sup> εκ. θέση χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

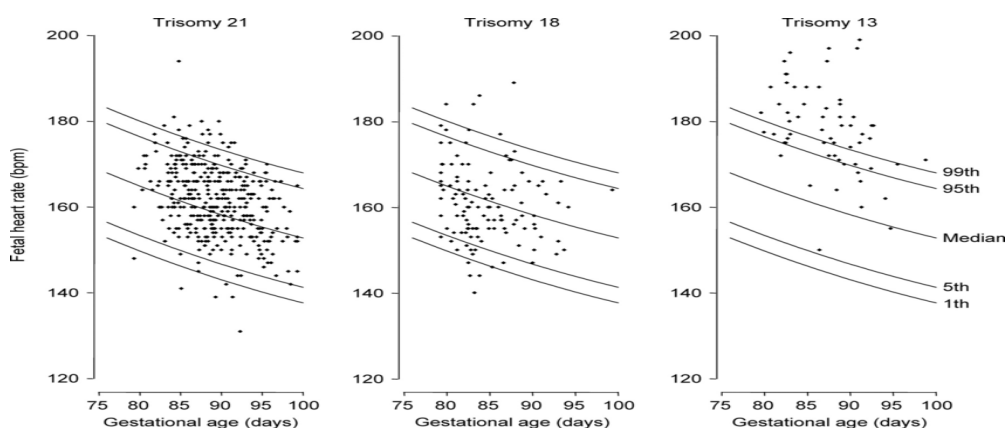
### ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΜΗΚΟΣ ΤΗΣ ΑΝΩ ΓΝΑΘΟΥ

Ο Langdon Down παρατήρησε ότι σε άτομο με τρισωμία 21 το πρόσωπο είναι πεπλατυσμένο. Έτσι, υπερηχογραφικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Down ανέδειξαν ότι η άνω γνάθος υπολείπεται σε μέγεθος στο 50% των περιπτώσεων. Στα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα το μήκος της άνω γνάθου αυξάνει προοδευτικά με την ηλικία κύησης κατά σχεδόν 0,1mm για κάθε 1mm αύξησης του CRL. Σε έμβρυα με τρισωμία 21, το μέσο μήκος της άνω γνάθου είναι σημαντικά μικρότερο από τη φυσιολογική μέση τιμή κατά περίπου 0,7mm και βρίσκεται κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση της φυσιολογικής κατανομής σε περίπου 25% των περιπτώσεων.



## ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται από περίπου 110 παλμούς/λεπτό την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε 170 παλμούς/λεπτό τη 10<sup>η</sup> και στη συνέχεια μειώνεται σε 150 παλμούς/λεπτό τη 14<sup>η</sup> εβδομάδα. Στον έλεγχο του πρώτου τριμήνου, η τρισωμία 18 και η τριπλοειδία συσχετίζονται με εμβρυική βραδυκαρδία τη στιγμή που η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner εμφανίζουν ταχυκαρδία. Η αξιοποίηση της εμβρυικής καρδιακής συχνότητας δεν βελτιώνει την ευαισθησία ή την ειδικότητα όσον αφορά την ανίχνευση της τρισωμίας 21 αλλά επιτρέπει τη καλύτερη ανίχνευση της τρισωμίας 13 (που χαρακτηρίζεται από ταχυκαρδία) [6].



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7.** Η σχέση της εμβρυικής καρδιακής συχνότητας σε έμβρυα με T21,T18,T13 με τη 5<sup>η</sup>, τη 50<sup>η</sup> και την 95<sup>η</sup> εκ. θέση των μετρήσεων σε φυσιολογικά έμβρυα. Παρατηρείται η ανάδειξη αυξημένης καρδιακής συχνότητας στα έμβρυα με T13. (FMF «The 11-13<sup>th</sup> weeks scan»)

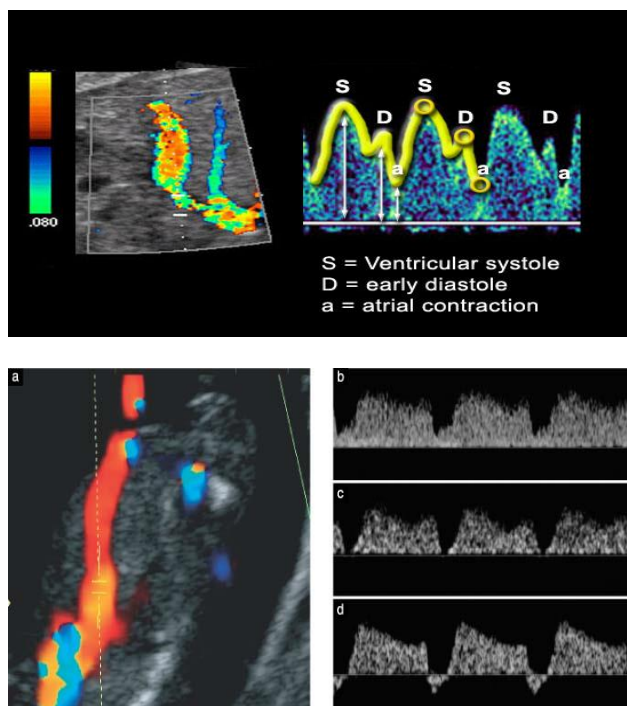
| Εμβρυικός Καρνότυπος | Υπερηχογραφικά Ευρήματα                                                       |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Τρισωμία 18          | Καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραδυκαρδία, εξόμφαλος, μεγακύστη                  |
| Τρισωμία 13          | Καθυστέρηση της ανάπτυξης, ταχυκαρδία, ολοπροσεγκεφαλία, εξόμφαλος, μεγακύστη |
| Σύνδρομο Turner      | Καθυστέρηση της ανάπτυξης, ταχυκαρδία, πολύ αυξημένη αυχενική διαφάνεια       |
| Τριπλοειδία          | Καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραδυκαρδία, εξόμφαλος, ολοπροσεγκεφαλία           |

## ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ DOPPLER ΤΟΥ ΦΛΕΒΩΔΟΥΣ ΠΟΡΟΥ

Ο φλεβώδης πόρος είναι το αγγείο που μεταφέρει το καλά οξυγονωμένο αίμα της ομφαλικής φλέβας στη κάτω κοίλη φλέβα, παρακάμπτοντας την ηπατική κυκλοφορία, με το αίμα από εκεί να κατευθύνεται στο δεξιό κόλπο και μέσω του ωοειδούς τρήματος στις αριστερές κοιλότητες της καρδιάς.

Ήδη από το 1998, οι Matias και συν.[19] έδειξαν ότι η ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο (απόν ή ανεστραμμένο α κύμα) (εικόνα 6) σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγγενείς καρδιοπάθειες και κακή έκβαση της κύησης.[20,21,22] Μελέτες που ακολούθησαν έδειξαν ότι στις 11-13+6/7 εβδομάδες παρατηρείται ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο σε περίπου 70% των εμβρύων με T21, 71% των εμβρύων με T18, 65% αυτών με T13, 76% αυτών με σύνδρομο Turner και 3,7% των χρωμοσωμικά υγιών.

Με δεδομένο ότι υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ ανώμαλης ροής στο φλεβώδη πόρο και αυξημένης αυχενικής διαφάνειας, οι δύο αυτοί δείκτες μπορούν να συνδυασθούν με στόχο να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της δοκιμασίας διαλογής κατά το πρώτο τρίμηνο. Η σύγχρονη βιβλιογραφία επισημαίνει πως η προσθήκη του ελέγχου με Doppler του φλεβώδους πόρου στο συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου βελτιώνει τα ποσοστά ανίχνευσης στο 94-97% (βλ. κεφάλαιο «Διαμόρφωση Μοντέλων Πληθυσμιακού Ελέγχου ( screening )»)



**ΕΙΚΟΝΑ 6.** (ΠΑΝΩ) Ανάλυση της κυματομορφής της Doppler καταγραφής του φλεβώδους πόρου, S-συστολή των κοιλιών, D-πρώιμη διαστολή, a-συστολή των κόλπων (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics). (ΚΑΤΩ) α- Σωστή τοποθέτηση των calliper στο φλεβώδη πόρο. b- φυσιολογική κυματομορφή, c- απόν α κύμα, d- ανεστραμμένο α κύμα (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

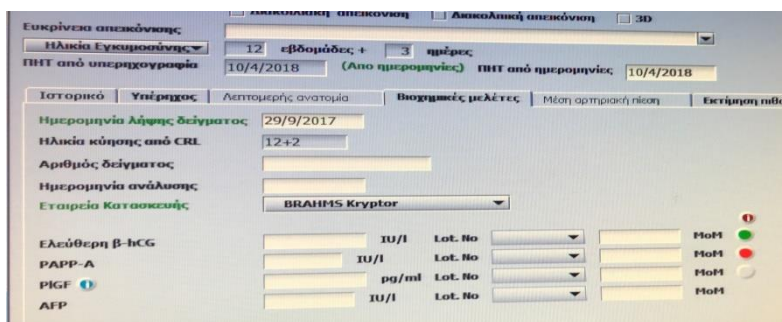


## ii.ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο της ιστορικής εξέλιξης του προγεννητικού ελέγχου, βιοχημικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση τόσο χρωμοσωμικών όσο και μη ανωμαλιών ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του 1980.

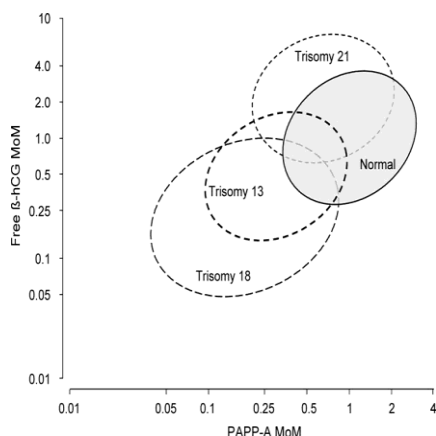
Στις μέρες μας, ο συνδυασμένος έλεγχος πρώτου τριμήνου αξιοποιεί δύο ορμόνες από τον ορρό της μητέρας, την ελεύθερη β υπομονάδα της χοριακής γοναδοτροπίνης (free b-hCG) και την σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πλακουντιακή πρωτεΐνη Α (PAPP-A).

Φυσιολογικά, τα επίπεδα της ελεύθερης β-hCG ελαττώνονται με την ηλικία της κύησης ενώ αυτά της PAPP-A αυξάνονται.[1] Στις δοκιμασίες πληθυσμιακού ελέγχου, προκειμένου να ληφθεί υπ'όψη η σχετική αυτή μεταβολή των δεικτών ανάλογα με την ηλικία της κύησης, οι τιμές των δύο ορμονών μετατρέπονται σε πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής (Multiple of Median - MoM) φυσιολογικών κυήσεων της ίδιας ηλικίας για κάθε μια από αυτές τις ορμόνες.



**ΕΙΚΟΝΑ 7.** Μετατροπή των τιμών της ελεύθερης β- hCG και της PAPP-A σε πολλαπλάσια της διάμεσης τιμής (MoM) , σε περιβάλλον Astraia. (Από το αρχείο της κα Σούκα Αθηνάς)

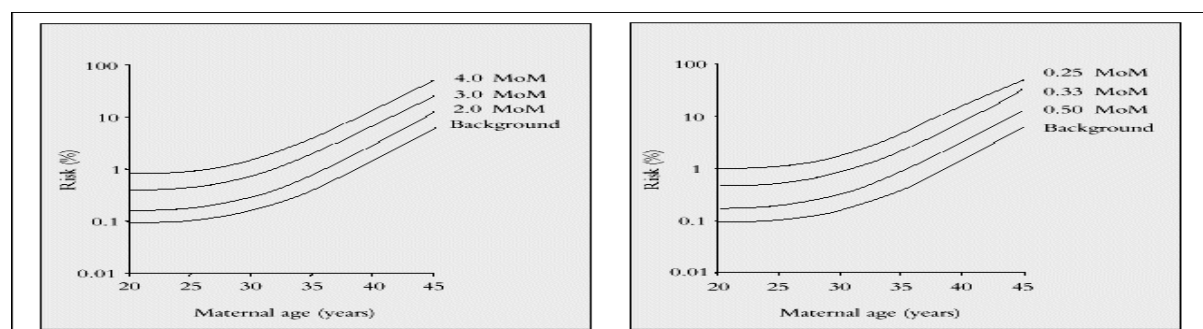
Σε κυήσεις με T21 η ελεύθερη β-hCG παρουσιάζεται αυξημένη (περίπου διπλάσια της φυσιολογικής διάμεσης τιμής της για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης, δηλαδή 2.0 MoM) [1,2] ενώ η PAPP-A παρουσιάζεται μειωμένη (περίπου υποδιπλάσια, δηλαδή 0,5 MoM) [2,5] (Διάγραμμα 8). Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της β-hCG και όσο χαμηλότερα αυτά της PAPP-A τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος για σύνδρομο Down (Διάγραμμα 8). Αντιθετα, στη T18 και T13 και οι δύο ορμόνες παρουσιάζουν μείωση [3,4,5]. Με δεδομένη τη σωστή μέτρηση της ηλικίας της κύησης, η χρήση μόνο των ορμονών και της μητρικής ηλικίας παρουσιάζει ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down περίπου στο 60-70%. Ωστόσο, ο συνδυασμός τους με τη μητρική ηλικία και την αυχενική διαφάνεια ανέβασε τα ποσοστά ανίχνευσης του συνδρόμου Down στο 85-95% για 5% ΨΘ αποτελεσμάτων, με το ποσοστό να προσεγγίζει τις υψηλότερες τιμές όταν ο έλεγχος των ορμονών γίνεται στις 11 εβδομάδες σε σχέση με το αν γινόταν στις 13.



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8/ ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Οι τιμές της free β-hCG και της PAPP-A εκφραζόμενες ως MoM για τις T21,T18,T13 σε σχέση με τα χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα. (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

| ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ                 | ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ  | PAPP-A MoM | Free b-hCG MoM |
|---------------------------|-------------|------------|----------------|
| Φυσιολογικός άρρεν ή θήλυ | 46XY ή 46XX | 1.0        | 1.0            |
| Σύνδρομο Down             | Τρισωμία 21 | 0.5        | 2.0            |
| Σύνδρομο Edward's         | Τρισωμία 18 | 0.19       | 0.21           |
| Σύνδρομο Patau's          | Τρισωμία 13 | 0.25       | 0.51           |

Από όλα τα παραπάνω γίνεται σαφής η ανάγκη σωστού υπολογισμού της ηλικίας κύησης δεδομένου ότι τα MoMs καθορίζονται απο αυτή (Πίνακας 7). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, η υποεκτίμηση της ηλικίας κύησης κατά 5mm αυξάνει το MoM της PAPP-A από 1.0 MoM σε 1,17 MoM ενώ ταυτόχρονα μειώνει αυτό της free b-hCG από 1.0MoM σε 0,93MoM. Οι εσφαλμένες αλλαγές αυτές στα MoMs, που είναι ασύμβατες με τη βιοχημεία του συνδρόμου Down, αλλάζουν μοιραία τόσο τα ποσοστά ανίχνευσης όσο και τα ΨΘ αποτελέσματα. Το αντίθετο αποτέλεσμα πετυχαίνεται με την υπερεκτίμηση της ηλικίας κύησης αφού τα MoMs της PAPP-A μειώνονται και της free b-hCG αυξάνονται, αυξάνοντας έτσι τόσο τα ποσοστά ανίχνευσης του συνδρόμου Down όσο και τα ΨΘ αποτελέσματα.



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9.** Αύξηση του κινδύνου όσο αυξάνονται τα MoMs της free β-hCG (AP) και όσο μειώνονται τα MoMs της PAPP-A (ΔΕ). (FMF «The 11-13<sup>+6</sup> weeks scan»)

| Σφάλμα<br>CRL(σε mm) | MoM    |            | Ποσοστά<br>ανίχνευσης | Ψευδώς Θετικά<br>Αποτελέσματα |
|----------------------|--------|------------|-----------------------|-------------------------------|
|                      | PAPP-A | Free b-hCG |                       |                               |
| 0                    | 1.00   | 1.00       | 85%                   | 2.7%                          |
| -5                   | 1.17   | 0.93       | 80%                   | 1.4%                          |
| -3                   | 1.10   | 0.96       | 82%                   | 1.9%                          |
| +5                   | 0.87   | 1.07       | 89%                   | 5.5%                          |
| +3                   | 0.92   | 1.04       | 87%                   | 4.1%                          |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7.** Επίδραση της λανθασμένης εκτίμησης του CRL στα MoMs των ορμονών, στα ποσοστά ανίχνευσης και στα ποσοστά των Ψευδώς Θετικών Αποτελεσμάτων. . («Obstetric and Gynaecological Ultrasound: How, why, when», 4<sup>th</sup> edition, 2017)

### iii..ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Αναπτύξαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο πως ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες **αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας** ενώ **μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας κύησης**, δεδομένης της πιθανότητας ενδομήτριου θανάτου των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επίσης, αναφέραμε πως ο πρώτος μεγάλης έκτασης πληθυσμιακός έλεγχος(screening) τοποθετείται στη δεκαετία του 1970 και βασίστηκε στην ηλικία της μητέρας (επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος σε γυναίκες άνω των 35 ετών, ηλικιακή ομάδα που θεωρήθηκε υψηλού κινδύνου) με ποσοστό ανίχνευσης 30% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων[8,9].

Μετά από εργώδεις,πολυκεντρικές μελέτες που διενεργήθηκαν τα χρόνια που ακολούθησαν, κατέστη σαφές πως η **μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας** του εμβρύου παρείχε ένα πολύ αποτελεσματικό και πρώιμο εργαλείο στα πλαίσια ανίχνευσης τόσο χρωμοσωμικών όσο και μη ανωμαλιών στο έμβρυο [5,11]. Στη μεγαλύτερη έρευνα που συντονίστηκε από το Fetal Medicine Foundation στην Αγγλία, 100311 μονήρεις κυήσεις εξετάστηκαν από κατάλληλα εκπαιδευμένους υπερηχογραφιστές σε 22 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου [9]. Σε όλες τις περιπτώσεις μετρήθηκε η αυχενική διαφάνεια και το κεφαλοουραίο μήκος και υπολογίστηκε ο εξατομικευμένος κίνδυνος βασιζόμενος στη μητρική ηλικία, στην ηλικία κύησης και την αυχενική διαφάνεια. Ο προκύπτων κίνδυνος (με βάση τους 3 αυτούς συντελεστές) για τρισωμία 21 ήταν 1 στα 300 ή μεγαλύτερος:

- Σε 8% των φυσιολογικών κυήσεων
- Σε 82% των κυήσεων με τρισωμία 21
- Σε 78% των κυήσεων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Το ποσοστό ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν **77% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων**. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης εισήγαγαν τη αυχενική διαφάνεια ως ένα από τα βασικότερα εργαλεία screening στο προγεννητικό έλεγχο.

Από τις αρχές του αιώνα μας και αφού έγινε ξεκάθαρη η συσχέτιση μεταξύ εμβρυικών ανευπλοειδιών και παθολογικών τιμών σειράς εμβρυοπλακουντιακών προϊόντων, ακολούθησαν μελέτες που πλέον συνδύαζαν την ηλικία της μητέρας,την ηλικία κύησης,την αυχενική διαφάνεια και 2 εξ αυτών (PAPP-A και free b-hCG). Ο

συνδυαστικός αυτός έλεγχος (βασιζόμενος στα χαρακτηριστικά της μητέρας, υπερηχογραφικές μετρήσεις και τις ορμόνες) ανέβασε το ποσοστό ανίχνευσης στο 85-95% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων[4,10].

Μετά το 2001 και αφού έγινε δυνατή η απεικόνιση του ρινικού οστού του εμβρύου, μια σειρά από μελέτες ανέδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ της απουσίας του και εμβρυικών ανευπλοειδιών. Η προσθήκη αυτού του δείκτη στους υπολοίπους που χρησιμοποιούνταν ως τότε, ανέβασε την ανιχνευτική ικανότητα για το σύνδρομο Down στο 93-96% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων[17].

Πλέον, βασιζόμενοι σε μελέτες τελευταίων χρόνων, έχει αποσαφηνιστεί πως η αξιοποίηση νέων δεικτών είναι σε θέση να βελτιώσει περαιτέρω την ευαισθησία και την ειδικότητα του σύγχρονου προγεννητικού ελέγχου. Τέτοιους δείκτες αποτελούν ο δείκτης αντίστασης του φλεβώδους πόρου και η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας [6,19]. Οι μελέτες των Maiz και συν. ανέδειξαν αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης στο μετά την αξιοποίηση και αυτών των δεικτών [21].

| Method of screening                                                 | Detection rate (%) | False-positive rate (%) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| MA                                                                  | 30                 | 5                       |
| First trimester                                                     |                    |                         |
| MA + fetal NT                                                       | 75-80              | 5                       |
| MA + serum free $\beta$ -hCG and PAPP-A                             | 80-90              | 5                       |
| MA + NT + free $\beta$ -hCG and PAPP-A (combined test)              | 85-95              | 5                       |
| Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow | 93-96              | 2.5                     |
| Second trimester                                                    |                    |                         |
| MA + serum AFP, hCG (double test)                                   | 55-60              | 5                       |
| MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG (double test)                     | 60-65              | 5                       |
| MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)                              | 60-65              | 5                       |
| MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3 (triple test)                | 65-70              | 5                       |
| MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)                | 65-70              | 5                       |
| MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)  | 70-75              | 5                       |
| MA + NT + PAPP-A (11-13 weeks) + quadruple test                     | 90-94              | 5                       |

MA, maternal age; NT, nuchal translucency;  $\beta$ -hCG,  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

Μέθοδοι προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου για το σύνδρομο Down με την ευαισθησία τους και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα τους. (Nicolaidis et al. , 2015 ; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b ; Cuckle et al. , 2015)

Στην χώρα μας, όπου δεν υπάρχει ένα σαφές πλαίσιο πληθυσμιακού ελέγχου, ο προγεννητικός έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες βασίζεται στον κίνδυνο που προκύπτει από τον συνδυασμένο έλεγχο του πρώτου τριμήνου (μητρική ηλικία, ηλικία κύησης, υπερηχογραφικοί δείκτες, ορμόνες) και εκτελείται σε όλες τις γυναίκες.

Στα πλαίσια, ωστόσο, της διερεύνησης της καλύτερης δυνατής σχέσης κόστους οφέλους όσον αφορά το προγεννητικό έλεγχο, έχουν μελετηθεί διάφορες μορφές πληθυσμιακού ελέγχου. Οι εναλλακτικές αυτές μορφές που έχουν μελετηθεί περισσότερο, κατά βάση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, [64]συνοψίζονται στα εξής:

**Integrated screening:** αυτή η μέθοδος συνδυάζει τα αποτελέσματα του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου παρέχοντας ένα τελικό αποτέλεσμα κινδύνου το οποίο και γνωστοποιείται στην έγκυο. Βασίζεται, λοιπόν, στον συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου (χαρακτηριστικά μητέρας, αυθεντική διαφάνεια, PAPP-A, free b-hCG) και

στον έλεγχο των ορμονών του 2<sup>ου</sup> τριμήνου (AFP, b-hCG, uE3, inhibin-A) (βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών- β Τρίμηνο»). Το ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down είναι **94-96% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων** αλλά χάνεται η δυνατότητα διακοπής μιας παθολογικής εγκυμοσύνης από το πρώτο τρίμηνο. Σε περίπτωση αδυναμίας ελέγχου της αυχενικής διαφάνειας αξιοποιούνται μόνο οι 6 ορμόνες από το πρώτο και το δεύτερο τρίμηνο για να υπολογιστεί ο κίνδυνος («serum integrated screening»), μέθοδος που παρουσιάζει ωστόσο χαμηλότερα ποσοστά ανίχνευσης (Πίνακας 8).

**Sequential Screening:** οι ασθενείς ενημερώνονται για τον εκτιμώμενο κίνδυνο μετά από τον έλεγχο του πρώτου τριμήνου **μόνο αν υπάγονται στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμική ανωμαλία ( $\geq 1:100$ )** Διακρίνονται δύο επιμέρους στρατηγικές ελέγχου σε αυτή την κατηγορία:

- ***Stepwise sequential screening:*** οι γυναίκες των οποίων ο εκτιμώμενος κίνδυνος μετά τον συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου είναι μεγαλύτερος από 1 στα 100 ενημερώνονται και τους προσφέρεται η επιλογή για επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο. Στις υπόλοιπες γυναίκες δεν γνωστοποιείται το αποτέλεσμα μέχρι να ολοκληρωθεί και ο έλεγχος των ορμονών του 2<sup>ου</sup> τριμήνου («quadruple test»)[141].
- ***Contingent sequential screening:*** οι γυναίκες διακρίνονται σε 3 κατηγορίες με βάση τον εκτιμώμενο κίνδυνο από τον έλεγχο του α' τριμήνου: υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού. Στις υψηλού κινδύνου κυήσεις (1% με κίνδυνο  $\geq 1:100$ ) προσφέρεται επεμβατικός διαγνωστικός έλεγχος, οι ενδιάμεσου κινδύνου (15-20%) προχωρούν στον τετραπλό έλεγχο β' τριμήνου ενώ οι χαμηλού κινδύνου (79-84% με κίνδυνο  $\leq 1:1000$ ) δεν προχωρούν σε κανένα περαιτέρω έλεγχο. Το ποσοστό ανίχνευσης αυτής της στρατηγικής κυμαίνεται στο 88-94%[141].

Να επισημανθεί στο σημείο αυτό ότι η διερεύνηση για τέτοιου είδους νεότερες στρατηγικές screening στηρίζεται στην προσπάθεια εξεύρεσης όσο το δυνατόν ποιοτικότερων μεθόδων πληθυσμιακού ελέγχου σε όσο το δυνατόν οικονομικότερα πλαίσια. Ο σύγχρονος συνδυαστικός, πλήρης έλεγχος του α' τριμήνου που περιλαμβάνει ,εκτός από την αυχενική διαφάνεια, και όλους τους υπόλοιπους υπερηχογραφικούς δείκτες (ρινικό οστό, αντίσταση ροής στο φλεβώδη πόρο, καρδιακή συχνότητα, ανεπάρκεια της τριγλώχινας) προφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τον έλεγχο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών (με εξαίρεση το cell free fetal DNA που παρουσιάζει όμως συγκριτικά μειονεκτήματα. (Βλ. κεφ. «Ελεύθερο εμβρυικό DNA (cffDNA)»). Συνοδεύεται ,ωστόσο από υψηλότερο κόστος κυρίως λόγω της ανάγκης για εκπαίδευση των ιατρών στους επιμέρους δείκτες και του αυξημένου χρόνου που απαιτεί η πιο ενδελεχής αυτή εξέταση.

| ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ                       | ΔΕΙΚΤΕΣ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Συνδυασμένος Έλεγχος α' τριμήνου | ΑΔ, PAPPA-A, hCG ή free b-hCG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 79-87%             |
| ΑΔ                               | Μόνο ΑΔ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 64-70%             |
| Τετραπλός (Quadruple) Έλεγχος    | AFP, hCG ή free b-hCG, uE3, inh                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 74-81%             |
| Integrated Screening             | Συνδυασμένος έλεγχος α' τριμήνου και Quadruple έλεγχος – τα αποτελέσματα γνωστοποιούνται αφού ολοκληρωθεί και ο quadruple έλεγχος                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 94-96%             |
| Stepwise Sequential Screening    | <p>Συνδυασμένος έλεγχος α' τριμήνου και Quadruple έλεγχος</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στο 1% προσφέρεται επεμβατικός έλεγχος μετά τον έλεγχο του α' τριμήνου(υψηλού κινδύνου)</li> <li>• Στο 99%, τα αποτελέσματα γνωστοποιούνται αφού ολοκληρωθεί και ο quadruple έλεγχος</li> </ul>                                                                                                                                   | 90-95%             |
| Contingent Sequential Screening  | <p>Συνδυασμένος έλεγχος α' τριμήνου και Quadruple έλεγχος</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στο 1%, προσφέρεται επεμβατικός έλεγχος μετά τον έλεγχο του α' τριμήνου(υψηλού κινδύνου)</li> <li>• Στο 15%, οι ασθενείς προχωρούν στο τετραπλό έλεγχο και τα αποτελέσματα γνωστοποιούνται αφού αυτός ολοκληρωθεί(ενδιάμεσου κινδύνου)</li> <li>• Στο 84%, δεν προχωρούν σε κανένα περαιτέρω έλεγχο (χαμηλού κινδύνου)</li> </ul> | 88-94%             |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.** Επιλεγμένες μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου με τα ποσοστά ανίχνευσης τους. (Allred, 2012 ; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012b ; Cuckle et al. , 2015 ; Malone, 2005b)

#### **iv.ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΣΕ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΜΒΡΥΑ**

Αυξημένη αυχενική διαφάνεια θεωρείται η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας που είναι μεγαλύτερη από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για το δεδομένο κεφαλοουραίο μήκος. Να επισημανθεί εδώ ότι η 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση δεν μεταβάλλεται σημαντικά με το κεφαλοουραίο μήκος και είναι περίπου 3,5mm. Εξ ορισμού η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε 5% των φυσιολογικών χρωμοσωμικά εμβρύων θα βρίσκεται πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Έχει ήδη τεκμηριωθεί ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια συσχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Εκτός από τις ανωμαλίες αυτές όμως η αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχει συσχετιστεί και με :

- Συγγενείς ανωμαλίες,δυσμορφίες, δυσγενεσίες
- Γενετικά σύνδρομα
- Ενδομήτριο θάνατο

Η σχέση μεταξύ της αυχενικής διαφάνειας και της επίπτωσης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, αποβολής ή ενδομήτριου θανάτου και συγγενών ανωμαλιών συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

| NT                                        | Παθολογικός Καρυότυπος | Αποβολή/ Ενδομήτριος θάνατος | Μείζονες Ανωμαλίες (εξαιρουμένων των καρδιακών) | Καρδιακές Ανωμαλίες | Υγιές έμβρυο |
|-------------------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|--------------|
| <95 <sup>η</sup> εκ. Θέση                 | 0.2%                   | 1.2%                         | 1.4%                                            | 0.2%                | 97%          |
| 95 <sup>η</sup> -99 <sup>η</sup> εκ. Θέση | 3.7%                   | 1.3%                         | 1.5%                                            | 1%                  | 93%          |
| 3,5- 4,4mm                                | 21.1%                  | 2.7%                         | 3%                                              | 7%                  | 70%          |
| 4,5 – 5,4mm                               | 33.3%                  | 3.4%                         | 8.5%                                            | 10%                 | 50%          |
| 5,5-6,4mm                                 | 50.5%                  | 10.1%                        | 12,2%                                           | 12%                 | 30%          |
| >6,5mm                                    | 64.5%                  | 19%                          | 16,2%                                           | 30%                 | 15%          |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9.** Συσχέτιση αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενδομήτριο θάνατο και μείζονες ανωμαλίες του εμβρύου. (Souka et al. , 2005 )

Πιο αναλυτικά, οι μελέτες[32] έχουν δείξει ότι η επίπτωση του ενδομήτριου θανάτου αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας. Στην πλειοψηφία τους, οι εμβρυϊκοί θάνατοι συμβαίνουν μέχρι τις 20 εβδομάδες ενώ συνήθως προηγείται εξέλιξη του αυξημένου αυχενικού υγρού σε ύδρωπα.

Ανάλογα συμπεράσματα προκύπτουν και για τις μείζονες συγγενείς ανωμαλίες που αφορούν ανωμαλίες που απαιτούν χειρουργική ή φαρμακευτική παρέμβαση[32]. Πλήθος μελετών έχει συσχετίσει την αυξημένη αυχενική διαφάνεια με μεγάλο εύρος συγγενών ανωμαλιών, όπως φαίνεται στο Πίνακα 10. Η παρατηρούμενη επίπτωση κάποιων ανωμαλιών όπως η ανεγκεφαλία και η ολοπροσεγκεφαλία φαίνεται να μην διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, η επίπτωση κάποιων άλλων όπως οι μείζονες συγγενείς καρδιοπάθειες, η διαφραγματοκήλη, ο εξόμφαλος, η μεγακύστη και σειρά γενετικών συνδρόμων φαίνεται ότι είναι



σημαντικά αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Εκτενέστερη αναφορά στη συσχέτιση αυτή θα γίνει στο επόμενο κεφάλαιο (βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο» ). Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών έγκειται στο γεγονός ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια (άνω των 3,5mm) απαιτεί να ακολουθείται από ενδελεχή έλεγχο του εμβρύου (εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία) και παραπομπή σε έναν ειδικό της Εμβρυομητρικής Ιατρικής με σκοπό τη περαιτέρω διαχείριση του περιστατικού.

Ωστόσο, αυτό που είναι απαραίτητο να επισημανθεί με ιδιαίτερη βαρύτητα είναι πως, μετά τον αποκλεισμό τυχόν χρωμοσωμικών ανωμαλιών, περίπου το 90% των κυήσεων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια μικρότερη των 4,5mm (δηλαδή για NT 3,5- 4,4mm) θα οδηγήσουν σε ένα υγιές, φυσιολογικό νεογνό. Τα αντίστοιχα νούμερα για αυχενική διαφάνεια 4,5mm-6,4mm είναι 80% και για αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη των 6,5mm είναι 45%.



| <i>Authors</i>                                   | <i>NT</i> | <i>n</i> | <i>Other defects</i>                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|-----------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Johnson <i>et al.</i> 1993 <sup>3</sup>          | > 2.0     | 32       | 5 megacystis (1), amnion rupture sequence (1), Noonan syndrome (1), unspecified syndrome (2)                                                                                                                                            |
| Trauffer <i>et al.</i> 1994 <sup>4</sup>         |           |          |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Shulman <i>et al.</i> 1994 <sup>5</sup>          | ≥ 2.5     | 32       | 1 cystic hygromas (1)                                                                                                                                                                                                                   |
| Hafner <i>et al.</i> 1998 <sup>6</sup>           | ≥ 2.5     | 72       | 7 campomelic dysplasia (1) cardiac defect (2), exomphalos (1) pentalogy of Cantrell (1), Ivemark syndrome (1), Toriello–Carey syndrome (1)                                                                                              |
| van Zalen-Sprock <i>et al.</i> 1992 <sup>7</sup> | ≥ 3.0     | 13       | 3 megacystis (1), polycystic kidneys (1), Noonan syndrome (1)                                                                                                                                                                           |
| Ville <i>et al.</i> 1992 <sup>8</sup>            | ≥ 3.0     | 61       | 10 facial cleft (1), cardiac defects (3), multicystic kidneys (1), exomphalos (1), FADS (2), unspecified syndrome (2)                                                                                                                   |
| Hewitt 1993 <sup>9</sup>                         | ≥ 3.0     | 10       | 1 achondrogenesis (1)                                                                                                                                                                                                                   |
| Salvesen <i>et al.</i> 1995 <sup>10</sup>        | ≥ 3.0     | 5        | 2 holoprosencephaly (1), cardiac defect (1)                                                                                                                                                                                             |
| Hewitt <i>et al.</i> 1996 <sup>11</sup>          | ≥ 3.0     | 44       | 3 syringomyelia (1), body stalk anomaly (1), kyphosis (1)                                                                                                                                                                               |
| Reynders <i>et al.</i> 1997 <sup>12</sup>        | ≥ 3.0     | 35       | 3 polycystic kidneys (1), Noonan syndrome (1), Joubert syndrome (1)                                                                                                                                                                     |
| Hernadi & Torocsik 1997 <sup>13</sup>            | ≥ 3.0     | 17       | 2 achondroplasia (1), body stalk anomaly (1)                                                                                                                                                                                            |
| Bilardo <i>et al.</i> 1998 <sup>14</sup>         | ≥ 3.0     | 47       | 11 Dandy–Walker malformation (1), agnathia (1), cardiac defects (2), EEC syndrome (1), esophageal atresia (1), Noonan syndrome (1), Zellweger syndrome (1), GM1-gangliosidosis (1), myotonic dystrophy (1), spinal muscular atrophy (1) |
| Pajkrt <i>et al.</i> 1998 <sup>15</sup>          | ≥ 3.0     | 21       | 1 cardiac defect (1)                                                                                                                                                                                                                    |
| Van Vugt <i>et al.</i> 1998 <sup>16</sup>        | ≥ 3.0     | 63       | 8 Meckel–Gruber (1), diaphragmatic hernia (1), cardiac defects (2), duodenal atresia (1), polycystic kidneys (1), megacystis (1), spinal muscular atrophy (1)                                                                           |
| Nadell <i>et al.</i> 1993 <sup>17</sup>          | ≥ 4.0     | 16       | 5 facial cleft (1), cardiac defects (1), diaphragmatic hernia (1), exomphalos (1), FAIDS (1)                                                                                                                                            |
| Moselhi <i>et al.</i> 1996 <sup>18</sup>         | ≥ 4.0     | 8        | 3 cardiac defects (2), spina bifida (1)                                                                                                                                                                                                 |
| Thilaganathan <i>et al.</i> 1997 <sup>19</sup>   | ≥ 4.0     | 30       | 10 anencephaly (1), spina bifida (1), cardiac defects (2), exomphalos (1), talipes (1), Noonan syndrome (1), macrocephaly (1), unspecified syndrome (2)                                                                                 |
| Adekunle <i>et al.</i> 1999 <sup>20</sup>        |           |          |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Fukada <i>et al.</i> 1998 <sup>21</sup>          | ≥ 5.0     | 4        | 2 cardiac defect (1), achondroplasia (1)                                                                                                                                                                                                |

FAD, fetal akinesia deformation sequence; EEC, ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrome

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10.** Ευρήματα μελετών σε έμβρυα χωρίς T21,T18,T13 αλλά με αυξημένη αγγενική διαφάνεια.

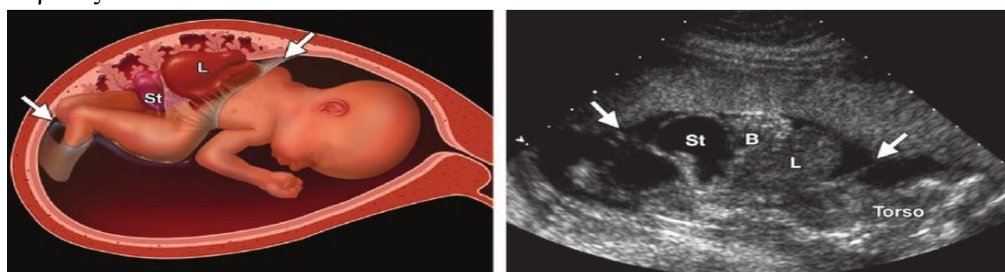
## 2. Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο

Το υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου, εκτός από την εκτίμηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, προσφέρει τη δυνατότητα εκτίμησης της ανατομίας του εμβρύου. Η σύγχρονη βιβλιογραφία, μέσα από δημοσιεύσεις βασισμένες σε μεγάλες σειρές ασθενών, και η βελτίωση της τεχνολογίας των υπερήχων, έχουν επιτρέψει τη ποιοτικότερη απεικόνιση των περισσότερων δομών του εμβρύου ήδη από το πρώτο τρίμηνο. Αυτή η εξέλιξη μας έχει επιτρέψει να έχουμε γνώση της καλής ή όχι ανατομίας του εμβρύου νωρίτερα από τον έλεγχο του δευτέρου τριμήνου, δίνοντας τη δυνατότητα για στενότερη παρακολούθηση ή για πρωιμότερο τερματισμό της κύησης.

### Ι.ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ ΜΕ ΕΜΒΡΥΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Όπως έγινε σαφές σε προηγούμενο κεφάλαιο της διπλωματικής εργασίας (βλ. κεφάλαιο «Αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια σε Χρωμοσωμικά Φυσιολογικά Έμβρυα»), η αυξημένη αυχενική διαφάνεια του εμβρύου έχει συσχετιστεί, εκτός από χρωμοσωμικές ανωμαλίες, με συγγενείς ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα. Σειρά μελετών και μεταanalύσεων έχουν τεκμηριώσει τη σχέση της αυχενικής διαφάνειας με ανατομικές ανωμαλίες (βλ Πίνακες 10,11 από Αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια σε Χρωμοσωμικά Φυσιολογικά Έμβρυα) [23,24] ορατές από το πρώτο τρίμηνο, οι οποίες θα μελετηθούν αναλυτικότερα στη συνέχεια. Τα συμπεράσματα τους μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

- Το **40%** των εμβρύων με διαφραγματοκήλη παρουσιάζουν αυξημένη αυχενική διαφάνεια.
- Το **84%** των εμβρύων με ανωμαλία Body Stalk(θανατηφόρος συγγενής δυσμορφία που χαρακτηρίζεται από βλάβες του κοιλιακού και θωρακικού τοιχώματος, ασυμμετρία της πυέλου, ανατομικές βλάβες των κάτω άκρων, σοβαρή σκολίωση, κοντό ομφάλιο λώρο, πνευμονική υποπλασία, ανωμαλίες της καρδιάς) παρουσιάζουν αυξημένη αυχενική διαφάνεια (Εικόνα)
- Αυξημένη αυχενική διαφάνεια και εξόμφαλο παρουσιάζουν το **85%** των χρωμοσωμικά ανώμαλων και το 40% των χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων.
- Αυξημένη αυχενική διαφάνεια και μεγακύστη παρουσιάζουν το **75%** των χρωμοσωμικά ανώμαλων και το 30% των χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων.
- Τα έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη από 3,5mm(99<sup>η</sup> εκ. θέση) έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κάποια συγγενή ανωμαλία της καρδιάς.



**ΕΙΚΟΝΑ 8.** Έμβρυο με ανωμαλία Body stalk και πρόπτωση στομάχου(St), ήπατος (L) και εντέρου (B) εντός της αμνιακής κοιλότητας. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Συνεπώς, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια οφείλει να κατευθύνει, εκτός από τον επεμβατικό έλεγχο αν κάτι τέτοιο υπαγορεύεται από τον τελικό κίνδυνο, και στο πιο αναλυτικό έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου καθώς επίσης και στη συστηματική του παρακολούθηση (π.χ. σύσταση υπερηχογραφίας καρδιάς εμβρύου στις 14-16 εβδομάδες κύησης).

## **ii. ΑΚΡΑΝΙΑ, ΕΞΕΓΚΕΦΑΛΙΑ, ΑΝΕΓΚΕΦΑΛΙΑ**

Η έναρξη της οστεοποίησης του κρανίου στο έμβρυο ξεκινάει στις 10 εβδομάδες και μέχρι τις 11 εβδομάδες είναι δυνατόν να ξεχωρίσεις το κρανίο από τους λοιπούς εγκεφαλικούς ιστούς λόγω της αυξημένης υπερηχογένειας του. Μέχρι τις 12 εβδομάδες, η οστεοποίηση του έχει συνήθως ολοκληρωθεί παρέχοντας μία αρκετά καλή εικόνα του γύρω από τον εμβρυικό εγκέφαλο. Αυτό σημαίνει πως η ακρανία (απουσία των οστών του κρανίου) μπορεί εύκολα να τεκμηριωθεί ή να αποκλειστεί μετά από αυτή την ηλικία κύησης. (εικόνα 9)



**ΕΙΚΟΝΑ 9.** Έμβρυο με ακρανία. Παρατηρείται ανώμαλη οστεοποίηση και σχήμα του κρανίου. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

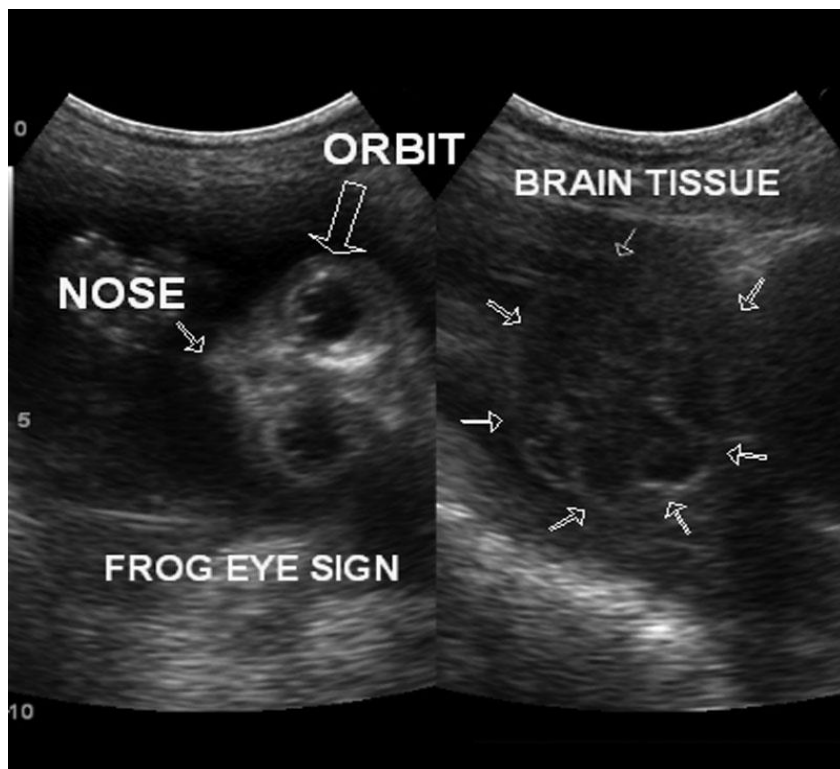
Η ακρανία αποτελεί το πρώτο στάδιο της διαδικασίας που θα οδηγήσει στην εξεγκεφαλία και στην ανεγκεφαλία.[25]

Η εξεγκεφαλία περιγράφει τη κατάσταση εκείνη στην οποία η απουσία του κρανιακού οστεινού θόλου συνοδεύεται και από τη προοδευτική αποδόμηση του εγκεφαλικού ιστού λόγω της αδιάκοπης επαφής του με το αμνιακό υγρό. Αυτή είναι και η πιο συνηθισμένη εικόνα στον έλεγχο από τις 10-14 εβδομάδες.



**ΕΙΚΟΝΑ 10.** Έμβρυο με εξεγκεφαλία, με προβολή εγκεφαλικού ιστού εντός της αμνιακής κοιλότητας. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Η ανεγκεφαλία είναι το τελικό στάδιο της διαδικασίας αποδόμησης του εγκεφαλικού ιστού, στο οποίο ο εγκέφαλος έχει πλήρως χαθεί, δίνοντας την υπερηχογραφική εικόνα που αποκαλείται «frog's eyes» («μάτια βατράχου») (εικόνα 11), εικόνα που βλέπουμε όμως στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης.



**ΕΙΚΟΝΑ 11.** Εμβryo με ανεγκεφαλία. Απεικόνιση των ματιών βατράχου (ΑΡ) και της απουσίας εγκεφαλικού ιστού (ΔΕ) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

### iii.ΟΛΟΠΡΟΣΕΓΚΕΦΑΛΙΑ

Η ολοπροσεγκεφαλία είναι μια δυσμορφία του εγκεφάλου που προκύπτει από τον μη επιτυχή ή ατελή διαχωρισμό του πρόσθιου εγκεφάλου σε δύο ημισφαίρια την 3<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, διακρίνεται 3 τύποι ολοπροσεγκεφαλίας:

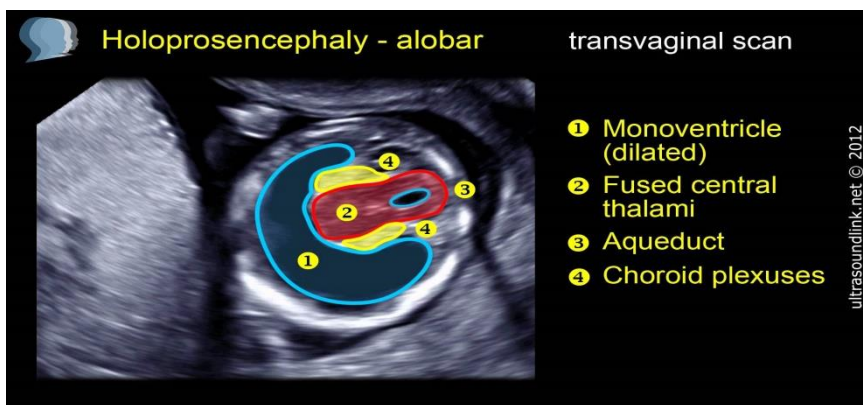
- Ο αλοβιακός είναι ο σοβαρότερος τύπος και χαρακτηρίζεται από μία μονήρη κοιλότητα και συνένωση των θαλάμων. Η τυπική εικόνα των χορειοειδών πλεγμάτων («butterfly shape») απουσιάζει και έχει αντικατασταθεί με μία μονήρη κοιλία στο πρόσθιο ήμισυ του εγκεφάλου(εικόνα)
- Ο ημιλοβιακός τύπος, που παρουσιάζει μερικό διαχωρισμό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και των κοιλιών με ατελή συνένωση των θαλάμων (εικόνα)
- Ο λοβιακός τύπος, ο οποίος παρουσιάζει φυσιολογικό διαχωρισμό των κοιλιών και των θαλάμων αλλά απουσιάζει το διαφανές διάφραγμα.

Η ολοπροσεγκεφαλία,[63,70] όπως έχει αναφερθεί, συσχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως με τη τρισωμία 13 και τη τριπλοειδία.

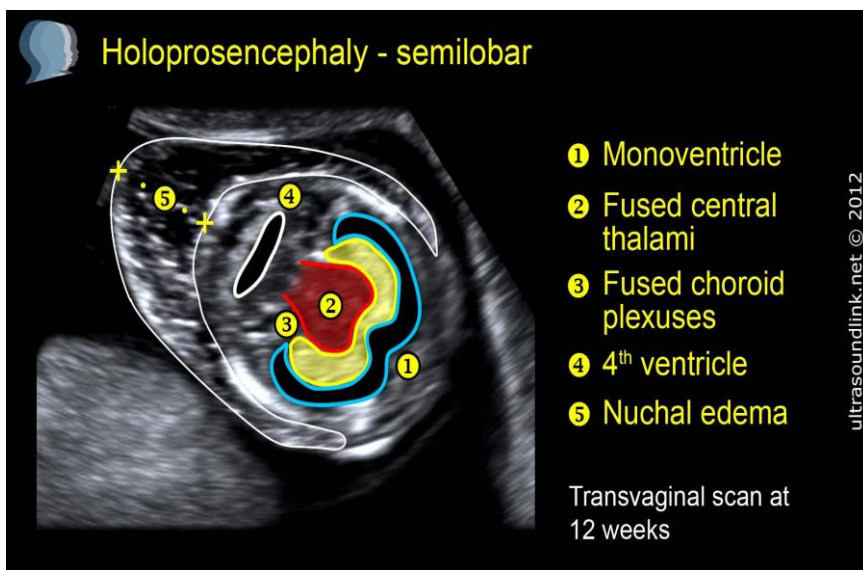




**EIKONA 12.** Φυσιολογική απεικόνιση της εγκάρσιας τομής του εγκεφάλου κατά το πρώτο τρίμηνο. Απεικόνιση χοριοειδών πλεγμάτων «δικήν πεταλούδας» (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).



**EIKONA 13.** Εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας, αλοβιακού τύπου. Παρατηρείται στο μετωπιαίο τμήμα του εγκεφάλου μονήρης κοιλία (1), κεντρική συνένωση των θαλάμων(2) και περιορισμό των χοριοειδών πλεγμάτων άμφω(4) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



**EIKONA 14.** Εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας, ημιλοβιακού τύπου. Παρατηρείται στο μετωπιαίο τμήμα του εγκεφάλου μονήρης κοιλία μικρότερη σε μέγεθος σε σχέση με τον αλοβιακό τύπο (1), κεντρική συνένωση των θαλάμων(2) και συνένωση των χοριοειδών πλεγμάτων (3). Επίσης, παρατηρείται αυξημένη αυχενική διαφάνεια(5) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



**EIKONA 15.** Εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας, αλοβιακού(ΑΡ) και λοβιακού τύπου(ΔΕ) Παρατηρείται ο μερικός διαχωρισμός του πρόσθιου εγκεφάλου στη περίπτωση του λοβιακού τύπου, με μερική ανάπτυξη των χοριοειδών πλεγμάτων και μικρή σε μέγεθος κοιλία(βέλος ΔΕ) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

#### **iv.ΕΓΚΕΦΑΛΟΚΗΛΗ - ΔΙΣΧΙΔΗΣ ΡΑΧΗ**

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η πλήρης ακεραιότητα των οστών του κρανίου πρέπει να ελέγχεται και να διερευνάται η τυχόν παρουσία ελλειμμάτων σε αυτά. Η εγκεφαλοκήλη αποτελεί τη προεκβολή των εμβρυικών μηνίγγων και του εγκεφαλικού ιστού διαμέσου κρανιακού ελλείμματος που συνήθως εντοπίζεται στο ινιακό οστό και λιγότερο συχνά στο μετωπιαίο, το ρινικό ή το βρεγματικό. (Εικόνα 16) Η πρόγνωση εξαρτάται από το μέγεθος της κήλης, τη θέση της, το περιεχόμενο της και συνοδές ανατομικές ανωμαλίες. Συνοδά ανατομικά ελλείμματα περιγράφονται στο 60-80% των περιπτώσεων ενώ ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανέρχεται, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, στο 10-45%.



**ΕΙΚΟΝΑ 16.** Παρουσία εγκεφαλοκήλης ινιακά (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

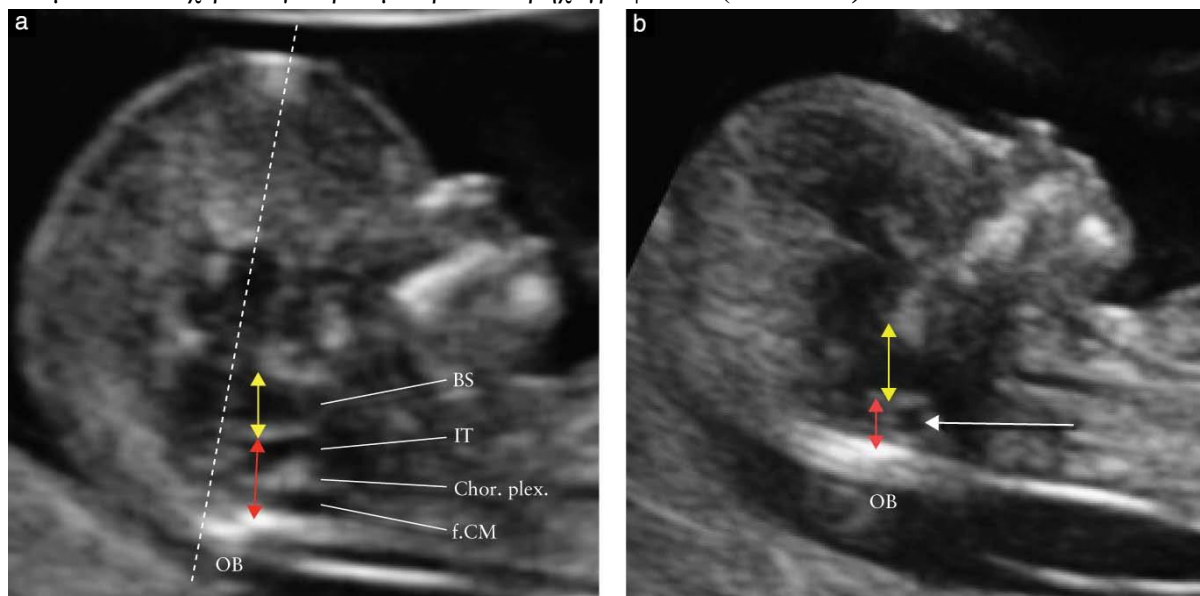
Στη δισχιδή ράχη[26,27,28] υπάρχει αποτυχία σύγκλεισης του οπίσθιου τμήματος ενός ή περισσότερων σπονδύλων κατά την εμβρυική ανάπτυξη με συνοδές βλάβες στην ανάπτυξη του νωτιαίου σωλήνα και των μηνίγγων. Η επίπτωση της ανέρχεται σε 1 περιστατικό ανά 2000 γεννήσεις και διακρίνονται 3 τύποι:

- Η λανθάνουσα (spina bifida occulta), στην οποία δεν υπάρχει προβολή μηνιγγικού σάκου διαμέσου του ελλείμματος
- Η μηνιγγοκήλη (meningocele), στην οποία υπάρχει προβολή μηνιγγικού σάκου που περιέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό
- Η μηνιγγομυελοκήλη (myelomeningocele), στην οποία υπάρχει προβολή μηνιγγικού σάκου που περιέχει νωτιαίο μυελό ή νωτιαίες ρίζες νεύρων



Η εξέλιξη των υπερήχων και η επιστημονική παρατήρηση έχουν πλέον επιτρέψει σε πολλές περιπτώσεις να τεθεί η διάγνωση ήδη από το πρώτο τρίμηνο. Δεδομένου πως τα σημεία «λεμονιού» και «μπανάνας»(βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών- β' τρίμηνο») συνήθως δεν είναι εμφανή σε αυτή την ηλικία, έχουν αναπτυχθεί έμμεσοι δείκτες

που επιτρέπουν τη ανίχνευση της δισχιδούς ράχης στα πλαίσια του ελέγχου που εκτελείται για τον υπολογισμό του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει πως υπερηχογραφικά σημεία από τον οπίσθιο εγκέφαλο σε μέση οβελιαία τομή επιτρέπουν τη πρόιμη ανίχνευση της. Η μέτρηση της ενδοκρανιακής διαφάνειας-υγρό μεταξύ του εγκεφαλικού στελέχους και του χοριοειδούς πλέγματος της 4<sup>ης</sup> κοιλίας του εγκεφάλου - καθώς και του λόγου της διαμέτρου του εγκεφαλικού στελέχους προς την διάμετρο εγκεφαλικού στελέχους-ινιακού οστού είναι δύο δείκτες που θα κατευθύνουν τη διάγνωση ακόμα και στα χέρια λιγότερο έμπειρων υπερηχογραφιστών.(Εικόνα 17)



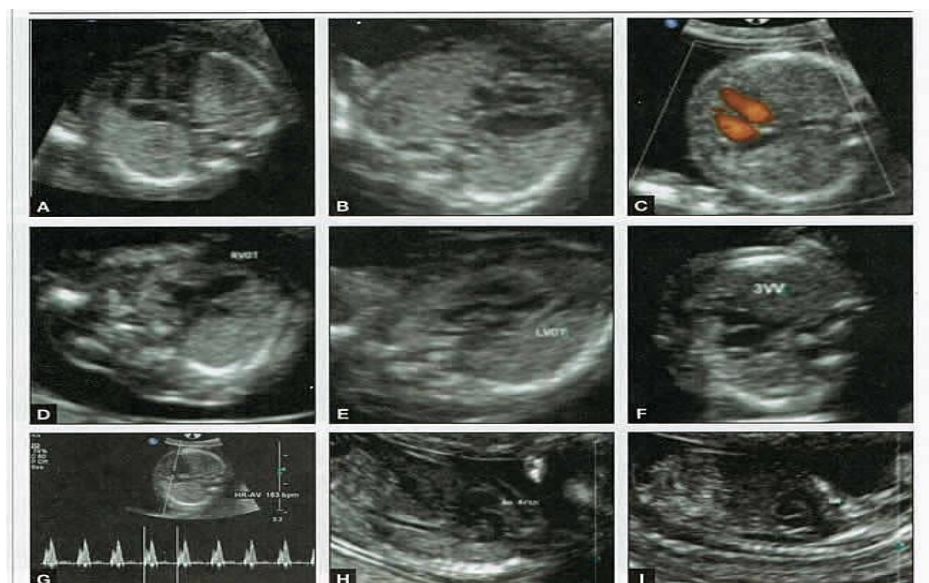
**ΕΙΚΟΝΑ 17.** (a) Φυσιολογική εικόνα του οπίσθιου εγκεφάλου σε μέση οβελιαία τομή κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου. Η διάμετρος του εγκεφαλικού στελέχους (BS) απεικονίζεται μικρή (κίτρινο διπλό βέλος) και ο λόγος της διαμέτρου εγκεφαλικού στελέχους (κίτρινο διπλό βέλος) προς τη διάμετρο εγκεφαλικού στελέχους-ινιακού οστού (OB) (κόκκινο βέλος) είναι μικρότερος του 1. (b) Παθολογική εικόνα οπίσθιου εγκεφάλου. Η παρουσία της ενδοκρανιακής διαφάνειας (IT), του χοριοειδούς πλέγματος (Chor. Plex.), και της μελλοντικής νοτιαιοπαρεγκεφαλιδικής δεξαμενής (f. CM) είναι ασαφής και ο λόγος της διαμέτρου εγκεφαλικού στελέχους (κίτρινο διπλό βέλος) προς τη διάμετρο εγκεφαλικού στελέχους-ινιακού οστού (OB) (κόκκινο βέλος) είναι μεγαλύτερος του 1. (Chaoui, 2011 «Detecting open spina bifida at the 11–13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane?»)

## **ν.ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Αποτελούν τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες με την επίπτωση τους στη γέννηση να είναι περίπου 4-7%. Στο πρώτο τρίμηνο είναι απαραίτητο να τεκμηριωθεί η σωστή θέση της καρδιάς στο αριστερό μέρος του θώρακα. Επίσης, οι σύγχρονοι υπέρηχοι επιτρέπουν την ανάδειξη της τομής των 4 κοιλοτήτων ενώ στα χέρια έμπειρων ιατρών είναι δυνατόν να αναδειχθούν και επιπλέον δομές, όπως οι θέσεις εξόδου των μεγάλων αγγείων, η σχέση πνευμονικής αρτηρίας και αορτής και η σχέση των μεγάλων αγγείων με τη τραχεία. (Εικόνα 18)

Με δεδομένο ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια συσχετίζεται με καρδιαγγειακές ανωμαλίες,[29,73,78] επί παθολογικής αυχενικής διαφάνειας, εκτός από καρυότυπο, θα

πρέπει οι γυναίκες να παραπέμπονται και για ειδικό υπερηχογράφημα καρδιάς εμβρύου σε εξειδικευμένα κέντρα.



**ΕΙΚΟΝΑ 18** . (Α,Β) Φυσιολογική εικόνα των 4 κοιλοτήτων της καρδιάς στον έλεγχο του πρώτου τριμήνου. (C) Εικόνα με Doppler των 4 κοιλοτήτων της καρδιάς. (D) Χώρος εξόδου της ΔΕ κοιλίας. (E) Χώρος εξόδου της ΑΡ κοιλίας. (F) Τομή 3 αγγείων(πνευμονική αρτηρία, αορτή, άνω κοίλη φλέβα) (G) Μέτρηση της καρδιακής συχνότητας (H) Αορτικό τόξο (I) Αρτηριακός πόρος (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

## **vi.ΟΜΦΑΛΟΚΗΛΗ-ΓΑΣΤΡΟΣΧΙΣΗ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, μέχρι τις 10 εβδομάδες της κύησης είναι φυσιολογικό να υπάρχει μια ομφαλική εξεντέρωση στη βάση του ομφαλίου λώρου που, ωστόσο, πρέπει να έχει υποχωρήσει μέχρι τις 11 εβδομάδες.

Η ομφαλοκήλη (πρόπτωση ενδοκοιλιακών οργάνων, μέσω ελλείμματος της μέσης γραμμής στο κοιλιακό τοίχωμα, εντός της αμνιακής κοιλότητας περιβαλλόμενα από ανάγγειο μεμβρανώδη σάκο) μπορεί να αποκλειστεί αν υπερηχογραφικά παρατηρείται φυσιολογική μορφολογία της εισόδου του ομφαλίου λώρου στο κοιλιακό τοίχωμα, διάγνωση που όμως δεν πρέπει να τίθεται νωρίτερα των 12 εβδομάδων. Σε περίπτωση που ανευρεθεί η υπερηχογραφική εικόνα μικρής ομφαλοκήλης (σφαιρική μάζα στη μέση γραμμή του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος) πριν τις 12 εβδομάδες, η εξέταση πρέπει να επαναληφθεί 1-2 εβδομάδες αργότερα.

Η συχνότητα της είναι περίπου 1 στις 3000-5000 γεννήσεις ζώντων εμβρύων,[60,92] έχει συσχετιστεί τόσο με αυξημένη αυχενική διαφάνεια όσο και με ανευπλοειδίες και μπορεί να



αποτελεί μεμονωμένο εύρημα ή σε ποσοστό 27-94% να συνοδεύεται και από άλλες ανατομικές ανωμαλίες ή να αποτελεί μέρος κάποιου συνδρόμου.

Αντίθετα, η γαστρόσχιση (πρόπτωση ενδοκοιλιακών οργάνων εντός της αμνιακής κοιλότητας από έλλειμμα που εντοπίζεται δεξιά του ομφαλίου λώρου και τα οποία δεν περικλείονται από μεμβράνη) παρουσιάζει συχνότητα 1 στις 5000-6000 γεννήσεις και χαρακτηρίζεται από καλύτερη πρόγνωση δεδομένου ότι συνηθέστερα πρόκειται για μεμονωμένο εύρημα και δεν έχει σχετιστεί με χρωμοσωμικές ή άλλες ανατομικές ανωμαλίες. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των δύο βασίζεται στην αναγνώριση ελίκων λεπτού εντέρου που κινούνται ελεύθερα εντός της αμνιακής κοιλότητας καθώς και της ακεραιότητας του σημείου εισόδου του ομφαλίου λώρου στο κοιλιακό τοίχωμα στη περίπτωση της γαστρόσχισης.



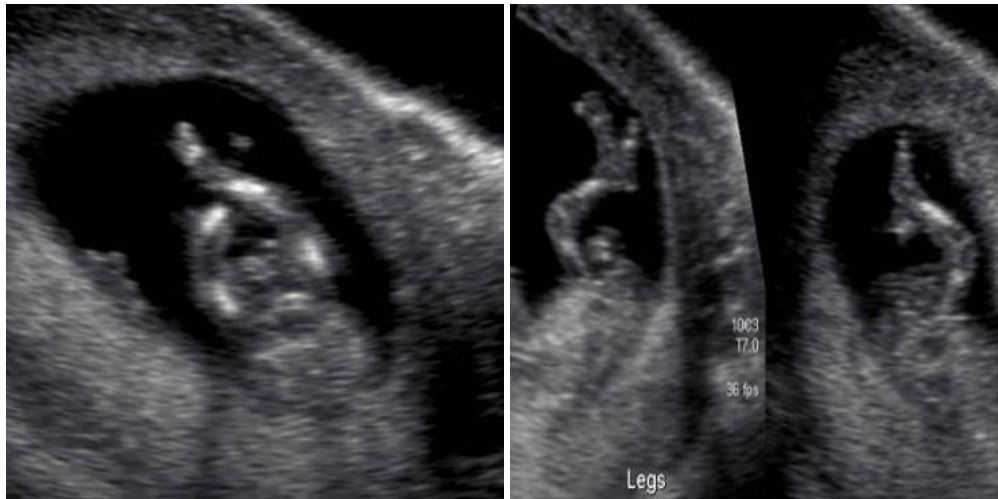
**ΕΙΚΟΝΑ 19.** Εικόνα ομφαλοκήλης με τα ενδοκοιλιακά όργανα να περικλείονται από ανάγγειο μεμβρανώδη σάκο (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



**ΕΙΚΟΝΑ 20.** Εικόνα γαστρόσχισης με τις έλικες του λεπτού εντέρου να προβάλλουν διαμέσου ελλείμματος επί τα δεξιά του σημείου εισόδου του ομφαλίου λώρου στη κοιλιά του εμβρύου χωρίς να περικλείονται από σάκο (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

## **vii. ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΚΡΩΝ**

Η επίπτωση σκελετικών δυσπλασιών είναι εξαιρετικά χαμηλή. Ωστόσο, η ανίχνευση της απουσίας ενός ολόκληρου άκρου ή του άπω τμήματος του όπως επίσης και της άκρας χείρας ή του πέλματος, είναι εντός της διακριτικής ευχέρειας των σύγχρονων υπερήχων.



**ΕΙΚΟΝΑ 21.**

Φυσιολογική απεικόνιση των κάτω άκρων σταυρωμένων κατά την εξέταση του πρώτου τριμήνου (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

### **viii.ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ**

Το στομάχι μπορεί να αναγνωριστεί στη πλειοψηφία των περιπτώσεων ήδη από τις 12 εβδομάδες κύησης. Απεικονίζεται σαν μια κυκλική, υποηχογενής εστία στα αριστερά της κοιλιακής χώρας. Το διάφραγμα ολοκληρώνει τη διάπλαση του έως την 9<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης.

Σε πολλές περιπτώσεις, ειδικά όταν η διαφραγματοκήλη (είσοδος ενδοκοιλιακών οργάνων στο θώρακα) περιλαμβάνει το στομάχι η διάγνωση της συγγενούς διαφραγματοκήλης μπορεί να τεθεί ήδη από το πρώτο τρίμηνο με την αναγνώριση ενός υποηχογενούς μορφώματος (στομάχου) κατά βάση οπισθίως και αριστερά της καρδιάς[61,62].



**ΕΙΚΟΝΑ 22.** Διαφραγματοκήλη (υποηχογενες ελλειπτικό μόρφωμα) στα AP της εμβρυϊκής καρδιάς (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

### 3. Προγεννητικός Έλεγχος Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών – β' Τρίμηνο

Ο έλεγχος του δευτέρου τριμήνου (ή αλλιώς Β επιπέδου ή anomaly scan) εκτελείται στις 20-23 εβδομάδες της κύησης και στοχεύει κατά βάση στον ενδελεχή έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου αλλά και στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

#### Ι.ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΩΝ, ΤΡΙΠΛΟΕΙΔΙΩΝ, ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΦΥΛΟΥ

Στο υπερηχογράφημα του δευτέρου τριμήνου, όπως και σε αυτό του πρώτου, κάθε χρωμοσωμική ανωμαλία παρουσιάζει ανιχνεύσιμες ανατομικές ανωμαλίες που συνθέτουν μια χαρακτηριστική συνολική εικόνα του κάθε συνδρόμου. (Πίνακας 11)[54] Ένα έμβρυο με μία ανατομική ανωμαλία, μπορεί να πάσχει και από άλλες που είναι λιγότερο ή και καθόλου εμφανείς υπερηχογραφικά, αλλά που θα επηρεάσουν την πρόγνωση του. Συνήθως, οι σοβαρές χρωμοσωμικές ανωμαλίες που στο 80% περίπου των περιπτώσεων θα οδηγήσουν στο ενδομήτριο θάνατο (Τρισωμία 18/13) παρουσιάζουν μία σειρά από μείζονες ή ελλάσσονες ανατομικές ανωμαλίες, εύκολα ορατές στο υπερηχογράφημα του Β επιπέδου. Από την άλλη, μόνο στο 25-30% των περιπτώσεων με σύνδρομο Down, θα ανιχνευτεί σοβαρή ανατομική ανωμαλία στο υπερηχογράφημα του δευτέρου τριμήνου[53].

|                              | Τρισωμία 21 | Τρισωμία 18 | Τρισωμία 13 | Τριπλοειδία | Σύνδρομο Turner |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|
| Διάταση Πλαγίων Κοιλιών      | X           | X           | X           | X           |                 |
| Ολοπροσεγκεφαλία             |             |             | X           |             |                 |
| Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων |             | X           |             |             |                 |
| Σύμπλεγμα Dandy Walker       |             | X           | X           |             |                 |
| Σχιστίες προσώπου            |             | X           | X           |             |                 |
| Ρινική υποπλασία             | X           |             |             |             |                 |
| Κυστικό Ύγρωμα               |             |             |             |             | X               |
| Διαφραγματοκήλη              |             | X           | X           |             |                 |
| Καρδιακές Ανωμαλίες          | X           | X           | X           | X           | X               |
| Εξόμφαλος                    |             | X           | X           |             |                 |
| Ατρησία δωδεκαδακτύλου       | X           |             |             |             |                 |
| Ατρησία οισοφάγου            | X           | X           |             |             |                 |
| Νεφρικές Ανωμαλίες           | X           | X           | X           | X           | X               |
| Κλινοδακτυλία                | X           |             |             |             |                 |
| Πολυδακτυλία                 |             |             | X           |             |                 |
| Συνδακτυλία                  |             |             |             | X           |                 |
| Ραιβοιποποδία                |             | X           | X           | X           |                 |

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Υπερηχογραφικά ευρήματα στις επιμέρους ανευπλοειδίες. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

Πιο αναλυτικά, τα υπερηχογραφικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τις επιμέρους χρωμοσωμικές ανωμαλίες κατά το υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου και αναδεικνύονται κατά διαφορετικό ποσοστό είναι:

**Τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down)** : ρινική υποπλασία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, ενδοκαρδιακές υπερηχογενείς εστίες, ατρησία δωδεκαδακτύλου/οισοφάγου, ήπια υδρονέφρωση, βράχυνση άκρων(κυρίως βραχιόνιου οστού), κενό τύπου σανδαλιού (sandal gap) στα δάκτυλα του ποδιού (Εικόνα 23), κλινοδακτυλία ή υποπλασία της μέσης φάλαγγας του μικρού δακτύλου του χεριού (Εικόνα 24).



**ΕΙΚΟΝΑ 23.** Sandal Gap-παρατηρείστε την απόσταση μεταξύ του μεγάλου δακτύλου του ποδιού και του παρακείμενου του δακτύλου. (FMF « The 18-23 weeks scan»)



**ΕΙΚΟΝΑ 24.** Κλινοδακτυλία – βράχυνση και κερκιδική απόκλιση της μέσης φάλαγγας του 5<sup>ου</sup> δακτύλου (Βέλος) (FMF « The 18-23 weeks scan»)

**Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards)**: ανώμαλο σχήμα κρανίου τύπου φράουλας (strawberry-shaped head) (Εικόνα 25), κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων (Εικόνα 26), απουσία του μεσολοβίου, διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής, σχιστία του προσώπου, μικρογναθία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη, ατρησία οισοφάγου, ομφαλοκήλη, μονήρης ομφαλική αρτηρία, ανωμαλίες των νεφρών, υπερηχογενές έντερο, μηνιγγομυελοκήλη, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραχεία μακρά οστά, απλασία της κερκίδας,

επικαλυπτόμενα δάκτυλα (overlapping fingers) στα χέρια και ραιβοΐπποποδία ή ανωμαλία στο άκρο πόδι τύπου rocker bottom.



**ΕΙΚΟΝΑ 25 (ΑΡ).** Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων αμφω (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

**ΕΙΚΟΝΑ 26 (ΚΑΤΩ).** Σχήμα κεφαλής τύπου φράουλας. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

**Τρισωμία 13 (Σύνδρομο Patau):** ολοπροσεγκεφαλία, μικροκεφαλία, ανωμαλίες του προσώπου, συγγενείς καρδιοπάθειες, ανωμαλίες των νεφρών συχνά με διογκωμένους και υπερηχογενείς νεφρούς, εξόμφαλο και πολυδακτυλία.

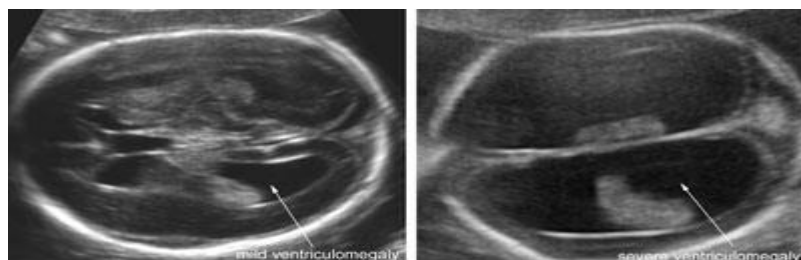


**ΕΙΚΟΝΑ 27.** Ομφαλοκήλη (βέλος) σε έμβρυο με τρισωμία 18 (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

**Τριπλοειδία πατρικής προέλευσης:** τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τον πατέρα και αυτού του είδους η τριπλοειδία σχετίζεται με αλλοιώσεις του πλακούντα τύπου μύλης κύησης και η κύηση σπάνια ξεπερνάει τις 20 εβδομάδες



**Τριπλοειδία μητρικής προέλευσης:** τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τη μητέρα και η εγκυμοσύνη μπορεί να φθάσει στο τρίτο τρίμηνο. Το έμβρυο εμφανίζει σοβαρή, ασύμμετρη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ενώ συχνά συνυπάρχει ήπια διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου (Εικόνα 28), συγγενείς καρδιοπάθειες, μηνιγγομυελοκήλη, συνδακτυλία και δυσπλασία των δακτύλων των κάτω άκρων τύπου «hitch-hiker».



**ΕΙΚΟΝΑ 28.**

Εκσεσημασμένη διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου άμφω (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

**Σύνδρομο Turner (45 XO):** πάχυνση της αυχενικής πτυχής (Εικόνα 29) και κυστικό ύγρωμα (Εικόνα 30), ήπια πλευριτική συλλογή, ασκίτης, συγγενείς καρδιοπάθειες και πεταλοειδής νεφρός, η υποψία του οποίου τίθεται υπερηχογραφικά από την εύρεση ήπιας υδρονέφρωσης άμφοτερόπλευρα.



**ΕΙΚΟΝΑ 29.** (ΑΡ) Φυσιολογική αυχενική πτυχή(μέτρηση μικρότερη των 6mm). (ΔΕ) Αυξημένη αυχενική πτυχή (βέλη) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).



**ΕΙΚΟΝΑ 30.** Κυστικό ύγρωμα, συνέπεια της εξέλιξης της πάχυνσης της αυχενικής πτυχής. Τα υποηχογενή μορφώματα αποτελούν συλλογές υγρού ενώ οι μεταξύ τους ηχογενείς στήλες αποτελούν τα αναπτυχθέντα διαφραγμάτια (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

Επομένως, όταν ανιχνεύεται μία ανωμαλία ή ένας υπερηχογραφικός δείκτης, συνίσταται ενδελεχής έλεγχος και για άλλα σημεία χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αφού η παρουσία δύο ή περισσότερων δεικτών αυξάνει το κίνδυνο σημαντικά.[56,57,58] Στη περίπτωση μεμονωμένου ευρήματος η απόφαση για το αν θα πραγματοποιηθεί ή όχι κάποια από τις μεθόδους επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου εξαρτάται από το εύρημα.

## **ii.ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Όπως ήδη αναφέραμε, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες συνδέονται με μια σειρά τόσο από *μείζονες ανωμαλίες* όσο και από *ελάχιστονες υπερηχογραφικούς δείκτες* στο υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου.

*Μείζονες ανωμαλίες* θεωρούνται οι ανατομικές εκείνες βλάβες που μπορεί να είναι ασύμβατες με τη ζωή, να οδηγούν σε σοβαρού βαθμού αναπηρία ή να απαιτούν άμεση χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία μετά τη γέννηση. Τέτοιες είναι καταστάσεις όπως η ολοπροσεγκεφαλία, ο μη άνοσος ύδρωπας και οι σχιστίες των χείλων ή της υπερώας. Αυτές παρουσιάζουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης, χαρακτηρίζουν όλες ή ορισμένες μόνο ανευπλοειδίες και συνοδεύονται από άλλο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες(Πίνακας 12)[59,60,61,62,63].Όπως γίνεται σαφές από τα στοιχεία του Πίνακα 12, με ελάχιστες εξαιρέσεις, επί παρουσίας μίας μείζονος χρωμοσωμικής ανωμαλίας ,λόγω του κινδύνου που τη συνοδεύει, πρέπει να συστήνεται επέμβαση για εμβρυικό καρυότυπο.

| ΑΝΩΜΑΛΙΑ                       | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ | ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΑΣ | ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΑΝΕΥΠΛΟΕΙΔΙΕΣ                 |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|
| Κυστικό ύγρωμα                 | 1/5000                          | 50-70%                 | 45XO, T21, T18, T13, τριπλοειδίες          |
| Μη άνοσος ύδρωπας              | 1/1500-4000                     | 10-20%                 | 45XO, T21, T18, T13, τριπλοειδίες          |
| Κοιλιομεγαλία                  | 1/1000-2000                     | 5-25%                  | T21, T18, T13, τριπλοειδίες                |
| Ολοπροσεγκεφαλία               | 1/10000-15000                   | 30-40%                 | T22, T18, T13, τριπλοειδίες                |
| Σύμπλεγμα τύπου Dandy – Walker | 1/12000                         | 40%                    | T21, T18, T13, τριπλοειδίες                |
| Σχιστίες προσώπου              | 1/1000                          | 5-15%                  | T18, T13                                   |
| Καρδιακές Ανωμαλίες            | 5-8/1000                        | 10-30%                 | 45XO, T21, T18, T13, μικροέλλειμμα 22q11.2 |
| Διαφραγματοκήλη                | 1/3000-4000                     | 5-15%                  | T21, T18, T13                              |
| Ατρησία οισοφάγου              | 1/4000                          | 10%                    | T21, T18                                   |
| Ατρησία δωδεκαδακτύλου         | 1/10000                         | 30%                    | T21                                        |
| Ομφαλοκήλη                     | 1/4000                          | 30-50%                 | T21, T18, T13, τριπλοειδίες                |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 12.** Μείζονες ανατομικές ανωμαλίες κατά τον έλεγχο του δευτέρου τριμήνου, επίπτωση τους και συσχέτιση τους με χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Cragan, 2009; Dolk, 2010; Orioli, 2010; Pedersen, 2012; Solomon, 2010; Sharma, 2011).

Για περισσότερες από 2 δεκαετίες, οι ερευνητές είχαν παρατηρήσει ότι η ανίχνευση των ανευπλοειδιών, και κυρίως του συνδρόμου Down, θα μπορούσε να βελτιωθεί βασιζόμενη σε *ελάχιστονες υπερηχογραφικούς δείκτες* («*soft signs*»). Οι δείκτες αυτοί θεωρούνται περισσότερο φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές και λιγότερο εμβρυικές ανωμαλίες και έτσι, επί απουσία χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή γενετικών συνδρόμων, δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα τη πρόγνωση. Παραδείγματα τέτοιων δεικτών είναι το *υπερηχογενές έντερο*, η *διάταση του πυελοκαλυκτικού συστήματος*, η *μονήρης*

ομφαλική αρτηρία και τα κοντά άκρα. (Πίνακας 13) Ορισμένοι από αυτούς τους δείκτες έχουν αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτες έχουν διαμορφώσει για αυτούς **λόγους πιθανότητας**, όπως έχει γίνει και για τους δείκτες που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο του πρώτου τριμήνου (βλ. κεφ. «Εξατομικευμένος Κίνδυνος για Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες»)(Πίνακας 14)[55,56].

**ΕΙΚΟΝΑ 31.** Οι ελάχιστονες υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο περιβάλλον του προγράμματος Astraia. Στη παρούσα περίπτωση, η εξέταση ανέδειξε τη παρουσία υπερηχογενούς εστίας στη καρδιά του εμβρύου (Από το αρχείο της κα Σούκα Αθηνάς).

| Ελάχιστον Υπερηχογραφικός Δείκτης         |
|-------------------------------------------|
| Κλινοδακτυλία                             |
| Υπερηχογενές Έντερο                       |
| Υπερηχογενής εστία καρδιάς                |
| Υποπλασία ή απλασία ρινικού οστού         |
| Πάχυνση αυχενικής πτυχής                  |
| Διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος (ήπια) |
| Μονήρης ομφαλική αρτηρία                  |
| Κοντό μηριαίο οστό                        |
| Κοντό βραχιόνιο οστό                      |
| Βραχυκεφαλία(Βράχυνση μετωπιαίου λοβού)   |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 13.** Σειρά ελάχιστων υπερηχογραφικών δεικτών κατά τον έλεγχο του δεύτερου τριμήνου. (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition)

| Ελάχιστον Υπερηχογραφικός Δείκτης         | Λόγος πιθανότητας | Επίπτωση σε Χρωμοσωμικά Φυσιολογικά Έμβρυα |
|-------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|
| Πάχυνση Αυχενικής Πτυχής                  | 11-17             | 0,5                                        |
| Διάταση πυελοκαλυκτικού συστήματος (ήπια) | 1,5-1,9           | 2,0-2,2                                    |
| Υπερηχογενής εστία καρδιάς                | 1,4-2,8           | 3,8-3,9                                    |
| Υπερηχογενές Έντερο                       | 6,1-6,7           | 0,5-0,7                                    |
| Κοντό μηριαίο οστό                        | 1,2-2,7           | 3,7-3,9                                    |
| Κοντό βραχιόνιο οστό                      | 5,1-7,5           | 0,4                                        |
| Οποιοσδήποτε δείκτης                      | 1,9-2,0           | 10,0-11,3                                  |
| Δύο δείκτες                               | 6,2-9,7           | 1,6-2,0                                    |
| Τρεις ή περισσότεροι δείκτες              | 80-115            | 0,1-0,3                                    |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 14.** Επίδραση ορισμένων ελάχιστων υπερηχογραφικών δεικτών στο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Bromley, 2002; Nyberg, 2001; Smith-Bindman, 2001)



Έτσι, φαίνεται πως η ανίχνευση ενός κοντού βραχιόνιου οστού, χωρίς παρουσία άλλων δεικτών, αυξάνει περίπου κατά 6 φορές τον κίνδυνο να πάσχει το έμβρυο αυτό από κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Κατά αντιστοιχία, η παρουσία υπερηχογενούς εστίας στη καρδιά αυξάνει περίπου κατά 2 φορές αυτό τον κίνδυνο. Όταν, ωστόσο, σε ένα έμβρυο ανιχνευτεί και μια υπερηχογενής εστία στη καρδιά και βράχυνση του βραχιονίου οστού, τότε ο κίνδυνος να πάσχει το έμβρυο αυτό αυξάνεται κατά 10 φορές περίπου.

Δυστυχώς, περίπου 10% φυσιολογικών κύησεων θα παρουσιάσουν έναν από αυτούς τους ελάχιστονες δείκτες, περιορίζοντας έτσι τη χρήση τους σε μοντέλα πληθυσμιακού ελέγχου δεδομένου ότι στερούνται ειδικότητας. Η αξιοποίηση τους σε πρωτόκολλα πληθυσμιακού ελέγχου δευτέρου τριμήνου απευθύνεται, τουλάχιστον προς το παρόν, μόνο σε πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου. Σε τέτοιου είδους πρωτόκολλα, έχουν δημοσιευτεί ποσοστά ανίχνευσης γύρω στο 50-75% για το σύνδρομο Down[64]. **Με εξαίρεση την αυξημένη αυχενική πτυχή, η ανίχνευση ενός μεμονωμένου ελάσσονα δείκτη σε μία κατά τα άλλα κύηση χαμηλού κινδύνου για χρωμοσωμική ανωμαλία δεν είναι αρκετή για να θεωρηθεί η εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου.** Η μεταανάλυση του Smith- Bindman του 2001 κατέληξε ότι εάν οι ελάχιστονες δείκτες χρησιμοποιούνταν σαν κριτήριο για την εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης, θα προέκυπταν περισσότερες περιπτώσεις εμβρυικής απώλειας ως συνέπεια της αμνιοπαρακέντησης παρά εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες[57].

Στη συνέχεια της παρούσας υποενότητας ακολουθεί μια αναλυτικότερη περιγραφή των ανωμαλιών και των ελάσσονων δεικτών και της συσχέτισης τους με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

## ΠΑΧΥΝΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΠΤΥΧΗΣ

Η αυχενική πτυχή αποτελεί ,κατά παραδοχή, το αντίστοιχο της αυχενικής διαφάνειας στο δεύτερο τρίμηνο, μετρίεται με διαφορετικό τρόπο από την αυχενική διαφάνεια και το όριο της είναι τα 6mm[65]. Αύξηση του πάχους της αυχενικής πτυχής πάνω από τα 6mm ονομάζεται πάχυνση της αυχενικής πτυχής ή αλλιώς αυχενικό οίδημα. Εμφανίζεται σε περίπου 1 ανά 200 κύσεις και αυξάνει ,ως μεμονωμένο εύρημα, κατά 10 φορές τον κίνδυνο για σύνδρομο Down[55.56]. Έχει επίσης συσχετιστεί με συγγενείς καρδιοπάθειες, ενδομήτριες λοιμώξεις και γενετικά σύνδρομα (π.χ. Noonan). Αποτελεί το **μοναδικό ελάσσονα δείκτη** που χρήζει πιο ενδελεχούς ελέγχου και ίσως αμνιοπαρακέντησης ακόμα και σε μία κατά τα λοιπά κύηση χαμηλού κινδύνου.



**ΕΙΚΟΝΑ 32.**Οριακή πάχυνση της αυχενικής πτυχής.(6,64mm) (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΥΠΕΡΗΧΟΓΕΝΕΙΣ ΕΣΤΙΕΣ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΑ

Οι υπερηχογενείς καρδιακές εστίες (μία ή περισσότερες) είναι μία ή περισσότερες αθροίσεις ασβεστίου στους μύες των βαλβίδων (θηλοειδείς μύες) της καρδιάς χωρίς να επηρεάζουν τη λειτουργία της. Εμφανίζεται στο 4-5% των εμβρύων και είναι παροδικά ευρήματα, τα οποία στη συνέχεια απορροφούνται από τον οργανισμό και εξαφανίζονται, είτε μετά τη γέννηση είτε στη διάρκεια της κύησης. Εντοπίζονται συνήθως στην αριστερή μεριά και σαν μεμονωμένα ευρήματα διπλασιάζουν περίπου το κίνδυνο για σύνδρομο Down ενώ αμφοτερόπλευρη απεικόνιση τους έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Patau[56].

Πρακτικά, επί παρουσίας τους και απουσίας όλων των άλλων δεικτών, η πιθανότητα για σύνδρομο Down **παραμένει η ίδια** όπως είχε προκύψει από το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου.

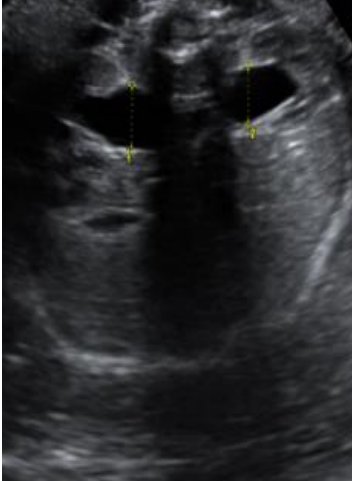


**ΕΙΚΟΝΑ 33.** Παρουσία υπερηχογενούς εστίας εντός της ΔΕ κοιλίας της καρδιάς. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΥΔΡΟΝΕΦΡΩΣΗ

Με τον όρο ήπια υδρονέφρωση χαρακτηρίζουμε τη μικρή διάταση της νεφρικής πυέλου και είναι συνήθως παροδική ή φυσιολογική χωρίς να αντανakλά κάποια υποκείμενη παθολογία.[66] Αν και τα όρια διαφέρουν, γενικά χρησιμοποιούμε κατά την περίοδο του αναλυτικού υπερηχογραφήματος το όριο από **5 ως 7 mm για την προσθιοπίσθια διάμετρο της πυέλου**. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων υδρονέφρωσης, κάποια ανωμαλία του ουροποιητικού ανιχνεύεται κατά τη νεογνική περίοδο με τις πιο συνηθισμένες να είναι η **απόφραξη της ουρητηροπυελικής συμβολής** και η **κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση**.

Ήπια υδρονέφρωση εμφανίζεται περίπου στο 2% των φυσιολογικών παιδιών και περίπου διπλασιάζει το κίνδυνο για το σύνδρομο Down. Παρόμοια με τις υπερηχογενείς καρδιακές εστίες, η αξία της ως δείκτης είναι μικρή και όταν δεν βρίσκεται κάποιος άλλος δείκτης, η πιθανότητα για σύνδρομο Down παραμένει **σχεδόν η ίδια** όπως είχε προκύψει από το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου.

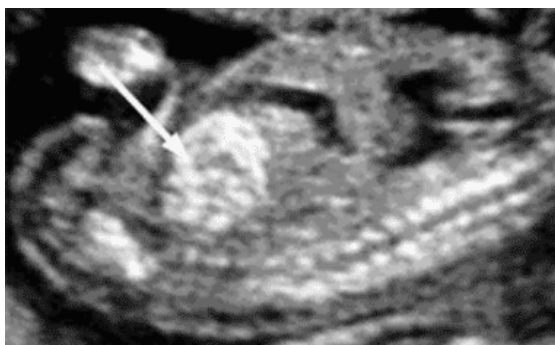
|  | ΔΙΑΤΑΣΗ ΠΥΕΛΟΚΑΛΥΚΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ | 2 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ | 3 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ | ΚΑΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΓΕΝΝΗΣΗ |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|
|                                                                                   | Ήπια                              | 4 με <7mm              | 7 με <9mm              | 12%                           |
|                                                                                   | Μέτρια                            | 7 με ≤10mm             | 9 με ≤15mm             | 45%                           |
|                                                                                   | Σοβαρή                            | >10mm                  | >15mm                  | 88%                           |

**ΕΙΚΟΝΑ 34.** Παρουσία αμφοτερόπλευρης υδρονέφρωσης με αύξηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου των νεφρικών πυέλων (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 15.** Σταδιοποίηση της διάτασης του πυελοκαλυκτικού συστήματος ανά τρίμηνο και η πρόγνωση τους (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

## ΥΠΕΡΗΧΟΓΕΝΕΣ ΕΝΤΕΡΟ

Με τον όρο υπερηχογενές έντερο χαρακτηρίζουμε το έντερο που κατά την υπερηχογραφική εξέταση φαίνεται λευκότερο από το αναμενόμενο, με ηχογένεια παρόμοια με εκείνη των παρακείμενων οστών. Το εύρημα αυτό αναγνωρίζεται στο 0,5% των εμβρύων, και κατά κανόνα αποτελεί αθώο εύρημα που οφείλεται συνήθως σε αιμορραγίες μέσα στην αμνιακή κοιλότητα και κατάποση αίματος από έμβρυο. Ως μεμονωμένο εύρημα το υπερηχογενές έντερο αυξάνει την πιθανότητα για σύνδρομο Down κατά 6 φορές και έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη α-φετοπρωτεΐνη (AFP- βλ. επόμενο κεφάλαιο), κυστική ίνωση και ενδομήτριες λοιμώξεις (κυρίως CMV).



**ΕΙΚΟΝΑ 35.** Υπερηχογενές έντερο. Παρατηρείστε την ηχογένεια που προσεγγίζει αυτή των παρακείμενων οστών. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΒΡΑΧΥΑ ΑΚΡΑ

Βραχύ μηριαίο ή βραχύ βραχιόνιο οστό προκύπτει όταν οι μετρήσεις τους βρίσκονται χαμηλότερα από τη **10<sup>η</sup> εκατοστία θέση των φυσιολογικών παιδιών**. Το βραχύ βραχιόνιο εμφανίζεται στο 4% των εμβρύων. Η παρουσία του έχει συσχετιστεί έντονα με το σύνδρομο Down αυξάνοντας το κίνδυνο κατά 6 φορές περίπου. Ωστόσο, όπως και οι υπόλοιποι δείκτες με εξαίρεση το αυχενικό οίδημα, όταν δεν συνδυάζεται με άλλους δείκτες, η παρουσία του **πρακτικά εξουδετερώνεται** από την απουσία άλλων δεικτών. Από την άλλη, το βραχύ μηριαίο απαντάται συνήθως σε φυσιολογικά έμβρυα, και πιθανότατα επηρεάζεται από την εθνικότητα και το ύψος των γονέων. Ωστόσο, σπανιότερα, και ειδικά όταν συνδυάζεται και με άλλα ευρήματα, το βραχύ μηριαίο οστό μπορεί να σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σκελετικές δυσπλασίες (π.χ. αχονδροπλασία) ή και εμφάνιση προεκλαμψίας ή ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης αργότερα στην κύηση.[109]

## ΔΙΑΤΑΣΗ ΠΛΑΓΙΩΝ ΚΟΙΛΙΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (ΚΟΙΛΙΟΜΕΓΑΛΙΑ)

Η διάταση των πλάγιων κοιλιών (Εικόνα 28) ορίζεται ως εύρος της μίας ή και των δύο πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου **μεγαλύτερο των 10mm** στο ύψος του οπισθίου κέρατος. Θεωρείται *ήπια* όταν το εύρος είναι μεταξύ 10mm και 15mm και *σοβαρή* όταν είναι μεγαλύτερο των 15mm. Η συχνότητα της βλάβης στα έμβρυα των 18-22 εβδομάδων κύησης είναι περίπου 1% ενώ στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 1000. Συνεπώς, **στα περισσότερα έμβρυα η κοιλιομεγαλία υποχωρεί στην πορεία της κύησης**. Τα αίτια περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γενετικά σύνδρομα, ενδομήτριες λοιμώξεις, εγκεφαλική αιμορραγία αλλά συνήθως η διάταση εμφανίζεται ιδιοπαθώς. Σε γενικές γραμμές, όσο μεγαλύτερη η διάταση τόσο χειρότερη η πρόγνωση.[67,68] Η κοιλιομεγαλία πολλές φορές μπορεί να είναι αποτέλεσμα άλλων διαταραχών, όπως το σύμπλεγμα Dandy-Walker, η δισχιδής ράχη ή η ολοπροσεγκεφαλία. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι συχνότερες στα έμβρυα με ήπια διάταση των πλάγιων κοιλιών [69] και πρόκειται κυρίως για τις τρισωμίες 21,18,13 και τη τριπλοιδία. Η ανίχνευση κοιλιομεγαλίας χρήζει ελέγχου του εμβρυϊκού καρυότυπου.

## ΟΛΟΠΡΟΣΕΓΚΕΦΑΛΙΑ

Η ολοπροσεγκεφαλία(Εικόνες 12,13,14,15), που όπως αναλύσαμε κατά τον έλεγχο του πρώτου τριμήνου οι σύγχρονες υπερηχογραφικές τεχνικές είναι σε θέση να την εντοπίσουν πρωιμότερα, παρουσιάζει συχνότητα περίπου 1 στα 10000-15000. Οι μελέτες των Orioli[70] και Solomon[63] έδειξαν ότι χρωμοσωμικές ανωμαλίες απαντώνται στο 30% περίπου των εμβρύων με ολοπροσεγκεφαλία και οι συχνότερες είναι οι τρισωμίες 13 και 18. Αντιστρόφως, περίπου τα 2/3 των εμβρύων με τρισωμία 13 έχουν ολοπροσεγκεφαλία. Η ανίχνευση ολοπροσεγκεφαλίας χρήζει ελέγχου του εμβρυϊκού καρυότυπου.



**ΕΙΚΟΝΑ 36.** Εικόνα ολοπροσεγκεφαλίας κατά την υπερηχογραφική εξέταση του δευτέρου τριμήνου με αλλοίωση της φυσιολογικής εικόνας του εγκεφάλου και ασαφές εγκεφαλικό παρέγχυμα (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

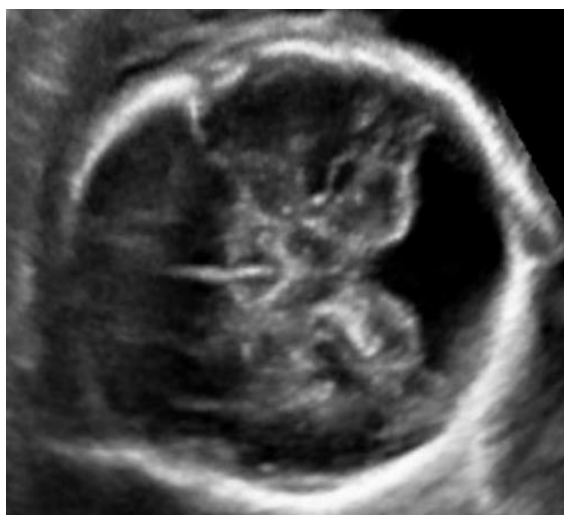
## ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΤΥΠΟΥ DANDY-WALKER

Το σύμπλεγμα Dandy-Walker περιλαμβάνει **ανωμαλίες του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας με κυστική διάταση της 4<sup>ης</sup> κοιλίας και παρεπόμενη διάταση της νοτιαιοπαρεγκεφαλιδικής δεξαμενής (Cisterna Magna-CM)** (Εικόνες 37)

Στο σύμπλεγμα τύπου Dandy-Walker κατατάσσονται:

- Η δυσπλασία Dandy-Walker με πλήρη ή μερική έλλειψη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής,
- η παραλλαγή Dandy-Walker (Dandy-Walker variant) με μερική έλλειψη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας χωρίς διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής και
- η μεμονωμένη διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής με φυσιολογικό σκώληκα και 4<sup>η</sup> κοιλία.

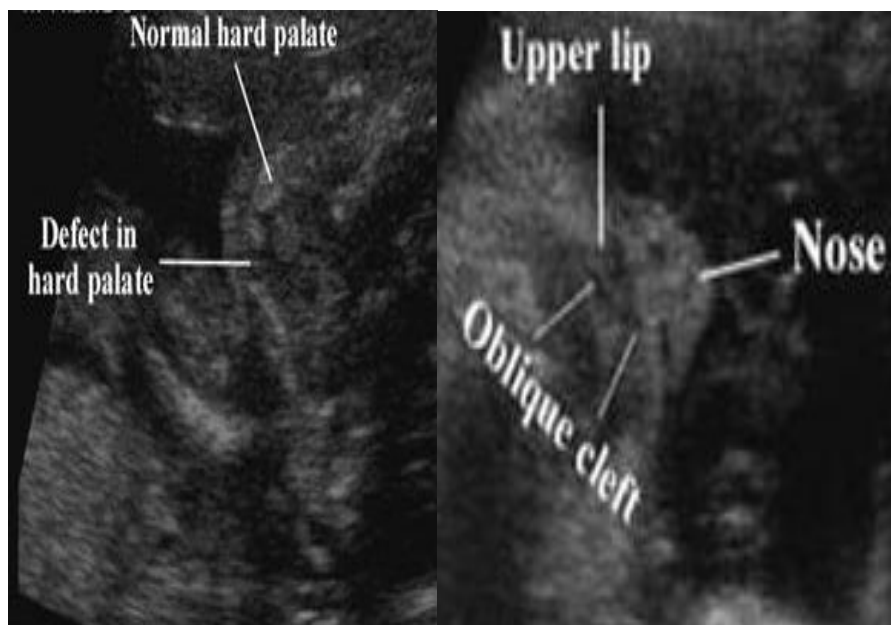
Η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 1 στα 12000 νεογνά [71]. Οι συνυπάρχουσες ανωμαλίες και η συσχέτιση με ανευπλοειδίες είναι πολύ συχνή. Έτσι, σειρές ασθενών έχουν δείξει ότι συνυπάρχει κοιλιομεγαλία στο 30-40%, άλλες ανωμαλίες στο 50% και ανευπλοειδίες στο 40% (συνήθως τρισωμία 18, τρισωμία 13 και τριπλοιδία). [71,72]. Η ανίχνευση συμπλέγματος τύπου Dandy-Walker χρήζει ελέγχου του εμβρυϊκού καρυότυπου.



**ΕΙΚΟΝΑ 37.** Δυσπλασία τύπου Dandy-Walker. Παρατηρείται διάταση της νοτιαιοπαρεγκεφαλιδικής δεξαμενής και αγενεσία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

## ΣΧΙΣΤΙΕΣ ΠΡΟΣΩΠΟΥ

Σχιστίες του προσώπου (λαγόχειλο ή/και λυκόστομα) απαντώνται σε περίπου 1 στα 1000 νεογνά[73,62]. Στη μελέτη του το 2001, ο Walker και οι συνεργάτες του ανέδειξαν πως συνοδεύονται από χρωμοσωμική ανωμαλία (συνήθως τρισωμία 18 και 13) το 1% των νεογνών με ετερόπλευρη σχιστία χείλους, το 5% με ετερόπλευρη σχιστία χείλους και υπερώας και το 13% αυτών με αμφοτερόπλευρη σχιστία χείλους και υπερώας.[58] Αν το εύρημα είναι μεμονωμένο, χωρίς να συνοδεύεται από χρωμοσωμική ανωμαλία, υπάρχει ένα ρίσκο υποτροπής 3-5% σε επόμενη εγκυμοσύνη.



**ΕΙΚΟΝΑ 38.** (ΑΡ) Σχιστία της σκληράς υπερώας. (ΔΕ) Σχιστία του άνω χείλους (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



## ΡΙΝΙΚΗ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑ

Υπερηχογραφικές μελέτες στις 15–24 εβδομάδες έδειξαν ότι 65% περίπου των εμβρύων με τρισωμία 21 είχαν υποπλασία του ρινικού οστού, οριζόμενη ως μη ορατό ρινικό οστό ή μήκος ρινικού οστού μικρότερο από 2.5 mm.[74,75] Στα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα η επίπτωση της ρινικής υποπλασίας συνδέεται με την εθνικότητα της μητέρας και είναι μικρότερη από 1% σε άτομα της λευκής φυλής και περίπου 10% σε άτομα της μαύρης φυλής.



**ΕΙΚΟΝΑ 39.** Απόν ρινικό οστό στον έλεγχο του δευτέρου τριμήνου. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων ανευρίσκονται σε 4-7 ανά 1000 νεογνά και σε 30 ανά 1000 θνησιγενή έμβρυα. Μέχρι και 90% των συγγενών ανωμαλιών είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, 1-2% περίπου οφείλονται σε μονογονιδιακά νοσήματα ή μικροελλειπτικά σύνδρομα και άλλο 1-2% οφείλονται σε έκθεση σε κάποιο τοξικό παράγοντα (ισοτρετινοΐνη, μητρικός διαβήτης). Σύμφωνα με μελέτες, 1 στα 8 έμβρυα, θνησιγενή και μη, με κάποια συγγενή καρδιοπάθεια πάσχουν από μία χρωμοσωμική ανωμαλία.[73,76] Η πιο συχνή από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ποσοστό 50% είναι η τρισωμία 21 και ακολουθείται από τη τρισωμία 18, το σύνδρομο Turner και το σύνδρομο DiGeorge. Η ανίχνευση συγγενών καρδιοπαθειών χρήζει ελέγχου του εμβρυϊκού καρυότυπου.

## ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μελέτες σε έμβρυα έχουν αναδείξει τη συσχέτιση των ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι ίδια για έμβρυα με **ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη προσβολή των νεφρών, διάφορους τύπους ανωμαλιών των νεφρών, απόφραξη της ουρήθρας ή του ουρητήρα και ολιγάμνιο ή φυσιολογικό αμνιακό υγρό**. Ωστόσο η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι διπλάσια στα θήλεα σε σχέση με τα αρρένα έμβρυα. Ο τύπος της χρωμοσωμικής ανωμαλίας σχετίζεται με τους διάφορους τύπους ανωμαλιών του ουροποιητικού. Έτσι στην ήπια υδρονέφρωση η συχνότερη ανωμαλία

είναι η τρισωμία 21, ενώ στην μέτρια και σοβαρή υδρονέφρωση, τους πολυκυστικούς νεφρούς και τη νεφρική αγενεσία οι συχνότερες χρωμοσωμικές βλάβες είναι οι τρισωμίες 18 και 13.[57,58,63]

### ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

Οι τρισωμίες 21 και 18, η τριπλοϊδία και το σύνδρομο Turner σχετίζονται με **ήπια βράχυνση των μακρών οστών** στις μετρήσεις που πραγματοποιούνται κατά το υπερηχογράφημα του Β' επιπέδου. Κάθε χρωμοσωμική ανωμαλία συσχετίζεται με διαφορετική σκελετική δυσπλασία και ,έτσι, η **συνδακτυλία** είναι χαρακτηριστικό της τριπλοϊδίας, η **κλινοδακτυλία** και το **κενό τύπου σανδαλιού** στα δάκτυλα των ποδιών χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Down, η **πολυδακτυλία** την τρισωμία 13 ενώ η **ραιοϋποποδία**, τα **επικαλυπτόμενα δάκτυλα** (overlapping fingers) στα χέρια και η **ανωμαλία στο άκρο πόδι τύπου rocker bottom** με την τρισωμία 18.

### iii.ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενο κεφάλαιο(βλ. κεφ. «Διαμόρφωση Μοντέλων Πληθυσμιακού Ελέγχου») ,υπάρχει η δυνατότητα αξιοποίησης σειράς ορμονικών δεικτών κατά το δεύτερο τρίμηνο με στόχο την εκτίμηση του κινδύνου τόσο για χρωμοσωμικές όσο και για ανατομικές (δισχιδής ράχη) ανωμαλίες. Οι ορμόνες που χρησιμοποιούνται στο σύγχρονο τετραπλό, πλέον, έλεγχο(**«quadruple test»**)[129] - μετά και την προσθήκη της ινχιμπίνης Α - στο προηγούμενο τριπλό έλεγχο («triple test»)[77,78] είναι οι εξής:

- **Αλφα-φετοπρωτεΐνη(AFP)**, γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το yolk sac, το εμβρυϊκό γαστρεντερικό σύστημα και το εμβρυϊκό ήπαρ
- **Χοριακή Γοναδοτροπίνη (hCG)**, υπομονάδα της οποίας χρησιμοποιείται και κατά το βιοχημικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου (free b-hCG)
- **Ασύζευκτη οιστριόλη** (unconjugated estriol 3 – uE3)
- **Ινχιμπίνη Α** (inhibin alpha)

Το σύνδρομο Down παρουσιάζει ένα πολύ συγκεκριμένο προφίλ στις τιμές (MoMs) των 4 ορμόνων που χρησιμοποιούνται (Πίνακας 16) και χαρακτηρίζεται από:

1. **Μείωση** των τιμών της **AFP**- περίπου 0,7MoM
2. **Αύξηση** των τιμών της **hCG** – περίπου 2.0 MoM
3. **Μείωση** των τιμών της **uE3** – περίπου 0,8 MoM
4. **Αύξηση** των τιμών της **inhibin A**- περίπου 1,8MoM

Ο τετραπλός έλεγχος παρουσιάζει ένα ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down στο **80%** για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ενώ ο έλεγχος για τις άλλες 2 τρισωμίες παρουσιάζει ευαισθησία περίπου στο **70%** για 0,5%, όμως, ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων[79].

Το προφίλ των τιμών των ορμονικών δεικτών για τις άλλες δύο τρισωμίες (Τρισωμίες 13,18) απεικονίζεται στο Πίνακα 16.



| Aneuploidies      | AFP       | Estriol   | hCG       | Inhibin A |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Down's syndrome   | Low       | Low       | High      | High      |
| Turner's syndrome | Decreased | Decreased | Very high | Very high |
| Edward's syndrome | Unchanged | Low       | Very low  | Unchanged |
| Patau's syndrome  | Increased | Normal    | Normal    | Normal    |

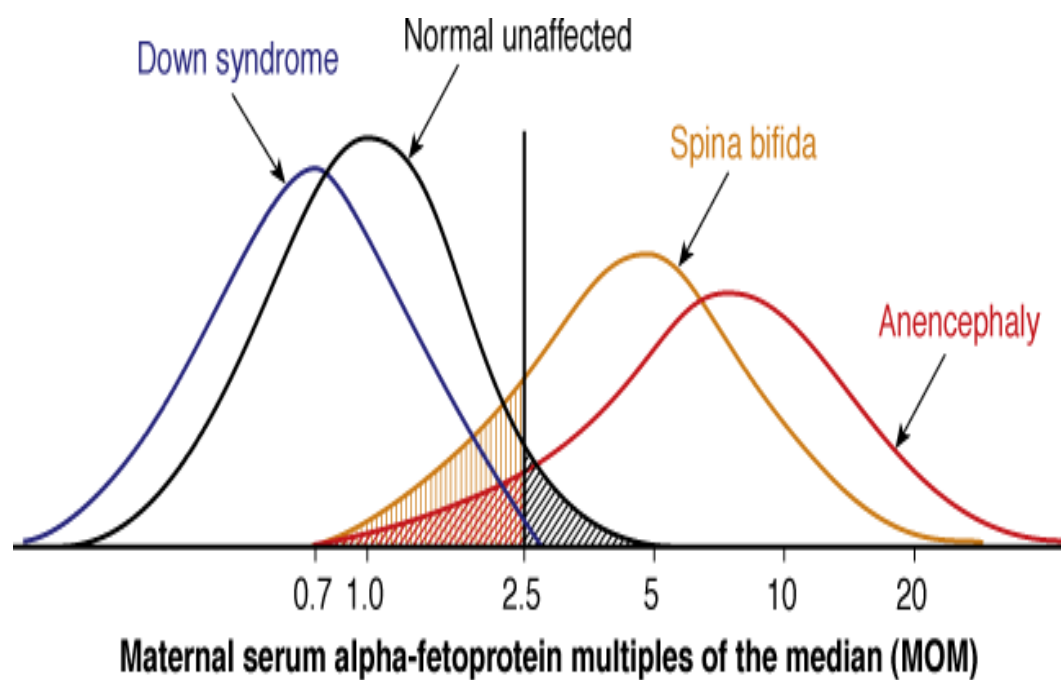
**ΠΙΝΑΚΑΣ 16.** Το προφίλ των ορμονών του τετραπλού ελέγχου για επιμέρους χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

Η σύσταση για το τετραπλό έλεγχο, στις μέρες μας, ενδείκνυται κατά βάση για τις γυναίκες εκείνες που δεν πραγματοποίησαν το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου και προσέρχονται για έλεγχο για πρώτη φορά κατά το δεύτερο τρίμηνο.

Εκτός, όμως, από τη συσχέτιση με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η **άλφα-φετοπρωτεΐνη** φαίνεται να συσχετίζεται και με ανατομικές ανωμαλίες όπως η δισχιδής ράχη και ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος. Έχει φανεί ήδη από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν περισσότερα από 40 χρόνια πριν ότι οι συγκεντρώσεις της AFP στο αίμα της μητέρας υπερβαίνουν τα 2,5MoMs σε μεγάλο ποσοστό των εγκύων που κυοφορούν έμβρυο με ανεγκεφαλία ή δισχιδή ράχη[80]. Όπως ήδη αναφέραμε, από τα μέσα περίπου της δεκαετίας του 1980 ο δείκτης χρησιμοποιούνταν συστηματικά στα πλαίσια πληθυσμιακού ελέγχου για βλάβες του νωτιαίου σωλήνα (neural tube defects - NTB). Η αξιοποίηση του γίνεται κατά κύριο λόγο στις ΗΠΑ, μετράται στις 15-20 εβδομάδες και η ευαισθησία της μεθόδου είναι περίπου **90% για την ανεγκεφαλία και 80% για τη δισχιδή ράχη**, όταν το ανώτερο φυσιολογικό όριο οριστεί στα **2,5MoMs** (Διάγραμμα 9)[81].

Μια σειρά από παράγοντες επηρεάζουν τις τιμές την AFP στο αίμα της μητέρας οι οποίοι λαμβάνονται υπ' όψην όταν γίνεται ο τελικός υπολογισμός των MoMs:

- **Ηλικία κύησης** - οι τιμές της AFP αυξάνουν κατά περίπου 15% ανά εβδομάδα κύησης κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης[82]
- **Βάρος της μητέρας**
- **Εθνικότητα/φυλή** – οι Αφροαμερικανές γυναίκες παρουσιάζουν τουλάχιστον 10% αυξημένες τιμές σε σχέση με τις λευκές αλλά έχουν μικρότερο κίνδυνο για βλάβες του νωτιαίου σωλήνα
- **Σακχαρώδης Διαβήτης** – οι τιμές μπορεί να είναι 10-20% χαμηλότερες σε γυναίκες με ινσουλινοθεραπευόμενο διαβήτη, μολονότι ο κίνδυνος για βλάβες του νωτιαίου σωλήνα είναι 3-4 φορές αυξημένος



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9.** Η απόκλιση των τιμών της AFP από τη φυσιολογική διάμεση τιμή της (MoMs) ως δείκτης ανίχνευσης του συνδρόμου Down, της δισχιδούς ράχης και της ανεγκεφαλίας (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

## 4. Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – β' Τρίμηνο

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος δευτέρου τριμήνου ή Β' επιπέδου κατευθύνεται ,κατά κύριο λόγο, στον **ανατομικό έλεγχο του εμβρύου**, εμμέσως στην **αξιολόγηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες** (βλ. προηγούμενο κεφάλαιο), στην **εκτίμηση της πιθανότητας για πρόωρο τοκετό** μέσω της μέτρησης του μήκους του τραχήλου της μήτρας[93] και της **πιθανότητας για υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και εκδήλωση προεκλαμψίας στη μητέρα**[94,95].

Στο κεφάλαιο αυτό, θα σταθούμε στις **σημαντικότερες δομικές ανωμαλίες** που μπορούν να απεικονιστούν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του δευτέρου τριμήνου σε κάθε ένα από τα βασικά συστήματα του εμβρύου (κρανίο/εγκέφαλος/πρόσωπο-καρδιά/θώρακας/πνεύμονες-γαστρεντερικό σύστημα/κοιλιακό τοίχωμα-ουροποιητικό σύστημα-σκελετική διάπλαση), ανωμαλίες που δεν έχουν αναλυθεί σε άλλα κεφάλαια της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

### Ι.ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΡΑΝΙΟΥ,ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ,ΠΡΟΣΩΠΟΥ

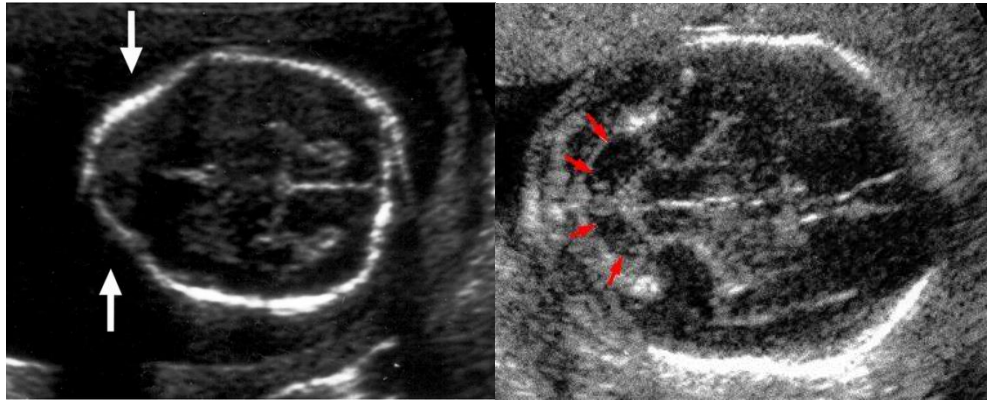
#### ΔΙΣΧΙΔΗΣ ΡΑΧΗ

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο (βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο») στη δισχιδή ράχη[26,27,28] **υπάρχει αποτυχία σύγκλεισης του οπίσθιου τμήματος ενός ή περισσότερων σπονδύλων κατά την εμβρυική ανάπτυξη με συνοδές βλάβες στην ανάπτυξη του νωτιαίου σωλήνα και των μηνίγγων**. Η δισχιδής ράχη αποτελεί, μαζί με την ανεγκεφαλία, τη συνηθέστερη μορφή βλάβης του νωτιαίου σωλήνα (neural tube defects -NTB). Η επίπτωση της ανέρχεται σε 1 περιστατικό ανά 2000 γεννήσεις, εμφανίζονται κυρίως στην οσφυοϊερή χώρα (75%) και διακρίνονται 3 τύποι: η **λανθάνουσα**, η **μηνιγγοκήλη** και η **μυελομηνιγγοκήλη** με βάση το περιεχόμενο του μηνιγγικού σάκου.

Περισσότερο από το 90% των νεογνών που γεννιούνται με κάποια βλάβη του νωτιαίου σωλήνα προέρχονται από μητέρα χωρίς προηγηθέν ιστορικό κύησης εμβρύου ή γέννησης νεογνού με παρόμοια κατάσταση. Πριν τη συστηματική χρήση φυλλικού οξέος, μια γυναίκα που είχε ένα παιδί ή μία προηγηθείσα κύηση με κάποια βλάβη του νωτιαίου σωλήνα, παρουσίαζε κίνδυνος υποτροπής σε επόμενη εγκυμοσύνη περίπου 1 στα 20. Αν είχαν προηγηθεί δύο παθολογικές εγκυμοσύνες το ποσοστό αυτό ανερχόταν στο 1 στα 10. Μελέτες ανέδειξαν ότι η χρήση φυλλικού οξέος ήδη πριν από τη σύλληψη μειώνει τη πιθανότητα εμφάνισης βλάβης του νωτιαίου σωλήνα κατά 50% και για το λόγο αυτό συστήνεται η έναρξη του πριν τις προσπάθειες σύλληψης, καθημερινά και περίπου μέχρι τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

Ενώ η διάγνωση της ανεγκεφαλίας είναι δυνατή κατά το πρώτο τρίμηνο, για αυτή της δισχιδούς ράχης χρησιμοποιούνται μόνο **έμμεσοι δείκτες** (βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο»). Ωστόσο, η διάγνωση της (αφορά τις περιπτώσεις μηνιγγοκήλης και μυελομηνιγγοκήλης και όχι αυτές τις λανθάνουσες μορφές που είναι δύσκολο να διαγνωστεί) είναι δυνατή κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του δευτέρου τριμήνου (20<sup>η</sup> με 24<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης) αξιοποιώντας μια σειρά από σημεία που εμφανίζονται στον έλεγχο του κρανίου, του εγκέφαλου και της σπονδυλικής στήλης.

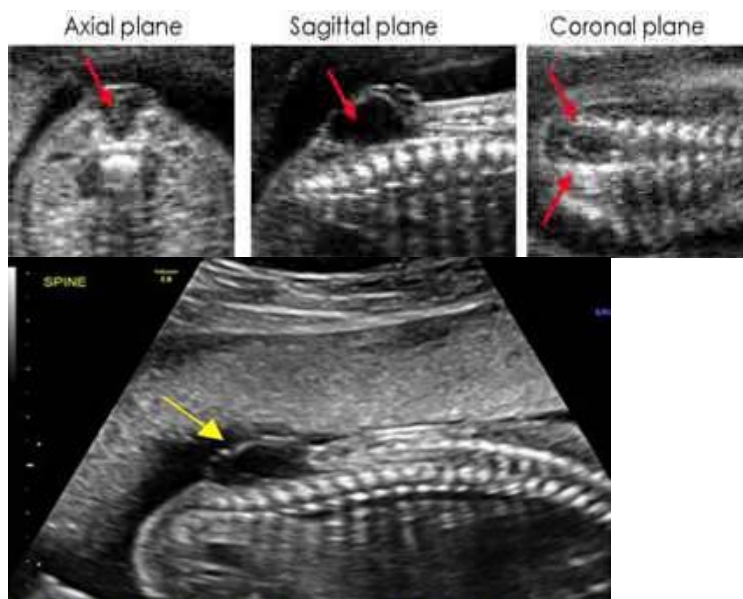
Περισσότερα από 30 χρόνια πριν, οι Νικολαΐδης και συν.[96] περιέγραψαν τη παραμόρφωση των μετωπιαίων οστών που έδιναν στο κρανίο την εικόνα λεμονιού («lemon sign») (Εικόνα 40) καθώς και τη πρόσθια κλίση των σκελών της παρεγκεφαλίδας-με παράλληλη μερική ή πλήρη εξάλειψη της νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικής δεξαμενής- δίνοντας της την εικόνα της μπανάνας («banana sign»)(Εικόνα 40). Αυτές οι εικόνες οφείλονται στη προς τα κάτω μετατόπιση της παρεγκεφαλίδας.



**ΕΙΚΟΝΑ 40.** (ΑΡ) Παραμόρφωση κρανίου δίκην λεμονιού («lemon sign»). (ΔΕ) Πρόσθια κύρτωση των σκελών της παρεγκεφαλίδας και εξάλειψη της νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικής δεξαμενής. (FMF «The 18-23 weeks scan»).

Οι Watson και συν. το 1991[97] ανέδειξαν ότι το 99% των εμβρύων με δισχιδή ράχη είχαν ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω σημεία.

Σε συνδυασμό με τα σημεία από την εξέταση κρανίου και εγκεφάλου, χρησιμοποιούνται και τομές (εγκάρσιες,οβελιαίες και στεφανιαίες) (Εικόνα 41) από τον υπερηχογραφικό έλεγχο της σπονδυλικής στήλης, με τα ποσοστά ανίχνευσης να ανέρχονται περίπου στο 100%[98].



**ΕΙΚΟΝΑ 41.** Μηνιγγοκήλη οσφυοϊερής μοίρας σπονδυλικής στήλης. (ΑΡ) Εγκάρσια τομή με προφανή αλλοίωση της φυσιολογικής μορφολογίας των 3 οστεοποιητικών κέντρων του παθολογικού σπονδύλου. (Μέση και Κάτω) Οβελιαία τομή με πρόπτωση υγρού κυρίως στοιχείου που παραπέμπει σε μηνιγγοκήλη (ΔΕ) Στεφανιαία τομή με εμφανές έλλειμμα οστικού στοιχείου στη περιοχή της βλάβης. (FMF «The 18-23 weeks scan»)

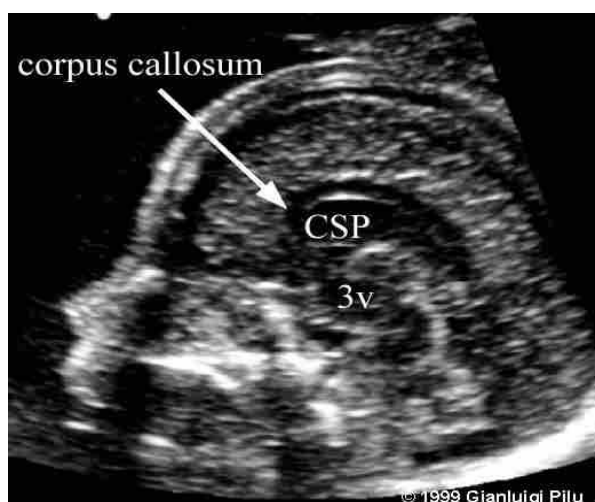
## ΑΓΕΝΕΣΙΑ ΜΕΣΟΛΟΒΙΟΥ

Το μεσολόβιο είναι ο μεγαλύτερος σύνδεσμος των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων και αποτελείται από περισσότερες από 200 εκατομμύρια νευρικές ίνες. Η διάπλαση του αρχίζει τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και συνεχίζεται μέχρι και τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Η απεικόνιση του γίνεται μέσω μέσης οβελιαίας τομής.

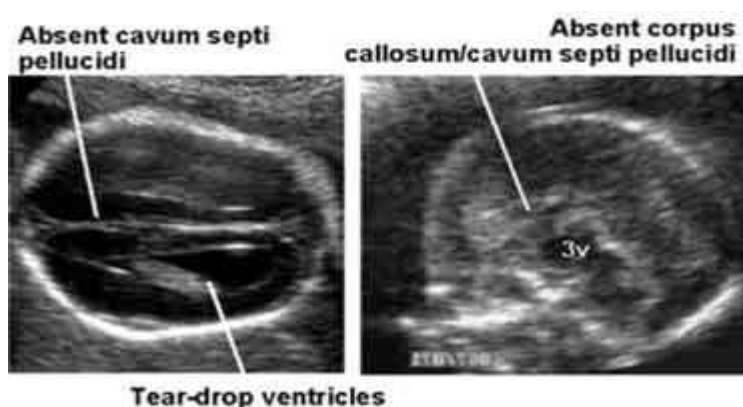
Η αγενεσία του μεσολοβίου είναι μία από τις πιο συνηθισμένες δυσπλασίες του εγκεφάλου που ανευρίσκονται στα παιδιά με επίπτωση περίπου 5 περιστατικά ανά 1000 γεννήσεις. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η αγενεσία μεσολοβίου προγεννητικά μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική ανάπτυξη του μετά τη γέννηση.

Υπερηχογραφικά, η υποψία της αγενεσίας του μεσολοβίου πρέπει να τεθεί επί:

- αδυναμίας απεικόνισης του διαφανούς διαφράγματος
- διάταξης των οπισθίων κεράτων των πλάγιων κοιλιών
- και μετατόπισης των πρόσθιων κεράτων των πλάγιων κοιλιών επί τα εκτός («teardrop ventricles»)



**ΕΙΚΟΝΑ 42.** Μέση οβελιαία τομή εμβρυϊκού εγκεφάλου στις 22 εβδομάδες κύησης με φυσιολογική απεικόνιση του μεσολοβίου (corpus callosum), CSP-διαφανές διάφραγμα, 3v – 3<sup>η</sup> κοιλία εγκεφάλου (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).



**ΕΙΚΟΝΑ 43.** (ΑΡ) Εγκάρσια τομή εγκεφάλου, με απουσία του διαφανούς διαφράγματος και χαρακτηριστική παραμόρφωση της πλάγιας κοιλίας («teardrop ventricles») (ΔΕ) Μέση οβελιαία τομή, με χαρακτηριστική απουσία του μεσολοβίου και του διαφανούς διαφράγματος (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι χρήσιμη στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και ,σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα, στο 20% των περιπτώσεων ανιχνεύει

επιπρόσθετες ανωμαλίες του εγκεφάλου που είχαν διαλάβει του υπερηχογραφικού ελέγχου[99].

Η αγενεσία του μεσολοβίου έχει συσχετιστεί με πλήθος ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, με ανευπλοειδίες (κυρίως τρισωμία 8,13,18) καθώς και με περισσότερα από 200 γενετικά σύνδρομα καθιστώντας απαιτητική τη συμβουλευτική που συνοδεύει την ανίχνευση του.

## ΚΥΣΤΕΙΣ ΧΟΡΙΟΕΙΔΩΝ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ

Τα χοριοειδή πλέγματα σχηματίζονται από αγγειώδεις πτυχές της χοριοειδούς μήνιγγας, προβάλλουν μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου και παράγουν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Εντοπίζονται εντός όλων των κοιλιών του εγκεφάλου αλλά υπερηχογραφικά μπορούν να απεικονιστούν μόνο στις πλάγιες κοιλίες σαν ομοιογενή,υπερηχογενή μορφώματα μέσα σε κάθε ένα από τα οπίσθια κέρατα τους(Εικόνα 44).



**ΕΙΚΟΝΑ 44.** Φυσιολογική απεικόνιση του χοριοειδούς πλέγματος εντός του οπισθίου κέρατος της πλάγιας κοιλίας του εγκεφάλου. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

Οι κύστεις των χοριοειδών πλεγμάτων είναι **υποηχογενείς, κυστικοί σχηματισμοί εντός των χοριοειδών πλεγμάτων**. Συνήθως είναι μικρές σε μέγεθος (μικρότερες από 5mm), ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες (Εικόνα 25).

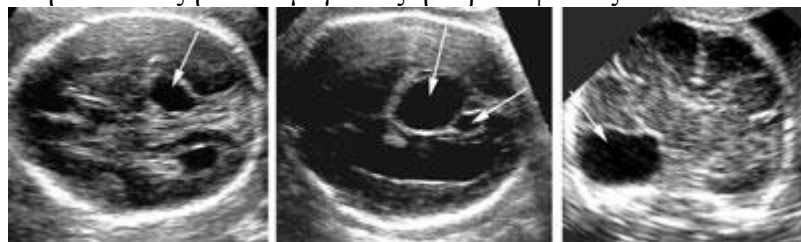
Η παρουσία τους δεν προκαλεί κάποιο λειτουργικό πρόβλημα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο αλλά έχει αναφερθεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία συσχέτιση με τη τρισωμία 18[54]. Αυτή η συσχέτιση είναι σχετικά ασθενής σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και όταν η ανίχνευση τους αποτελεί μεμονωμένο εύρημα. Η φυσική τους πορεία είναι η υποχώρηση τους στις 24-26 εβδομάδες της κύησης και συνεπώς, είναι εξαιρετικά σπάνιο να απεικονιστούν στο τρίτο τρίμηνο. Η σύγχρονη κατευθυντήρια οδηγία μετά την ανίχνευση κύστης/κύστεων χοριοειδών πλεγμάτων χωρίς άλλα ευρήματα και σε ασθενή που γνωρίζουμε ότι είναι χαμηλού κινδύνου για τρισωμία 18, είναι να θεωρηθούν φυσιολογική ανατομική παραλλαγή.

## ΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΚΥΣΤΗ

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος επενδύεται από 3 μεμβράνες, τις μήνιγγες οι οποίες από έξω προς τα μέσα είναι η σκληρά,η αραχνοειδής και η χοριοειδής, με τη σκληρά να επενδύει εσωτερικά το κρανίο και τη χοριοειδή να επενδύει εξωτερικά τον εγκέφαλο. Ο χώρος μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας καλείται υπαραχνοειδής χώρος και η αραχνοειδής κύστη πρόκειται για **κυστικό σχηματισμό εντός του**



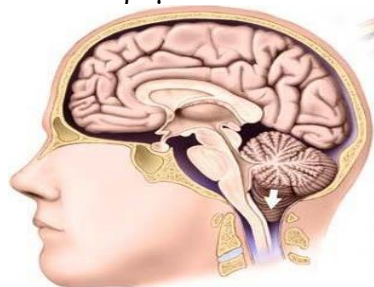
**υπαραχνοειδούς χώρου.** Μπορεί να εντοπιστούν οπουδήποτε εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά συνήθως ανευρίσκονται στην επιφάνεια των εγκεφαλικών ημισφαιρίων(Εικόνα 45). Μπορεί να ποικίλλουν σε μέγεθος αλλά να αναπτυχθούν ταχύτατα, μετατοπίζοντας τον εγκεφαλικό ιστό που τις περιβάλλει και να οδηγήσει στην ανάπτυξη κοιλιομεγαλίας ή υδροκεφαλίας.



**ΕΙΚΟΝΑ 45.** Αραχνοειδείς κύστες. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ARNOLD CHIARI

Οι δυσπλασίες Arnold Chiari είναι μια ομάδα από σχετιζόμενες ανωμαλίες του εγκεφάλου που χαρακτηρίζονται κατά βάση από τη **προς τα κάτω μετατόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών** προς το ινιακό τρήμα. Έχουν περιγραφεί 4 κατηγορίες του συνδρόμου, με τη πρώτη (I) να παρουσιάζεται ηπιότερη, πολλές φορές και ασυμπτωματική μέχρι την ενήλικη ζωή (Πίνακας 17). Οι άλλες 3 μορφές του συνδρόμου είναι σπανιότερες και σοβαρότερες.



**ΕΙΚΟΝΑ 46.** Παθοφυσιολογία δυσπλασιών Arnold Chiari. Προς τα κάτω μετατόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών προς το ινιακό τρήμα (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Η κατηγορία II είναι η κατηγορία εκείνη που συναντάται συχνότερα λόγω και της συσχέτισής της με τη δισχιδή ράχη. Παρουσιάζει υπερηχογραφικά στο 2<sup>ο</sup> τρίμηνο τα σημεία της δισχιδούς ράχης («lemon sign» και «banana sign»), δεδομένου ότι αυτά θεωρείται ότι οφείλονται στη προς τα κάτω μετατόπιση του εγκεφαλικού στελέχους.

| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ARNOLD CHIARI | ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>                | Ήπια προς τα κάτω μετατόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών προς το ινιακό τρήμα. Συνήθως ασυμπτωματική κατά τη παιδική ηλικία.                                                         |
| <b>II</b>               | Σοβαρή προς τα κάτω μετατόπιση των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών, του σκόληκα και του προμήκους μυελού προς το ινιακό τρήμα. Συσχετίζεται συνήθως με οσφυϊκή ή οσφυοϊερή μυελομηνιγγοκήλη. |
| <b>III</b>              | Μετατόπιση της παρεγκεφαλίδας προς το ινιακό τρήμα σε συνδυασμό με ινιακή εγκεφαλοκήλη                                                                                                  |
| <b>IV</b>               | Ανάλογη εικόνα με τη πρωτογενή παρεγκεφαλιδική αγενεσία                                                                                                                                 |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 17.** Σταδιοποίηση των δυσπλασιών Arnold Chiari (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

## ΚΥΣΤΙΚΟ ΥΓΡΩΜΑ

Το κυστικό ύγρωμα αποτελεί μια δυσπλασία των λεμφαγγείων που οδηγεί σε ανεπαρκή επικοινωνία μεταξύ λεμφικού και φλεβικού συστήματος. Συνέπεια αυτού είναι η **άθροιση υγρού στον αυχένα του εμβρύου, συνήθως με παρουσία ενός ή περισσότερων διαφραγματίων** που μπορούν να εκτείνονται από τη αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης έως και το δέρμα του εμβρύου. Η επίπτωση του κυστικού υγρώματος είναι περίπου 1 περιστατικό στις 5000 γεννήσεις, αλλά δεδομένης της υψηλής ενδομήτριας θνητότητας της νόσου, η επίπτωση φαίνεται να είναι μεγαλύτερη[62].

Στο 70% των περιπτώσεων, το κυστικό ύγρωμα συσχετίζεται με ανευπλοειδίες. Όταν η διάγνωση τίθεται στο δεύτερο τρίμηνο, περίπου το 75% αυτών των περιπτώσεων πρόκειται για σύνδρομο Turner(45XO)[100,101]. Από την άλλη, όταν η διάγνωση τίθεται στο πρώτο τρίμηνο, το σύνδρομο Down και το σύνδρομο Turner παρουσιάζουν ανάλογη συχνότητα εμφάνισης[102,103]. Τα έμβρυα, μάλιστα, με κυστικό ύγρωμα έχουν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι ανευπλοειδικά από εκείνα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

Επί απουσίας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, τα έμβρυα με κυστικό ύγρωμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες ανωμαλίες, κυρίως καρδιαγγειακές, όπως η υποπλαστική αριστερή καρδιά και η στένωση του ισθμού της αορτής. Επίσης, το κυστικό ύγρωμα μπορεί να αποτελεί μέρος ενός γενετικού συνδρόμου, όπως το σύνδρομο Noonan που περιλαμβάνει αρκετά κοινά στοιχεία με το σύνδρομο Turner, με κοντό ανάστημα, λεμφοίδημα και στένωση της πνευμονικής βαλβίδας.

Τα μεγάλα κυστικά υγρώματα συνήθως ανευρίσκονται στον εμβρυικό ύδρωπα, σπάνια υποχωρούν και παρουσιάζουν κακή πρόγνωση. Τα μικρά κυστικά υγρώματα μπορεί να υποχωρήσουν και, επί απουσίας χρωμοσωμικών ή καρδιαγγειακών ανωμαλιών, η πρόγνωση μπορεί να είναι καλή.



**ΕΙΚΟΝΑ 47.** Εικόνα κυστικού υγρώματος σε έμβρυο με σύνδρομο Down με παρουσία διαφράγματος στο εσωτερικό του. (FMF «The 18-23 weeks scan»)



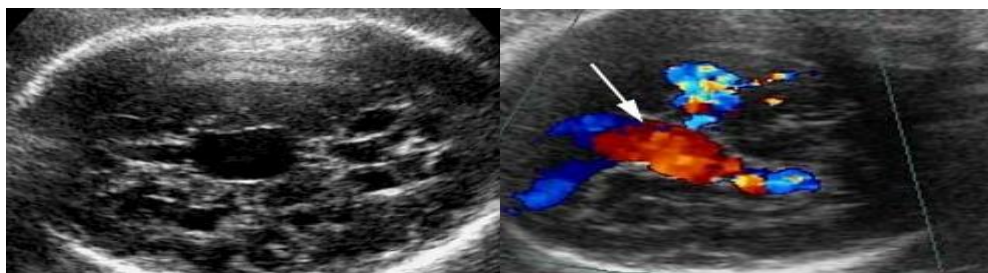


**ΕΙΚΟΝΑ 48.** Εικόνα εκσεσημασμένου κυστικού υγρώματος σε έμβρυο με σύνδρομο Turner (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

### ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΤΗΣ ΦΛΕΒΑΣ ΤΟΥ ΓΑΛΗΝΟΥ

Πρόκειται για **ανευρυσματική διάταση της φλέβας του Γαληνού** (μέσης προσεγκεφαλικής φλέβας) ως συνέπεια ανάπτυξης αρτηριοφλεβώδους συριγγίου. Αυτού του είδους η αλλοίωση αποτελεί λιγότερο από 2% των ενδοκρανιακών αγγειοδυσπλασιών αλλά είναι υπεύθυνη για το 30% αυτών που εμφανίζονται στο παιδιατρικό πληθυσμό.

Η προγεννητική ανίχνευση του ανευρύσματος της φλέβας του Γαληνού είναι δυνατή στις μέρες μας, αλλά συνήθως ανιχνεύεται αργά στην εγκυμοσύνη (3<sup>ο</sup> τρίμηνο). Υπερηχογραφικά, η ανευρυσματική διάταση της μέσης προσεγκεφαλικής φλέβας απεικονίζεται ως ένα υποηχογενές μórφωμα στη μέση γραμμή ύπερθεν του σκηινιδίου της παρεγκεφαλίδας με έντονη αρτηριοφλεβώδη ροή κατά την εξέταση με Doppler. (Εικόνα 49). Μπορεί να συνυπάρχουν ενδείξεις προοδευτικής υπερδυναμικής κυκλοφορίας και καρδιακής ανεπάρκειας.



**ΕΙΚΟΝΑ 49.** (ΑΡ) Εγκάρσια τομή εγκεφάλου, με ανάδειξη υποηχογενούς μορφώματος στη μέση γραμμή που μετά τη χρήση Doppler (ΔΕ) παρουσιάζει έντονη αρτηριοφλεβώδη ροή, εικόνα που παραπέμπει σε ανεύρυσμα της φλέβας του Γαληνού. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

### ΥΠΟΤΕΛΟΡΙΣΜΟΣ/ΥΠΕΡΤΕΛΟΡΙΣΜΟΣ

Ο **υποτελορισμός** πρόκειται για τη **μειωμένη διακογχική διάμετρο** όπως αυτή υπολογίζεται κατά την εγκάρσια τομή στο επίπεδο των φακών των ματιών. Ανεύρεται σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με σοβαρές ανωμαλίες όπως η ολορποσεγκεφαλία, η μικροκεφαλία, το σύνδρομο Meckel και ανευπλοειδίες. Η πρόγνωση, που συνήθως εξαρτάται από την υποκείμενη ανωμαλία, είναι φτωχή.

Ο υπερτελορισμός πρόκειται για την **αυξημένη διακογχική διάμετρο** όπως αυτή υπολογίζεται κατά την εγκάρσια τομή στο επίπεδο των φακών των ματιών και μπορεί να αποτελεί είτε μεμονωμένο εύρημα (σε αντίθεση με τον υποτελορισμό) είτε να ανιχνεύεται στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου ή κάποιας άλλης δυσμορφίας. Τα πιο συνηθισμένα σύνδρομα και δυσμορφίες με υπερτελορισμό είναι οι κρανιοσυνοστεώσεις, η αγενεσία του μεσολοβίου και οι μετωπιαίες εγκεφαλοκήλες. Ο υπερτελορισμός σαν μεμονωμένη βλάβη οδηγεί σε αισθητικά/κοσμητικά προβλήματα και πιθανόν διαταραχή της στερεοσκοπικής όρασης.



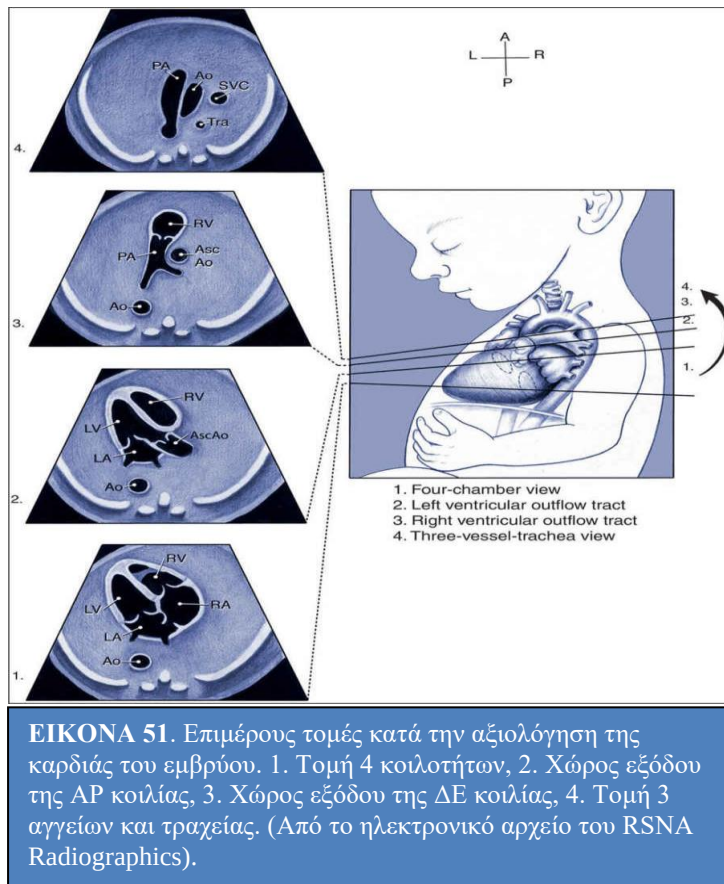
**ΕΙΚΟΝΑ 50.** (ΑΡ) Φυσιολογική απεικόνιση της διακογχικής διαμέτρου (Μέση) Εικόνα υποτελορισμού (ΔΕ) Εικόνα υπερτελορισμού. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

## **ii.ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΘΩΡΑΚΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ**

Οι ανωμαλίες της καρδιάς αποτελούν τις συχνότερες συγγενείς ανωμαλίες, με συνολική επίπτωση 4-7 περιστατικά ανά 1000 γεννήσεις[62]. Περίπου το 90% αυτών είναι πολυπαραγοντικής ή πολυγονιδιακής αιτιολογίας, 1-2% είναι αποτέλεσμα μονογονιδιακού νοσήματος και άλλο 1-2% είναι αποτέλεσμα έκθεσης σε κάποιο τερατογόνο παράγοντα, όπως η ισοτρετινοΐνη και ο μητρικός σακχαρώδης διαβήτης. Με βάση δεδομένα πληθυσμιακών καταγραφών, περίπου 1 στα 8 υγιή ή θνησιγενή νεογνά με συγγενή ανωμαλία της καρδιάς έχουν κάποια χρωμοσωμική βλάβη[76]. Η πιο συχνή εξ αυτών είναι η τρισωμία 21, που συνοδεύει τις μισές περίπου περιπτώσεις, και ακολουθείται από τη τρισωμία 18, τη μικροέλλειψη 22q11.2 (σύνδρομο DiGeorge), τη τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner[76]. Περίπου το 50-70% των ανευπλοειδικών εμβρύων έχουν εξωκαρδιακές βλάβες που αναγνωρίζονται υπερηχογραφικά. Η σωστή και ενδελεχής μελέτη της καρδιάς απαιτεί μια συστηματική προσέγγιση που περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τις ακόλουθες 6 τομές:

- Θέση της καρδιάς (situs)
- Τομή 4 κοιλοτήτων (4 chamber view)
- Θέση εξόδου της αριστερής κοιλίας
- Θέση εξόδου της δεξιάς κοιλίας
- Τομή 3 αγγείων (three vessel view-3vv)
- Τομή 3 αγγείων και τραχείας (three vessel trachea view-3vt)

Όσον αφορά τον υπόλοιπο θώρακα, οι πνεύμονες απεικονίζονται σαν ομοιογενή μορφώματα που περιβάλλουν τη καρδιά. Στη τομή των 4 κοιλοτήτων της καρδιάς, αποτελούν περίπου τα 2/3 της εικόνας του θώρακα με τη καρδιά να καταλαμβάνει το υπόλοιπο 1/3.



## ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α΄ Τρίμηνο», η διάγνωση της συγγενούς διαφραγματοκήλης μπορεί να τεθεί από το πρώτο τρίμηνο. Οφείλεται στη **παρουσία ενός ελλείμματος στο διάφραγμα με αποτέλεσμα τμήμα ενδοκοιλιακών οργάνων να προπίπτει εντός του θώρακα**. Στο 75% των περιπτώσεων η διαφραγματοκήλη εντοπίζεται αριστερά, στο 20% δεξιά και είναι αμφοτερόπλευρη στο 5%[130]. Η επίπτωση είναι περίπου 1 στις 3000-4000 γεννήσεις [130,62] και υπερηχογραφικά, το συχνότερο εύρημα σε διαφραγματοκήλη αριστερά είναι η μετατόπιση της καρδιάς προς τη μέση γραμμή ή και προς το δεξί ημιθώρακιο (Εικόνα 52). Έτσι, ο άξονας της καρδιάς παύει να κατευθύνεται προς τα αριστερά και πλέον στρέφεται προς τη μέση γραμμή. Συνοδά ευρήματα αποτελούν η ανεύρεση της φυσαλίδας του στομάχου στο θώρακα. Η παρουσία ήπατος στο θώρακα επιπλέκει τουλάχιστον το 50% των περιπτώσεων και σχετίζεται με 30% μείωση της επιβίωσης[131]. Τα τελευταία χρόνια διενεργούνται προσπάθειες εκτίμησης της πρόγνωσης, αξιοποιώντας τόσο υπερηχογραφικούς δείκτες (lung to head ratio) όσο και λοιπούς απεικονιστικούς (εκτίμηση του πνευμονικού όγκου μέσω μαγνητικής τομογραφίας)[132,133,134].



**ΕΙΚΟΝΑ 52.** Εικόνα διαφραγματοκήλης με πρόπτωση εντός της θωρακικής κοιλότητας εντέρου (bowel), ήπατος (liver) και στομάχου (υποηχογενές μόρφωμα παρά τη καρδιά), με μετατόπιση της καρδιάς προς τα δεξιά. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Η συγγενής διαφραγματοκήλη συνοδεύεται από άλλες ανατομικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο 40% των περιπτώσεων [130] και έτσι, επί παρουσίας της, είναι απαραίτητος ο ενδελχής υπερηχογραφικός έλεγχος και η μελέτη του εμβρυϊκού καρυοτύπου. Μελέτες ανέδειξαν πως η παρουσία μιας επιπρόσθετης ανωμαλίας ελαττώνει το ποσοστό επιβίωσης στα έμβρυα με συγγενή διαφραγματοκήλη από 50% σε 20%. Επί απουσίας άλλων ανωμαλιών, οι σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας είναι η πνευμονική υποπλασία και η πνευμονική υπέρταση.[130,61]

## ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι συγγενείς κυστικές αδενωματοώδεις δυσπλασίες του πνεύμονα (congenital cystic adenomatoid malformations: cCAM) αποτελούν εξαιρετικά ασυνήθεις εμβρυϊκές ανωμαλίες διάπλασης. Θεωρούνται **καλοήθεις αμαρτωματοώδεις ή δυσπλαστικοί όγκοι του πνεύμονα** και χαρακτηρίζονται από υπέρμετρη ανάπτυξη των τελικών αναπνευστικών βρογχιολίων, με σχηματισμό κυστικών βλαβών. Πρόσφατα επαναταξινομήθηκαν και τώρα χαρακτηρίζονται ως συγγενείς πνευμονικές δυσπλασίες του αεραγωγού (congenital pulmonary airway malformation - cPAM) λόγω της γνώσης, πλέον, ότι όλοι οι ιστολογικοί τύποι δεν είναι είτε κυστικοί είτε αδενωματοώδεις[135]. Η επίπτωση είναι περίπου 1 περιστατικό στις 6000-8000 γεννήσεις και η επιπτωση αυτή φαίνεται να αυξάνεται ως αποτέλεσμα της υπερηχογραφικής ανίχνευσης όλο και μικρότερων βλαβών, συνέπεια της βελτίωσης της τεχνολογίας των υπερήχων[136].

Υπερηχογραφικά, οι συγγενείς αυτές δυσπλασίες απεικονίζονται ως καλώς περιγεγραμμένα θωρακικά μορφώματα που μπορεί να φαίνονται αμιγώς συμπαγή και υπερηχογενή στη σύσταση τους ή να περιέχουν μία ή περισσότερες κύστες ποικίλλου μεγέθους. Συνήθως, αφορούν ένα λοβό και αιματώνονται από τη πνευμονική αρτηρία. Με βάση το μέγεθος των κύστεων διακρίνονται 3 τύποι:

- **Τύπος I (μακροκυστικός)** – περιλαμβάνει μικρό αριθμό κύστεων μεγαλύτερων των 10mm σε διάμετρο (Εικόνα 53)
- **Τύπος II (μικτός)** – περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό μικρότερων κύστεων, συνήθως μικρότερων των 10mm σε διάμετρο
- **Τύπος III (μικροκυστικός)** – περιλαμβάνει πολυάριθμες κύστες που δεν μπορούν να απεικονιστούν σαν μεμονωμένες κύστες υπερηχογραφικά, δίνοντας την εικόνα ενός συνολικά υπερηχογενούς προσβεβλημένου πνευμονικού ιστού.

Οι μεγάλες βλάβες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ύδρωπα και πνευμονικής υποπλασίας. Σε μια μεταανάλυση 645 περιστατικών με cCAM χωρίς ύδρωπα, η



συνολική επιβίωση ήταν πάνω από 95% και, μάλιστα, ένα 30% των περιστατικών παρουσίασαν προγεννητική υποχώρηση της βλάβης. Στο 5% που είχε επιπλακεί με κυστικό ύδρωπα, τυπικά υπήρχαν μεγάλες βλάβες με μετατόπιση του μεσοθωρακίου, και η πρόγνωση ήταν πτωχή χωρίς ενδομήτρια θεραπεία[137].

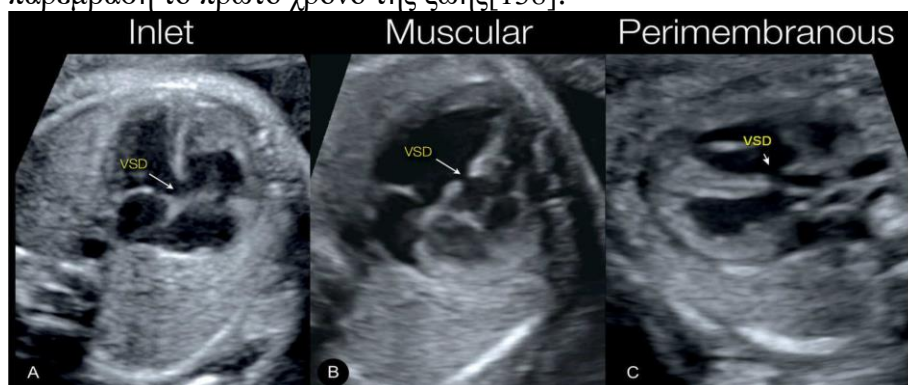


**ΕΙΚΟΝΑ 53.** Συγγενή κυστική αδενωματώδης δυσπλασία του πνεύμονα. (ΑΡ) Μακροκυστικός τύπος. (Μέση) Μεικτός τύπος. (ΔΕ) Μικροκυστικός τύπος. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

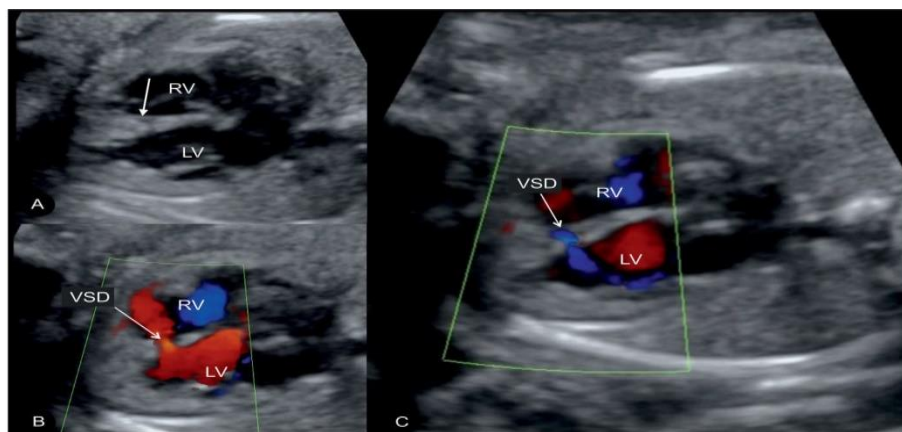
### ΕΛΛΕΙΜΜΑ ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ (Ventricular Septal Defect - VSD)

Αποτελεί τη συχνότερη συγγενή ανωμαλία της καρδιάς με επίπτωση 1 στις 300 γεννήσεις[62]. Ακόμα και μετά από ικανοποιητική απεικόνιση της καρδιάς, τα ποσοστά ανίχνευσης της βλάβης είναι χαμηλά. Το έλλειμμα μπορεί να απεικονιστεί είτε στο μεμβρανώδες είτε στο μυϊκό τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στη τομή των 4 κοιλοτήτων (Εικόνα 54) και η χρήση Doppler θα αναδείξει ροή διαμέσου αυτού. Επίσης, η απεικόνιση του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας μπορεί να αναδείξει ασυνέχεια του μεσοκοιλιακού διαφράγματος καθώς αυτό γίνεται τοίχωμα της αορτής.

Το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχει συσχετιστεί με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ειδικά επί συνύπαρξης και άλλων συγγενών ανωμαλιών, και, συνεπώς, θα πρέπει να συστήνεται έλεγχος του εμβρυϊκού καρυοτύπου επί ανάδειξής του. Αν αποτελεί μεμονωμένο εύρημα, η πρόγνωση είναι καλή με περισσότερες από το 1/3 των περιπτώσεων να υποχωρούν ενδομήτρια και άλλο 1/3 αυτών να κλείνουν χωρίς παρέμβαση το πρώτο χρόνο της ζωής[138].



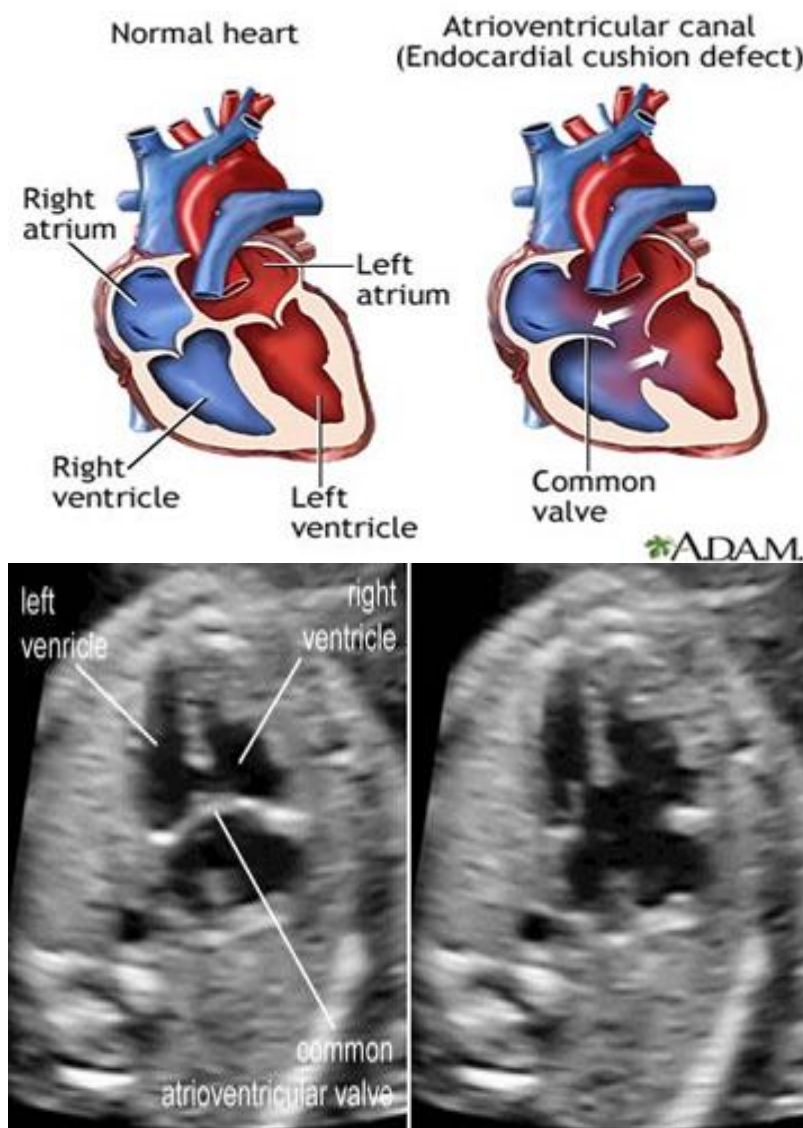
**ΕΙΚΟΝΑ 54.** Παρουσία ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος.(οπίσθιο, μυώδες, περιμεμβρανώδες) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



**ΕΙΚΟΝΑ 55.** Παρουσία ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ροή αίματος διαμέσου του ελλείμματος με τη χρήση Doppler (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

### **ΚΟΙΝΟ ΚΟΛΠΟΚΟΙΛΙΑΚΟ ΚΑΝΑΛΙ (Atrioventricular Septal Defect -AVSD)**

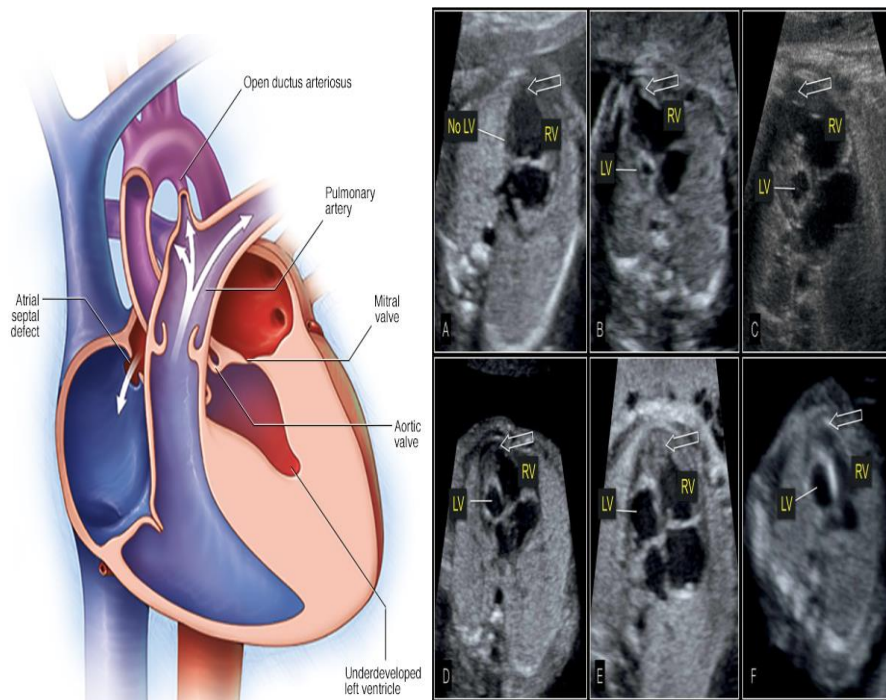
Πρόκειται για **αποτυχία διάπλασης του κολποκοιλιακού δακτυλίου**, που περιλαμβάνει τη τριγλώχινά και τη μιτροειδή βαλβίδα με τη πλήρη μορφή της βλάβης να χαρακτηρίζεται από ελλείμματα του μεσοκοιλιακού και μεσοκολπικού διαφράγματος πλησίον του κολποκοιλιακού δακτυλίου και τη τριγλώχινά και μιτροειδή βαλβίδα συγχωνευμένες σε μια μεγάλη κολποκοιλιακή βαλβίδα. Η κοινή αυτή βαλβίδα συχνά είναι ανεπαρκής με αποτέλεσμα την παλινδρόμηση αίματος προς τους κόλπους(Εικόνα 56). Παρουσιάζει επίπτωση 1 στις 2500 γεννήσεις και συσχετίζεται με το σύνδρομο Down στις μισές περιπτώσεις[62]. Εκτός από το σύνδρομο Down και άλλες ανευπλοειδίες, η βλάβη φαίνεται μερικές φορές να οδηγεί σε σύνδρομο ετεροταξίας κατά το οποίο η καρδιά και/ή τα ενδοκοιλιακά όργανα δεν εντοπίζονται στη σωστή τους θέση. Υπερηχογραφικά, αναδεικνύεται μη φυσιολογική απεικόνιση του κέντρου της καρδιάς (crux of the heart) και συνυπάρχουν μεσοκοιλιακό και μεσοκολπικό έλλειμμα(Εικόνα 56).



**ΕΙΚΟΝΑ 56.** (ΠΑΝΩ) (ΑΡ) Φυσιολογική απεικόνιση της καρδιάς.(ΔΕ) Κοινό κολποκοιλιακό κανάλι με παρουσία μεσοκολπικού και μεσοκοιλιακού ελλείμματος και ατελή διάπλαση των κολποκοιλιακών βαλβίδων (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του University of Florida Health). (ΚΑΤΩ)Κοινό κολποκοιλιακό κανάλι με κλειστή (ΑΡ) και ανοιχτή (ΔΕ) τη κοινή κολποκοιλιακή βαλβίδα. Παρατηρείστε το μεσοκολπικό και μεσοκοιλιακό έλλειμμα. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Πρόκειται για σπάνια συγγενή ανωμαλία της καρδιάς, με επίπτωση περίπου 1 στις 4000 γεννήσεις [62], κατά την οποία **το αριστερό τμήμα της καρδιάς (κυρίως η αριστερή κοιλία) παρουσιάζει έντονη υποπλασία**(Εικόνα 57). Μολονότι παλαιότερα θεωρούνταν θανατηφόρος, πλέον, περίπου το 70% των βρεφών θα επιβιώσουν ως την ενήλικη ζωή[139]. Η νοσηρότητα, ωστόσο, παραμένει υψηλή και οι καθυστερήσεις στην ανάπτυξη των παιδιών είναι συχνές. Υπερηχογραφικά, το αριστερό τμήμα της καρδιάς μπορεί να απεικονίζεται τόσο μικρό που να είναι δύσκολο να διακρίνει τη κοιλότητα της αριστερής κοιλίας. Μπορεί να μην υπάρχει, επίσης, ορατή ροή αίματος ή και να απεικονίζεται ανάστροφη ροή στο βοτάλειο πόρο(Εικόμα 57).

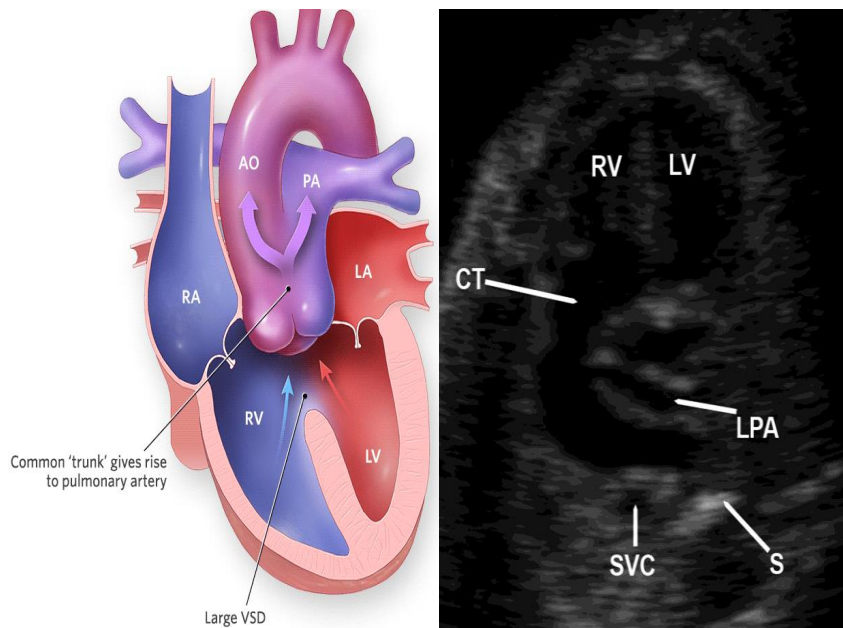


**ΕΙΚΟΝΑ 57.** (ΑΡ) Σχηματική απεικόνιση υποπλαστική αριστερής καρδιάς. (ΔΕ) Υπερηχογραφική ανάδειξη της υποπλαστικής αριστερής καρδιάς από διάφορες τομές. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του University of Florida Health).

### ΚΟΙΝΟΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΣ ΚΟΡΜΟΣ (Truncus Arteriosus)

Ο κοινός αρτηριακός κορμός χαρακτηρίζεται από ένα **μοναδικό μεγάλο αγγείο που τροφοδοτεί τη συστηματική, την πνευμονική και τη στεφανιαία κυκλοφορία** (Εικόνα 58). Ο αρτηριακός κορμός είναι μεγαλύτερος από τη φυσιολογική αορτική ρίζα και συνδέεται κυρίως με την αριστερή κοιλία στο 40% περίπου των περιπτώσεων, με την δεξιά κοιλία στο 20% ενώ «μοιράζεται» στις δύο στο 40% των περιπτώσεων. Η βαλβίδα του μεγάλου αγγείου μπορεί να έχει μία, δύο ή τρεις γλωχίνες και σπάνια είναι φυσιολογική. Βασικό στοιχείο της ανωμαλίας είναι το μεσοκοιλιακό έλλειμμα, στην περιοχή του οποίου ξεκινά ο κοινός αρτηριακός κορμός. Η συχνότητα εμφάνισης της ανωμαλίας είναι 1 στις 10000 γεννήσεις και στο 30% των περιπτώσεων συνυπάρχουν και άλλες καρδιακές βλάβες[62]. Υπερηχογραφικά, αναδεικνύεται μονήρες αγγείο που εκπορεύεται τόσο από την αριστερή όσο και δεξιά κοιλία, εκκινώντας από το έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος(Εικόνα 58). Πρόκειται για σοβαρή ανωμαλία της καρδιάς, μη βιώσιμη, χωρίς χειρουργική θεραπεία, για περισσότερους από μερικούς μήνες.





**ΕΙΚΟΝΑ 58.** (ΑΡ) Σχηματική απεικόνιση κοινού αρτηριακού κορμού.. (ΔΕ) Υπερηχογραφική ανάδειξη του κοινού αρτηριακού κορμού (CT) που εκπορεύεται και από τις δύο κοιλίες (RV,LV) δίνοντας επιμέρους κλάδους, όπως η αριστερή πνευμονική αρτηρία (LPA). S- εμβρυϊκή σπονδυλική στήλη. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του University of Florida Health).

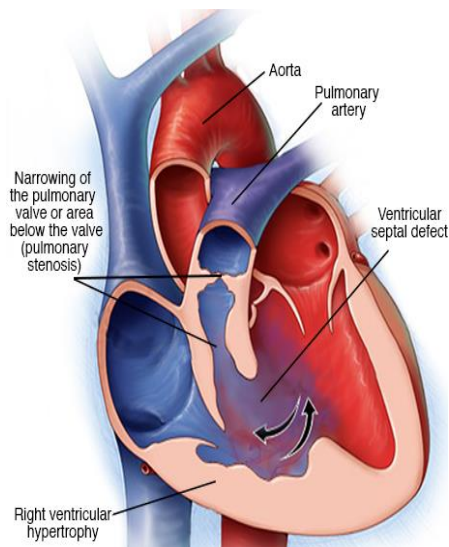
## ΤΕΤΡΑΛΟΓΙΑ FALLOT

Η τετραλογία Fallot χαρακτηρίζεται από μία σειρά τεσσάρων ανωμαλιών της καρδιακής διάπλασης:

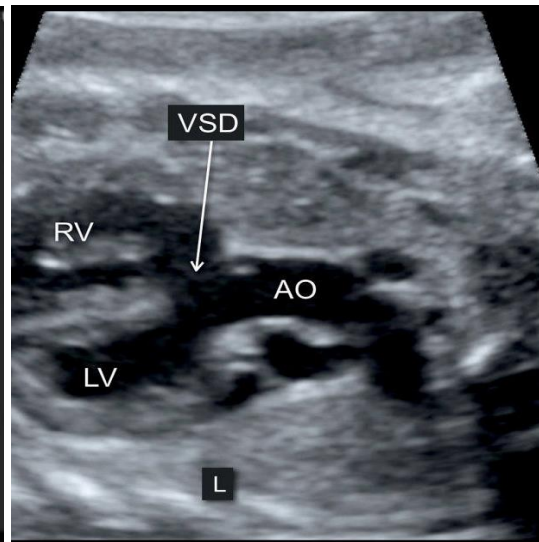
- Στένωση της πνευμονικής αρτηρίας
- Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς – που δεν είναι ανιχνεύσιμη προγεννητικά
- Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- Εφιππέουσα αορτή επί του μεσοκοιλιακού ελλείμματος (Εικόνα 58)

Η επίπτωση της ανωμαλίας είναι περίπου 1 περιστατικό στις 3500 γεννήσεις[62]. Υπερηχογραφικά, η ανίχνευση της βλάβης βασίζεται στην απεικόνιση της αορτής που εφιππεί επί αμφοτέρων των κοιλιών, ως αποτέλεσμα της παρουσίας του μεσοκοιλιακού ελλείμματος(Εικόνα 59).

Η πρόγνωση μετά τη χειρουργική αποκατάσταση είναι συνήθως εξαιρετική, με τα ποσοστά 20ετούς επιβίωσης να ξεπερνούν το 95%[33].



**ΕΙΚΟΝΑ 59.** (ΑΡ) Σχηματική απεικόνιση της τετραλογίας Fallot. (Κάτω) Υπερηχογραφική ανάδειξη της εφίπνευσας αορτής (Α/ΑΟ) επί του μεσοκοιλιακού ελλείμματος (VSD), RV- δεξιά κοιλία, LV- αριστερή κοιλία (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του University of Florida Health).

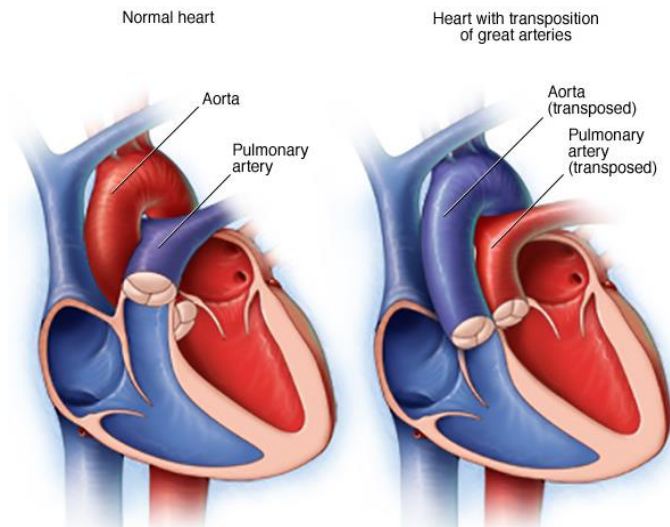


## ΜΕΤΑΘΕΣΗ ΤΩΝ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ (Transposition of the Great Arteries- TGA)

Η ανωμαλία αυτή χαρακτηρίζεται από **αντίθετη του φυσιολογικού έκφυση των μεγάλων αρτηριών**. Συγκεκριμένα, η αορτή βγαίνει από την δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία από την αριστερή κοιλία (Εικόνα 59). Η επικοινωνία μεταξύ κόλπων και κοιλιών είναι φυσιολογική. Υπερηχογραφικά, αναδεικνύεται να εξορμούνται από την αριστερή κοιλία αγγείο που διχάζεται σε 2 κλάδους (πνευμονική αρτηρία) και από την δεξιά κοιλία αγγείο που δεν διχάζεται (αορτή) (Εικόνα 60) με παράλληλη διεύθετησή τους, αντίθετα από το φυσιολογικό χιασμό τους. Επίσης, η τομή 3 αγγείων (3vv) αναδεικνύει τη παρουσία μόνο δύο αγγείων, της αορτής και της άνω κοίλης φλέβας, δεδομένου ότι στη μετάθεση των μεγάλων αγγείων η πνευμονική αρτηρία υπάρχει μεν αλλά δεν απεικονίζεται στη τομή αυτή (Εικόνα 61).

Η προγεννητική διάγνωση της ανωμαλίας είναι εξαιρετικά σημαντική δεδομένου ότι έρευνες έχουν αναδείξει ότι η πρόγνωση μετά τη γέννηση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό

από τη προγεννητική γνώση της βλάβης και την έγκαιρη παρέμβαση μετά τη γέννηση[34].



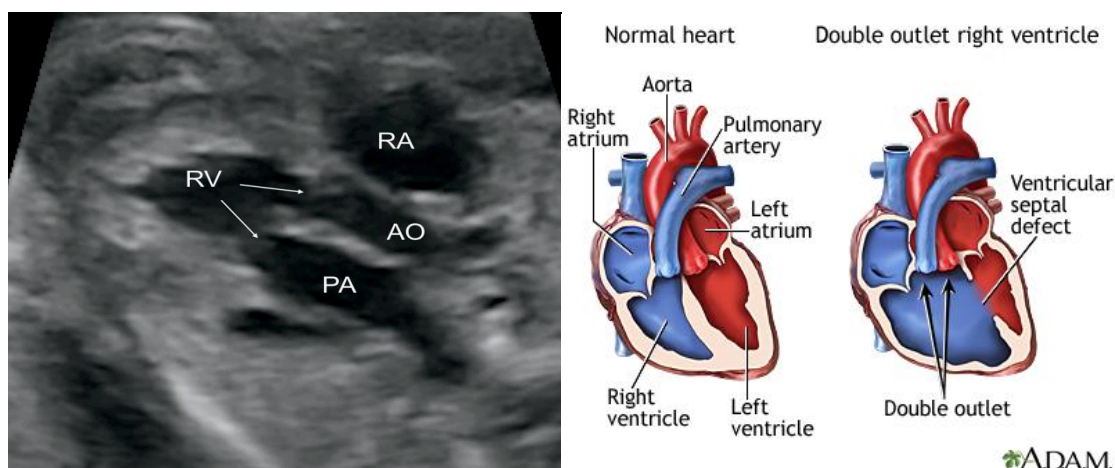
**ΕΙΚΟΝΑ 60.** (Πάνω) Σχηματική απεικόνιση της μετάθεσης των μεγάλων αγγείων. (Κάτω) Υπερηχογραφική ανάδειξη της έκφυσης της πνευμονικής αρτηρίας (PA) από τη μορφολογικά αριστερή κοιλία (LV) και της αορτής (AO) από τη μορφολογική δεξιά κοιλία. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).



**ΕΙΚΟΝΑ 61.** Απουσία της πνευμονικής αρτηρίας από τη τομή των 3 αγγείων σε περιστατικό με μετάθεση μεγάλων αγγείων. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

## ΔΙΠΛΗΣ ΕΞΟΔΟΥ ΔΕΞΙΑ ΚΟΙΛΙΑ (Double Outlet Right Ventricle)

Σε αυτή την κατάσταση, και οι δύο μεγάλες αρτηρίες προκύπτουν πλήρως ή κυρίως από τη μορφολογικά δεξιά κοιλία και συνήθως συνυπάρχει ένα έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (Εικόνα 62). Η επίπτωση της βλάβης είναι περίπου 1 περιστατικό στις 10.000 γεννήσεις[62]. Υπερηχογραφικά, μπορεί να αναδειχθεί η έξοδος και των 2 μεγάλων αγγείων από τη δεξιά κοιλία, με παράλληλη διεύθετησή τους και χωρίς να μπορεί να απεικονιστεί ο χιασμός τους (Εικόνα 62).



**ΕΙΚΟΝΑ 62.** (ΑΡ) Υπερηχογραφική ανάδειξη των δύο μεγάλων αγγείων (ΑΟ-αορτή, ΡΑ-πνευμονική αρτηρία) να εξορμούνται από τη δεξιά κοιλία (RV) (ΔΕ) Σχηματική απεικόνιση της διπλής εξόδου δεξιάς κοιλίας. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του University of Florida Health).

Η βλάβη έχει συσχετιστεί με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως τρισωμίες 21 και 18 και μικροέλλειψη 22q11.2 οι οποίες ανευρίσκονται σε περίπου 10-20% των εμβρύων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ωστόσο, συνήθως υπάρχουν και άλλες δομικές ανωμαλίες ή δείκτες ανευπλοειδίας[76].

### iii.ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ – ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Το στομάχι είναι δυνατόν να απεικονιστεί υπερηχογραφικά σχεδόν σε όλα τα έμβρυα μετά τις 14 εβδομάδες κύησης. Το ήπαρ, ο σπλήνας, η χοληδόχος κύστη και το έντερο είναι επίσης απεικονίσιμα κατά τον έλεγχο του δευτέρου και τρίτου τριμήνου. Η μη απεικόνιση του στομάχου μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαταραχής της κατάποσης ενώ άλλες υποκείμενες αιτίες μπορεί να είναι η ατρησία του γαστρεντερικού, μια κρανιοπροσωπική δυσμορφία ή βλάβες του κεντρικού νευρικού ή του μυοσκελετικού συστήματος.

#### ΑΤΡΗΣΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Η συχνότητα εμφάνισης της ατρησίας οισοφάγου είναι περίπου 1 στα 4000[62, 128]. Η υποψία μπορεί να τεθεί όταν το στομάχι δεν απεικονίζεται και συνυπάρχει υδράμνιο. Ωστόσο, στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο που επιτρέπει



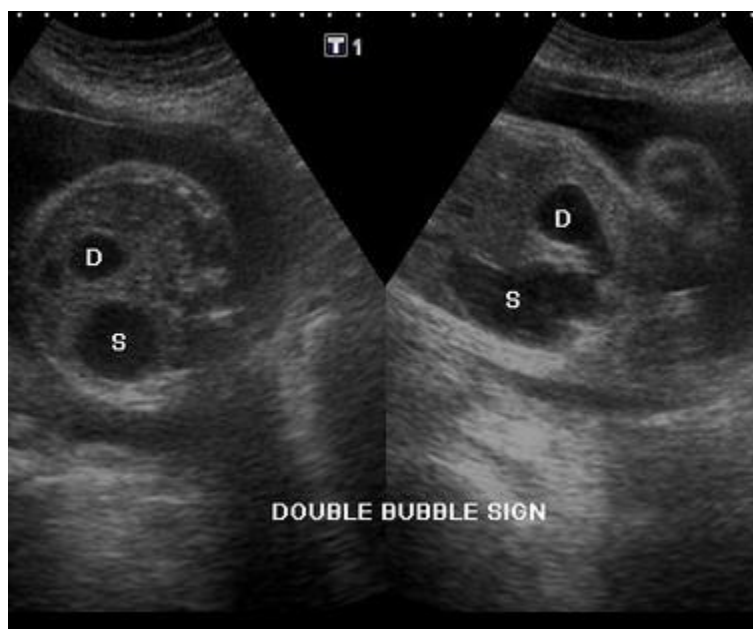
την είσοδο υγρού στο στομάχι καθιστώντας το στομάχι ορατό και τη προγεννητική διάγνωση απαιτητική. Περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις έχουν συνυπάρχουσες ανωμαλίες και συσχέτιση με γενετικά σύνδρομα[75]. Πιο συγκεκριμένα, πολλαπλές συνυπάρχουσες ανωμαλίες εμφανίζονται στο 30% των περιπτώσεων και ανευπλοειδίες (κυρίως τρισωμία 18 και 13) στο 10%[128].



**ΕΙΚΟΝΑ 63.** Παρουσία μικρού σε μέγεθος στομάχου, με μόλις ορατή τη γαστρική φυσαλίδα, και συνυπάρχον υδράμνιο, ενδεικτικά ατρησίας οισοφάγου. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

### ΑΤΡΗΣΙΑ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

Η συχνότητα εμφάνισης ατρησίας ή στένωσης του δωδεκαδακτύλου είναι περίπου 1 στις 10000 γεννήσεις [73,59]. Χαρακτηριστικό υπερηχογραφικό εύρημα είναι αυτό της «διπλής φυσαλίδας» («double bubble sign») (Εικόνα 64), που αντιπροσωπεύει τη διάταση του στομάχου και της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου. Ωστόσο, το εύρημα αυτό συνήθως δεν είναι εμφανές στις 22-24 εβδομάδες της κύησης. Περίπου το 30% των εμβρύων με ατρησία δωδεκαδακτύλου έχει κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία ή γενετικό σύνδρομο, κατά κύριο λόγο τρισωμία 21. Επί παρουσίας φυσιολογικού καρυότυπου, το 30% αυτών των εμβρύων έχουν άλλες ανωμαλίες, όπως καρδιαγγειακές ή άλλες γαστρεντερικές βλαβές.

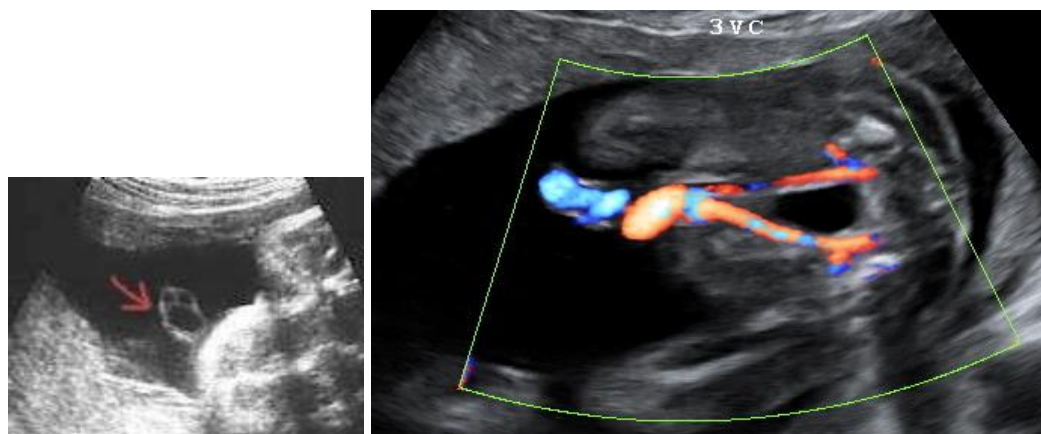


**ΕΙΚΟΝΑ 64** Εικόνα διπλής φυσαλίδας («double bubble sign») ως αποτέλεσμα διάτασης του στομάχου (S) και της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου (D)(FMF «The 18-23 weeks scan»)

## ΜΟΝΗΡΗΣ ΟΜΦΑΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ

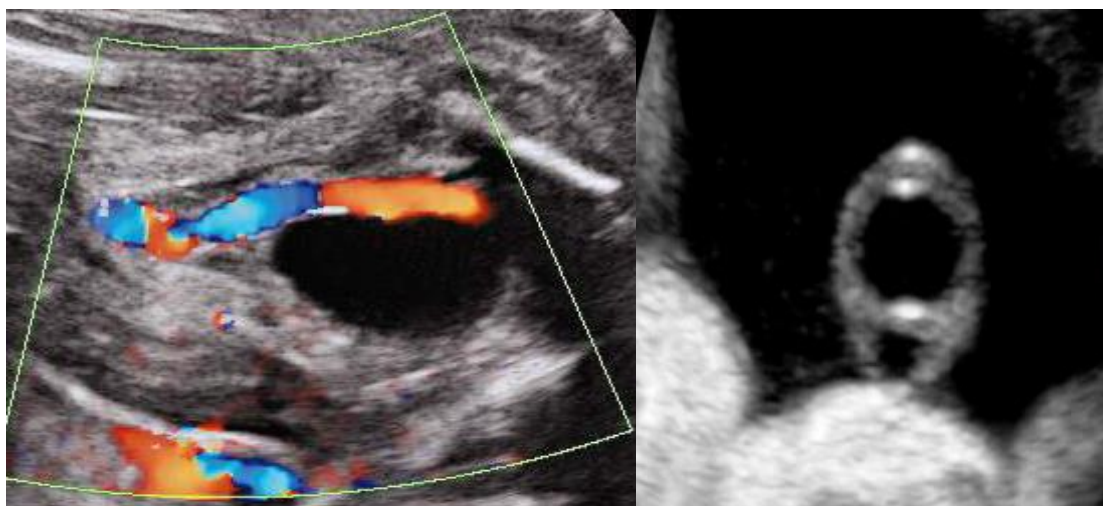
Ο φυσιολογικός ομφάλιος λώρος περιλαμβάνει συνολικά 3 αγγεία, **μια κεντρική ομφαλική φλέβα** και **δύο ομφαλικές αρτηρίες γύρω από αυτήν**. Η ομφαλική φλέβα μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα από το πλακούντα στο έμβρυο τη στιγμή που οι δύο αρτηρίες απομακρύνουν το αποοξυγονωμένο αίμα από το έμβρυο με κατεύθυνση προς το πλακούντα. Ο ομφάλιος λώρος εισέρχεται στη κοιλιά του εμβρύου σε ένα επίπεδο ελαφρώς υψηλότερα της εμβρυϊκής ουροδόχου κύστης. Οι ομφαλικές αρτηρίες, πριν εξέλθουν διαμέσου του ομφαλίου λώρου προς τον πλακούντα, διατρέχουν εκατέρωθεν τα πλάγια τοιχώματα της ουροδόχου κύστης, σε επίπεδο λοιπόν χαμηλότερο του σημείου εισόδου του ομφαλίου λώρου στη κοιλιά του εμβρύου. Η απεικόνιση λοιπόν του αριθμού των αγγείων του ομφαλίου λώρου μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

- εγκάρσια τομή του ομφαλίου λώρου (Εικόνα 65), όπου διακρίνεται η μεγαλύτερης διαμέτρου ομφαλική φλέβα περιστοιχιζόμενη από τις δύο ομφαλικές αρτηρίες («Mickey mouse» sign)
- εγκάρσια τομή με Doppler στο επίπεδο της εμβρυϊκής ουροδόχου κύστης (Εικόνα 65)



**ΕΙΚΟΝΑ 65.** (ΑΡ) Εγκάρσια ομφαλίου λώρου με ανάδειξη της μεγαλύτερης σε διάμετρο ομφαλικής φλέβας και των δύο μικρότερων ομφαλικών αρτηριών. (ΔΕ) Εγκάρσια τομή στο επίπεδο της εμβρυϊκής ουροδόχου κύστης με ανάδειξη των ομφαλικών αρτηριών εκατέρωθεν των τοιχωμάτων της (FMF « The 18-23 weeks scan»).

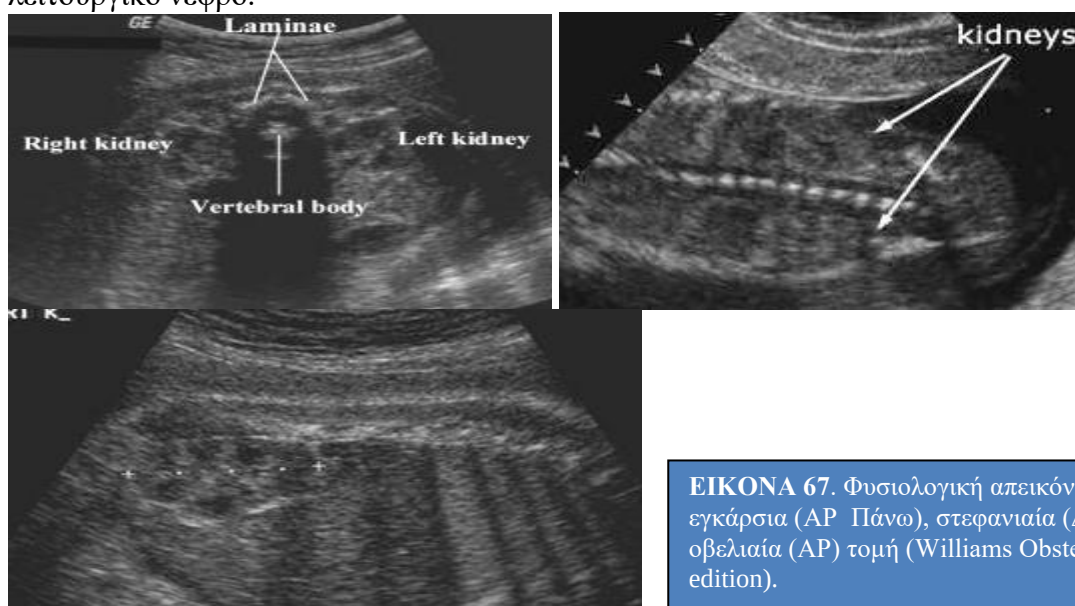
Η μονήρης ομφαλική αρτηρία (**παρουσία μόνο ομφαλικής φλέβας και μιας ομφαλικής αρτηρίας εντός του λώρου**) είναι μια συχνή κατάσταση και απαντάται σε περίπου 1% των γεννήσεων. Μπορεί να αποτελεί μεμονωμένο εύρημα ή να ανιχνεύεται σε συνδυασμό με άλλες ανατομικές (κυρίως από το καρδιαγγειακό ή ουροποιητικό σύστημα) ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες [104] καθώς και με αυξημένο κίνδυνο υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου[105]. Όσον αφορά τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, φαίνεται πως επί χαμηλού συνολικού κινδύνου για τρισωμίες, η μονήρης ομφαλική αρτηρία σαν μεμονωμένο εύρημα μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογική ανατομική παραλλαγή χωρίς να αυξήσει το κίνδυνο.



**ΕΙΚΟΝΑ 66.** Εικόνα μονήρους ομφαλικής αρτηρίας σε εγκάρσια τομή της εμβρυϊκής ουροδόχου κύστης (ΑΡ) και σε εγκάρσια τομή του ομφάλιου λώρου (ΔΕ) (FMF « The 18-23 weeks scan»)

#### **iv.ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Οι εμβρυϊκοί νεφροί είναι ορατοί συχνά ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. κεφ. «Προγεννητικός Έλεγχος Δομικών Ανωμαλιών – α' Τρίμηνο») αλλά συνήθως απεικονίζονται περίπου στις 18 εβδομάδες της κύησης. Το μήκος τους είναι περίπου 20mm στις 20 εβδομάδες της κύησης, αυξανόμενοι κατά περίπου 1,1mm ανά εβδομάδα από εκεί και μετά [106]. Ο πλακούντας και οι εμβρυϊκές μεμβράνες είναι οι βασικές πηγές αμνιακού υγρού νωρίς στην εγκυμοσύνη. Ωστόσο, μετά τις 18 εβδομάδες, το μεγαλύτερο μέρος του αμνιακού υγρού παράγεται από τους νεφρούς, σε σημείο που φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης να υποδηλώνει διαβατή ουροποιητική όδο και τουλάχιστον έναν λειτουργικό νεφρό.



**ΕΙΚΟΝΑ 67.** Φυσιολογική απεικόνιση νεφρών σε εγκάρσια (ΑΡ Πάνω), στεφανιαία (ΔΕ Πάνω) και οβελιαία (ΑΡ) τομή (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).



## ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΟΥΡΗΤΗΡΟΠΥΕΛΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

Όπως αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, η απόφραξη της ουρητηροπυελικής συμβολής αποτελεί ένα από τα δύο συνηθέστερα αίτια υδρονέφρωσης κατά την εμβρυϊκή ζωή. Η επίπτωση της είναι περίπου 1 περιστατικό ανά 1000-2000 γεννήσεις και τα αρρενα έμβρυα επηρεάζονται τρεις φορές συχνότερα από τα θήλεα[107]. Η απόφραξη είναι συνήθως λειτουργική και όχι ανατομική και είναι αμφοτερόπλευρη περίπου στο 25% των περιπτώσεων. Η πιθανότητα απόφραξης της ουρητηροπυελικής συμβολής αυξάνει από 5% -όταν υπάρχει ήπια υδρονέφρωση- σε περισσότερο από 50% όταν υπάρχει σοβαρή διάταση[108].



**ΕΙΚΟΝΑ 68.** Διαταραχή του φυσιολογικού περιγράμματος των νεφρικών καλύκων λόγω απόφραξης της ουρητηροπυελικής συμβολής (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

## ΔΙΠΛΟ ΠΥΕΛΟΚΑΛΥΚΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

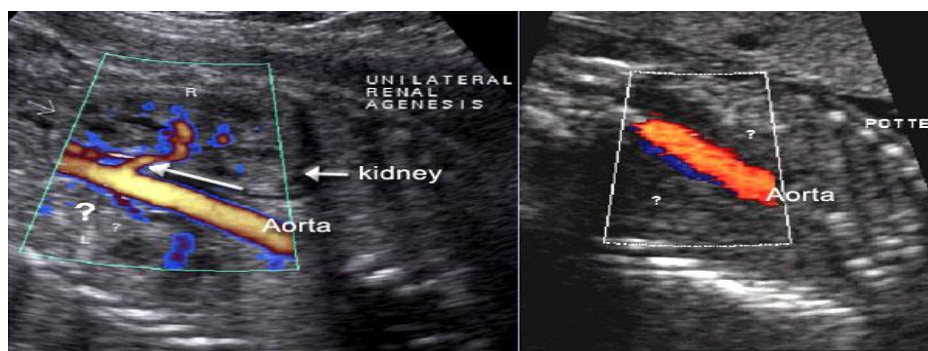
Αποτελεί κατάσταση κατά την οποία οι δύο πόλοι του ενός νεφρού, ο άνω και ο κάτω, παροχετεύονται ο κάθε ένας από διαφορετικό ουρητήρα. Δεν πρόκειται για δύο ξεχωριστούς νεφρούς αλλά για έναν, χωρισμένο σε δύο λειτουργικά διαμερίσματα. Η κατάσταση αυτή είναι συχνότερη στα θήλεα και παρουσιάζεται αμφοτερόπλευρη στο 15-20% των περιπτώσεων[110]. Παρουσιάζει επίπτωση περίπου 1 στις 4000 κνήσεις [111]. Υπερηχογραφικά, αναδεικνύεται φυσιολογικός νεφρικός ιστός μεταξύ των δύο πόλων (Εικόνα 69). Το διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα αποτελεί τυπικό παράγοντα κινδύνου για υδρονέφρωση ή/και διάταση του ουρητήρα, ως αποτέλεσμα ανώμαλης εμφύτευσης του ενός ή και των δύο ουρητήρων στην ουροδόχο κύστη (κανόνας Weigert- Meyer). Ο άνω νεφρικός πόλος συνήθως αναπτύσσει απόφραξη ως συνέπεια ουρητηροκήλης τη στιγμή που ο κάτω νεφρικός πόλος είναι επιρρεπής σε κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση λόγω του μικρού μήκους του ενδοκυστικού τμήματος του ουρητήρα. Συνεπώς, αμφότεροι οι νεφρικοί πόλοι μπορεί να διαταθούν ,από διαφορετικές αιτιολογίες, και να οδηγηθούν σε απώλεια της λειτουργικότητάς τους.



**ΕΙΚΟΝΑ 69.** Ανάδειξη διπλού πυελοκαλυκτικού συστήματος. Παρατηρείστε τη παρουσία δύο νεφρικών πυέλων και φυσιολογικού νεφρικού ιστού μεταξύ τους. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΑΓΕΝΕΣΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Η νεφρική αγενεσία περιγράφει τη κατάσταση εκείνη κατά την οποία ο **ένας ή και οι δύο νεφροί απουσιάζουν, μαζί με το σύστοιχο ουρητήρα και τη σύστοιχη νεφρική αρτηρία** (Εικόνα 70). Η επίπτωση της αμφοτερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας είναι 1 στα 8000 ενώ της ετερόπλευρης 1 στα 1000[62,112] . Όταν ένας νεφρός απουσιάζει, το σύστοιχο επινεφρίδιο συνήθως αυξάνεται σε μέγεθος και πολλές φορές θεωρείται λανθασμένα νεφρός.



**ΕΙΚΟΝΑ 70.** (ΑΡ) Παρατηρείται απουσία του ΑΡ νεφρού και της σύστοιχης νεφρικής αρτηρίας. (ΔΕ) Παρατηρείται αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία και απουσία αμφοτέρων των νεφρικών αρτηριών (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Αν η νεφρική αγενεσία είναι αμφοτερόπλευρη, δε παράγονται ούρα. Το επακόλουθο ανυδράμνιο θα οδηγήσει σε πνευμονική υποπλασία, ανωμαλίες των άκρων και χαρακτηριστικό προσώπείο. Όταν ο συνδυασμός αυτός ανωμαλιών οφείλεται σε νεφρική αγενεσία, καλείται σύνδρομο Potter. Όταν η αιτιολογία είναι διαφορετική (πχ. πολυκυστικοί νεφροί), καλείται ακολουθία Potter (Potter sequence). Η πρόγνωση σε κάθε περίπτωση είναι εξαιρετικά πτωχή.

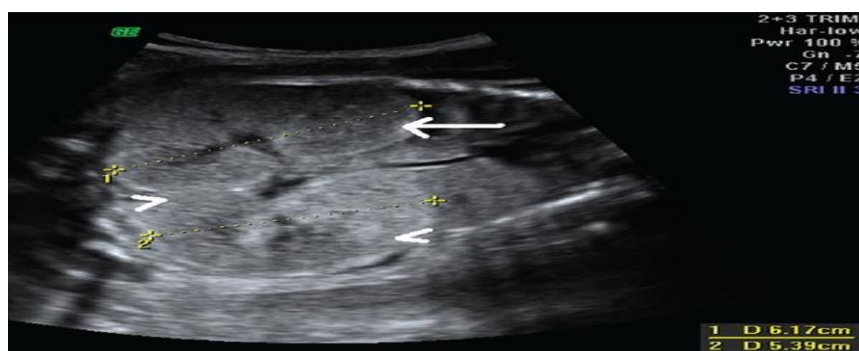
## ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΒΡΕΦΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Από τις κληρονομούμενες πολυκυστικές νόσους, μόνο το σύνδρομο πολυκυστικών νεφρών βρεφικού τύπου μπορεί να διαγνωστεί προγεννητικά με αξιοπιστία. Πρόκειται για ένα σπάνιο αυτοσωμικά υπολειπόμενο σύνδρομο με επίπτωση 1 στα 20000[113]. Μπορεί να επηρεάσει τόσο τα νεφρά όσο και το ήπαρ προκαλώντας

κυστική διάταξη των νεφρικών αθροιστικών σωληναρίων και συγγενή ηπατική ίνωση[114]. Μέσω της αξιοποίησης του μοριακού καρυοτύπου, είναι δυνατή πλέον η προγεννητική διάγνωση, δεδομένου πως είναι γνωστό πλέον πως το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6. Το σύνδρομο παρουσιάζει μεγάλη φαινοτυπική διακύμανση - από θνησιγενή πνευμονική υποπλασία στη γέννηση μέχρι έναρξη της συμπτωματολογίας στη παιδική ή και στην ενήλικη ζωή με, κατά βάση, ηπατικές βλάβες.

Υπερηχογραφικά, αναδεικνύονται μεγάλοι σε μέγεθος νεφροί που διατείνουν την εμβρυϊκή κοιλιά, έχοντας αυξημένη ηχογένεια και εικόνα θολής υάλου (Εικόνα 71). Η συνύπαρξη ολιγάμνιου αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη.

Η ηλικία κύησης στην οποία μπορούν να απεικονιστούν αυτά τα ευρήματα ποικίλλει και συνεπώς δεν είναι απαραίτητο ότι η διάγνωση θα τεθεί κατά τον έλεγχο του δευτέρου τριμήνου.



**ΕΙΚΟΝΑ 71.** Πολυκυστικοί νεφροί βρεφικού τύπου. Παρατηρείστε το αυξημένο μέγεθός τους καθώς επίσης και την αυξημένη ηχογένειά τους. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

## ΠΛΕΙΟΚΥΣΤΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΝΕΦΡΩΝ

Πρόκειται για σοβαρή μορφή νεφρικής δυσπλασίας που οδηγεί σε μη λειτουργικότητα του νεφρού. Η νόσος θεωρείται ότι προκύπτει ως συνέπεια πρώιμης απόφραξης του ουρητήρα ή της κύστης ή σαν αποτέλεσμα ανωμαλίας της διάπλασης νεφρών και των αθροιστικών σωληναρίων[115]. Μπορεί να είναι **ετερόπλευρη, αμφοτερόπλευρη ή τμηματική** (επηρεάζοντας μόνο ένα τμήμα του πάσχοντος νεφρού) με **την παρουσία ή όχι του σύστοιχου ουρητήρα και της σύστοιχης νεφρικής αρτηρίας να ποικίλλει**.

Υπερηχογραφικά, ο νεφρικός ιστός αντικαθίσταται από μεγάλο αριθμό κύστεων ποικίλλου μεγέθους, που δεν επικοινωνούν με τη νεφρική πύελο και περιβάλλονται από υπερηχογενή νεφρικό φλοιό (Εικόνα 72).



**ΕΙΚΟΝΑ 72.** Πλειοκυστική δυσπλαστική νόσος των νεφρών. Απεικονίζεται η παρουσία πολυάριθμων κύστεων ποικίλου μεγέθους εντός του νεφρικού παρεγχύματος (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

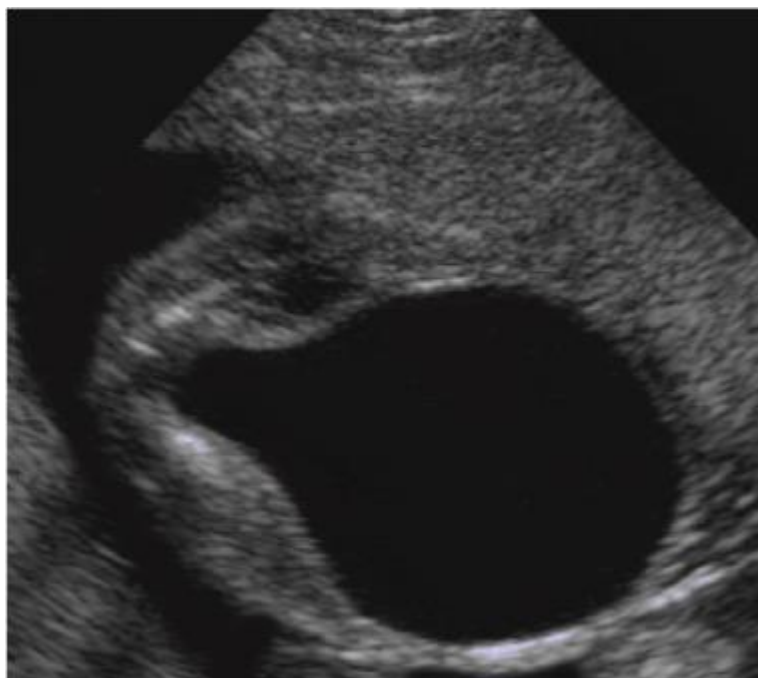
Η ετερόπλευρη νόσος παρουσιάζει επίπτωση περίπου 1 στις 4000 γεννήσεις. Συσχετίζεται με αντίπλευρες νεφρικές ανωμαλίες στο 30-40% των περιπτώσεων, κυρίως κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ή απόφραξη της πυελοουρητηρικής συμβολής[116]. Εξωνεφρικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στο 25% των περιπτώσεων και ,επίσης, η πλειοκυστική δυσπλασία μπορεί να αποτελεί μέρος γενετικού συνδρόμου[116]. Αν, ωστόσο, παρουσιάζεται μεμονωμένη και ετερόπλευρη η πρόγνωση συνήθως είναι καλή.

Η αμφοτερόπλευρη πλειοκυστική δυσπλασία των νεφρών εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 1 στις 12000 γεννήσεις και προκαλεί μεγάλη μείωση του αμνιακού υγρού από νωρίς στην εγκυμοσύνη, προκαλώντας μεγάλη βλάβη στους εμβρυϊκούς πνεύμονες (ακολουθία Potter)[117].

## ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΟΥ ΧΩΡΟΥ ΕΞΟΔΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η άπω απόφραξη της ουροποιητικής οδού είναι συχνότερη σε άρρενα έμβρυα και το πλέον σύνηθες αίτιο είναι οι **βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας**. Πρόκειται για αναδιπλώσεις του βλεννογόνου του αυχένα της ουροδόχου κύστης που λειτουργούν σαν βαλβίδες μονής κατεύθυνσης, μη επιτρέποντας την έξοδο των ούρων από την κύστη .Χαρακτηριστικά, υπάρχει διάταση της ουροδόχου κύστης και της εγγύς ουρήθρας (σημείο της κλειδαρότρυπας – «keyhole» sign) με παράλληλη πάχυνση του τοιχώματος της κύστης(Εικόνα 73). Η νεφρική λειτουργία διατηρείται αρχικά, ακολουθούμενη έπειτα από προοδευτική υδρονέφρωση και νεφρική δυσπλασία. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο βαθμός της δυσπλασίας αν και η αυξημένη ηχογένεια του νεφρικού φλοιού λαμβάνεται σαν δείκτης από ορισμένους συγγραφείς[118]. Η παρουσία ολιγάμνιου ενέχει αυξημένο κίνδυνο κακής πρόγνωσης λόγω της ενδεχόμενης πνευμονικής υποπλασίας.

Οι βαλβίδες της οπίσθιας ουρήθρας μπορεί να συσχετίζονται και με άλλες ανατομικές ανωμαλίες, όπως η ατρησία του εντέρου, σε ποσοστό περίπου 40% καθώς και με ανευπλοειδίες σε ποσοστό 5-8%[119,120].



**ΕΙΚΟΝΑ 73.** «KEYHOLE SIGN» - Παρατηρείται διάταση της ουροδόχου κύστης και του εγγύς τμήματος της ουρήθρας ως συνέπεια παρουσίας βαλβίδων της οπίσθιας ουρήθρας. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

#### **ν.ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΚΕΛΕΤΙΚΗΣ ΔΙΑΠΛΑΣΗΣ**

Η αναθεώρηση της «Νοσολογίας και Ταξινόμησης των Γενετικών Σκελετικών Ανωμαλιών» του 2010 περιλαμβάνει 456 σκελετικές ανωμαλίες κατηγοριοποιημένες σε 40 επιμέρους ομάδες με βάση μοριακά, βιοχημικά και/ή ακτινολογικά χαρακτηριστικά[121]. Υπάρχουν δύο τύποι **σκελετικών δυσπλασιών**:

- οι οστεοχονδροδυσπλασίες-γενικευμένη ανώμαλη ανάπτυξη του οστού ή/και του χόνδρου,
- οι δυσοστώσεις- ανωμαλίες μεμονωμένων οστών.

Εκτός από τις οστικές δυσμορφίες, οι σκελετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν και τις **παραμορφώσεις**, όπως είναι η ραιβοϊποποδία.

#### **ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ (ΟΣΤΕΟΧΟΝΔΡΟΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΔΥΣΟΣΤΩΣΕΙΣ)**

Η επίπτωση των σκελετικών δυσπλασιών είναι περίπου 3 περιστατικά στις 10000 γεννήσεις. Δύο μεγάλες κατηγορίες δυσπλασιών αντιπροσωπεύουν περίπου τα μισά από αυτά τα περιστατικά:

- οι **χονδροδυσπλασίες που οφείλονται στον αυξητικό παράγοντα 3 των ινοβλαστών**(Fibroblast Growth Factor 3- FGFR3) ,και
- η **ατελής οστεογένεση** (osteogenesis imperfecta)

Κάθε κατηγορία νοσημάτων παρουσιάζει επίπτωση περίπου 0,8 περιστατικά ανά 10000 γεννήσεις[122] .



Η αξιολόγηση μια εγκυμοσύνης με υποψία κάποιας σκελετικής δυσπλασίας περιλαμβάνει τον αναλυτικό έλεγχο κάθε μακρού οστού, των άκρων χειρών και ποδών, του μεγέθους και του σχήματος του κρανίου, των κλειδών, της ωμοπλάτης, του θώρακα και της σπονδυλικής στήλης. Όταν η δυσπλασία αφορά όλα τα μακρά οστά καλείται **μικρομελία**, όταν αφορά κυρίως το εγγύς τμήμα του μακρού οστού καλείται **ριζομελία**, όταν αφορά το μεσαίο του τμήμα **μεσομελία** και όταν αφορά το άπω τμήμα του **ακρομελία**. Επιπλέον, πρέπει να ελέγχεται ο βαθμός ασβέστωσης των οστών και ενδεχόμενη κάμψη ή κάταγμα τους. Τα δεδομένα που θα προκύψουν από αυτόν τον έλεγχο, θα επιτρέψουν τη διαφορική διάγνωση της μορφής της σκελετικής δυσπλασίας, δεδομένου ότι, πλέον, οι περισσότερες σκελετικές δυσπλασίες έχουν ένα γενετικό υπόβαθρο γνωστό και αναγνωρίσιμο με τις σύγχρονες τεχνικές μοριακού ελέγχου[121].

Οι FGFR3 χονδροδυσπλασίες περιλαμβάνουν την **αχονδροπλασία** και τη **θανατηφόρο δυσπλασία**.

Η **αχονδροπλασία** πρόκειται για τη συχνότερη μη θνησιγενή σκελετική δυσπλασία. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, με το 98% της νόσου να οφείλεται σε μετάλλαξη στο FGFR3 γονίδιο. Χαρακτηριστικά της είναι η γενικευμένη βράχυνση των μακρών οστών, κυρίως ριζομελικού τύπου, αυξημένη περίμετρος κεφαλής με εμφανές μέτωπο (frontal bossing), πεπλατυσμένη ρινική γέφυρα, λórdωση και κοντά δάκτυλα άκρων χειρών και ποδών(Εικόνες 74,75).

Υπερηχογραφικά, παρατηρείται βράχυνση του μηριαίου και του βραχιόνιου οστού κάτω από τη 5<sup>η</sup> εκ. Θέση περίπου στις αρχές του τρίτου τριμήνου της κύησης με αποτέλεσμα η διάγνωση να αργεί να τεθεί. Οι ομοζυγώτες της αχονδροπλασίας χαρακτηρίζονται από πολύ σοβαρότερη βράχυνση των μακρών οστών, κατάσταση που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.



**ΕΙΚΟΝΑ 74.** Βράχυνση του μηριαίου οστού σε ασθενή με αχονδροπλασία (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org).

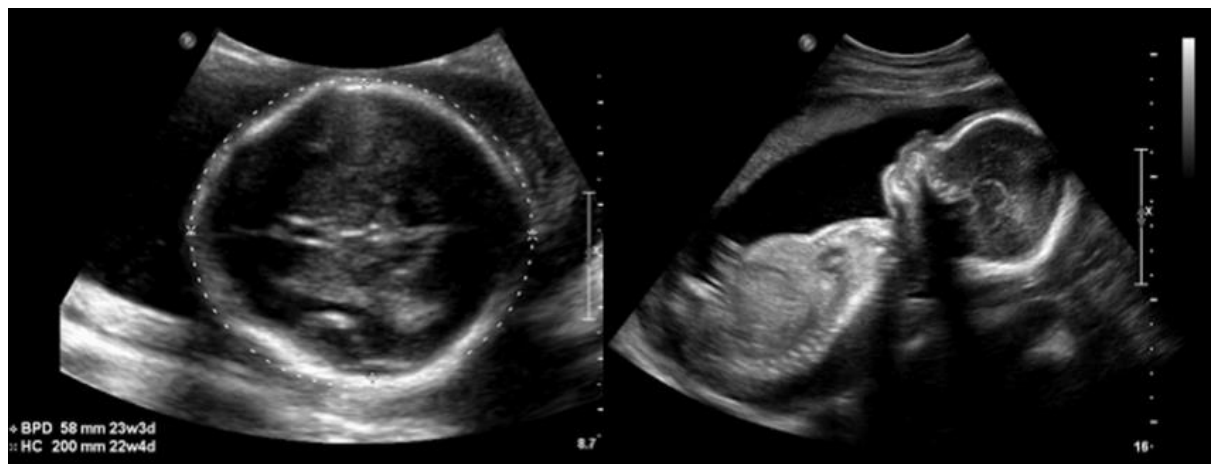


**ΕΙΚΟΝΑ 75.** Προβάλλον μέτωπο (frontal bossing) σε έμβρυο με αχονδροπλασία (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org ).

Η **θανατηφόρος δυσπλασία** είναι η συχνότερη θνησιγενής σκελετική δυσπλασία, με επίπτωση 1 στις 30000 και χαρακτηρίζεται από σοβαρή μικρομελία, μικρό θώρακα και προβάλλον μέτωπο με τα προσβεβλημένα έμβρυα συχνά να αναπτύσσουν κρανιοσυνοστέωση και , κατ'έκταση, χαρακτηριστικό σχήμα κρανίου (Εικόνες 76,77).



**ΕΙΚΟΝΑ 76.** Η κρανιοσυνοστέωση προκύπτει από τη πρόωμη σύγκλειση των κρανιακών ραφών και συνεπάγεται χαρακτηριστικό σχήμα κεφαλής, το οποίο μοιάζει με τριφύλλι (cloverleaf skull) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

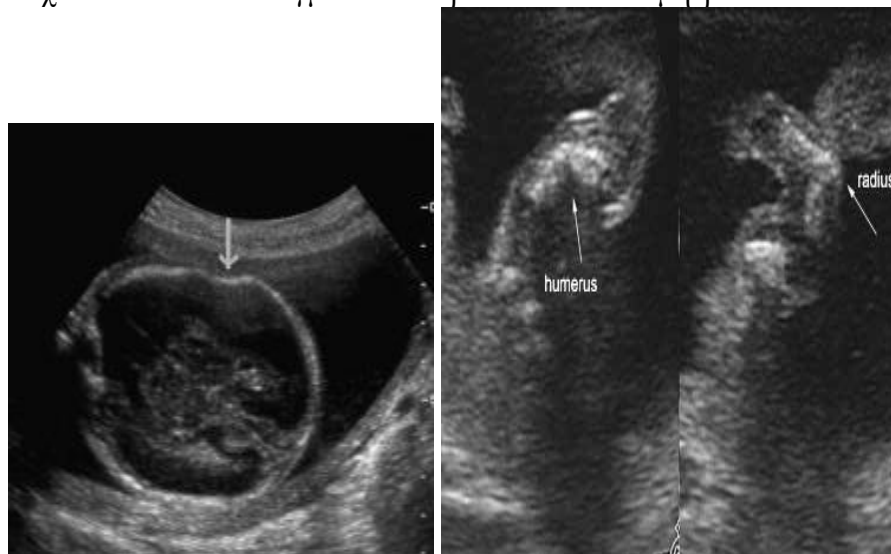


**ΕΙΚΟΝΑ 77.** Περίπτωση κρανιοσυνοστέωσης με πρόωρη σύγκλειση της επιμήκου ραφής που οδήγησε στο χαρακτηριστικό σχήμα της κεφαλής (δολιχοκεφαλία – επιμήκης κεφαλή του εμβρύου) (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του RSNA Radiographics).

Η **ατελής οστεογένεση** είναι μια ομάδα σκελετικών δυσπλασιών που χαρακτηρίζονται από την ελαττωματική σύνθεση κολλαγόνου τύπου I, απαραίτητης δομικής πρωτεΐνης στη σύνθεση του συνδετικού ιστού και των οστών. Συνέπεια αυτού είναι τα αυτόματα ή παθολογικά κατάγματα, η ατελής οδοντιογένεση και , στους ενήλικες, η απώλεια της ακοής. Υπάρχουν **4 τύποι** ατελούς οστεογένεσης με το τύπο I να είναι ο συχνότερος και ο ηπιότερος και τον τύπο II(καλείται και περιγεννητικός τύπος) να είναι θανατηφόρος. Ο τύπος αυτός κληρονομείται με αυτοσωμικά επικατή τρόπο, έτσι ώστε οι μεταλλάξεις να είναι de novo ή να οφείλονται σε γονεϊκό μωσαικισμό, και χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή επασβέστωση του κρανίου σε τέτοιο βαθμό που η απεικόνιση του εγκεφάλου να είναι εξαιρετικά



ευκρινής και ακόμα και η ήπια πίεση της κοιλιάς της μητέρας να οδηγεί σε ορατή ,υπερηχογραφικά, παραμόρφωση του κρανίου(Εικόνα 78). Τέλος, παρατηρούνται συχνά πολλαπλά κατάγματα που προκύπτουν ενδομήτρια.



**ΕΙΚΟΝΑ 78.** (ΑΡ) Παραμόρφωση του κρανίου μετά από ήπια πίεση του υπερηχογραφικού probe στη κοιλιά της μητέρας σε έμβρυο με ατελή οστεογένεση. (ΔΕ) Ενδομήτρια κατάγματα βραχιονίου και κερκίδας σε έμβρυο με ατελή οστεογένεση (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org ).

## ΡΑΙΒΟΪΠΠΟΠΟΔΙΑ

Η ραιβοΐπποποδία πρόκειται για **συγγενή παραμόρφωση της ποδοκνημικής άρθρωσης και του αχιλλείου τένοντα** με συνέπεια την έσω στροφή της άρθρωσης και την προσαγωγή του πέλματος. (Εικόνα 79) Η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική ενώ παράλληλα μελέτες έχουν αναδείξει ότι η εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης πριν τις 15 εβδομάδες αυξάνει τη πιθανότητα εμφάνισης της κατά 1,6%. (βλ. κεφ. «Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος»)



**ΕΙΚΟΝΑ 79.** Ραιβοΐπποποδία. (FMF « The 18-23 weeks scan»)

Η επίπτωση της ραιβοΐπποποδίας είναι περίπου 1 περιστατικό στις 1000 γεννήσεις με διπλάσια εμφάνιση στα αρρενα έμβρυα[123,124]. Η δυσμορφία είναι αμφοτερόπλευρη περίπου στο 50% των περιπτώσεων και επίσης στις μισές

περιπτώσεις συνυπάρχουν και άλλες ανωμαλίες, όπως βλάβες του νωτιαίου σωλήνα, μυοτονική δυστροφία και άλλα γενετικά σύνδρομα[125,126]. Ανευπλοειδίες ανευρίσκονται περίπου στο 30% των εμβρύων με ραιβοϊποποδία(κυρίως τρισωμίες 13 και 18 και τριπλοειδίες) αλλά, όταν αυτή πρόκειται για μεμονωμένο εύρημα, το ποσοστό αυτό χαμηλώνει σε λιγότερο από 4%[126,127].

## ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΚΡΩΝ ΧΕΙΡΩΝ ΚΑΙ ΠΟΔΩΝ

Οι ανωμαλίες άκρων χειρών και ποδών παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση ,κατά κύριο λόγο, με ανευπλοειδίες.

Η **μόνιμη κάμψη των άκρων χειρών** προς τα έσω είναι παθολογική, είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και σχετίζεται με τη τρισωμία 18(Εικόνα 80).

Η **πολυδακτυλία** - η παρουσία δηλαδή περισσότερων από 5 δακτύλων, συνήθως ενός επιπλέον ωλένιου του μικρού δακτύλου - είναι δύσκολη να διαγνωστεί και αποτελεί χαρακτηριστικό σημείο της τρισωμίας 13.

Η **συνδακτυλία** πρόκειται για οστεινή συνένωση παρακείμενων δακτύλων που είναι δύσκολο να αναγνωριστεί παρά μόνο όταν το έμβρυο διατηρεί τις παλάμες του ανοικτές. Ανευρίσκεται συχνά σε έμβρυα με τριπλοειδία.

Η **κλινοδακτυλία** πρόκειται για μόνιμη απόκλιση ενός ή περισσότερων δακτύλων. Η αμφοτερόπλευρη υποπλασία της μέσης φάλαγγας των μικρών δακτύλων και η παρεπόμενη κλινοδακτυλία τους έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Down (Εικόνα 81).

Σε μια φυσιολογική κλειστή γροθιά τα 4 δάκτυλα παρουσιάζουν μια παράλληλη διεύθετηση. Τα **επικαλυπτούμενα δάκτυλα**, που περιγράφουν τη κατάσταση εκείνη κατά την οποία ένα ή περισσότερα δάκτυλα επικαλύπτουν ένα ή περισσότερα άλλα, δεν επιτρέπουν στο έμβρυο να ανοίξει φυσιολογικά τη γροθιά του (Εικόνα 82). Η κατάσταση αυτή έχει συσχετιστεί με τη τρισωμία 18.



**ΕΙΚΟΝΑ 80.** Κάμψη του καρπού προς τα έσω, ως συνέπεια κερκιδικής υποπλασίας, σε έμβρυο με τρισωμία 18. (FMF « The 18-23 weeks scan»)



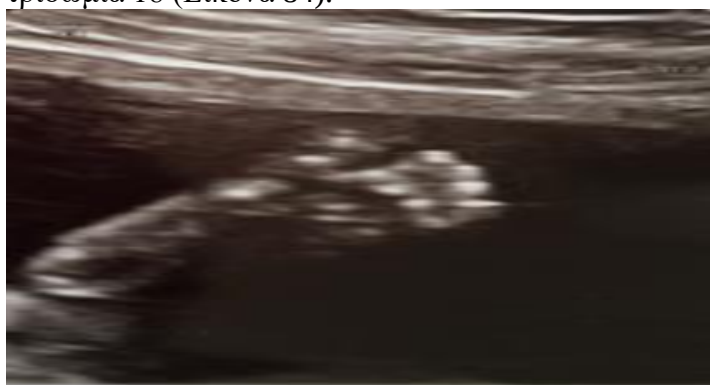
**ΕΙΚΟΝΑ 81.** Κλινοδακτυλία σε έμβρυο με σύνδρομο Down. (FMF « The 18-23 weeks scan»)



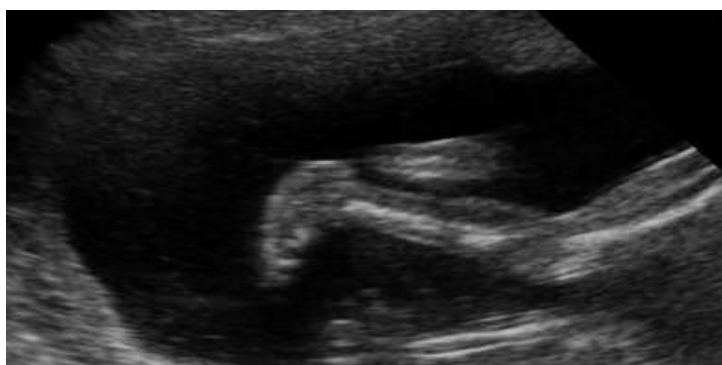
**ΕΙΚΟΝΑ 82.** Αλληλοεπικαλυπτόμενα δάκτυλα. Δεν παρατηρείται η αναμενόμενη παράλληλα διευθέτηση των δακτύλων. (Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org ).

Το **κενό τύπου σανδαλιού**, που πρόκειται για αυξημένη απόσταση μεταξύ του μεγάλου δακτύλου του ποδιού και του παρακείμενου του (Εικόνες 83,23), αξιολογείται υποκειμενικά από τον ιατρό και έχει συσχετιστεί με τη τρισωμία 21 και τη τριπλοειδία.

Η βλάβη του άκρου ποδός με προεξέχουσες πτέρνες («rocker bottom» foot) μπορεί να συνδυάζεται και με έσω στροφή του πέλματος και έχει συσχετιστεί ασθενώς με τη τρισωμία 18 (Εικόνα 84).



**ΕΙΚΟΝΑ 83.** Sandal Gap-παρατηρείστε την απόσταση μεταξύ του μεγάλου δακτύλου του ποδιού και του παρακείμενου του δακτύλου (FMF « The 18-23 weeks scan»).



**ΕΙΚΟΝΑ 84.** Rocker bottom foot – προεξέχουσα πτέρνα ΔΕ άκρου ποδός σε έμβρυο με τρισωμία 18(Από το ηλεκτρονικό αρχείο του Radiopaedia.org ).

## 5.ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΕΜΒΡΥΙΚΟ DNA - cell free fetal DNA (cffDNA)

Η ανακάλυψη των εμβρυϊκών κυττάρων και του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στη μητρική κυκλοφορία αποτέλεσε το έναυσμα για μαιευτήρες-γυναικολόγους και γενετιστές με στόχο την ανάπτυξη μιας μη επεμβατικής, αξιόπιστης και ασφαλούς μεθόδου προγεννητικού ελέγχου (Non Invasive Prenatal Testing - NIPT).

Ιστορικά, η πρώτη υποψία ύπαρξης εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία τέθηκε το 1893 όταν ο Γερμανός παθολογοανατόμος Georg Schmorl παρατήρησε πολυπύρηνια γιγαντοκύτταρα συγκυτιακής πλακουντιακής προέλευσης στο πνεύμονα γυναίκας που πέθανε από προεκλαμψία. Ακολούθως, το 1990 ο Dennis Lo στη δημοσίευσή του στο περιοδικό Lancet περιέγραψε για πρώτη φορά την απομόνωση εμβρυϊκών κυττάρων στο μητρικό αίμα μετά το διαχωρισμό τους από τα μητρικά κύτταρα, πιστοποιώντας έτσι τη παρουσία τους στη μητρική κυκλοφορία ενώ το 1997 ο ίδιος πέτυχε την αναγνώριση ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στη μητρική κυκλοφορία[84].

Το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA προέρχεται από τα αποπτωτικά κύτταρα του πλακούντα τα οποία διέρχονται μέσω της μητροπλακουντιακής μονάδας στη μητρική κυκλοφορία[83]. Η αξιοποίηση του στηρίζεται στη ποσοτική μέτρηση γενετικού υλικού από συγκεκριμένες περιοχές (δείκτες) του εμβρυϊκού DNA. Εάν υπάρχει χρωμοσωμική ανωμαλία παρατηρείται περίσσεια (π.χ T21) ή έλλειμμα (σύνδρομο Turner) στα επίπεδα του δείκτη για το αντίστοιχο χρωμόσωμα.

Οι μελέτες έχουν δείξει πως είναι ανιχνεύσιμο ήδη από τη 5<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης[83], αποτελεί το 3-10% του ολικού ελευθερού DNA που υπάρχει στο μητρικό αίμα και πως απομακρύνεται από τη μητρική κυκλοφορία εντός 30 λεπτών από τον τοκετό[85].

Η χρήση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA ,στις μέρες μας, έχει επεκταθεί και περιλαμβάνει:

- Πληθυσμιακό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων μέσω της ανίχνευσης πατρικά κληρονομούμενων αλληλίων, επί ιστορικού γενετικών νοσημάτων (κυστική ίνωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία, β-θαλασσαιμία)
- Πρώιμη αναγνώριση φύλου στα πλαίσια διερεύνησης της πιθανότητας για φυλοσύνδετα νοσήματα
- Αναγνώριση της κατάστασης Rh του εμβρύου, γεγονός που επιτρέπει τη πρόληψη ή τη πρώιμη αναγνώριση και αντιμετώπιση της ισοανοσοποίησης Rh αρνητικών εγκύων
- Έλεγχο πατρότητας
- Πρόβλεψη επιπλοκών της κύησης (προεκλαμψία) – Η μελέτη των Lo και συν. το 1999[86] έδειξε πως τα επίπεδα του cffDNA είναι 5 φορές μεγαλύτερα στο μητρικό αίμα σε εγκυμοσύνες που επεπλάκησαν με προεκλαμψία σε σχέση με φυσιολογικές κύσεις, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από μελέτες που ακολούθησαν και αποδόθηκε στην ελαττωματική λειτουργία της μητροπλακουντιακής μονάδας ως φραγμού μεταξύ των 2 κυκλοφοριών.

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία έχει δοθεί μεγάλο βάρος στην αξιοποίηση του εμβρυϊκού DNA ως μια μη επεμβατική μέθοδος ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες (NIPT)[87,88]. Οι πολυάριθμες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με αυτό το

στόχο (Πίνακας 18) παρουσίασαν εξαιρετικά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας, κυρίως για το σύνδρομο Down. Τα ποσοστά ανίχνευσης του cffDNA για το σύνδρομο Down ξεπερνούν το 99% για ΨΘ αποτελέσματα μικρότερα του 1%, ενώ για τις άλλες δύο τρισωμίες είναι λίγο χαμηλότερα (περίπου 97% για τη T18 και 83,3-92% για T13).

| ΜΕΛΕΤΗ             | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ |          |              |          |              | ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ   | ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ     |
|--------------------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|--------------|----------------|
|                    | TP           | FN       | TN           | FP       | Total        |              |                |
| Chiu et al.,       | 86           | 0        | 143          | 3        | 232          | 100.0%       | 97.9%          |
| Ehrlich et al.,    | 39           | 0        | 409          | 1        | 449          | 100.0%       | 99.8%          |
| Palomaki et al.,   | 209          | 3        | 1468         | 3        | 1683         | 98.6%        | 99.8%          |
| Bianchi et al.,    | 89           | 0        | 404          | 0        | 493          | 100.0%       | 100.0%         |
| Ashoor et al.,     | 50           | 0        | 297          | 0        | 347          | 100.0%       | 100.0%         |
| Norton et al.,     | 81           | 0        | 2887         | 1        | 2969         | 100.0%       | 100.0%         |
| Dan et al.,        | 139          | 0        | 2819         | 1        | 2959         | 100.0%       | 100.0%         |
| Nicolaides et al., | 8            | 0        | 1939         | 0        | 1947         | 100.0%       | 100.0%         |
| Sparks et al.,     | 39           | 0        | 252          | 0        | 291          | 100.0%       | 100.0%         |
| Sparks et al.,     | 36           | 0        | 123          | 0        | 159          | 100.0%       | 100.0%         |
| Futch et al.,      | 154          | 2        | 5515         | 1        | 5672         | 98.7%        | 100.0%         |
| Zimmerman et al.,  | 11           | 0        | 126          | 0        | 137          | 100.0%       | 100.0%         |
| Nicolaides et al., | 25           | 0        | 197          | 0        | 222          | 100.0%       | 100.0 %        |
| <b>ΣΥΝΟΛΟ</b>      | <b>894</b>   | <b>5</b> | <b>16462</b> | <b>7</b> | <b>17368</b> | <b>99.4%</b> | <b>99.96 %</b> |

**ΠΙΝΑΚΑΣ 18.** Μελέτες που διερευνήσαν την διαγνωστική ακρίβεια του cffDNA για το σύνδρομο Down.

Ωστόσο, πρέπει να έχουμε γνώση των εξής περιορισμών[89,90]:

- Οι μελέτες αυτές βασίστηκαν σε σειρά ασθενών υψηλού κινδύνου για σύνδρομο Down, όπως αυτό τεκμηριώθηκε από έλεγχο που είχε προηγηθεί και περιελάμβανε συνδυασμό μητρικής ηλικίας και βιοχημικών δεικτών με ή χωρίς υπερηχογραφικούς δείκτες.
- Τα ποσοστά αυτά αναμένονται να αλλάξουν, δεδομένου ότι το cffDNA πλέον χρησιμοποιείται και από ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Οι Morain και συν. το 2013 [91] παρατήρησαν με τη χρήση ενός στατιστικού μοντέλου ότι η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου είναι περίπου στο 97,94% όταν χρησιμοποιείται σε ένα πληθυσμό με κίνδυνο για σύνδρομο Down 1:8, αλλά χαμηλώνει περίπου στο 30% όταν η μέθοδος χρησιμοποιείται σε πληθυσμό με κίνδυνο 1:800.
- Το cffDNA δεν έχει μελετηθεί ικανοποιητικά σε πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου και για το λόγο αυτό δεν έχει ξεκαθαρίσει ακόμα αν η μέθοδος είναι εφαρμόσιμη στο γενικό πληθυσμό.
- Το κόστος της μεθόδου στις μέρες μας είναι εξαιρετικά υψηλότερο σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου.
- Δεν πρόκειται για διαγνωστική μέθοδο και συνεπώς όταν το αποτέλεσμα αξιολογεί το έμβρυο ως υψηλού κινδύνου, πρέπει να ακολουθεί επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος που θα πιστοποιήσει το αποτέλεσμα.

- Ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος είναι σε θέση να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα, πέραν των ανευπλοειδιών, και για κλινικά σημαντικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από μικροελλείψεις ή μικροδιπλασιασμούς, τα οποία θα διέλαθαν αν ο έλεγχος βασιζόταν μόνο στη μελέτη του cffDNA.
- Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της μεθόδου κυμαίνονται από 0-1,4%, τα ψευδώς θετικά παρουσιάζονται ιδιαίτερα αυξημένα στις περιπτώσεις των τρισωμιών 13 και 18 ενώ οι περιπτώσεις που η μέθοδος δεν θα δώσει αποτέλεσμα είναι 0,7-3,8%.
- Οι μισές περίπου από τις περιπτώσεις των ανευπλοειδιών στα φυλετικά χρωμοσώματα (47XXX, 47XXY, 47XYY) χαρακτηρίζονται από μωσαικισμό και κατ'επέκταση απαιτείται η μελέτη καρυότυπου και άρα μεθόδων επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου.

Το επίτευγμα της απομόνωσης εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία οδήγησε πολλούς επιστήμονες και μελετητές σε προσπάθειες διερεύνησης της δυνατότητας αντικατάστασης των παραδοσιακών μεθόδων screening. Ωστόσο, το σύγχρονο υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου, εκτός από τον υπολογισμό του κινδύνου για ανευπλοειδίες, παρουσιάζει μια σειρά από πλεονεκτήματα (πολλά από τα οποία έχουμε ήδη αναφέρει) που καθιστούν τη θέση του στο σύγχρονο προγεννητικό έλεγχο αδιαπραγμάτευτη:

- Υπολογισμός της ηλικίας κύησης
- Ενδεδειγμένος έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου
- Μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας, δείκτη εκτίμησης του κινδύνου για πρόωρο τοκετό
- Μέτρηση της αντίστασης της ροής στις μητριαίες αρτηρίες, δείκτη εκτίμησης του κινδύνου για μαιευτικά συμβλήματα όπως η προεκλαμψία, η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και ο πρόωρος τοκετός.

Συνεπώς, το cffDNA, προς το παρόν, παρά τα πλεονεκτήματα, δεν φαίνεται να είναι σε θέση να αντικαταστήσει το παραδοσιακό έλεγχο του πρώτου τριμήνου, με τις μελέτες να δείχνουν πως η καλύτερη χρήση του έγκειται στον επικουρικό του ρόλο στα πλαίσια διερεύνησης κήσεων υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες [142].



# ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ

## ΕΛΕΓΧΟΣ

### 1.ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ-ΤΕΧΝΙΚΗ

Η τεχνική των επεμβάσεων προγεννητικού ελέγχου είναι κοινή για όλες τις επεμβάσεις (λήψη τροφοβλάστης-CVS, αμνιοπαρακέντηση- AMNIO, λήψη εμβρυικού αίματος-FBS) και βασίζεται στην εισαγωγή της βελόνης υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. Το σημείο εισαγωγής της βελόνης:

- στη περίπτωση της αμνιοπαρακέντησης είναι η αμνιακή κοιλότητα
- στη περίπτωση της βιοψίας τροφοβλάστης οι χοριακές λάχνες
- στη περίπτωση λήψης εμβρυικού αίματος το σημείο έκφυσης του ομφάλιου λώρου από το πλακούντα.

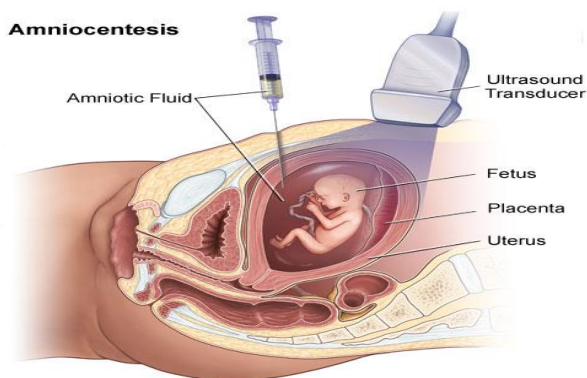
Πρίν από την είσοδο της βελόνης, πρέπει να προηγηθεί υπερηχογράφημα για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης, του αριθμού των εμβρύων, της χοριονικότητας, τον έλεγχο της βιωσιμότητας, την αναγνώριση των ορίων του πλακούντα και τυχόν παθολογία της μήτρας. Επίσης, κρίνεται απαραίτητη η λήψη λεπτομερούς ατομικού, οικογενειακού και μαιευτικού ιστορικού, πιστοποίηση του Rh και εξακρίβωση τυχόν παθολογίας κατά τη παρούσα κύηση.

Το δέρμα καθαρίζεται επιμελώς με αντισηπτικό διάλυμα στο σημείο εισόδου της βελόνης. Γενικός κανόνας σε όλες τις επεμβάσεις προγεννητικού ελέγχου είναι πως όταν αποτύχει μια προσπάθεια να ακολουθεί μία δεύτερη την ίδια μέρα, στο ίδιο, κατά βάση, ή άλλο σημείο. Σε περίπτωση αποτυχίας, η επέμβαση επαναλαμβάνεται 3-4 μέρες μετά.

Η ηλικία κύησης που επιτρέπεται να εκτελεστεί κάθε μία από τις επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου διαφέρει και έχει ως εξής:

- Η αμνιοπαρακέντηση εκτελείται **μετά τη 15<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης**[42].
- Η λήψη τροφοβλάστης εκτελείται **μετά την 11<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης** με ανώτερο όριο την 13<sup>η</sup> – 14<sup>η</sup> εβδομάδα [37,38].
- Η λήψη εμβρυικού αίματος εκτελείται **μετά την 18<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης** και επί συγκεκριμένων ενδείξεων είναι δυνατόν να γίνει και στο 3<sup>ο</sup> τρίμηνο.

Στις Rh αρνητικές εγκύους μετά από οποιαδήποτε από τις παραπάνω επεμβατικές μεθόδους χορηγούνται 300μg αντι-D Rh ανοσοσφαιρίνης προς αποφυγή της ισοανοσοποίησης της μητέρας από Rh θετικό εμβρυικό αίμα που μπορεί να διαφύγει στη κυκλοφορία της.



**ΕΙΚΟΝΑ 85** . Εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης υπό υπερηχογραφικό έλεγχο (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

## **2.ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ**

Όπως ήδη αναφέραμε, η αμνιοπαρακέντηση έχει καθιερωθεί από τη δεκαετία του 1970 ως η πλέον αναγνωρισμένη και προσφιλής μέθοδος επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου. Το αμνιακό υγρό περιέχει κύτταρα που προέρχονται από διάφορους ιστούς, όπως το δέρμα και το ουροποιητικό, των οποίων η καλλιέργεια επιτρέπει ,εκτός από τον έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών και άλλων κληρονομούμενων νοσημάτων, την ανίχνευση του DNA διαφόρων ιών και τη προγεννητική διάγνωση των συγγενών λοιμώξεων.

### **i.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Οι κυριότερες ενδείξεις για αμνιοπαρακέντηση είναι οι ακόλουθες:

- Έλεγχος του καρυοτύπου του εμβρύου
- Προγεννητική διάγνωση κληρονομούμενων νοσημάτων
- Προγεννητική διάγνωση συγγενών λοιμώξεων
- Προγεννητικός έλεγχος μεταβολικών νοσημάτων

Σχετικές αντενδείξεις για την εκτέλεση αμνιοπαρακέντησης θεωρούνται:

- Ιογενείς λοιμώξεις μεταδιδόμενες αιματογενώς
- Χαμηλού κινδύνου εγκυμοσύνη για ανωμαλίες και αυξημένου κινδύνου για αποβολή/ενδομήτριο θάνατο
- Ηλικία κύησης μικρότερη των 15 εβδομάδων[42]

Η εκτέλεση της αμνιοπαρακέντησης είναι δυνατή και στις 10-14 εβδομάδες κύησης, ωστόσο, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό της εμβρυϊκής απώλειας είναι 2% υψηλότερο και η επίπτωση ραιβοϊπποποδίας 1,6% μεγαλύτερη σε σχέση με τη βιοψία χοριακών λαχνών στις ίδιες εβδομάδες ή την αμνιοπαρακέντηση μετά τις 15 εβδομάδες. Για το λόγο αυτό έχει καθιερωθεί η χρήση της μετά τις 15 εβδομάδες κύησης.

### **ii.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ**

Ο καρυότυπος του εμβρύου ελέγχεται κλασσικά από τα κύτταρα του αμνιακού υγρού στη φάση της μετάφασης. Οι κλασσικές τεχνικές καλλιέργειας απαιτούν 2-3 εβδομάδες, ωστόσο, νεότερες τεχνικές, όπως η PCR (Polymerase Chain Reaction) και

η FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) δίνουν το αποτέλεσμα εντός 48 ωρών όσον αφορά την ύπαρξη υπεράριθμου χρωμοσώματος 13,18 και 21. Παρά το γεγονός ότι η διάγνωση είναι έγκυρη στο 90% των περιπτώσεων, πρέπει πάντοτε να αναμένεται το αποτέλεσμα της καλλιέργειας το οποίο με νεότερες μεθόδους είναι εφικτό σε 7-10 μέρες. Αποτυχία καλλιέργειας παρατηρείται σε ποσοστό 0,5%, μωσαικισμός (καρυοτυπική ανωμαλία σε όλες τις κυτταρικές σειρές) στο 0,25% και ψευδομωσαικισμός (καρυοτυπική ανωμαλία σε μία μόνο κυτταρική σειρά) στο 0,4%. Τέλος, είναι αυξημένη η διαγνωστική ικανότητα αναγνώρισης συγγενών λοιμώξεων (TORCH, Parvovirus) μέσα από την ανάλυση του αμνιακού υγρού.

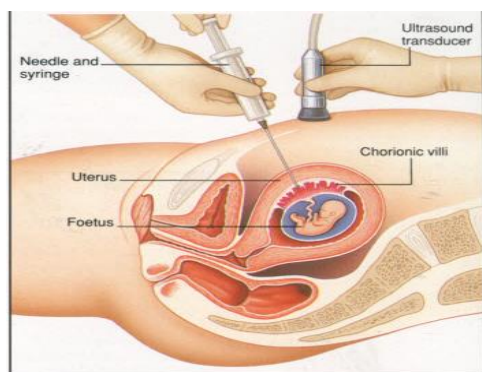
### iii. ΚΙΝΔΥΝΟΙ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι κυριότερες επιπλοκές της αμνιοπαρακέντησης έχουν αξιολογηθεί από πολλές προοπτικές, τυχαιοποιημένες και μη, καθώς και αναδρομικές μελέτες. Αυτές οι επιπλοκές είναι οι εξής:

1. **Αποβολή/ενδομήτριος θάνατος** – Η αμνιοπαρακέντηση συνοδεύεται από ένα μικρό κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου. Μεγάλες, παραδοσιακές πλέον, μελέτες υπολογίζουν ότι ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 0,5-1% όταν η παρέμβαση γίνει μετά τις 15 εβδομάδες κύησης. Νεότερες, ωστόσο, μελέτες που βασίστηκαν σε τεράστιες σειρές ασθενών ανέδειξαν πως η διαφορά στα ποσοστά αποβολής/ενδομήτριου θανάτου μεταξύ γυναικών που υπεβλήθησαν σε αμνιοπαρακέντηση και γυναικών που δεν προχώρησαν σε κάποια επεμβατική μέθοδο δεν είναι στατιστικά σημαντική, τεκμηριώνοντας ότι ο κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος από το παραπάνω ποσοστό[41].
2. **Λοίμωξη** – η ίδια η τεχνική ενέχει ένα κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης μικρότερο από 1 στα 1000.
3. **Ισοανοσοποίηση**- όλες οι επεμβατικές μέθοδοι ενέχουν ένα κίνδυνο Rh ευαισθητοποίησης μιας Rh αρνητικής μητέρας που κυοφορεί ένα Rh θετικό έμβρυο. Έτσι, στις Rh αρνητικές εγκύους μετά από οποιαδήποτε από τις παραπάνω επεμβατικές μεθόδους χορηγούνται 300μg αντι-D Rh ανοσοσφαιρίνης.
4. **Ραιβοϊπιποδία**- η πιθανότητα αυτής της επιπλοκής αυξάνεται κατά 1,6% περίπου όταν η αμνιοπαρακέντηση εκτελείται πριν τις 15 εβδομάδες.

Ως επιβαρυντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την αυξημένη πιθανότητα της εκδήλωσης των παραπάνω επιπλοκών, μολονότι έχουν αμφισβητηθεί από σειρά μελετών, θεωρούνται :

- Η μητρική ηλικία άνω των 40 ετών
- Η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της κύησης
- Η ύπαρξη ινομυωμάτων
- Το ιστορικό αυξημένου αριθμού διακοπών κύησης 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> τριμήνου
- Η ύπαρξη κεχρωσμένου αμνιακού υγρού



**ΕΙΚΟΝΑ 86** . Εκτέλεση βιοψίας χοριακών λαχνών υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση (Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> edition).

### **3.ΒΙΟΨΙΑ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ**

Οι χοριακές λάχνες και το έμβρυο προέρχονται από τον ίδιο ιστό (βλαστοκύστη). Για το λόγο αυτό και η ιδέα της προγεννητικής διάγνωσης βάσει της τροφοβλάστης υπήρξε πάντα προσφιλής. Τα κύτταρα των χοριακών λαχνών ,μάλιστα, βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού και έτσι καλλιεργούνται γρηγορότερα από αυτά του αμνιακού υγρού. Η αξιοποίηση αυτής της μεθόδου προγεννητικού ελέγχου επέτρεψε την διάγνωση ανωμαλιών ήδη από το πρώτο τρίμηνο (τρίμηνο κατά το οποίο η αμνιοπαρακέντηση συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό επιπλοκών) και την ευκολότερη και πιο ανώδυνη για την έγκυο διαδικασία της διακοπής, όταν αυτή εκτελείται νωρίτερα στη κύηση.

Η διακοιλιακή βιοψία τροφοβλάστης (η διατραχηλική όπως έχουμε αναφέρει έχει εγκαταλειφθεί στις μέρες μας), σε αντίθεση από την αμνιοπαρακέντηση, μπορεί να γίνει από τις 10 εβδομάδες και μετά, προτιμάται ωστόσο για μεγαλύτερη ασφάλεια να γίνεται μετά τις 11 εβδομάδες.

#### **i.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Οι κυριότερες ενδείξεις της λήψης χοριακών λαχνών είναι οι ακόλουθες:

- Έλεγχος του καρυοτύπου του εμβρύου
- Προγεννητική διάγνωση κληρονομούμενων νοσημάτων
- Προγεννητικός έλεγχος μονογονιδιακών νοσημάτων
- Προγεννητικός έλεγχος μεταβολικών νοσημάτων

Η βασικότερη αντένδειξη έγκειται στη χρονική περίοδο της λήψης που δεν θα πρέπει να είναι νωρίτερα των 10 εβδομάδων (βλ. κεφ. «Βιοψία Χοριακών Λαχνών-Κίνδυνοι-Επιπλοκές»)[39,38,37].

#### **ii.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ**

Οι χοριακές λάχνες αποτελούνται από κύτταρα προερχόμενα από τη κυτταροτροφοβλάστη τα οποία βρίσκονται σε ενεργό πολλαπλασιασμό, διαιρούνται ταχύτατα και δίδουν κύτταρα με μεταφασικό πυρήνα για ανάλυση μέσα σε μερικές ώρες. Όπως και στην αμνιοπαρακέντηση, η τεχνική FISH μπορεί να πιστοποιήσει εντός 48 ωρών την ύπαρξη υπεράριθμου χρωμοσώματος στις θέσεις 13,18 και 21 με τη καλλιέργεια να δίνει αποτέλεσμα μετά από χρονικό διάστημα 7-14 ημερών.

Μωσαικισμός στα κύτταρα των χοριακών λαχνών εμφανίζεται σε ποσοστό 1%, δηλαδή 4 φορές μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της αμνιοπαρακέντησης.

### **iii. ΚΙΝΔΥΝΟΙ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση των επιπλοκών είναι οι ίδιοι με αυτούς της αμνιοπαρακέντησης.

Οι επιπλοκές που συνοδεύουν τη λήψη τροφοβλάστης είναι ανάλογες σε γενικές γραμμές με αυτές της αμνιοπαρακέντησης και είναι οι κάτωθι :

1. **Αποβολή/ενδομήτριος θάνατος** – Η βιοψία τροφοβλάστης συνοδεύεται από ένα μικρό κίνδυνο εμβρυϊκού θανάτου. Μεγάλες, παραδοσιακές πλέον, μελέτες υπολογίζουν ότι ο κίνδυνος αυτός είναι περίπου 0,5-1% αλλά νεότερες, που βασίζονται σε μεγάλες σειρές ασθενών, ανέδειξαν πως η διαφορά στα ποσοστά αποβολής/ενδομήτριου θανάτου μεταξύ γυναικών που υπεβλήθησαν σε CVS και γυναικών που δεν προχώρησαν σε κάποια επεμβατική μέθοδο δεν είναι στατιστικά σημαντική, τεκμηριώνοντας ότι ο κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος από το παραπάνω ποσοστό και απόλυτα συγκρίσιμος με αυτόν της αμνιοπαρακέντησης [40].
2. **Λοίμωξη** – η ίδια η τεχνική ενέχει κίνδυνο χοριοαμνιονίτιδας μικρότερο από 1 στα 10000.
3. **Ισοανοσοποίηση**- όλες οι επεμβατικές μέθοδοι ενέχουν ένα κίνδυνο Rh ευαισθητοποίησης μια Rh αρνητικής μητέρας που κυοφορεί ένα Rh θετικό έμβρυο. Έτσι, στις Rh αρνητικές εγκύους μετά από οποιαδήποτε από τις παραπάνω επεμβατικές μεθόδους χορηγούνται 300μg αντι-D Rh ανοσοσφαιρίνης.
4. **Πρώιμη ρήξη υμένων**- ο κίνδυνος ανέρχεται περίπου στο 1,25%
5. **Εγκάρσια οστικά ελλείματα** – Έρευνες έχουν τεκμηριώσει ότι η λήψη τροφοβλάστης πριν τις 10 εβδομάδες συνδέεται με ακρωτηριασμό των άκρων, μικρογλωσσία και μικρογναθία. Η εκτέλεση της μετά τις 10 εβδομάδες, από την άλλη, κατέδειξε ότι ο κίνδυνος δεν διαφέρει από αυτόν του γενικού πληθυσμού που αξιολογείται σε 1:3000 λήψεις [39,38,37].

## **4. ΛΗΨΗ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Η λήψη εμβρυϊκού αίματος μετά από παρακέντηση του ομφαλίου λώρου, μολονότι δεν χρησιμοποιείται τόσο μαζικά στις μέρες μας, άνοιξε νέους δρόμους τόσο στη προγεννητική διάγνωση (αιμολυτική νόσος εμβρύου, αιμοσφαιρινοπάθειες) όσο και στη θεραπεία του εμβρύου (ενδομήτρια μετάγγιση).

### **i. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

Ήδη από τη δεκαετία του 1980 η λήψη εμβρυϊκού αίματος χρησιμοποιούνταν για τη προγεννητική διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών, της Rh ισοανοσοποίησης, διαταραχών παραγόντων πήξης και αιμοπεταλίων του εμβρύου, συγγενείς λοιμώξεις και ταχύ καρύοτυπο[35,36]. Η εξέλιξη, ωστόσο, της μοριακής βιολογίας και η τεχνική της PCR επέκτειναν τις ενδείξεις αυτές, τόσο σε διαγνωστικό όσο και σε θεραπευτικό επίπεδο, σε σημείο που, στις μέρες μας, περιλαμβάνουν τις ακόλουθες:

- Προγεννητική διάγνωση συγγενών λοιμώξεων, στις περιπτώσεις όπου το ορολογικό αποτέλεσμα της μητέρας και ο έλεγχος του αμνιακού υγρού δεν θέτουν με βεβαιότητα τη διάγνωση.
- Ταχύς καρυότυπος του εμβρύου
- Προγεννητική διάγνωση της Rh ισοανοσοποίησης και της βαρύτητας της, διάγνωση της αλλοάνοσης θρομβοβοπενίας και του ύδρωπα αγνώστου αιτιολογίας
- Προγεννητική διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών, στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν γνωστοί οικογενείς πολυμορφισμοί του DNA.
- Ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων ή αίματος στο έμβρυο.
- Προγεννητική διάγνωση της ανοσοποιητικής ανεπάρκειας του εμβρύου

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις στη λήψη εμβρυϊκού αίματος. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν:

- Η παχυσαρκία της μητέρας και η παρεπόμενη μείωση της διακριτικής ικανότητας των υπερήχων – αυτό μεταθέτει την επιλογή του σημείου λήψεως από την εκφυση του ομφαλίου λώρου από τον πλακούντα σε άλλα σημεία όπως οι ελεύθερες έλικες του ομφαλίου λώρου, το ήπαρ ή η καρδιά.
- Η εμφάνιση βραδυκαρδίας πριν την επέμβαση ή και σε συνδυασμό με πρόωρες συστολές ή και ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη.

## **ii. ΚΙΝΔΥΝΟΙ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Η βασικότερη και ουσιαστικότερη επιπλοκή που σχετίζεται με τη λήψη του εμβρυϊκού αίματος αφορά το κίνδυνο της εμβρυϊκής απώλειας. Με βάση τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές, ο κίνδυνος αυτός διαφέρει ανάλογα με την ένδειξη για τη λήψη του εμβρυϊκού αίματος. Έτσι, όταν η επέμβαση γίνεται για προγεννητική διάγνωση αιμοσφαιρινοπαθειών ο κίνδυνος ανέρχεται στο 1,3%, για έλεγχο καρυότυπου σε έμβρυο με ανατομικές ανωμαλίες στο 6,9% ενώ ανεβαίνει έως και το 31% όταν επιχειρείται είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς σε έμβρυα με ύδρωπα.

Τέλος, αναφέραμε προηγουμένως ότι επί μειωμένης διακριτικής ευχέρειας των υπερήχων προτιμούνται άλλες θέσεις λήψης του εμβρυϊκού αίματος. Ωστόσο, αυτή η πρακτική ενέχει αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικής απώλειας που ανέρχεται στο 6,2% για την ηπατική φλέβα και στο 5,4% για τη καρδιά του εμβρύου [143].

# **ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ** **ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ**

Στο κομμάτι αυτό της εργασίας, θα αναφερθούμε στις πολιτικές πληθυσμιακού ελέγχου που πραγματοποιούνται σε επιμέρους χώρες της Ευρώπης, βασιζόμενοι στο πόρισμα του 2010 της Ευρωπαϊκής εταιρείας Παρακολούθησης Συγγενών Ανωμαλιών (European Surveillance of Congenital Anomalies- EUROCAT) [30]. Σύμφωνα με αυτό, μια σειρά από πολιτικές έχουν αναπτυχθεί στις ευρωπαϊκές χώρες αλλά και σε επιμέρους περιοχές εντός των χωρών, οι οποίες έχουν σε μεγάλο βαθμό διαμορφωθεί με βάση το διαθέσιμο προϋπολογισμό, του σχετικού με το τερματισμό της κύησης νόμους και κοινωνικούς παράγοντες. Το πόρισμα αναλύει τις πολιτικές προγεννητικού ελέγχου στις επιμέρους χώρες, δομώντας τις σε 4 κατηγορίες:

- ο Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down
- ο Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου (CVS ή αμνιοπαρακέντηση)
- ο Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες
- ο Διακοπή της κύησης για εμβρυική ανωμαλία

## **ΒΕΛΓΙΟ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Η παρούσα πολιτική περιλαμβάνει την εκτέλεση της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11 και 13+6/7 εβδομάδων και την μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (free b-hCG+PAPP-A) μεταξύ 8 και 15 εβδομάδων. Αυτός ο έλεγχος προσφέρεται και καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία για όλες τις γυναίκες, ανεξάρτητα της ηλικίας τους.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

Παρέχεται σε όλες τις γυναίκες με τα εξής χαρακτηριστικά:

- ο Ηλικία μεγαλύτερη των 36 ετών
- ο Με βάση το παραπάνω συνδυαστικό έλεγχο, κίνδυνος μεγαλύτερος από 1 στα 250
- ο Προηγούμενη κύηση με χρωμοσωμική ή κάποια σοβαρή συγγενή ανωμαλία
- ο Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)
- ο Υπερηχογραφικές ενδείξεις χρωμοσωμικής ανωμαλίας

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται ανατομικός έλεγχος ρουτίνας κατά το δεύτερο τρίμηνο και ενδείκνυται εξειδικευμένος ανατομικός έλεγχος επί συγκεκριμένων ενδείξεων:



- Παρουσία γνωστών παραγόντων κινδύνου για ανατομικές ανωμαλίες στο έμβρυο (προηγούμενο παιδί με ανατομική ανωμαλία, σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, χρήση αντιεπιληπτικών ή άλλων τοξικών φαρμάκων)
- Απεικόνιση ανατομικής ανωμαλίας στον ανατομικό έλεγχο ρουτίνας

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Στο Βέλγιο, η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία επιτρέπεται μέχρι τις 12 εβδομάδες κατόπιν αιτήματος της μητέρας. Μετά τις 12 εβδομάδες, η διακοπή είναι δυνατή μόνο για λόγους υγείας της μητέρας και εμβρυϊκής παθολογίας που δεν επιδέχεται θεραπείας. Ωστόσο, η απόφαση λαμβάνεται κατόπιν γνωμοδότησης τουλάχιστον δύο ιατρών.

## **ΙΡΛΑΝΔΙΑ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Δεν υπάρχει πολιτική πληθυσμιακού ελέγχου για το σύνδρομο Down. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας δεν προσφέρεται συστηματικά και είναι διαθέσιμη μόνο αν ζητηθεί εξατομικευμένα.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

Η εκτέλεση βιοψίας χοριακών λαχνών ή αμνιοπαρακέντησης δεν προσφέρεται συστηματικά και είναι διαθέσιμη μόνο αν ζητηθεί εξατομικευμένα.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται υπερηχογραφικός έλεγχος για δομικές ανωμαλίες στις 18 εβδομάδες κύησης.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία δεν θεωρείται νόμιμη και δεν εκτελείται.

## **ΟΛΛΑΝΔΙΑ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Νωρίς στην εγκυμοσύνη παρέχεται στη γυναίκα μια συμβουλευτική ενημέρωση και της δίνεται η δυνατότητα επιλογής των παρακάτω μεθόδων:

- εκτέλεση της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11 και 13+6/7 εβδομάδων
- μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (free b-hCG+PAPP-A) μεταξύ 9 και 14 εβδομάδων

Μπορούν να εκτελεστούν και οι δύο μέθοδοι, συνθέτοντας το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου.

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία μόνο αν η γυναίκα είναι μεγαλύτερη των 36 ετών ή παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για εμβρυική ανωμαλία.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

Παρέχεται σε όλες τις γυναίκες με τα εξής χαρακτηριστικά:

- ο Ηλικία μεγαλύτερη των 36 ετών κατά τη 18<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης
- ο Με βάση το παραπάνω συνδυαστικό έλεγχο, κίνδυνος μεγαλύτερος από 1 στα 200
- ο Προηγούμενη κύηση με χρωμοσωμική ή κάποια σοβαρή συγγενή ανωμαλία
- ο Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)
- ο Υπερηχογραφικές ενδείξεις χρωμοσωμικής ανωμαλίας
- ο Η σύλληψη είναι αποτέλεσμα μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης (μικρογονιμοποίηση - ICSI)

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται ανατομικός έλεγχος ρουτίνας περίπου στις 20 εβδομάδες της κύησης ο οποίος μπορεί να γίνει από εργαζόμενους στο χώρο της υγείας με εκπαίδευση στο υπερηχογράφημα (μαίες, γενικούς ιατρούς).

Ενδείκνυται εξειδικευμένος ανατομικός έλεγχος επί συγκεκριμένων ενδείξεων:

- ο Παρουσία γνωστών παραγόντων κινδύνου για ανατομικές ανωμαλίες στο έμβryo (προηγούμενο παιδί με ανατομική ανωμαλία, σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, χρήση αντιεπιληπτικών ή άλλων τοξικών φαρμάκων)
- ο Απεικόνιση ανατομικής ανωμαλίας στον ανατομικό έλεγχο ρουτίνας
- ο Μονοχοριακή δίδυμη κύηση
- ο Έκθεση σε ακτινοβολία ή χημειοθεραπευτικά μέσα
- ο Θετικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH
- ο Ολιγάμνια/ υδράμνιο
- ο Παρουσία συγγένειας αίματος μεταξύ των συντρόφων
- ο Αποκλίσεις από το φυσιολογικό στην ανάπτυξη του εμβρύου
- ο Λοίμωξη της μητέρας με πιθανή επίδραση στο έμβryo

Ο εξειδικευμένος αυτός έλεγχος εκτελείται μόνο σε ειδικά κέντρα προγεννητικού ελέγχου από εξειδικευμένους μαιευτήρες-γυναικολόγους.

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Στην Ολλανδία, η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία επιτρέπεται μέχρι τις 24 εβδομάδες που θεωρείται το όριο βιωσιμότητας του εμβρύου. Μετά τις 24 εβδομάδες, η διακοπή είναι δυνατή μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις:

- Όταν το έμβρυο πάσχει από μια κατάσταση ασύμβατη με τη ζωή και η μητέρα παρουσιάζει έντονες αντιρρήσεις στη συνέχιση της κύησης. Αυτό το ενδεχόμενο δεν διώκεται νομικά και δεν θεωρείται απαραίτητη η ενημέρωση των αρχών.
- Όταν το έμβρυο πάσχει από μια κατάσταση συμβατή με τη ζωή αλλά που θα απαιτήσει μακρόχρονη θεραπευτική διαχείριση και φροντίδα με αμφίβολη όμως πρόγνωση. Θεωρείται απαραίτητη η ενημέρωση των αρχών που θα κρίνουν αν το ενδεχόμενο αυτό θα διωχθεί νομικά ή όχι.

## **ΙΣΠΑΝΙΑ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Η παρούσα πολιτική περιλαμβάνει την εκτέλεση της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11 και 13+6/7 εβδομάδων και την μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (free b-hCG+PAPP-A) μεταξύ 8 και 13 εβδομάδων.

Στις γυναίκες που δεν προσήλθαν για έλεγχο κατά το πρώτο τρίμηνο, προσφέρεται ο τετραπλός έλεγχος κατά το δεύτερο τρίμηνο.

Ο πληθυσμιακός έλεγχος προσφέρεται και καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία για όλες τις γυναίκες, ανεξάρτητα της ηλικίας τους.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

- Με βάση το παραπάνω συνδυαστικό ή τετραπλό έλεγχο, κίνδυνος μεγαλύτερος από 1 στα 250
- Προηγούμενη κύηση με χρωμοσωμική ή κάποια σοβαρή συγγενή ανωμαλία
- Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)
- Υπερηχογραφικές ενδείξεις χρωμοσωμικής ανωμαλίας

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Έλεγχος δομικών ανωμαλιών πραγματοποιείται τόσο στο υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου, όσο και σε αυτά του δεύτερου και τρίτου τριμήνου που καλύπτονται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Στην Ισπανία, η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία επιτρέπεται μέχρι τις 22 εβδομάδες. Πρόσφατη, ωστόσο, ψήφιση νόμου επέτρεψε τη διακοπή για μείζονα ανωμαλία που διεγνώστη ακόμα και μετά τις 22 εβδομάδες κύησης.

## **ΜΑΛΤΑ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Δεν υπάρχει πολιτική πληθυσμιακού ελέγχου για το σύνδρομο Down. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας δεν προσφέρεται συστηματικά.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

Η εκτέλεση βιοψία χοριακών λαχνών ή αμνιοπαρακέντησης δεν προσφέρεται συστηματικά.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται υπερηχογραφικός έλεγχος για δομικές ανωμαλίες στις 18-20 εβδομάδες κύησης.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία δεν θεωρείται νόμιμη και δεν εκτελείται.

## **ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Η θέση της αρμόδιας αρχής για το πληθυσμιακό έλεγχο στο Ηνωμένο Βασίλειο (UK National Screening Policy) διαφέρει από χώρα σε χώρα και έτσι διαμορφώνεται ως εξής:

Αγγλία: στο νότιο ήμισυ της χώρας εκτελείται ο συνδυαστικός έλεγχος του πρώτου τριμήνου ενώ στο βόρειο ήμισυ ο τετραπλός βιοχημικός έλεγχος του δεύτερου τριμήνου.

Ουαλία: Προσφέρεται ο τετραπλός βιοχημικός έλεγχος του δεύτερου τριμήνου.

Σκωτία: Προσφέρεται ο συνδυαστικός έλεγχος του πρώτου τριμήνου.

Βόρεια Ιρλανδία: Δεν υπάρχει πολιτική πληθυσμιακού ελέγχου για το σύνδρομο Down.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου (αφορά την Αγγλία, την Ουαλία και τη Σκωτία)**

Παρέχεται σε όλες τις γυναίκες με τα εξής χαρακτηριστικά:

- ο Ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών
- ο Με βάση το παραπάνω συνδυαστικό έλεγχο, κίνδυνος μεγαλύτερος από 1 στα 150
- ο Προηγθείσα κύηση με χρωμοσωμική ή κάποια σοβαρή συγγενή ανωμαλία
- ο Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)
- ο Υπερηχογραφικές ενδείξεις χρωμοσωμικής ανωμαλίας

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται υπερηχογραφικός έλεγχος για δομικές ανωμαλίες στις 18-20 εβδομάδες κύησης.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Στην Αγγλία, την Ουαλία και τη Σκωτία ο νόμος επιτρέπει «τη διακοπή μέχρι τις 24 εβδομάδες και με δεδομένο ότι η συνέχιση της κύησης θα περιελάμβανε κίνδυνο μεγαλύτερο από αυτόν της διακοπής ή βλάβη στη σωματική ή ψυχική υγεία της εγκύου». Ωστόσο, δεν υπάρχει όριο αν «η συνέχιση της εγκυμοσύνης θα περιελάμβανε κίνδυνο για τη ζωή της εγκύου μεγαλύτερο από αυτόν της διακοπής».

Στη Βόρεια Ιρλανδία η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία δεν θεωρείται νόμιμη.

## **ΣΟΥΗΔΙΑ**

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Δεν υπάρχει πολιτική πληθυσμιακού ελέγχου για το σύνδρομο Down. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας δεν προσφέρεται συστηματικά παρά μόνο σε μεμονωμένα τμήματα της χώρας.

### **Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

- ο Ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών
- ο Με βάση το κίνδυνο που προκύπτει από το πληθυσμιακό έλεγχο στα μεμονωμένα τμήματα της χώρας που εκτελείται
- ο Προηγούμενη κύηση με χρωμοσωμική ή κάποια σοβαρή συγγενή ανωμαλία
- ο Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

### **Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Εκτελείται ένας υπερηχογραφικός έλεγχος ρουτίνας στις 15-18 εβδομάδες που περιλαμβάνει τόσο μορφολογικό όσο και καρδιολογικό έλεγχο του εμβρύου.

### **Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Στη περίπτωση διάγνωσης συνδρόμου Down ή γενικότερα «σοβαρής νόσου που αναγνωρίζεται ως ανίατη τη στιγμή της διάγνωσης», η διακοπή επιτρέπεται πριν το τέλος των 18 εβδομάδων κύησης. Για κυήσεις άνω των 18 εβδομάδων, η απόφαση για διακοπή αξιολογείται από αρμόδιες επιτροπές αλλά πολύ λίγες διακοπές επιτρέπονται μετά τις 22 εβδομάδες κύησης.

**Πληθυσμιακός έλεγχος για σύνδρομο Down**

Η παρούσα πολιτική περιλαμβάνει την εκτέλεση της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11+3/7 και 13+6/7 εβδομάδων και την μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (free b-hCG+PAPP-A) μεταξύ 8 και 13 εβδομάδων.

**Ενδείξεις για εκτέλεση μεθόδων προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου**

- ο Ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών
- ο Με βάση το παραπάνω συνδυαστικό έλεγχο, κίνδυνος μεγαλύτερος από 1 στα 300
- ο Προηγούμενη κύηση με χρωμοσωμική ή μονογονιδιακή ανωμαλία
- ο Ατομικό ιστορικό – της μητέρας ή του συντρόφου- κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας (πχ μετάθεση)
- ο Υπερηχογραφικές ενδείξεις χρωμοσωμικής ανωμαλίας
- ο Παρουσία συγγενικού προσώπου α' ή β' βαθμού με μονογονιδιακό νόσημα

Το κόστος καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

**Πληθυσμιακός έλεγχος για Δομικές Ανωμαλίες**

Σε όλες τις εγκύους προσφέρεται υπερηχογραφικός έλεγχος για δομικές ανωμαλίες στις 19-20 εβδομάδες κύησης.

**Διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία**

Η εθνική πολιτική, βάσει νόμου, είναι πως κάθε γυναίκα μπορεί να ζητήσει διακοπή της κύησης μέχρι τις 12 εβδομάδες της κύησης. Μετά τις 12 εβδομάδες, η διακοπή της κύησης για εμβρυϊκή ανωμαλία θα εκτελεστεί μόνο κατόπιν γνωμοδότησης της αρμόδιας επιτροπής. Το ανώτερο επιτρεπόμενο όριο είναι οι 22 εβδομάδες κύησης με εξαίρεση θνησιγενείς ανωμαλίες.





---

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

---



Η μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας γύρω από τον προγεννητικό έλεγχο, που αποτέλεσε τη βάση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, επιτρέπει, παρά την έκταση της, να υπογραμμίσουμε ορισμένα συμπεράσματα-κλειδιά που θα δώσουν μια αντιπροσωπευτική, σαφή εικόνα του πεδίου της Εμβρυομητρικής Ιατρικής:

- Ο σύγχρονος προγεννητικός έλεγχος αποτελεί την εξελικτική συνέχεια μεθόδων και πρακτικών που ίσχυσαν επί χρόνια. Τη δεκαετία του 1980, βασικό και μοναδικό εργαλείο προγεννητικού πληθυσμιακού ελέγχου (screening) αποτελούσε η ηλικία της μητέρας με ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down περίπου στο 30%. Ακολούθως, αναπτύχθηκαν και αξιοποιήθηκαν βιοχημικοί δείκτες (AFP, b-hCG) που αύξησαν το ποσοστό ανίχνευσης στο 60%. Το βασικότερο, όμως, εργαλείο στο προγεννητικό έλεγχο τόσο των χρωμοσωμικών όσο και μη ανωμαλιών, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1990 και σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά της μητέρας και δύο ορμονικούς δείκτες (free b-hCG και PAPP-A) συνέθεσαν το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου με ευαισθησία για το σύνδρομο Down στο 85-90%, έλεγχος πάνω στον οποίο βασίζεται ο προγεννητικός έλεγχος σε μεγάλο μέρος της σύγχρονης Ευρώπης και σε πολλά κέντρα της Αμερικής.
- Ο προγεννητικός έλεγχος ρουτίνας, στις μέρες μας, βασίζεται σε 3 υπερηχογραφήματα:
  - a) το υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου (ή αλλιώς υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας) που εκτελείται στις 11-13 +6/7 εβδομάδες κύησης, όπου εκτιμάται η ανατομία του εμβρύου και ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες
  - b) ο υπερηχογραφικός έλεγχος του δεύτερου τριμήνου (ή αλλιώς B' επιπέδου ή αλλιώς anomaly scan) που εκτελείται περίπου στις 20-23 εβδομάδες της κύησης και αξιολογεί την ανατομία του εμβρύου και μια σειρά από μειζονες και ελάσσονες δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών
  - c) το υπερηχογράφημα ανάπτυξης (ή αλλιώς Doppler κύησης ή αλλιώς growth scan) που εκτελείται κυρίως μετά τη 32<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και αξιολογεί την ανάπτυξη, αδρά την ανατομία και τη γενικότερη κατάσταση του εμβρύου.
- Στο υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας, μια σειρά από δείκτες που έχουν συσχετιστεί με χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η ηλικία της μητέρας, η ηλικία κύησης, το πάχος της αυχενικής διαφάνειας, η παρουσία του ρινικού οστού, η ανεπάρκεια της τριγλώχινας και η καρδιακή συχνότητα συναξιολογούνται για να δώσουν ένα τελικό εκτιμώμενο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Με βάση το κίνδυνο αυτό, συστήνεται ο περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος με λήψη τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντησης που θα επιβεβαιώσει ή αναιρέσει αυτόν τον κίνδυνο.
- Οι βιοχημικοί δείκτες που συναξιολογούνται κατά το πρώτο τρίμηνο για τον υπολογισμό του κινδύνου είναι οι free b-hCG και η PAPP-A με τις τιμές να διαφέρουν ανάλογα με την ανευπλοειδία.
- Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχει συσχετιστεί, εκτός από χρωμοσωμικές, και με ανατομικές ανωμαλίες καθώς επίσης και με γενικότερη κακή πρόγνωση της κύησης.
- Η αξιοποίηση του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου έγκειται, επίσης, στον αξιόπιστο υπολογισμό της ηλικίας κύησης που παρέχει, μέτρηση που επηρεάζει τόσο τις τιμές των βιοχημικών δεικτών όσο και της αυχενικής διαφάνειας και έτσι τον τελικό εκτιμώμενο κίνδυνο.
- Το υπερηχογράφημα B' επιπέδου μελετάει αναλυτικότερα την ανατομία του εμβρύου και είναι σε θέση, επί ανάδειξης δεικτών για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, να τροποποιήσει τον κίνδυνο για ανευπλοειδίες.

- Κάθε ανευπλοειδία, κατά την εξέταση του δευτέρου τριμήνου, θα παρουσιάσει ένα χαρακτηριστικό φαινότυπο υπερηχογραφικά με πολλές ανατομικές ανωμαλίες που δύσκολα θα διαλάθουν του ελέγχου. Εξαιρέση αποτελεί το σύνδρομο Down που μόνο στο 25-30% των περιπτώσεων θα συνοδεύεται από κάποια μείζονα ανωμαλία που θα αναδειχθεί υπερηχογραφικά.
- Η ανίχνευση μείζονων ανωμαλιών (κυστικό ύγρωμα, ολοπροσεγκεφαλία) αυξάνει το κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αποτελώντας, έτσι, ικανή συνθήκη για σύσταση περαιτέρω ελέγχου (έλεγχος εμβρυικού καρυότυπου).
- Η ανίχνευση μεμονωμένων ελάσσονων δεικτών («soft signs»)(κοντό βραχιόνιο, υπερηχογενές έντερο), κατά κανόνα, δεν αυξάνει το κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η συνύπαρξη, ωστόσο, δύο ή και περισσότερων από αυτούς αυξάνει δραματικά αυτόν τον κίνδυνο καθιστώντας τη κύηση υψηλού κινδύνου.
- Το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA στον ορρό της μητέρας αποτελεί το πλέον σύγχρονο εργαλείο προγεννητικού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με εξαιρετικά ποσοστά ανίχνευσης για το σύνδρομο Down ( $\geq 99\%$ ) αλλά είναι υπό αμφισβήτηση η αξιοποίηση του ως μεθόδου screening λόγω του ότι έχει μελετηθεί μόνο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Επίσης, δεν πρόκειται για διαγνωστική μέθοδο με συνέπεια ένα παθολογικό αποτέλεσμα να πρέπει να ακολουθηθεί από επεμβατικό διαγνωστικό έλεγχο.
- Η βιοψία χοριακών λαχνών και η αμνιοπαρακέντηση αποτελούν μεθόδους προγεννητικού διαγνωστικού ελέγχου και αξιοποιούνται κατά κύριο λόγο όταν ο κίνδυνος για χρωμοσωμική ανωμαλία ή για κάποιο γενετικό σύνδρομο παρουσιάζεται αυξημένος, με βάση τα αποτελέσματα του πληθυσμιακού ελέγχου που έχει προηγηθεί. Συνοδεύονται από ένα χαμηλό αλλά υπαρκτό ποσοστό αποβολής/ενδομήτριου θανάτου(0,5-1%) και ακόμα σπανιότερα από άλλες επιπλοκές όπως η χοριοαμνιονίτιδα και η Rhesus ισοανοσοποίηση. Η βιοψία χοριακών λαχνών μπορεί να εκτελεστεί μετά τις 11 εβδομάδες κύησης και η αμνιοπαρακέντηση μετά τις 15.
- Η θεσμοθέτηση και η μορφή του πληθυσμιακού ελέγχου για χρωμοσωμικές και ανατομικές ανωμαλίες διαφέρει από χώρα σε χώρα εντός της Ευρώπης, όντας εναρμονισμένη με τους κατά περίπτωση οικονομικούς και πολιτικοκοινωνικούς παράγοντες που διέπουν τις επιμέρους χώρες.

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Ο σύγχρονος προγεννητικός έλεγχος έχει επιτρέψει την αξιόπιστη και πρώιμη ανίχνευση χρωμοσωμικών και ανατομικών ανωμαλιών των εμβρύων καθώς και την πρόβλεψη σειράς μαιευτικών επιπλοκών όπως ο πρόωρος τοκετός και η προεκλαμψία. Η εμπέδωση της επιστημονικής γνώσης και η εξέλιξη της τεχνολογίας των υπερήχων έχουν επιτρέψει πλέον τη διαγνώση περιπτώσεων που κάποια χρόνια πριν διέλαθαν του ελέγχου. Ο προγεννητικός πληθυσμιακός έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες (screening) ξεκίνησε τη δεκαετία του 1980 βασιζόμενος στην μητρική ηλικία για να εμπλουτιστεί τις δεκαετίες που ακολούθησαν από σειρά δεικτών συνθέτοντας το συνδυαστικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου (combined screening) που στις μέρες μας παρουσιάζει ποσοστό ανίχνευσης περίπου στο 95%. Η τεχνολογική εξέλιξη των υπερήχων ευνόησε, επίσης, τη καλύτερη εκτίμηση της ανατομίας του εμβρύου ήδη από το πρώτο τρίμηνο αλλά κυρίως επέτρεψε την εισαγωγή στο τυπικό προγεννητικό έλεγχο του υπερηχογραφήματος ανωμαλιών δευτέρου τριμήνου (Β' επιπέδου ή anomaly scan).

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανάπτυξη αξιόπιστων μη επεμβατικών μεθόδων προγεννητικού ελέγχου με σκοπό την αποφυγή των επεμβατικών μεθόδων και των επιπλοκών που τις συνοδεύουν. Κυριότερος εκπρόσωπος αυτών αποτελεί το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA του οποίου η μελέτη και οι δυνατότητες έχουν γίνει αντικείμενο έντονου επιστημονικού ενδιαφέροντος αλλά και αντικρούσεων.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να μελετηθεί αναλυτικά το πεδίο εκείνο του σύγχρονου προγεννητικού ελέγχου που εστιάζει στην ανίχνευση χρωμοσωμικών και ανατομικών ανωμαλιών στο έμβρυο σε μονήρεις κυήσεις. Η μελέτη εκτείνεται τόσο στις επεμβατικές όσο και μη μεθόδους. Αποσκοπεί στην περιγραφή των παραγόντων κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, του περιεχομένου του υπερηχογραφικού ελέγχου του πρώτου και δευτέρου τριμήνου, της χρήσης των βιοχημικών δεικτών, της λογικής πίσω από τη διαμόρφωση μοντέλων πληθυσμιακού ελέγχου και του περιεχομένου τους ανά χώρα, της χρήσης του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA και ,τέλος, του ρόλου των επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ο προγεννητικός έλεγχος της σύγχρονης εποχής βασίζεται σε μη επεμβατικές μεθόδους screening. Ο συνδυαστικός έλεγχος του πρώτου τριμήνου, που διαμορφώνεται από χαρακτηριστικά της μητέρας, από τη μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας και από τη μέτρηση των ορμονών PAPP-A και free b-hCG, έχει επιτρέψει τη πρώιμη ανίχνευση του συνδρόμου Down και άλλων ανευπλοειδιών σε ποσοστό 85-90% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η εισαγωγή σε αυτόν τον έλεγχο επιμέρους υπερηχογραφικών δεικτών, όπως η απουσία ή παρουσία ρινικού οστού, η ροή στη τριγλώχιν βαλβίδα και ο δείκτης αντίστασης της ροής του αίματος στο φλεβώδη πόρο, ανεβάζει το ποσοστό ανίχνευσης της συνδυαστικής

μεθόδου στο 93-96% για 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Επί ανίχνευσης, ωστόσο, κήσης αυξημένου κινδύνου είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση του κινδύνου αυτού μέσω της χρήσης μεθόδων επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, όπως η βιοψία των χοριακών λαχνών (CVS) ή η αμνιοπαρακέντηση. Το αποτέλεσμα της άμεσης ανάλυσης του γενετικού υλικού που θα προκύψει είναι διαγνωστικά αξιόπιστο. Ωστόσο, και οι δύο μέθοδοι συνοδεύονται από ένα παρόμοιο προφίλ σπάνιων αλλά υπαρκτών επιπλοκών.

Τα υπερηχογραφήματα που εκτελούνται τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο στοχεύουν, επίσης, στην ανατομία του εμβρύου πετυχαίνοντας πρωιμότερα τη διάγνωση μείζονων ή ελάσσονων ανωμαλιών που θα επηρεάσουν σε άλλοτε άλλο βαθμό την ανάγκη για καρυότυπο, τη πορεία της κήσης, τη πορεία της ζωής μετά τη γέννηση αλλά και την ενδεχόμενη απόφαση των γονέων για διακοπή ή συνέχιση της εγκυμοσύνης.

Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί και μελετάται μία νέα μέθοδος μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου βασιζόμενη στη ανάλυση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA με εξαιρετικά ποσοστά ευαισθησίας για ορισμένες ανευπλοειδίες (ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down >99%) αλλά μόνο σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για αυτές. Συνεπώς, η χρήση της παρουσιάζει ακόμα επιφυλάξεις κυρίως στην Ευρώπη.

Τέλος, με βάση τα πορίσματα της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παρακολούθησης Συγγενών Ανωμαλιών (EUROCAT - 2010) κρίνεται σαφές πως ο προγεννητικός έλεγχος και εν συνόλω η μαιευτική παρακολούθηση διαφέρει από τη μία χώρα στην άλλη και διαμορφώνεται σε μεγάλο βαθμό είτε από τα οικονομικά είτε από τα κοινωνικοπολιτικά δεδομένα που χαρακτηρίζουν κάθε μία από αυτές.

# SUMMARY

**INTRODUCTION:** The modern prenatal testing has led to the successful, earlier detection of fetal chromosomal and anatomic abnormalities, as well as, the prediction of certain obstetric incidents such as the preterm labor and preeclampsia. The scientific progress and the further development of ultrasound science and techniques have currently allowed the diagnosis of fetal conditions that, some years ago, might had slipped our attention. Screening policies for fetal chromosomal abnormalities were first put in use in the early 1980's when prenatal screening was solely based on the maternal age. However, during the following decades, the prenatal testing was enriched with several markers in order to form the- currently used- first - trimester combined screening method with a detection rate of approximately 95%. Furthermore, the advancements in the ultrasound science have led to the better assessment of fetal anatomy even during the first trimester scan but are mostly responsible for the introduction of the second - trimester anomaly scan.

Recently, the scientific community has focused on the development of non- invasive prenatal testing methods in order to avoid the invasive ones and the adverse effects that come along with such techniques. The detection and the analysis of cell free fetal DNA in mother's serum is the most known of these non -invasive methods and, currently, its prospects and its limitations are being debated by medical experts.

**PURPOSE:** The purpose of this work is to study, thoroughly, the modern prenatal testing methods in singleton pregnancies. The study focuses on both non – invasive and invasive techniques and it aims to analyse in depth the fetal chromosomal abnormalities risk factors, the current use of ultrasound scans during first and second trimester, the use of biochemical markers, the way national screening policies are being established, the benefits and limitations of using the cell free fetal DNA technology and , lastly, the role of the invasive techniques.

**RESULTS:** The modern prenatal testing is based on non – invasive screening methods. The combined first - trimester test, which is based on maternal characteristics, the nuchal translucency thickness and two biochemical markers, PAPP-A and free b-hCG, has led to the earlier detection of Down syndrome and other aneuploidies in 85-90% of the cases at a 5% false positive rate (FPR). By adding extra ultrasound markers, such as the absence of the fetal nasal bone, the tricuspid regurgitation and the ductus venosus pulsatility index, the detection rate is increased to 93-96% at a 5% FPR. When the risk for aneuploidies conferred by this screening method is high, it is essential to proceed to invasive testing methods, such as chorionic villus sampling or amniocentesis, in order to confirm the diagnosis. However, both methods confer a similar risk for adverse effects.

Furthermore, the ultrasound scans performed in both first and second trimester aim to detect fetal anatomic abnormalities which, depending on their severity, will influence in a different way the necessity to check up on the fetal karyotype, the well being of the fetus and the life of the newborn.

During the last few years, a new non – invasive prenatal testing method has been introduced and being studied, which focuses on the analysis of cell free fetal DNA, demonstrating increased sensitivity for certain aneuploidies (the detection rate for



Down syndrome is more than 99%). However, all studies have targeted only high risk populations for aneuploidies and, thus, the universal use of this technology is still debatable.

Lastly, the 2010 EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) special report concerning the prenatal screening policies in Europe makes clear that both policies, in particular, and the obstetric management ,as a whole, differs among countries, fact that is directly linked to each country's financial, social and political attributes.

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prenat Diagn. 1987 Nov;7(9):623-30. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosomal abnormalities.  
Bogart MH<sup>1</sup>, Pandian MR, Jones OW.
2. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 Sep;92(1):97-101. Biochemical screening for Down syndrome.  
Cuckle H<sup>1</sup>.
3. Ann Clin Biochem. 2005 Jan;42(Pt 1):30-40. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays.  
Spencer K<sup>1</sup>.
4. Prenat Diagn. 1999 Nov;19(11):1035-42. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation.  
Tul N<sup>1</sup>, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K.
5. BMJ. 1992 Apr 4;304(6831):867-9. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.  
Nicolaides KH<sup>1</sup>, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K.
6. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH: Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free  $\beta$ -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Hum Reprod 2008;23:1968–1975.
7. Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. 1994. Maternal age specific risks for trisomies at 9–14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 14:543–552.
8. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. 1995. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 10:56–367.
9. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 1998. UK Multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 352: 343–346
10. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. 1999. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 231–237.
11. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.  
Nicolaides KH<sup>1</sup>, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K.
12. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. 1999. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 167–170.
13. Prenat Diagn. 1994 Aug;14(8):729-38. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening.  
Hecht CA<sup>1</sup>, Hook EB.
14. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Sep;10(3):174-91. New charts for ultrasound dating of pregnancy.  
Altman DG<sup>1</sup>, Chitty LS.
15. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014 Nov;44(5):617-8. doi: 10.1002/uog.14660. Practical approach to obtain the mid-sagittal plane of the fetal face at 11-13 weeks' gestation by two-dimensional ultrasound.

Luchi C<sup>1</sup>, Persico N, Rembouskos G, Nicolaides KH.

16. Lancet. 2001 Nov 17;358(9294):1665-7. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study.

Cicero S<sup>1</sup>, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K.

17. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks.

Cicero S<sup>1</sup>, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH.

18. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jul;50(1):45-48. doi: 10.1002/uog.17286. Epub 2017 Apr 23. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities.

Syngelaki A<sup>1</sup>, Guerra L<sup>1</sup>, Ceccacci I<sup>1</sup>, Efeturk T<sup>1</sup>, Nicolaides KH<sup>1</sup>.

19. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Dec;12(6):380-4. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow.

Matias A<sup>1</sup>, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH.

20. Oh C, Harman C, Baschat AA: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:192–196.

21. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH: Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11–13 + 6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;112:598–605.

22. Oh C, Harman C, Baschat AA: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in foetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 192–196.

23. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):90-102. doi: 10.1002/pd.2642. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks.

Syngelaki A<sup>1</sup>, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH.

24. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Sep;25(9):1814-7. doi: 10.3109/14767058.2012.664199. Epub 2012 Mar 9. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects.

Pilalis A<sup>1</sup>, Basagiannis C, Eleftheriades M, Faros E, Troukis E, Armelidou E, Papastefanou I, Souka AP.

25. J Clin Ultrasound. 1991 May;19(4):230-4. Acrania: anencephaly resulting from secondary degeneration of a closed neural tube: two cases in the same family.

Bronshtein M<sup>1</sup>, Ornoy A.

26. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 249–252.

27. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 133–138.

28. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Tekesin I, Karl K. Prospective detection of open spina bifida at 11–13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 722–726.

29. Becker R, Wegner RD: Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:613–618.

30. EUROCAT (2010), "EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe", EUROCAT Central Registry, University of Ulster.
31. Heart. 2003 Sep; 89(9): 1071–1073. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation  
I C Huggon, D B DeFigueiredo, and L D Allan
32. Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr;192(4):1005-21. Increased nuchal translucency with normal karyotype.  
Souka AP<sup>1</sup>, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH.
33. Ann Thorac Surg. 1998 Aug;66(2):506-11. A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention.  
Knott-Craig CJ<sup>1</sup>, Elkins RC, Lane MM, Holz J, McCue C, Ward KE.
34. Cardiol Young. 2017 Aug 8;1-10. doi: 10.1017/S1047951117001615. Perinatal and early postnatal outcomes for fetuses with prenatally diagnosed d-transposition of the great arteries: a prospective cohort study assessing the effect of standardised prenatal consultation.  
Qu Y<sup>1</sup>, Wen S<sup>2</sup>, Liu X<sup>1</sup>, Pan W<sup>3</sup>, Han F<sup>4</sup>, Mai J<sup>1</sup>, Ou Y<sup>1</sup>, Nie Z<sup>1</sup>, Gao X<sup>1</sup>, Wu Y<sup>1</sup>, Ohye RG<sup>5</sup>, Chen J<sup>2</sup>, Zhuang J<sup>2</sup>.
35. Daffos F, Kappela Pavlosvsky M, Forestier F. (1985) Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound : a study of 606 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 153: 655-60.
36. Daffos, F., Cappella-Pavlovsky, M. and Forestier, F. (1983). Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. Prenat. Diagn., 3,271-7
37. Lancet. 1991 Mar 30;337(8744):762-3. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation.  
Firth HV<sup>1</sup>, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM.
38. Lancet. 1994 Apr 30;343(8905):1069-71. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling.  
Firth HV<sup>1</sup>, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM
39. Obstet Gynecol. 1992 May;79(5 ( Pt 1)):726-30. Limb anomalies associated with chorionic villus sampling.  
Burton BK<sup>1</sup>, Schulz CJ, Burd LI.
40. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study.  
Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):19-24.
41. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies.  
Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group.  
Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Jan;47(1):38-44. doi: 10.1002/uog.15820
42. Obstet Gynecol. 2004 Jun;103(6):1164-73. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial.  
Philip J<sup>1</sup>, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG; NICHD EATA Trial Group.
43. Prenat Diagn. 1984 May-Jun;4(3):163-9. Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester.

Smidt-Jensen S, Hahnemann N.

44. Lancet. 1983 Mar 12;1(8324):586. Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester. Brambati B, Simoni G.

45. Mohr J. (1968) Foetal genetic diagnosis: Development of techniques for early sampling of foetal cells. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 73:7377

46. Lancet. 1968 Jul 27;2(7561):220. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T.

47. Obstet Gynecol. 1971 Nov;38(5):789-99. Present status of amniocentesis in intrauterine diagnosis of genetic defects. Nadler HL, Gerbie A.

48. Lancet. 1966 Feb 19;1(7434):383-5. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. Steele MW, Breg WR Jr.

49. Lancet. 1956 Jun 23;270(6930):996. Determination of foetal blood-group. FUCHS F, FREIESLEBEN E, KNUDSEN EE, RIIS P.

50. Liley, A.W. (1961). Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 82,1359-70

51. Bevis, D.C.A. (1953). The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 60,244-51

52. Alter, B.P., Modell, C.B., Fairweather, D., Hobbins, J.C., Mahoney, M.J., Frigoletto, F.D., Sherman, A.S. & Nathan, D.G. (1976) Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: a review of 15 cases. *New England Journal of Medicine*, 295,1437

53. Vintzileos AM, Egan JF. Adjusting the risk for trisomy 21 on the basis of second-trimester ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:837-44.

54. Jauniaux E, Brown R, Rodeck C, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:983-9

55. *J Ultrasound Med.* 2002 Oct;21(10):1087-96; quiz 1097-8. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. Bromley B<sup>1</sup>, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR.

56. *Semin Perinatol.* 2003 Apr;27(2):130-44. Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. Nyberg DA<sup>1</sup>, Souter VL.

57. *J Ultrasound Med.* 2001 Nov;20(11):1153-8. The genetic sonogram in screening for Down syndrome. Smith-Bindman R, Feldstein VA, Goldberg JD.

58. Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate: a population-based study in Utah. Walker SJ<sup>1</sup>, Ball RH, Babcock CJ, Feldkamp MM.

59. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Sep;97(5):F353-8. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-300631. Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. Best KE<sup>1</sup>, Tennant PW, Addor MC, Bianchi F, Boyd P, Calzolari E, Dias CM, Doray B, Draper E, Garne E, Gatt M, Greenlees R, Haeusler M, Khoshnood B, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, Randrianaiivo H, Rissmann A, Salvador J, Tucker D, Wellesly D, Rankin J.

60. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006 Nov;76(11):747-56. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. Canfield MA<sup>1</sup>, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS.
61. Pediatrics. 2005 Sep;116(3):e356-63. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. Colvin J<sup>1</sup>, Bower C, Dickinson JE, Sokol J.
62. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Jan;85(1):20-9. doi: 10.1002/bdra.20508. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: Experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Cragan JD<sup>1</sup>, Gilboa SM.
63. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):146-8. doi: 10.1002/ajmg.c.30232. Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities. Solomon BD<sup>1</sup>, Rosenbaum KN, Meck JM, Muenke M.
64. Obstet Gynecol. 2007 Jan;109(1):217-27. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. Reaffirmed 2013c ACOG Committee on Practice Bulletins.
65. Am J Obstet Gynecol. 1985 Sep 1;153(1):49-52. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA.
66. J Pediatr Urol. 2010 Jun;6(3):212-31. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.02.205. Epub 2010 Apr 15. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. Nguyen HT<sup>1</sup>, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB.
67. Prenat Diagn. 2009 Apr;29(4):381-8. doi: 10.1002/pd.2195. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. Gaglioti P<sup>1</sup>, Oberto M, Todros T.
68. Fetal Diagn Ther. 2008;24(3):254-63. doi: 10.1159/000151672. Epub 2008 Sep 2. Etiology, prenatal diagnostics and outcome of ventriculomegaly in 230 cases. Joó JG<sup>1</sup>, Tóth Z, Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, Csaba A, Szigeti Z, Rab A, Papp Z.
69. J Perinat Med. 2010 Jul;38(4):401-9. doi: 10.1515/JPM.2010.048. Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: a systematic review. Devaseelan P<sup>1</sup>, Cardwell C, Bell B, Ong S.
70. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):13-21. doi: 10.1002/ajmg.c.30233. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. Orioli IM<sup>1</sup>, Castilla EE.
71. Prenat Diagn. 2006 Aug;26(8):707-10. Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. Long A<sup>1</sup>, Moran P, Robson S.
72. Prenat Diagn. 2000 Apr;20(4):328-32. The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. Ecker JL<sup>1</sup>, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B.
73. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014 Apr;100(4):270-6. doi: 10.1002/bdra.23240. Epub 2014 Apr 11. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study.

Calzolari E<sup>1</sup>, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bianchi F, Neville AJ, Budd JL, Klungsoyr K, Khoshnood B, McDonnell B, Nelen V, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle H, Garne E.

74. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jan;186(1):139-41. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome.

Sonek JD<sup>1</sup>, Nicolaides KH.

75. *Placenta.* 2003 Oct;24 Suppl B:S88-98. Sonographic markers of fetal aneuploidy--a review.

Cicero S<sup>1</sup>, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaides KH.

76. *Pediatr Cardiol.* 2011 Dec;32(8):1147-57. doi: 10.1007/s00246-011-0034-5. Epub 2011 Jul 5. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study.

Hartman RJ<sup>1</sup>, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD, Shin M, Correa A.

77. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 1;148(7):886-94. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE.

78. *Prenat Diagn.* 1998 Aug;18(8):842-5. Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for Down syndrome and neural tube defects.

Watt HC<sup>1</sup>, Wald NJ.

79. *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt 1):707-11. Maternal serum screening for fetal trisomy 18: a comparison of fixed cutoff and patient-specific risk protocols.

Benn PA<sup>1</sup>, Leo MV, Rodis JF, Beazoglou T, Collins R, Horne D.

80. *Lancet.* 1977 Jun 25;1(8026):1323-32. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects.

Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP.

81. Milunsky, A. and Canick, J. A. (2009) *Maternal Serum Screening for Neural Tube and Other Defects*, in *Genetic Disorders and the Fetus*, Sixth Edition (eds A. Milunsky and J. M. Milunsky), Wiley-Blackwell, Oxford, UK. doi: 10.1002/9781444314342.ch23

82. *Prenat Diagn.* 1992 Jan;12(1):65-8. Can gestational dates routinely derived from very early ultrasound be used to interpret maternal serum alpha-fetoprotein measurements?

Haddow JE<sup>1</sup>, Holman MS, Palomaki GE.

83. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5;366(1):64-73. doi: 10.1056/NEJMra1105043. Genomics and perinatal care.

Bodurtha J<sup>1</sup>, Strauss JF 3rd.

84. *Lancet.* 1997 Aug 16;350(9076):485-7. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.

Lo YM<sup>1</sup>, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS.

85. *Am J Hum Genet.* 1999 Jan;64(1):218-24. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma.

Lo YM<sup>1</sup>, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM.

86. *Clin Chem.* 1999 Feb;45(2):184-8. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia.

Lo YM<sup>1</sup>, Leung TN, Tein MS, Sargent IL, Zhang J, Lau TK, Haines CJ, Redman CW.

87. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Dec 23;105(51):20458-63. doi: 10.1073/pnas.0810641105. Epub 2008 Dec 10. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma.



Chiu RW<sup>1</sup>, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, Foo CH, Xie B, Tsui NB, Lun FM, Zee BC, Lau TK, Cantor CR, Lo YM.

88. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):319.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.030. Epub 2012 Jan Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18.

Sparks AB<sup>1</sup>, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A.

89. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Feb;39(2):127-30. doi: 10.1002/uog.11083. Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome: the paradigm will shift, but slowly.

Benn P<sup>1</sup>, Cuckle H, Pergament E.

90. Am J Obstet Gynecol. 2006 Oct;195(4):1163-73. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood--a meta-analysis.

Geifman-Holtzman O<sup>1</sup>, Grotegut CA, Gaughan JP.

91. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2165. doi: 10.1056/NEJMc1311604. A new era in noninvasive prenatal testing.

92. Adv Exp Med Biol. 2010;686:349-64. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8\_20. The prevalence of congenital anomalies in Europe.

Dolk H<sup>1</sup>, Loane M, Garne E.

93. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996;334:567-572.

94. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 310–313 Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age C. K. H. YU, O. KHOURI, N. ONWUDIWE, Y. SPILIOPOULOS and K. H. NICOLAIDES

95. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993 May;49(3):161-8. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation.

Olofsson P<sup>1</sup>, Laurini RN, Marsál K.

96. Lancet. 1986 Jul 12;2(8498):72-4. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs.

Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R.

97. Obstet Gynecol. 1991 Jul;78(1):123-8. The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: a review.

Watson WJ<sup>1</sup>, Chescheir NC, Katz VL, Seeds JW.

98. Obstet Gynecol. 2005 Oct;106(4):747-52. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening.

Norem CT<sup>1</sup>, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, Ray GT.

99. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):337.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.024. Epub 2011 Dec 27. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review.

Sotiriadis A<sup>1</sup>, Makrydimas G.

100. Am J Obstet Gynecol. 1993 Jan;168(1 Pt 1):156-61. First-trimester simple hygroma: cause and outcome.

Johnson MP<sup>1</sup>, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, Heeger S, Evans MI.

101. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):80-2. High frequency of cytogenetic abnormalities in fetuses with cystic hygroma diagnosed in the first trimester.  
Shulman LP<sup>1</sup>, Emerson DS, Felker RE, Phillips OP, Simpson JL, Elias S.
102. *Prenat Diagn.* 2006 Apr;26(4):369-72. Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness.  
Kharrat R<sup>1</sup>, Yamamoto M, Roume J, Couderc S, Vialard F, Hillion Y, Ville Y.
103. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug;106(2):288-94. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome.  
Malone FD<sup>1</sup>, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Canick JA, Bianchi DW, D'Alton ME; FASTER Trial Research Consortium.
104. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr;28(6):690-4. doi: 10.3109/14767058.2014.928856. Epub 2014 Jun 26. The effects of isolated single umbilical artery on first and second trimester aneuploidy screening test parameters.  
Tulek F<sup>1</sup>, Kahraman A, Taskin S, Ozkavukcu E, Soylemez F.
105. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Dec;42(6):622-8. doi: 10.1002/uog.12541. Epub 2013 Oct 24. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis.  
Voskamp BJ<sup>1</sup>, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJ, Bilaro CM, Mol BW, Pajkrt E.
106. *Prenat Diagn.* 2003 Nov;23(11):891-7. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements.  
Chitty LS<sup>1</sup>, Altman DG.
107. *Curr Urol Rep.* 2007 Mar;8(2):111-7. Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction.  
Williams B, Tareen B, Resnick MI.
108. *Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):586-93. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis.  
Lee RS<sup>1</sup>, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT.
109. Nyberg DA. May all your femurs be long! *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):489-92.
110. *Prenat Diagn.* 2001 Nov;21(11):952-7. Duplex systems.  
Whitten SM<sup>1</sup>, Wilcox DT.
111. *Eur J Pediatr.* 1998 Jun;157(6):508-11. Antenatally detected urinary tract abnormalities: changing incidence and management.  
James CA<sup>1</sup>, Watson AR, Twining P, Rance CH.
112. *Eur J Med Genet.* 2005 Apr-Jun;48(2):131-44. Epub 2005 Feb 26. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries.  
Wiesel A<sup>1</sup>, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group.
113. *Am J Med Genet.* 1998 Mar 5;76(2):137-44. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology.  
Zerres K<sup>1</sup>, Muecher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, Rapola J, Salonen R, Germino GG, Onuchic L, Somlo S, Avner ED, Harman LA, Stockwin JM, Guay-Woodford LM.
114. *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):112-121.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.056. Epub 2012 Oct 3. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease.

Gunay-Aygun M<sup>1</sup>, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, Daryanani KT, Turkbey B, Fischer R, Bernardini I, Sincan M, Zhao X, Sandler NG, Roque A, Douek DC, Graf J, Huizing M, Bryant JC, Mohan P, Gahl WA, Heller T.

115. *Pediatr Nephrol.* 2009 Feb;24(2):233-41. doi: 10.1007/s00467-008-0828-8. Epub 2008 May 15. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. Hains DS<sup>1</sup>, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer AL.

116. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1810-8. doi: 10.1093/ndt/gfn777. Epub 2009 Jan 26. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. Schreuder MF<sup>1</sup>, Westland R, van Wijk JA.

117. *Prenat Diagn.* 1999 May;19(5):418-23. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with multicystic dysplastic kidney disease. Lazebnik N<sup>1</sup>, Bellinger MF, Ferguson JE 2nd, Hogge JS, Hogge WA.

118. *Pediatr Radiol.* 2016 Sep;46(10):1418-23. doi: 10.1007/s00247-016-3634-7. Epub 2016 Jul 11. Posterior urethral valves: are neonatal imaging findings predictive of renal function during early childhood? Hochart V<sup>1</sup>, Lahoche A<sup>2</sup>, Priso RH<sup>3</sup>, Houfflin-Debarge V<sup>4</sup>, Bassil A<sup>4</sup>, Sharma D<sup>3</sup>, Behal H<sup>5</sup>, Avni FE<sup>6</sup>.

119. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Feb;15(1):28-33. doi: 10.1016/j.siny.2009.06.001. Epub 2009 Jul 12. Fetal thoracic and bladder shunts. Mann S<sup>1</sup>, Johnson MP, Wilson RD.

120. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Apr 1;148(7):868-77. Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. I. Obstructive uropathy. Hobbins JC, Romero R, Grannum P, Berkowitz RL, Cullen M, Mahoney M.

121. *Am J Med Genet A.* 2011 May;155A(5):943-68. doi: 10.1002/ajmg.a.33909. Epub 2011 Mar 15. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Warman ML<sup>1</sup>, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A.

122. *Am J Med Genet A.* 2012 May;158A(5):1046-54. doi: 10.1002/ajmg.a.35327. Epub 2012 Mar 27. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. Stevenson DA<sup>1</sup>, Carey JC, Byrne JL, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML.

123. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Apr;17(2):187-94. Talipes equinovarus in Western Australia. Carey M<sup>1</sup>, Bower C, Mylvaganam A, Rouse I.

124. *Acta Orthop.* 2012 Jun;83(3):294-8. doi: 10.3109/17453674.2012.678797. Epub 2012 Apr 11. Congenital talipes equinovarus: an epidemiological study in Sicily. Pavone V<sup>1</sup>, Bianca S, Grosso G, Pavone P, Mistretta A, Longo MR, Marino S, Sessa G.

125. *J Ultrasound Med.* 2004 Apr;23(4):497-500. Outcome of fetuses with clubfeet diagnosed by prenatal sonography. Mammen L<sup>1</sup>, Benson CB.

126. *Prenat Diagn.* 2011 Feb;31(2):142-5. doi: 10.1002/pd.2655. Epub 2011 Jan 3. Perinatal outcome of prenatally diagnosed congenital talipes equinovarus. Sharma R<sup>1</sup>, Stone S, Alzouebi A, Hamoda H, Kumar S.

127. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun;35(6):708-14. doi: 10.1002/uog.7558. Outcome of prenatally diagnosed isolated clubfoot. Lauson S<sup>1</sup>, Alvarez C, Patel MS, Langlois S.

128. Arch Dis Child. 2012 Mar;97(3):227-32. doi: 10.1136/archdischild-2011-300597. Epub 2012 Jan 13. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions.  
Pedersen RN<sup>1</sup>, Calzolari E, Husby S, Garne E; EUROCAT Working group.
129. Prenat Diagn. 1996 Dec;16(12):1101-10. Second-trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening.  
Spencer K<sup>1</sup>, Wallace EM, Ritoe S.  
Greene MF, Mello MM, Morain S.
130. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Mar;29(3):276-83. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study.  
Gallot D<sup>1</sup>, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, Francannet C, Laurichesse-Delmas H, Jani J, Coste K, Deprest J, Labbe A, Sapin V, Lemery D.
131. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 May;35(5):609-14. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis.  
Mullassery D<sup>1</sup>, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD.
132. Eur Radiol. 2013 May;23(5):1299-305. Epub 2012 Dec 16. Liver-to-thoracic volume ratio: use at MR imaging to predict postnatal survival in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia with or without prenatal tracheal occlusion.  
Cannie MM<sup>1</sup>, Cordier AG, De Laveaucoupet J, Franchi-Abella S, Cagneaux M, Prodhomme O, Senat MV, Mokhtari M, Vlieghe V, Nowakowska D, Benachi A, Jani JC.
133. Prenat Diagn. 2011 Nov;31(11):1086-96. Epub 2011 Sep 14. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies.  
Mayer S<sup>1</sup>, Klaritsch P, Petersen S, Done E, Sandaite I, Till H, Claus F, Deprest JA.
134. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200(3):318.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.008. Epub 2008 Dec 25. Fetal magnetic resonance imaging in isolated diaphragmatic hernia: volume of herniated liver and neonatal outcome.  
Worley KC<sup>1</sup>, Dashe JS, Barber RG, Megison SM, McIntire DD, Twickler DM.
135. Pediatr Surg Int. 2008 Jun;24(6):643-57. doi: 10.1007/s00383-008-2139-3. Epub 2008 Apr 5. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management.  
Azizkhan RG<sup>1</sup>, Crombleholme TM.
136. Pediatr Pulmonol. 2010 Jan;45(1):103; author reply 104. doi: 10.1002/ppul.21150. Increasing incidence of detection of congenital lung lesions.  
Burge D, Wheeler R.
137. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Nov;32(6):769-83. doi: 10.1002/uog.6218. Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions.  
Cavoretto P<sup>1</sup>, Molina F, Poggi S, Davenport M, Nicolaides KH.
138. Ultraschall Med. 2009 Feb;30(1):25-32. doi: 10.1055/s-2008-1027438. Epub 2008 May 19. Atrioventricular septal defect in the fetus--associated conditions and outcome in 246 cases.  
Berg C<sup>1</sup>, Kaiser C, Bender F, Geipel A, Kohl T, Axt-Flidner R, Krapp M, Knöpfle G, Herberg U, Breuer J, Schmitz C, Gembruch U.
139. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 3;59(1 Suppl):S1-42. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.022. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations.  
Feinstein JA<sup>1</sup>, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafañe J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR.

140. Downs Syndr Res Pract. 2008 Oct;12(2):79-86. doi: 10.3104/editorials.2087. Wrongful deaths and rightful lives - screening for Down syndrome. Buckley F, Buckley S.
141. Prenat Diagn. 2005 Dec;25(12):1102-6. Predicting the result of additional second-trimester markers from a woman's first-trimester marker profile: a new concept in Down syndrome screening. Maymon R<sup>1</sup>, Cuckle H, Jones R, Reish O, Sharony R, Herman A.
142. American College of Obstetricians and Gynecologists: Noninvasive fetal testing for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 545, December 2012b.
143. Αριστείδης Αντσακλής, «Μαιευτική & Γυναικολογία», 2<sup>η</sup> έκδοση, 2011