



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



*Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

---

**«ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ  
ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΤΟ 1<sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Στεφανίας Δημοπούλου*

---

**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»**

*Διευθοντής: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

---

**«ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ  
ΕΜΒΡΥΟΥ ΣΤΟ 1<sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία  
Στεφανίας Δημοπούλου*

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

*Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγητής Νικόλαος Παπαντωνίου*

**ΑΘΗΝΑ 2017**



*Αφιερώνεται στην οικογένειά μου και  
στους Μαιευτήρες-Γυναικολόγους του  
Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου  
Τρίπολης*





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....</b>	<b>3</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	<b>5</b>
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>7</b>
<b>1) ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ .....</b>	<b>9</b>
<b>2) ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ, ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ .....</b>	<b>13</b>
<b>3) ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ .....</b>	<b>17</b>
<b>4) ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ .....</b>	<b>21</b>
<b>5) ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ .....</b>	<b>27</b>
<b>6) ΤΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ .....</b>	<b>35</b>
<b>7) Η ΚΑΡΔΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.....</b>	<b>42</b>
<b>8) ΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.....</b>	<b>49</b>
<b>9) ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ .....</b>	<b>53</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ .....</b>	<b>61</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....</b>	<b>65</b>
<b>10) ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΗΝ 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ.....</b>	<b>67</b>
<b>11) Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ .....</b>	<b>75</b>
<b>12) Η ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΟ SCREENING ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....</b>	<b>77</b>
<b>13) Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ ΣΑΝ ΠΡΩΙΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ .....</b>	<b>94</b>



<b>14) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ .....</b>	<b>99</b>
<b>15) Η ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ.....</b>	<b>106</b>
<b>16) Ο ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....</b>	<b>112</b>
<b>17) ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ .....</b>	<b>118</b>
<b>18) ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΩΝ.....</b>	<b>125</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....</b>	<b>131</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>135</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>139</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>141</b>

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:** ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑ  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** ΑΘΗΝΑ  
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 02-03-1988  
**ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ ΤΑΧΥΔΡΟΜΕΙΟ:** stefanadim@hotmail.com  
**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** ΑΓΑΜΗ

### **ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

#### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**2005 - 2011:** Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός:  
Λίαν Καλώς.

**2002 - 2005:** 3<sup>ο</sup> Ενιαίο Λύκειο Τρίπολης, Βαθμός απολυτηρίου: Άριστα 19 και 6/10.

#### **ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ**

**10/2011 έως 01/2012:** Έμμισθος Ιατρός σχολικών αθλητικών αγώνων φυσικής αγωγής πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης νομού Αρκαδίας.

**02/2012 έως 09/2013:** Ειδικευόμενη Ιατρός Γενικής Χειρουργικής στη Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Αλεξανδρούπολης με ανάληψη ενεργών καθηκόντων στις κλινικές πράξεις, στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, στα τακτικά χειρουργικά ιατρεία, στις χειρουργικές επεμβάσεις και γενικές εφημερίες. Συμμετοχή στις επιστημονικές δραστηριότητες της κλινικής καθώς και των προσαρτημένων σε αυτήν μονάδων: Μονάδα Ενδοσκοπήσεων Πεπτικού και Μονάδα Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής.

**11/2013 έως 11/2016:** Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής-Γυναικολογίας Γ.Π.Ν.Τρίπολης με ανάληψη καθηκόντων στις κλινικές πράξεις, στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, στα τακτικά γυναικολογικά-μαιευτικά ιατρεία, στις χειρουργικές επεμβάσεις, τοκετούς και γενικές εφημερίες. Διεξαγωγή μαθημάτων στη Μαιευτική-Γυναικολογία στο πλαίσιο των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων της κλινικής

**01/2017 έως σήμερα:** Ειδικευόμενη Ιατρός Μαιευτικής-Γυναικολογίας στην Ά Μ/Γ Πανεπιστημιακή Κλινική νοσοκομείου “Αλεξάνδρα” με ανάληψη καθηκόντων στις κλινικές πράξεις, στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, στα τακτικά γυναικολογικά-μαιευτικά ιατρεία, στις χειρουργικές επεμβάσεις, τοκετούς και γενικές εφημερίες. Συμμετοχή στη διεξαγωγή μαθημάτων στη Μαιευτική-Γυναικολογία στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού προγράμματος της κλινικής.

#### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ-ΛΟΙΠΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ:**

Άριστη γνώση Αγγλικών, πτυχίο: Michigan proficiency, Academic IELTS  
Άριστη γνώση χειρισμού ηλεκτρονικού υπολογιστή (προγράμματα MS Office)

#### **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ**

2<sup>ο</sup> Κύκλο Κλινικών Σεμιναρίων Εμβρυομητρικής Ιατρικής  
Screening στην κύηση (Νοσ. Αττικών)

5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο στη Μαιευτική και Γυναικολογία  
Σεμινάριο Βασικών Λαπαροσκοπικών Τεχνικών «Basic Laparoscopic Skills Course»  
13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας  
9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εμβρυομητρικής  
42<sup>ο</sup> Σεμινάριο ALSO (Advanced Life Support in Gynecology)  
(Αντιμετώπιση των μαιευτικών επειγόντων) Επιτυχής Πιστοποίηση.  
13<sup>ο</sup> Σεμινάριο ICOG (Instructor Course) Επιτυχής Πιστοποίηση.  
50<sup>ο</sup> Σεμινάριο ALSO- Συνεργάτης  
51<sup>ο</sup> Σεμινάριο ALSO- Συνεργάτης  
56<sup>ο</sup> Σεμινάριο ALSO- Εκπαιδευτρια

**ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ:** Ιατρική Εταιρεία Θράκης

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρακάτω εργασία αποτελεί την ολοκλήρωση μιας προσπάθειας που έγινε στο πλαίσιο των σπουδών μου, στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Παθολογία της Κύησης», της Γ' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Αττικών. Με την εργασία αυτή επιδιώκεται η μελέτη και κατανόηση των μεθόδων προγεννητικού screening και διάγνωσης των νοσημάτων του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο κύησης.

Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Νικόλαο Παπαντωνίου, τον Ομότιμο Καθηγητή Εμμανουήλ Σαλαμαλέκη και τον Ομότιμο Καθηγητή Δημήτριο Κασσάνο, μέλη της Συντονιστικής επιτροπής του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κο Γραμματικάκη Ιωάννη, Επιμελητή Α ΕΣΥ, για τις εύστοχες παρατηρήσεις του, οι οποίες οδήγησαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας και τον Κο Ευαγγελινάκη Νικόλαο, Επιστημονικό Συνεργάτη της Γ' Μ/Γ κλινικής του νοσοκομείου "Αττικών" για την καθοριστική του βοήθεια.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου Σωτήριο και Όλγα, καθώς και τον αδερφό μου Λεωνίδα, που με υπομονή και κουράγιο πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.



---

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---



## 1) ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Οι πρώτες αναφορές παρακέντησης αμνιακού υγρού που έγιναν, είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς ξεκινούν τη δεκαετία του 1870 και στις αρχές του 1880. Τότε ο Von Schatz επιχείρησε διακοιλιακή παρακέντηση αμνιακού υγρού στο τρίτο τρίμηνο κύησης με στόχο τη θεραπεία υδραμνίου. Η διαδικασία αποτελούνταν από την είσοδο λεπτής βελόνας στη μήτρα και την παροχέτευση αμνιακού υγρού. Το σημείο εισόδου της βελόνας επιλεγόταν μετά από ψηλάφηση των ορίων της μήτρας (Von Schatz F, 1882).

Τη δεκαετία του 1930 η ομάδα των Menees, Millar and Holly πραγματοποίησαν αμνιοπαρακέντηση και χορήγηση σκιαγραφικού στην αμνιακή κοιλότητα (Menees, T.O., Millar, J.D. and Holly, L.E, 1930). Η αμνιογραφία είχε ως στόχο την αναγνώριση των ορίων εμβρύου και πλακούντα.

Η τυφλή παρακέντηση της μήτρας, καθότι δεν ήταν διαδεδομένη η χρήση των υπερήχων εκείνη την περίοδο, ήταν μια επισφαλής μέθοδος με αρκετές επιπλοκές όπως ο τραυματισμός του εμβρύου, του πλακούντα ή αιμορραγία της μήτρας. Μετά το 1972 άρχισε να διαδίδεται η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη αμνιοπαρακέντηση.

Η εφαρμογή της μεθόδου σαν διαγνωστικό μέσο δεν άργησε να γίνει, αφού ήδη από το 1961 ο Liley μέτρησε τη χολερυθρίνη του αμνιακού υγρού με τη μέθοδο της φασματοσκόπησης σε Rhesus ισοανοσοποίηση (Liley, A.W., 1961) και το 1956 οι Fuchs και Riis με την αναγνώριση του σωματίου Barr σε κύτταρα αμνιακού υγρού καθόρισαν το φύλο του εμβρύου (Fuchs, F. and Riis, P, 1956). Από το 1960 και μετά ήταν δυνατή η διάγνωση προγεννητικά εμβρύων με φυλοσύνδετα κληρονομούμενα νοσήματα όπως η αιμορροφιλία (1960) και η μυική δυστροφία Duchenne (1964).

Οι Steele και Breg το 1966 κατέστησαν δυνατή την καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού με στόχο τη μελέτη καρυότυπου (Steele MW, Breg WR Jr, 1966) ενώ το 1968 ο Nadler μετά από παρόμοιες έρευνες δημοσίευσε μια από τις πρώτες προγεννητικές διαγνώσεις τρισωμίας 21 (Nadler HL, 1968). Το 1972 σε μια διαφορετική έρευνα οι Brock και Sutcliffe ανακάλυψαν ότι σε ελλείμματα νωτιαίου σωλήνα του εμβρύου η AFP στο αμνιακό υγρό ήταν σημαντικά αυξημένη (Brock DJ, Sutcliffe RG, 1972). Ακόμα κατέστη δυνατόν να προβλεφθεί η πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου με τη μέτρηση των φωσφολιπιδίων λεκιθίνης και σφιγγομυελίνης στο αμνιακό υγρό και τον υπολογισμό του λόγου τους.

Μέσα στην επόμενη εικοσαετία αναγνωρίστηκε η αναγκαιότητα χρήσης του υπερήχου κατά τη διάρκεια της αμνιοπαρακέντησης για την αποφυγή τραυματισμού του πλακούντα και του εμβρύου ενώ η πολλαπλών χρήσεων 16cm βελόνα (Εικ 1.1, 1.2) αντικαταστάθηκε από την 8cm μίας χρήσης.





Εικ 1.1 16cm βελόνα αμνιοπαρακέντησης πολλαπλών χρήσεων που χρησιμοποιούνταν στα τέλη της δεκαετίας του 1960. (Dr Joseph Woo, 2002)



Single operator 2-hands technique



Puncture adapter on a Siemens probe

Εικ 1.2 Δύο τεχνικές αμνιοπαρακέντησης που εφαρμόστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και στα μέσα της δεκαετίας του 1980. (Dr Joseph Woo, 2002)

Ενώ ήδη από το 1970 η αμνιοπαρακέντηση είχε ήδη καθιερωθεί ως κύρια μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης, έως το 1988 πραγματοποιούνταν ακόμα και στο πρώτο τρίμηνο κύησης (11-14w) όπου οι Benacerraf BR et al παρατήρησαν ότι τα ποσοστά αυτόματης αποβολής έφταναν το 2,3% και άρχισε να εφαρμόζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης (Benacerraf et al, 1988).

Παράλληλα άρχισε να εφαρμόζεται μια άλλη μέθοδος επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης η οποία βασίστηκε στις αρχές της διακοιλιακής εμβρυοσκόπησης σε συνδυασμό με τη μέθοδο της αμνιοπαρακέντησης. Η λήψη εμβρυικού αίματος και η βιοψία εμβρυικού δέρματος συνέβαλαν στη διάγνωση αρκετών κληρονομικών νοσημάτων (αιμοσφαιρινοπαθειών), συγγενών λοιμώξεων, Rh ευαισθητοποίησης.

Η μέθοδος αυτή άνοιξε το δρόμο στη θεραπεία παθήσεων του εμβρύου ενδομήτρια, όπως η αναγνώριση και ο καυτηριασμός με laser των αγγειακών επικοινωνιών ανάμεσα στα δύο έμβρυα σε TTTS, που πρώτα εφαρμόστηκε από τον De Lia (De Lia JE et al, 1990).

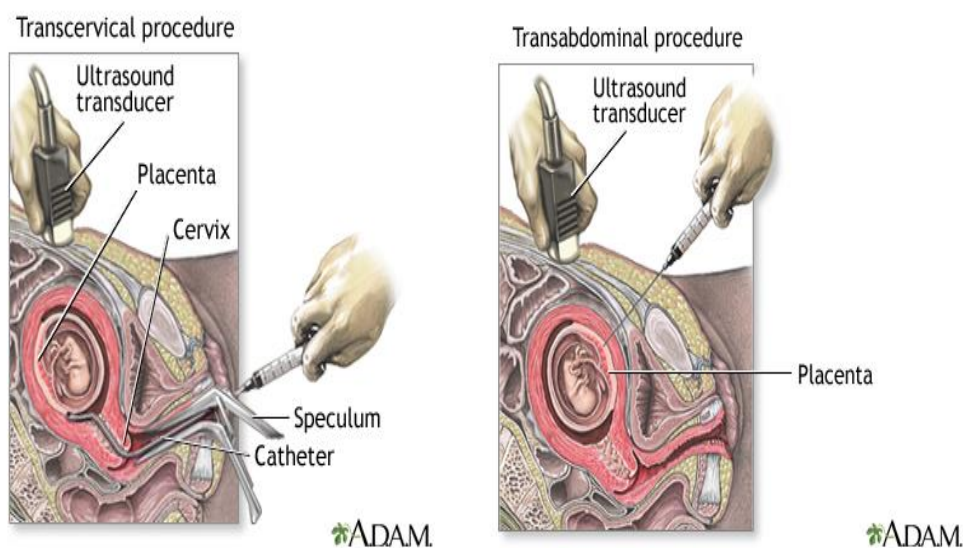
Το 1983 ο Dr.F.Daffos δημοσίευσε έρευνα στην οποία περιέγραφε την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ομφαλοκέντηση και λήψη εμβρυικού αίματος (Daffos F et al, 1983). Η λήψη έγινε από την ομφαλική φλέβα κοντά στο σημείο εκβολής από τον πλακούντα. 66 δείγματα ελήφθησαν από 63 κύσεις μεταξύ 17-32w. Σε όλα τα δείγματα πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και έλεγχος πήξης αίματος. Σε 17 κύσεις πραγματοποιήθηκε τεχνητή έκτρωση βάσει της επιθυμίας της μητέρας, ενώ οι υπόλοιπες κύσεις εξελίχθηκαν φυσιολογικά. Η μέθοδος ονομάστηκε “percutaneous umbilical blood sampling” (PUBS) από την ομάδα του Hobbins το 1988 και αντικατέστησε την εμβρυοσκόπηση, η οποία ήταν διαδεδομένη έως τότε. Ο Dr.Nicolaides χρησιμοποίησε ευρέως τη μέθοδο της

ομφαλοκέντησης και εξέλιξε τον τρόπο εφαρμογής της από ένα μόνο άτομο (Nicolaidis KH et al, 1986). Σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως όταν είναι απαραίτητη η άμεση λήψη εμβρυικού αίματος, συνήθως για καρυότυπο.

Η ανάγκη για προγεννητική διάγνωση στο πρώτο τρίμηνο κύησης οδήγησε στην ανάπτυξη άλλων εφαρμογών προγεννητικής διάγνωσης, όπως η λήψη χοριακών λαχνών (Chorionic Villus Sampling). Η πρώτη εφαρμογή της μεθόδου έγινε διατραχηλικά με χρήση ενδοσκοπίου. Είχε μεγάλο ποσοστό επιτυχίας στη λήψη του δείγματος, αλλά είχε και μεγάλα ποσοστά επιπλοκών όπως αιμορραγία και λοίμωξη των χοριακών λαχνών. Η μέθοδος είχε εγκαταλειφθεί καθώς η αμνιοπαρακέντηση γινόταν όλο και πιο διαδεδομένη.

Η πρώτη επιτυχημένη λήψη χοριακών λαχνών για διαγνωστικούς λόγους έγινε το 1975 στο Νοσοκομείο Tietung της πόλης Ashan στην Κίνα, και πραγματοποιήθηκε για προγεννητική επιλογή φύλου του εμβρύου. Σε δείγμα 100 εγκύων ελήφθησαν δείγματα χοριακών λαχνών διατραχηλικά, τοποθετώντας μεταλλικό οδηγό 3mm μέσα από τον οποίο μία μικρότερη βελόνα αναρροφούσε τυφλά το δείγμα. Η αναρρόφηση ξεκινούσε όταν μετά την είσοδο του οδηγού συναντούσε αντίσταση από μαλακό σημείο. Στις 99 πετυχημένες λήψεις είχαν μόνο 4 απώλειες εμβρύου και 6 λάθος διαγνώσεις. Η μέθοδος όμως παρέμενε μη ασφαλής και τα αποτελέσματα αυτά κατέστη αδύνατο να επαληθευθούν από άλλες ερευνητικές ομάδες.

Ο Brambati το 1983 πραγματοποίησε διατραχηλική λήψη CVS υπό συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο και τα ποσοστά επιπλοκών μειώθηκαν. Η τεχνική του αύξησε τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου από 75% στο 95% και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα (Εικ 1.3).

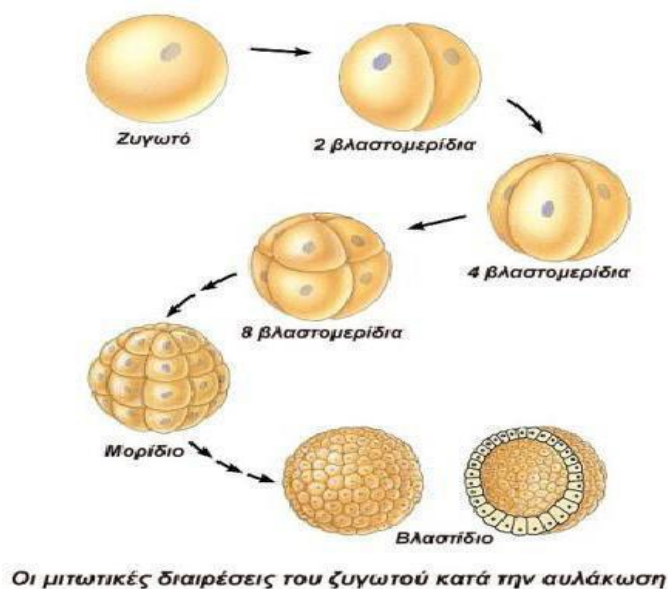


Εικ 1.3 Διατραχηλική και διακοιλιακή λήψη τροφοβλάστης. (A.D.A.M., 2017)

Το 1984 οι Smidt-Jensen και Hahnemann περιέγραψαν τη λήψη χοριακών λαχνών διακοιλιακά με τη χρήση λεπτής βελόνας, υπό συνεχή υπερηχογραφική καθοδήγηση. Τα ποσοστά χοριοαμνιονίτιδας ήταν αρκετά μικρότερα και η επιτυχία της μεθόδου μεγαλύτερη και τελικά έχει επικρατήσει (Smidt-Jensen S, Hahnemann N, 1984). Το 1986 έρευνα που έγινε από την ομάδα του Globus έδειξε ότι σε δείγμα 1000 κήσεων στις οποίες έγινε CVS από την 9-11w, το ποσοστό αυτόματης αποβολής ήταν 3,8% και χοριοαμνιονίτιδας ήταν 0,6%. Μωσαϊκισμός βρέθηκε στο 1,7% των δειγμάτων μετά από άμεση κυτταρογενετική ανάλυση των χοριακών λαχνών (Hegge WA, Schonberg SA, Golbus MS, 1986). Σήμερα σε πολλές περιπτώσεις η λήψη τροφοβλάστης έχει υποκαταστήσει την αμνιοπαρακέντηση και τη λήψη εμβρυικού αίματος για την ένδειξη του καρυότυπου και νοσημάτων που διαγιγνώσκονται με ανάλυση του DNA.

## 2) ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ. ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

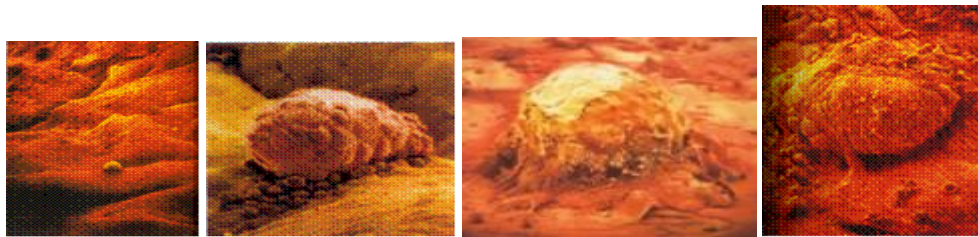
Η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο λαμβάνει χώρα στη σάλπιγγα και σχεδόν όλες οι κυήσεις είναι αποτέλεσμα σύλληψης δύο ημερών πριν ή μετά την ωορρηξία. Μετά τη γονιμοποίηση ο αρσενικός και ο θηλυκός προπυρήνας έρχονται σε στενή επαφή μεταξύ τους και διπλασιάζουν την ποσότητα του DNA τους. Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τη γονιμοποίηση είναι ιδιαίτερα περίπλοκοι. Μοριακοί μηχανισμοί επιτρέπουν τη διέλευση του σπερματοζωαρίου από τα θυλακιάδη κύτταρα, τη διαφανή ζώνη προς το κυτταρόπλασμα του ωοκυττάρου (Primakoff and Myles, 2002). Στην πορεία ακολουθεί η κυτταρική διαίρεση και ο σχηματισμός του εμβρύου στο στάδιο των δύο κυττάρων (βλαστομεριδίων). Τρεις μέρες μετά τη γονιμοποίηση το έμβryo αποτελείται από μια συμπαγή σφαίρα κυττάρων και ονομάζεται μορίδιο. Τότε γίνεται και η είσοδος του στην κοιλότητα της μήτρας. Οι κυτταρικές διαιρέσεις συνεχίζονται και πλέον η ομάδα των κεντρικώς τοποθετημένων κυττάρων ονομάζεται εμβρυοβλάστη και η περιφερική στοιβάδα τροφοβλάστη. Οι δύο ομάδες διαχωρίζονται από υγρό που εισέρχεται από το εξωτερικό περιβάλλον στο εσωτερικό του μοριδίου. Έτσι το εσωτερικό του μοριδίου αποτελείται από μια μεγάλη κοιλότητα, την κοιλότητα της βλαστοκύστης και το κήμα (Εικ 2.1). Ορμόνες και κυτταροκίνες που παράγονται από την βλαστοκύστη, επιδρούν στο ενδομήτριο και το καθιστούν κατάλληλο για την εμφύτευση της τροφοβλάστης (Lindhard et al,2002)



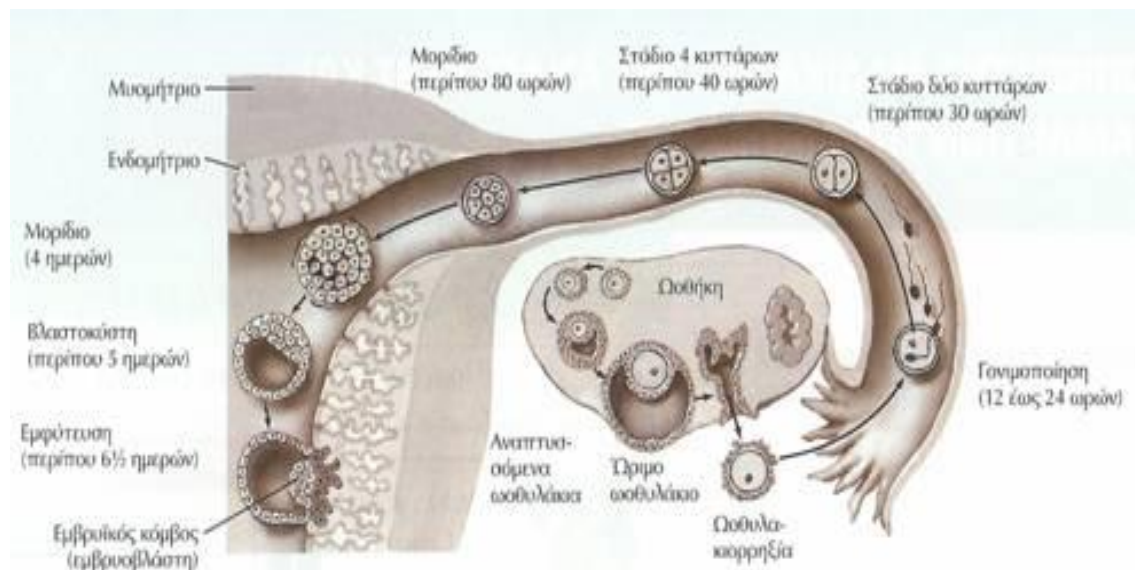
Εικ 2.1 Μιτωτικές διαιρέσεις του ζυγωτού. (Nigel Warren, 2016)

Η έσω κυτταρική μάζα είναι αυτή που θα δώσει γένεση στους ιστούς του εμβρύου και η έξω κυτταρική μάζα θα δημιουργήσει τον πλακούντα. Κατά την εμφύτευση της βλαστοκύστης, η έξω κυτταρική μάζα ή τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε δύο

στοιβάδες. Η εξωτερική στοιβάδα ονομάζεται συγκυτιοτροφοβλάστη, η οποία στο σημείο πάνω από τον εμβρυικό πόλο αλληλεπιδρά με το ενδομήτριο και εισέρχεται σε αυτό οδηγώντας στην εμφύτευση (Εικ 2.2, 2.3).

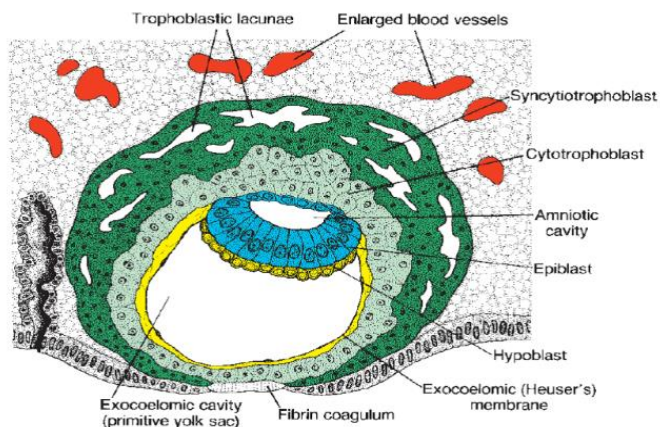


Εικ 2.2 Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. (Creatas G., 2005)

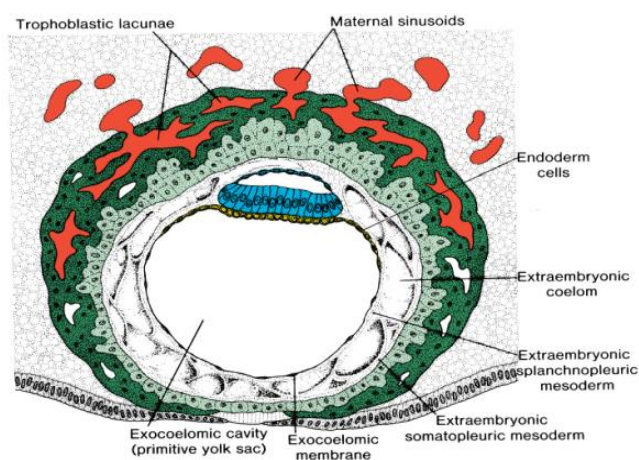


Εικ 2.3 Από τη γονιμοποίηση έως την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. (Netter, 2004)

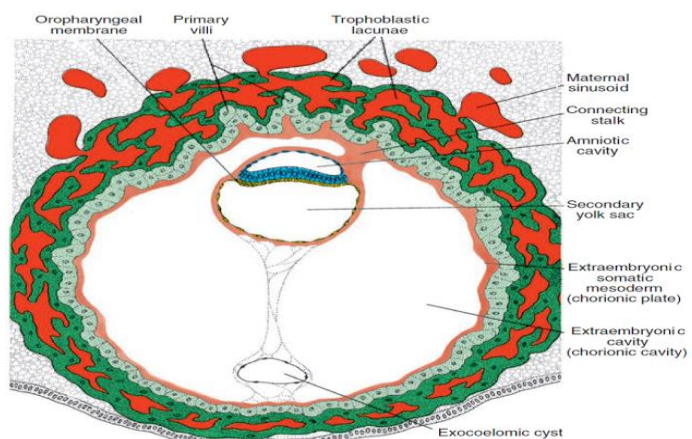
Την 9<sup>η</sup>-12<sup>η</sup> μέρα γίνεται η δημιουργία κοιλοτήτων εντός της συγκυτιοτροφοβλάστης, λόγω αδυναμίας πολλαπλασιασμού της (Arnholdt et al, 1991) κατά την αύξηση του εμβρύου (Εικ 2.4,2.5,2.6). Η εσωτερική στοιβάδα ονομάζεται κυτταροτροφοβλάστη. Δακτυλιοειδείς προσεκβολές κυτταροτροφοβλαστικών κυττάρων θα διεισδύσουν στις τροφοβλαστικές κοιλότητες στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας δημιουργώντας τις πρωτογενείς λάχνες, οι οποίες αποτελούνται ένα συγκυτιοτροφοβλαστικό περίβλημα κατά κύριο λόγο στον εμβρυικό πόλο και εσωτερικά από κυτταροτροφοβλάστη. Την τρίτη εβδομάδα κύτταρα του εμβρυϊκού μεσοδέρματος διεισδύουν στις πρωτογενείς λάχνες, οι οποίες μετατρέπονται σε δευτερογενείς. Επιπλέον γίνεται και η πλήρωση των κοιλοτήτων της συγκυτιοτροφοβλάστης με αίμα από τη μητρική κυκλοφορία, οδηγώντας στη δημιουργία της πρωτογενούς μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας. Την τέταρτη εβδομάδα τα εμβρυϊκά κύτταρα του μεσοδέρματος διαφοροποιούνται δε ερυθροκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα δημιουργώντας τις τριτογενείς λάχνες (Antsaklis A et al, 2008) διαμορφώνεται και το εξωτερικό κυτταροτροφοβλαστικό έλυτρο στα ελικοειδή αρτηρίδια της μήτρας, τα οποία μέσω αυτής της διαδικασίας που ονομάζεται «ψευδοαγγειογένεση», αιματώνουν τον πλακούντα.



Εικ 2.4 Έμβρυο 9 ημερών. (Netter's Embryology, 2004)



Εικ 2.5 Έμβρυο 12 ημερών. (Netter's Embryology, 2004)



Εικ 2.6 Έμβρυο 13 ημερών. (Netter's Embryology, 2004)

Η εμβρυοβλάστη δημιουργεί δύο στοιβάδες, την επιβλάστη ραχιαία και την υποβλάστη κοιλιακά. Επίσης σχηματίζονται δύο κοιλότητες, από τη μεριά της επιβλάστης η αμνιακή κοιλότητα και από τη μεριά της υποβλάστης η κοιλότητα του λεκιθικού ασκού. Η επιβλάστη και η υποβλάστη σχηματίζουν τον δίστιβο βλαστικό

δίσκο ενώ όλοι οι ιστοί του εμβρύου σχηματίζονται από την επιβλάστη. Από τα κύτταρα της επιβλάστης σχηματίζονται και τα κύτταρα των αμνιοβλαστών που επενδύουν την αμνιακή κοιλότητα. Από τα κύτταρα της υποβλάστης θα σχηματιστεί ο λεκιθικός ασκός (Info Sadler T.W.: Langman's Essential Medical Embryology, 2006).

Από τα κύτταρα του λεκιθικού ασκού θα σχηματιστεί και το εμβρυικό μεσόδερμα. Αρχικά αποτελείται από μία στοιβάδα αλλά στη συνέχεια διαχωρίζεται σε δύο στοιβάδες, μία γύρω από το λεκιθικό ασκό που ονομάζεται εξωεμβρυικό σπλαχνικό μεσόδερμα και μία γύρω από το άμνιο και την εσωτερική στοιβάδα της κυτταροτροφοβλάστης που ονομάζεται εξωεμβρυικό σωματικό μεσόδερμα. Οι δύο στοιβάδες μένουν συνδεδεμένες μεταξύ τους και οδηγούν στο σχηματισμό του ομφαλίου λώρου. Η κοιλότητα μεταξύ των δύο στοιβάδων σχηματίζει το εξωεμβρυικό κοίλωμα και στην αρχή της τρίτης εβδομάδας διευρύνεται και σχηματίζει τη χοριακή κοιλότητα. Το εξωεμβρυικό σωματικό μεσόδερμα σχηματίζει το χοριακό πέταλο.

### 3) ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η ορολογία που έχει επικρατήσει για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης ορίζει ως πρώτη μέρα την πρώτη μέρα της τελευταίας περιόδου της γυναίκας. Περίπου 280 μέρες ή 40 εβδομάδες περνούν από την τελευταία περίοδο μέχρι τη γέννηση του εμβρύου. Αυτό το χρονικό διάστημα αντιστοιχεί περίπου σε 9 και 1/3 ημερολογιακούς μήνες. Η περίοδος της κύησης έχει χωριστεί περαιτέρω σε τρία τρίμηνα, 13 εβδομάδων το κάθε ένα, και ο διαχωρισμός αυτός έχει ωφελήσει αρκετά τους γυναικολόγους στην σωστή παρακολούθηση της κύησης. Οι εμβρυολόγοι υπολογίζουν την ηλικία κύησης από τη μέρα της ωορρηξίας.

Η περίοδος από τη σύλληψη το εμβρύου, δηλαδή την 3<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης μέχρι και το τέλος της 8<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης ονομάζεται πρώιμη εμβρυική περίοδος και τότε λαμβάνει χώρα η οργανογένεση. Η περίοδος από την 9<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης μέχρι τη γέννηση του εμβρύου ονομάζεται εμβρυική και τότε γίνεται η ανάπτυξη του εμβρύου. Το κεφαλουράιο μήκος του εμβρύου τότε είναι περίπου 4cm (Εικ 3.1).

## Embryonic Period



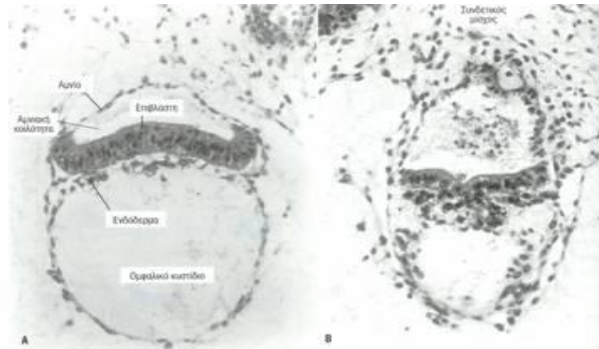
Εικ 3.1 Εικόνες εμβρύου κατά την 6<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 8<sup>η</sup> εβδομάδα ανάπτυξης. (Sebastian C., 2014)

Η τρίτη εβδομάδα της ανάπτυξης ονομάζεται «εβδομάδα των τριών» και τότε λαμβάνει χώρα η διαδικασία της γαστριδίωσης. Ο δίστιβος εμβρυικός δίσκος χωρίζεται σε τρία στρώματα τα οποία θα συντελέσουν στην ανάπτυξη των οργάνων και ιστών του εμβρύου, το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το ενδόδερμα. Τα τρία αυτά στρώματα θα προέλθουν από κύτταρα της επιβλάστης. Είναι μια ιδιαίτερα δυναμική περίοδος διαφοροποίησης, ανάπτυξης και μορφολογικών αλλαγών.

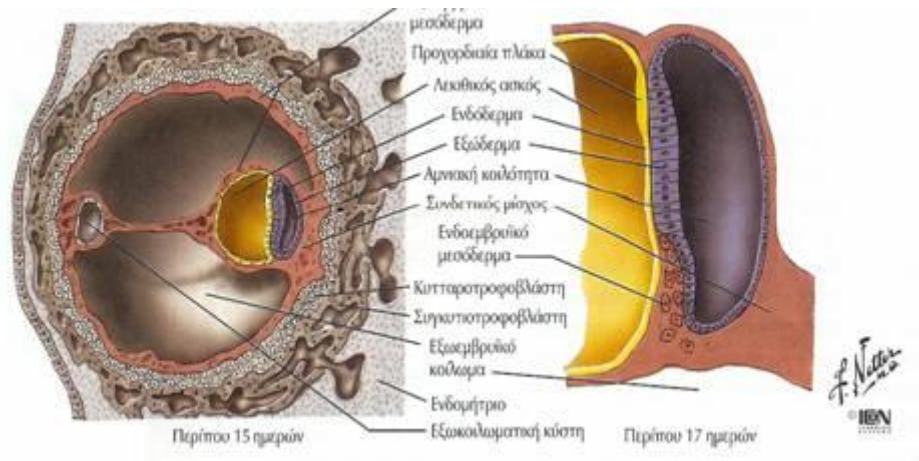
Η γαστριδίωση ξεκινά με το σχηματισμό της αρχικής ταινίας στην επιβλάστη, στην ουραία περιοχή του εμβρυικού δίσκου (Εικ 3.2). Στο κεφαλικό άκρο της αρχικής ταινίας υπάρχει μια δομή από υπερυψωμένα κύτταρα, ο αρχικός κόμβος. Μέσω



αυτών των δομών, κύτταρα της επιβλάστης μεταναστεύουν στο χώρο μεταξύ επιβλάστης και υποβλάστης, σχηματίζοντας το μεσόδερμα. Άλλη ομάδα κυττάρων μεταναστεύει και εκτοπίζει τα κύτταρα της υποβλάστης δημιουργώντας το ενδόδερμα. Τα εναπομείναντα κύτταρα της επιβλάστης αποτελούν το εξώδερμα (Εικ 3.3).



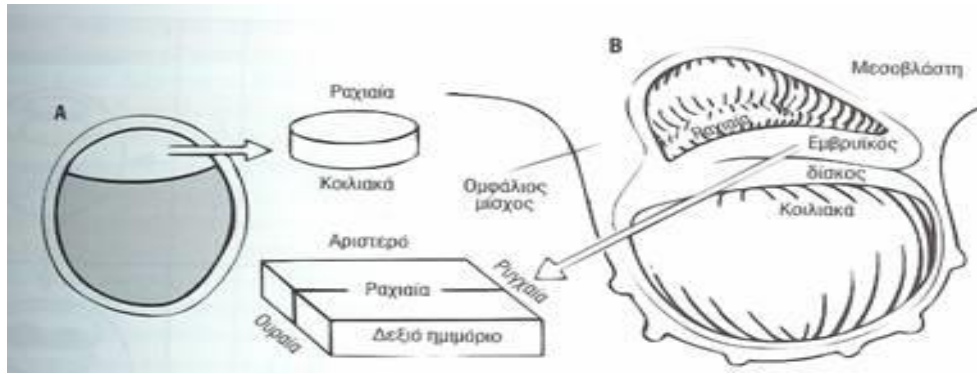
Εικ 3.2 Στην εικόνα Β φαίνεται ο σχηματισμός της αρχικής ταινίας. (Creatsas, 2008)



Εικ 3.3 Μετανάστευση των κυττάρων της επιβλάστης. (Netter, 2004)

Ο τελικός προορισμός των κυττάρων της επιβλάστης καθορίζεται από την περιοχή της αρχικής ταινίας από την οποία εισέρχονται. Τα κύτταρα τα οποία μεταναστεύουν από την πιο πρόσθια περιοχή του αρχικού κόμβου σχηματίζουν την μετέπειτα στοματοφαρυγγική μεμβράνη και τη νωτιαία χορδή. Η νωτιαία χορδή καθορίζει τη μέση γραμμή του εμβρύου και στέλνει μοριακά σήματα για την ανάπτυξη του νευρικού σωλήνα, της ανάπτυξης των σωματιών και άλλων δομών. Δύο τμήματα του εμβρυϊκού δίσκου δεν καθίστανται τρίστιβα, η στοματοφαρυγγική μεμβράνη στο κρανιακό άκρο του δίσκου και η μεμβράνη της αμάρας στο ουραίο άκρο του. Οι μεμβράνες αυτές θα υποστούν ρήξη και θα σχηματίσουν τα στόμια της στοματικής κοιλότητας και του πρωκτού. Η γαστριδίωση ολοκληρώνεται την 28<sup>η</sup> μέρα με τη σύγκλιση του ουραίου τμήματος του νευρικού σωλήνα και έχει κεφαλουραία κατεύθυνση.

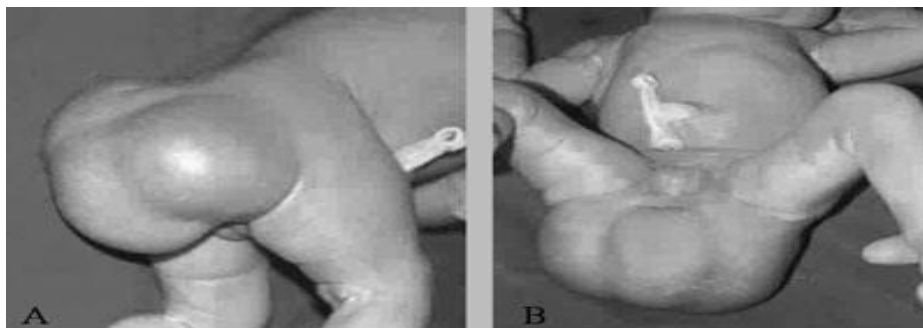
Την τρίτη εβδομάδα της ανάπτυξης καθορίζονται και οι εμβρυϊκοί άξονες, ο κεφαλουραίος, ο ραχαιοκοιλιακός και ο πλάγιος (δεξιά- αριστερά), (Εικ 3.4).



Εικ 3.4 Στην εικόνα φαίνεται η ραχιαία και κουιλιακή επιφάνεια του εμβρυϊκού δίσκου και η αμφίπλευρη συμμετρία.(Creatas, 2008).

Τα μοριακά σήματα των γονιδίων που ρυθμίζουν αυτούς τους άξονες δίνονται από το πρόσθιο σπλαχνικό μεσόδερμα της υποβλάστης. Διαταραχές αυτών των σημάτων οδηγούν σε ανωμαλίες ασυμμετρίας των εσωτερικών οργάνων. Μερικά άτομα παρουσιάζουν διαταραχές στη συμμετρία και εμφανίζουν πλήρη αναστροφή των σπλάχνων με την καρδιά να εντοπίζεται στη δεξιά πλευρά και το ήπαρ στην αριστερή (Stephenson R. S., 2012). Σε άλλες περιπτώσεις συμβαίνει μερική αναστροφή της θέσης κάποιου οργάνου και η δεξιά πλευρά να αποτελεί κατοπτρικό είδωλο της άλλης και αντίστροφα. Ο σπλήνας είναι αυτός που καθορίζει τις καταστάσεις αυτές που γενικά είναι γνωστές ως ετερόπλευρες ακολουθίες, καθώς σε έλλειψη δομών της αριστερής πλευράς (δεξιά ισομέρια) εμφανίζεται ασπληνία ή υποπλαστικός σπλήνας και σε έλλειψη δομών της δεξιάς πλευράς (αριστερή ισομέρια) εμφανίζεται πολυσπληνία. Η συχνότητα της πολυσπληνίας σε παθολογοανατομική εξέταση ασθενών με δεξιοκαρδία ήταν 26% (Stranger P et al, 1977).

Κατά την περίοδο της γαστριδίωσης είναι δυνατόν να συμβούν και άλλες ανωμαλίες όπως η δημιουργία του ιεροκοκκυγικού τερατώματος (Εικ 3.5, 3.6), το οποίο οφείλεται σε συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό των κυττάρων που μεταναστεύουν από την επιβλάστη. Το μέγεθος τους μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις συγκρινόμενο με αυτό του εμβρύου (Sheth S et al, 1988). Τα κύτταρα αυτά οδηγούν στο σχηματισμό και των τριών βλαστικών δερμάτων και έτσι περιλαμβάνουν διάφορους τύπους ιστών.



Εικ 3.5 Καλόηθες τεράτωμα κόκκυγος νεογνού το πρώτο 24h της ζωής του. (I.M.Τζαφέτας, 2003)

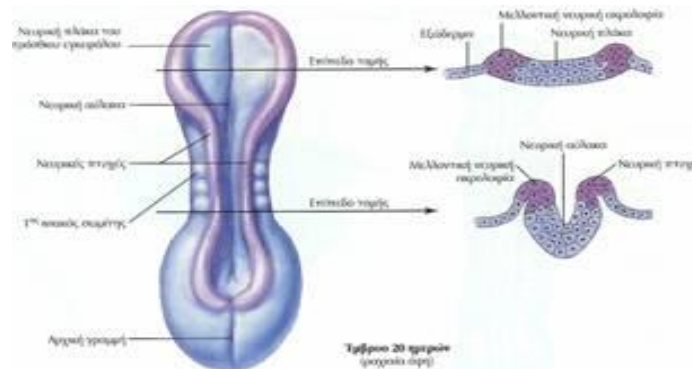


Εικ 3.6 Καλόηθες τεράτωμα 3 μήνες μετά τη χειρουργική του αποκατάσταση, που έλαβε χώρα τη 2<sup>η</sup> εβδομάδα μετά τη γέννηση. (I.M.Τζαφέτας, 2003)

Ανάλογα εάν τα κύτταρα της επιβλάστης σταματήσουν νωρίς τη μετανάστευσή τους οδηγούν σε ουραία δυσγενεσία, που στην πιο ακραία της μορφή εκδηλώνεται ως σειρηνομελία (Kallen B. et al, 1973). Η σειρηνομελία συνδυάζεται με διαταραχές στο σχηματισμό των νεφρών (Barr M., 1988) και παρατηρείται συνήθως σε μητέρες με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

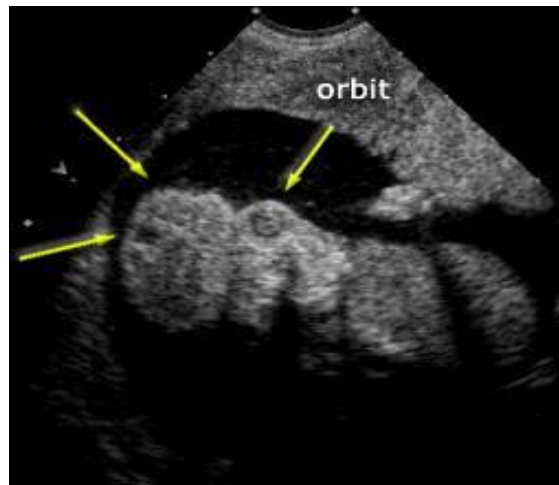
#### 4) ΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ

Κατά τη διάρκεια της τρίτης και της τέταρτης εβδομάδας ανάπτυξης σχηματίζονται ο νευρικός και ο αρχέγονος πεπτικός σωλήνας. Ο νευρικός σωλήνας σχηματίζεται ραχιαία από το εξώδερμα πάνω από τη νωτιαία χορδή, το οποίο σχηματίζει τη νευρική αύλακα και τις νευρικές πτυχές που διαμορφώνουν μια σωληνοειδή δομή. Η σύγκλειση αρχίζει στην αυχενική περιοχή και ολοκληρώνεται στην ουραία περιοχή την 28<sup>η</sup> μέρα της ανάπτυξης (Εικ 4.1).



Εικ 4.1 Βλέπουμε το σχηματισμό της νευρικής αύλακας και τις νευρικές πτυχές. ( Netter's Embryology, 2004)

Σε μερικές περιπτώσεις η σύγκλειση του νωτιαίου σωλήνα είναι ατελής με αποτέλεσμα να δημιουργούνται ανωμαλίες που ονομάζονται δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα. Εάν η αποτυχία σύγκλεισης συμβεί στην κεφαλική μοίρα του νευρικού σωλήνα προκύπτει ανεγκεφαλία, επειδή οι μη συνενωμένες νευρικές πτυχές εκφυλίζονται, αφήνοντας μικρή ή καθόλου ποσότητα εγκεφαλικού ιστού (Εικ 4.2).

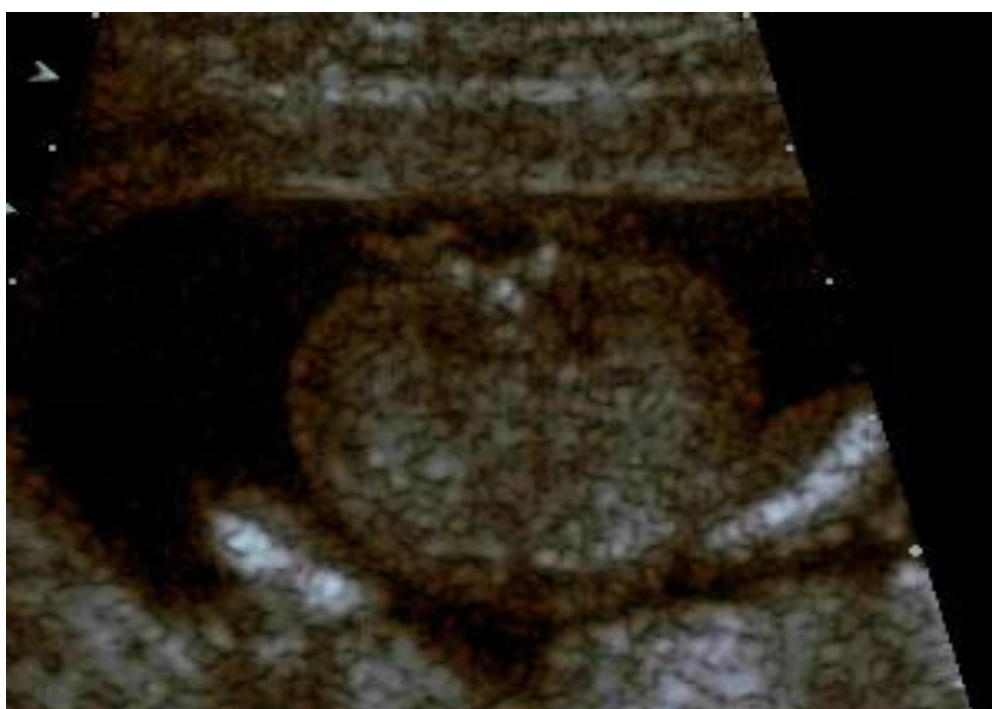


Εικ 4.2 Απουσία του θόλου του κρανίου σε έμβρυο 13w. Τα κίτρινα βέλη δείχνουν τον εγκεφαλικό ιστό και τον οφθαλμικό κόγχο. (Jacob Szenijfeld, 2001)

Η ανεγκεφαλία που μαζί με τη μηνιγγομυελοκήλη ευθύνονται για το 95% των βλαβών του νωτιαίου σωλήνα μπορεί να διαγνωσθεί με τη χρήση των υπερήχων από το 12<sup>η</sup> εβδομάδα. Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι η απουσία των οστών του θόλου του κρανίου. Σε αυτήν την περίπτωση είναι δυνατόν να απεικονίζεται ο εμβρυϊκός

εγκέφαλος περιβαλλόμενος από μήνιγγα, κατάσταση που ονομάζεται εξεγκεφαλία (Johnson SP et al, 1997). Στο δεύτερο τρίμηνο η εγκεφαλική ουσία εκφυλίζεται δίνοντας εικόνα απουσίας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων.

Εάν η ανωμαλία στη σύγκλιση συμβεί κατά μήκος του νωτιαίου μυελού η διαταραχή αποκαλείται κυστική δισχιδής ράχη (Romero R. Et al, 1988) (Εικ 4.3). Σε εξέταση εγκάρσιας τομής του νωτιαίου μυελού, ο σπόνδυλος έχει σχήμα “V”. Η πιο συχνή εντόπισή της είναι στην οσφυοϊερά περιοχή. Ανάλογα με το βαθμό του ελλείμματος παρατηρείται και κάποιος βαθμός παράλυσης. Σε ένα ποσοστό 10% επιτυγχάνεται σύγκλιση του σωλήνα αλλά οι σπόνδυλοι παραμένουν δισχιδείς. Στην περιοχή της ανωμαλίας, που ονομάζεται λανθάνουσα δισχιδής ράχη, παρατηρείται συνήθως ένα εντύπωμα ή θύσανος σκούρων τριχών ή ελαττωματικός σπόνδυλος.



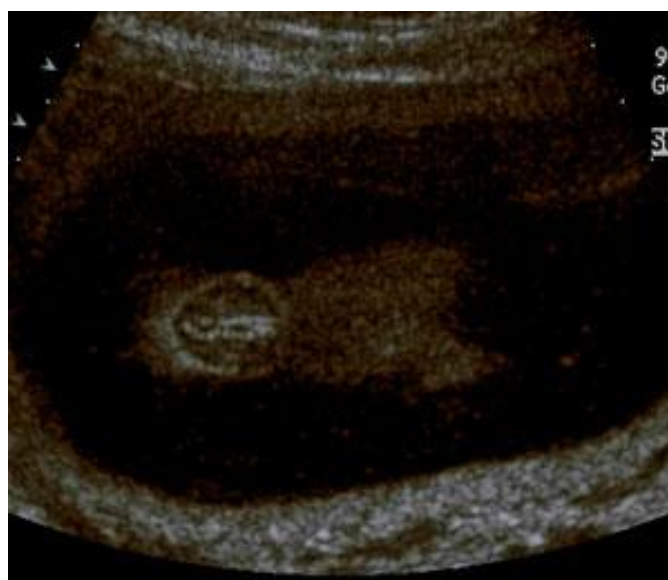
Εικ 4.3 Εγκάρσια τομή σπονδύλου με σχήμα “V”.(Braithwaite et al, 1996)

Σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται ανώμαλη οστεοποίηση είτε των οστών του κρανίου είτε των σπονδύλων. Εάν προπίπτουν μόνο οι μήνιγγες από το σωλήνα τότε έχουμε μηνιγγοκήλη και εάν περιλαμβάνει και ιστό νωτιαίου μυελού έχουμε μηνιγγομυελοκήλη. Για να γίνει η διάγνωση της μηνιγγομυελοκήλης θα πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά με εγκάρσιες και επιμήκεις τομές ολόκληρη η σπονδυλική στήλη. Φυσιολογικά στις εγκάρσιες τομές η σπονδυλική στήλη απεικονίζεται σαν ένας κλειστός κύκλος που καλύπτεται από δέρμα. Σε περίπτωση μηνιγγομυελοκήλης απεικονίζεται σαν ‘U’ με τον σάκο να προβάλλει. Στις επιμήκεις τομές μπορούμε να διαπιστώσουμε συνυπάρχουσα κυφοσκολίωση (Εικ 4.4, 4.5). Οι κινήσεις του εμβρύου δεν αποτελούν προγνωστικό σημείο, καθώς μπορεί σε αρκετά μεγάλες βλάβες να είναι φυσιολογικές, ενώ η διάγνωση της στρεβλοποδίας αποτελεί δυσμενές

προγνωστικό σημείο. Σε βλάβες του κατώτερου τοιχώματος θα πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από ιεροκοκκυγικό τεράτωμα.



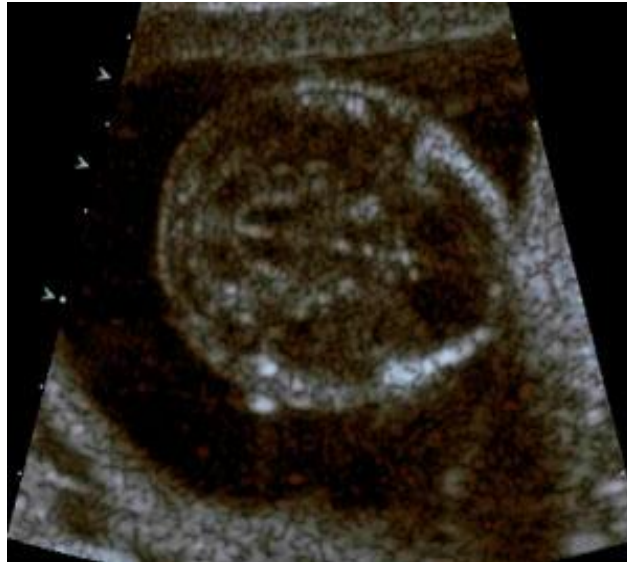
Εικ 4.4 Επιμήκης απεικόνιση ανωμαλίας στην ιερά μοίρα σε έμβρυο 13+6w. (Nicolaidis, 2001)



Εικ 4.5 Μηνιγομυελοκήλη (στεφανιαία απεικόνιση) στο ίδιο έμβρυο. (Nicolaidis, 2001)

Κατά τον έλεγχο του δεύτερου τριμήνου υπάρχουν σημεία στον έλεγχο της κεφαλής του εμβρύου που θέτουν τη υποψία της μηνιγομυελοκήλης. Το πρώτο σημείο είναι το σημείο «λεμονιού» (lemon sign) που προκαλείται από παραμόρφωση των βρεγματικών οστών και παρατηρείται στο 45% των περιπτώσεων πριν τις 24w, στο 50% μεταξύ 24-35w, ενώ μετά τις 35w δεν παρατηρείται πλέον. Το δεύτερο σημείο που παρατηρείται είναι το σημείο «μπανάνας» (banana sign) το οποίο δημιουργείται λόγω της εξαφάνισης του χώρου της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής και αλλαγής του σχήματος της παρεγκεφαλίδας. Στο 99% των περιπτώσεων παρατηρείται πριν τις 24w, ενώ αργότερα παρατηρείται απουσία της παρεγκεφαλίδας ή σμίκρυνση μεγαλύτερη από 80%. Τα σημεία αυτά παρατηρούνται σε όλες τις περιπτώσεις με βλάβη στην ιερά μοίρα της σπονδυλικής στήλης (Εικ 4.6, 4.7), ενώ αποτελούν

χαρακτηριστικά σημεία της δυσπλασίας Arnold-Chiari τύπου II (Cambell J. et al., 1987). Σύσταση για εξειδικευμένο έλεγχο θα πρέπει να γίνεται στις γυναίκες όπου ανευρίσκονται αυτά τα σημεία, έχουν ιστορικό προηγούμενης κύησης με βλάβη νωτιαίου σωλήνα, λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν το μεταβολισμό του φυλλικού οξέως ή αυξημένη AFP στον ορό της μητέρας.



Εικ 4.6 Εικόνα εμβρύου με σημείο «μπανάνας». (Nicolaidis, 2001)



Εικ 4.7 Εικόνα εμβρύου με σημείο «λεμονιού». (Nicolaidis, 2001)

Εάν μαζί με τις μήνιγγες προπίπτει και εγκεφαλικός φλοιός τότε έχουμε μηνιγγοεγκεφαλοκήλη. Συνηθέστερα εντοπίζονται στην ινιακή χώρα (70-75%), μετωπιαία χώρα, ηθμοειδές οστό και βρεγματικά οστά. Συνυπάρχουν συνήθως με ανωμαλίες όπως υδροκεφαλία και σύνδρομο Dandy-Walker. Έως το 70% αυτών των ανωμαλιών μπορεί να αποτραπεί εάν η γυναίκα προσλαμβάνει καθημερινά 400μg

φυλλικού οξέος 2-3 μήνες πριν τη σύλληψη και σε όλη τη διάρκεια της σύλληψης (Committee on Genetics, 1999).

Διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να γίνει από το κυστικό ύγρωμα του τραχήλου που είναι αποτέλεσμα της αποτυχίας σύγκλεισης των λεμφικών αγγείων της οπίσθιας μοίρας του τραχήλου με αποτέλεσμα τη διάτασή τους και το σχηματισμό κύστης. Υπερηχογραφικά αναγνωρίζεται σαν κυστική μάζα στο οπίσθιο και πλάγιο τμήμα του τραχήλου στο δεύτερο τρίμηνο κύησης και ακολουθείται από την εμφάνιση εμβρυικού ύδρωπα. Στο 75% των περιπτώσεων συνυπάρχουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως σύνδρομο Turner. Άλλοι πιο σπάνιου όγκοι του τραχήλου που θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση είναι το αιμαγγείωμα του τραχήλου, το τεράτωμα του τραχήλου και η συγγενής βρογχοκήλη.

Η υδροκεφαλία αποτελεί νόσημα συχνά σχετιζόμενο με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και μπορεί να διαγνωσθεί υπερηχογραφικά από τις 16w κύησης με αναγνώριση διάτασης των πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου (Denkhaus H et al., 1979, Hadlock FP et al, 1981) (Εικ 4.8). Η συχνότητα είναι περίπου 2/1000 κυήσεις. Στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει με μηνιγγομυελοκήλη, ενώ στο 75% των περιπτώσεων μηνιγγομυελοκήλης συνυπάρχει υδροκεφαλία. Πριν τις 24w η περίμετρος της κεφαλής είναι συνήθως μικρότερη και όχι μεγαλύτερη από το αναμενόμενο για την ηλικία κύησης. Κατά τη διάγνωση της υδροκεφαλίας χαρακτηριστικό σημείο είναι η εικόνα των χορειοειδών πλεγμάτων στην εγκάρσια διατομή του εγκεφάλου στο επίπεδο του διαφανούς διαφράγματος. Ενώ θα έπρεπε να καταλαμβάνουν τις πλάγιες κοιλίες, βρίσκονται σε απόσταση από τα τοιχώματά τους δίνοντας το σημείο του «κρεμάμενου χορειοειδούς πλέγματος» (Chinn DH et al, 1983). Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη βαρύτητα της υδροκεφαλίας και τη συνύπαρξη χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Παροχτευτικές επεμβάσεις έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούνται ενδομήτρια σε ζώα και είναι πιθανό να συντελέσουν στη βελτίωση της πρόγνωσης (Michejda M et al, 1981).



Εικ 4.8 Διογκωμένες εγκεφαλικές κοιλίες ετερόπλευρα σε έμβρυο 13+2w. (Nicolaidis, 2001)



Η ολοπροσεγκεφαλία αποτελεί μια άλλη διαμαρτία του εγκεφάλου που οφείλεται στην ανεπάρκεια ιστού στο επίπεδο της μέσης γραμμής κατά τη διαίρεση του πρόσθιου εγκεφαλικού κυστιδίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα διαταραχών στις δομές της μέσης γραμμής που τις χωρίζουμε σε τρεις τύπους:

- 1) Την αλοβιδιακή στην οποία σχηματίζεται μία μόνο κοιλία και συνένωση των θαλάμων
- 2) Την ημιλοβιδιακή όπου συμβαίνει μερική διαίρεση των κοιλιών του εγκεφάλου και των ημισφαιρίων και ατελής συνένωση των θαλάμων
- 3) Την λοβιδιακή όπου οι πλάγιες κοιλίες και οι θάλαμοι χωρίζονται φυσιολογικά και απουσιάζει το διαφανές διάφραγμα (DeMyer W, 1971).

Στην ολοπροσεγκεφαλία σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80% συνυπάρχουν διαταραχές του προσώπου όπως η συνοφθαλμία (κυκλωπία), χειλεοσχιστία ή ανωμαλίες της ρινός. Η διάγνωση μπορεί να γίνει από τις 11w κύησης με διαπίστωση μονής διατεταμένης κοιλίας ή ατελούς διαχωρισμού των πλάγιων κοιλιών. Στη λοβιδιακού τύπου παρατηρείται απουσία του διαφανούς διαφράγματος (Εικ 4.9).



Εικ 4.9 Αλοβιδιακού τύπου ολοπροσεγκεφαλία με μονή κοιλία και συνένωση των θαλάμων σε έμβρυο 11+2w. (Nicolaidis, 2001)

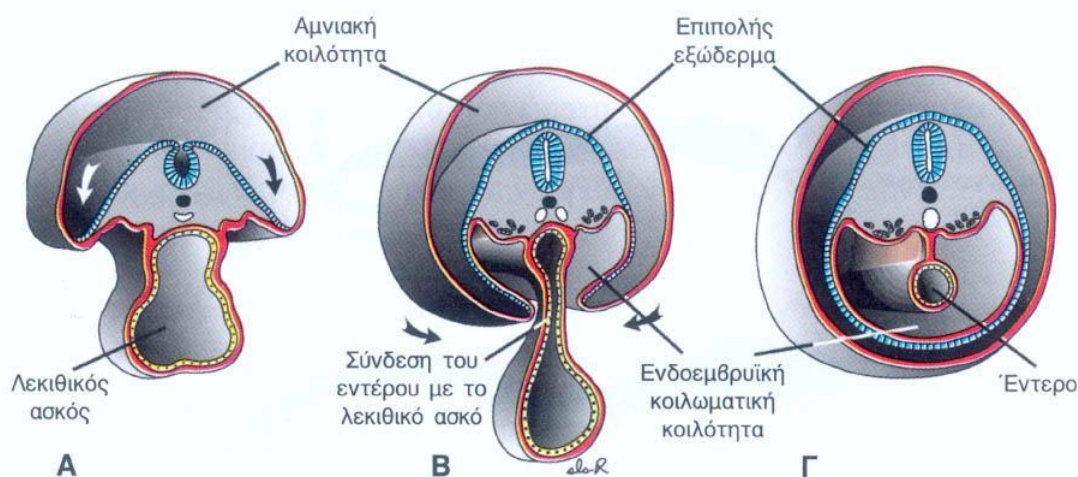
Σε μερικές περιπτώσεις ο εγκέφαλος αποτυγχάνει να αναπτυχθεί επαρκώς με αποτέλεσμα να είναι μικρότερος σε σχέση με τον κανονικό. Εάν η κεφαλική περίμετρος είναι μικρότερη από τη μέση τιμή για την ηλικία κύησης τουλάχιστον κατά δύο σταθερές αποκλίσεις τότε έχουμε τη διάγνωση της μικροκεφαλίας. Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, έκθεση σε τερατογόνα, λήψη αλκοόλης ή έκθεση σε ακτινοβολία (DeMyer W, 1977). Η πρόγνωση εξαρτάται από το βαθμό της μικροκεφαλίας, αλλά περισσότερο από 90% των περιπτώσεων εμφανίζουν σοβαρή διανοητική καθυστέρηση.

Η απεικόνιση των χοραιοειδών πλεγμάτων είναι δυνατή από το πρώτο τρίμηνο και η παρουσία κύστεων σε αυτά είναι συχνή (2% στο δεύτερο τρίμηνο). Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρες και κατά 90% έχουν εξαφανιστεί μέχρι τις 26w. Ακόμη και αν παραμείνουν έχουν άριστη πρόγνωση εφόσον αντιμετωπιστούν χειρουργικά μετά τη

γέννηση. Συχνά σχετίζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως με τρισωμία 13 και 18 (Cohen MM, 1982).

## 5) ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Κατά της τρίτη εβδομάδα της ανάπτυξης αρχίζει να λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός του εντερικού σωλήνα. Καθώς πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται τα κύτταρα του μεσοδέρματος σε παραξονικό, διάμεσο και πλάγιο πέταλο η αριστερή και η δεξιά πλευρά του εμβρυϊκού δίσκου πτυχώνονται με κοιλιακή κατεύθυνση. Οι πλευρές αυτές ονομάζονται πλάγιες πτυχές. Με την πτύχωση αυτή το επίπεδο εμβρυϊκό ενδόδερμα μετατρέπεται σε σωλήνα που αποτελεί τον αρχέγονο εντερικό σωλήνα. Το πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος διαιρείται σε σωματικό και σπλαχνικό μεσόδερμα και συμβάλει στο σχηματισμό του σπλαχνικού και τοιχωματικού περιτοναίου. Το άμνιο που συνδέεται με τα πλάγια χείλη του εμβρυϊκού δίσκου μαζί με την κεφαλική και ουραία πτυχή, έλκονται και προκαλούν τη σύγκλειση του κοιλιακού τοιχώματος γύρω από το λεκιθικό ασκό και το συνδετικό μίσχο που ονομάζεται ομφαλικός δακτύλιος (Εικ 5.1). Καθώς στενεύει η περιοχή ο λεκιθικός ασκός στενεύει και ονομάζεται λεκιθικός πόρος ή ομφαλεντερικός πόρος, ο οποίος διατηρείται ανοικτός μέχρι τη 12<sup>η</sup>w, ενώ στο συνδετικό μίσχο σχηματίζεται αγγείωση και διαμορφώνεται στον ομφάλιο λώρο.

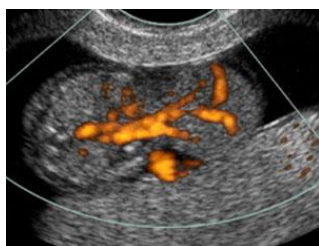


Εικ 5.1 Σχηματισμός του αρχέγονου εντερικού σωλήνα κατά στάδια. Φαίνεται η πτύχωση του εμβρυϊκού δίσκου. (Μ.Κουλούκουσα, 2006)

Η αποτυχία ένωσης των πλάγιων πτυχών έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ευένδοτων σημείων στο κοιλιακό τοίχωμα. Η αποτυχία ένωσης των εμβρυϊκών πτυχών στη μέση γραμμή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ομφαλοκήλης. Αντίστοιχα η αποτυχία ένωσης της κεφαλικής πτυχής με τις πλάγιες πτυχές οδηγεί σε επιγαστρική κήλη και στην πιο βαριά της μορφή, την «πενταλογία του Cantrell» η οποία περιλαμβάνει:

- 1) ομφαλοκήλη
- 2) πρόσθια διαφραγματοκήλη
- 3) στερνοσχιστία
- 4) εκτροφή της καρδιάς
- 5) συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς

Η διάγνωση θα γίνει αναγνωρίζοντας μάζα σε επαφή με το κοιλιακό τοίχωμα. Θα αναγνωρίσουμε τον ομφαλό στην κορυφή της κήλης και το περιεχόμενο θα καλύπτεται από μεμβράνη (Εικ 5.2). Σε περίπτωση που συνυπάρχει εκτοκαρδία θα πρέπει να τεθεί η υποψία πενταλογίας Cantrell. Η επίπτωση της ομφαλοκήλης είναι 1/4000 γεννήσεις και στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει χρωμοσωμική ανωμαλία, συνήθως τρισωμία 18. Η συνύπαρξη χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι πιο πιθανή εάν η ομφαλοκήλη περιέχει μόνο λεπτό έντερο (Woodward PJ et al, 2008). Η πρόγνωση εξαρτάται από την ύπαρξη άλλων ανατομικών ανωμαλιών και χρωμοσωμικής ανωμαλίας και η θνητότητα φτάνει το 80-100% εάν συνυπάρχουν τα ανωτέρω, ενώ εάν πρόκειται για μεμονωμένο εύρημα η επιβίωση φτάνει το 80-90% (Heider AL et al., 2004).



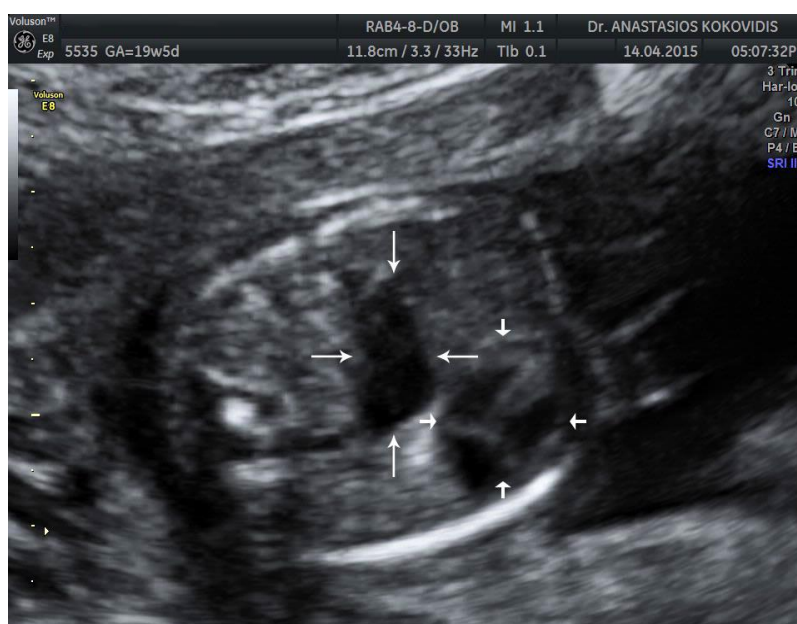
Εικ 5.2 Εξόμφαλος σε έμβρυο 13w με τρισωμία 18. (Schmidt and Kubli, 1982)

Ο διαχωρισμός της θωρακικής από την περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται από το σχηματισμό του εγκάρσιου διαφράγματος από το σπλαχνική στοιβάδα του πλάγιου πετάλου του μεσοδέρματος κάτω από το σχηματισμό της καρδιάς. Το εγκάρσιο διάφραγμα δεν φτάνει να καλύψει έως το οπίσθιο σωματικό τοίχωμα το οποίο μένει κενό. Από το οπίσθιο τοίχωμα αναπτύσσονται δύο μεμβράνες, οι πλευροπεριτοναϊκές μεμβράνες, οι οποίες ενώνονται με το εγκάρσιο διάφραγμα και στην πορεία καλύπτονται από μυϊκό ιστό, διαχωρίζοντας τις δύο κοιλότητες. Ανωμαλία κατά το σχηματισμό των πλευροπεριτοναϊκών μεμβρανών οδηγεί στη δημιουργία διαφραγματοκήλης.

Η διαφραγματοκήλη έχει συχνότητα 3/10.000 γεννήσεις και η πιο συχνή (90%) είναι η κήλη του Bochdalek, η οποία εντοπίζεται οπισθοστερνικά και πιο συχνά στην αριστερή πλευρά. Η κήλη του Morgani (1-2%) εντοπίζεται παραστερνικά και συχνότερα στη δεξιά πλευρά. Σε ποσοστό 5% παρατηρείται απλασία του διαφράγματος και συνηθέστερα αυτό συμβαίνει τη δεξιά πλευρά. Η διάγνωση μπορεί να γίνει υπερηχογραφικά από την ανεύρεση κοιλιακών σπλάγχχνων στη θωρακική κοιλότητα και πολυάμνιο, αν και στη δεξιά πλευρά η διάγνωση είναι πιο δύσκολη λόγω της παρόμοιας ηχογένειας ήπατος και πνεύμονα. Η καλύτερη ηλικία κύησης για την ανεύρεση της βλάβης είναι μετά τις 24w καθότι τότε συμβαίνει η άνοδος των

σπλάγγων στον θώρακα και καθίσταται εμφανής. Απαραίτητο μετά την ανεύρεση της βλάβης είναι να εκτελεστεί εμβρυικός καρυότυπος, αφού στο 20% των περιπτώσεων ανευρίσκεται τρισωμία 18 και στο 50% συνυπάρχουν άλλες ανωμαλίες (Εικ 5.3).

Η πρόγνωση της διαφραγματοκήλης εξαρτάται από τον όγκο των κοιλιακών σπλάγγων που βρίσκονται στη θωρακική κοιλότητα και το βαθμό στον οποίο έχουν επηρεάσει τους πνεύμονες και έχουν οδηγήσει σε πνευμονική υποπλασία (Gaxiola A et al, 2004). Παρά όμως την όποια θεραπευτική αντιμετώπιση μετά τη γέννηση, η νεογνική θνησιμότητα παραμένει στο 40-62% (Steinhorn RH et al, 2014).



Εικ 5.3 Εικόνα διαφραγματοκήλης σε έμβryo 19+5w. Τα μεγάλα βέλη δείχνουν το στομάχο να έχει καταλάβει το κέντρο του θώρακα, ενώ η καρδιά που απεικονίζεται με τα μικρά βέλη έχει παρεκτοπισθεί στα δεξιά. (Κοκοβίδης, 2015)

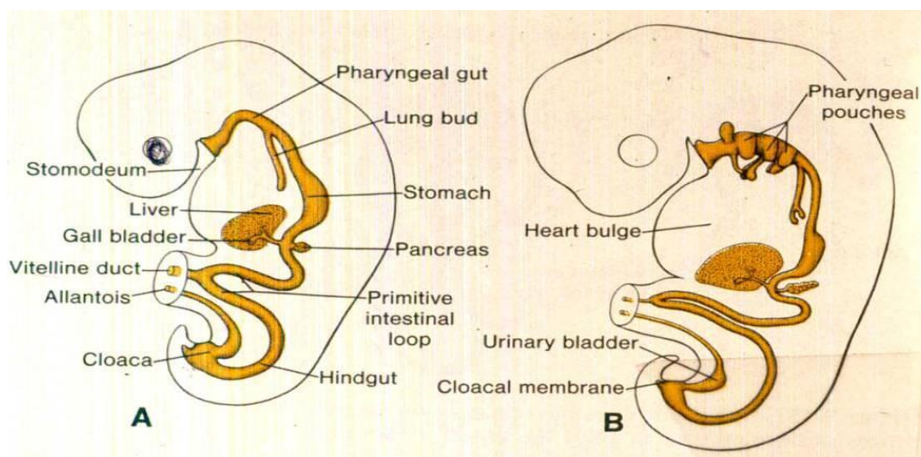
Μια άλλη αγγειακή βλάβη της δεξιάς ομφαλομεσεντερικής αρτηρίας, που είναι κλάδος της αορτής και αιματώνει την περιοχή δεξιά του ομφαλού είναι η γαστρόσχιση (Εικ 5.4), η οποία συμβαίνει λόγω νέκρωσης τμήματος του κοιλιακού τοιχώματος. Εμφανίζεται με συχνότητα 1/5000 γεννήσεις και διαγιγνώσκεται προγεννητικά αναγνωρίζοντας μια μάζα μικτής μορφολογίας στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα η οποία δεν καλύπτεται με μεμβράνη όπως στην ομφαλοκήλη αλλά τα όργανα κινούνται ελεύθερα στην σωματική κοιλότητα (Woodward PJ et al, 2008). Συνυπάρχει μεγάλη αύξηση της AFP στον ορό της μητέρας και συνήθως δεν συνυπάρχουν άλλες ανατομικές ανωμαλίες. Κατά την υπερηχογραφική παρακολούθηση της εγκύου σημεία απόφραξης του εντέρου καθώς και πολυάμνιο αποτελούν ενδείξεις πρόωρου τοκετού (Woodward PJ et al, 2008).



Εικ 5.4 Γαστρόσχιση. Η εικόνα αυτή παρουσιάζει ελεύθερα επιπλέουσες έλικες του εντέρου στο αμνιακό υγρό, έξω από τα όρια του κοιλιακού τοιχώματος. (Vikram Dogra, 2004)

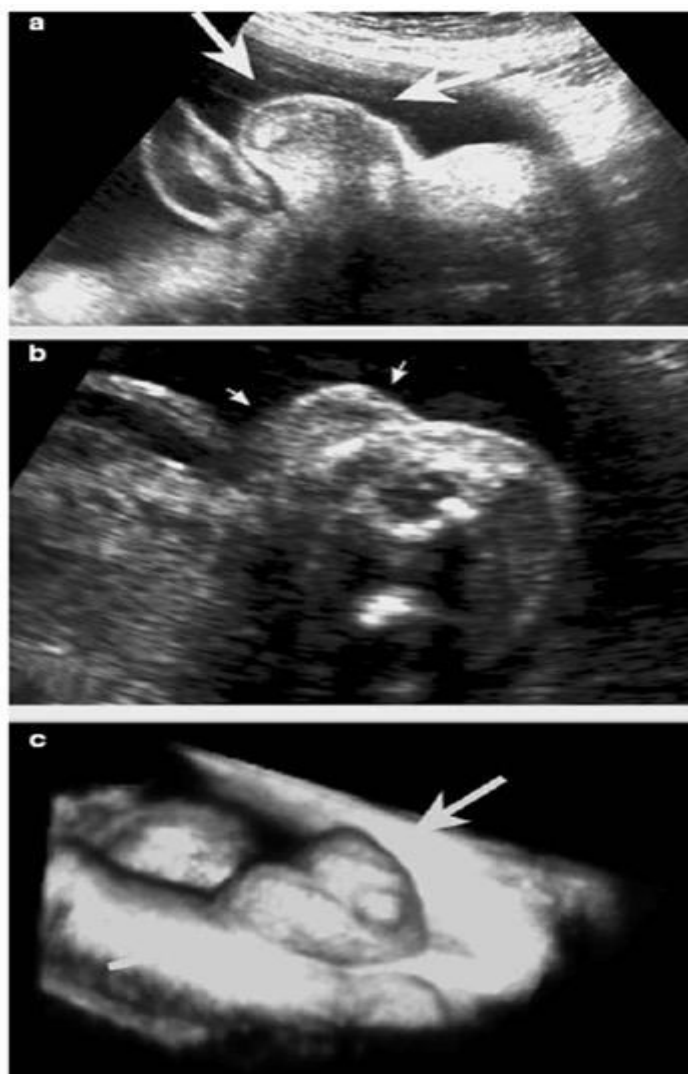
Ο αρχέγονος εντερικός σωλήνας χωρίζεται σε πρόσθιο έντερο που εκτείνεται προς την κεφαλή, μέσο έντερο που επικοινωνεί με το λεκιθικό ασκό και οπίσθιο έντερο που εκτείνεται ως την ουρά. Τα τμήματα του εντέρου έχουν χωριστή αρτηριακή παροχή εκφυόμενη από την αορτή. Στην κοιλιακή κοιλότητα συγκρατείται από το κοιλιακό και το ραχιαίο μεσεντέριο. Στο τέλος του πρώτου μήνα εξαφανίζεται το κοιλιακό μεσεντέριο του μέσου και οπίσθιου εντέρου.

Το οπίσθιο έντερο σχηματίζει το ένα τρίτημόριο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν, το σιγμοειδές, το ορθό και τα ανώτερο τμήμα του πρωκτού. Την 6<sup>η</sup>w καταλήγει σε μια κοιλότητα που ονομάζεται αμάρα, η οποία αποφράσσεται από το εξωτερικό περιβάλλον. Το πρόσθιο τμήμα σχηματίζει τον ουρογεννητικό κόλπο και το οπίσθιο τον ορθοπρωκτικό σωλήνα. Τα δύο αυτά τμήματα διαχωρίζονται από το ουροορθικό διάφραγμα. Το οπίσθιο έντερο παραμένει αποφραγμένο και την 9<sup>η</sup>w επανασηραγγοποιείται και σχηματίζει τον αυλό του πρωκτικού σωλήνα ο οποίος με την ευθυπρωκτική γραμμή διαχωρίζεται από τον εξωδερματικής προέλευσης πρωκτικό σωλήνα (Εικ 5.5).



Εικ 5.5 Σχηματισμός του εντερικού σωλήνα σε διάφορα στάδια. (Μ.Κουλούκουσα, 2006)

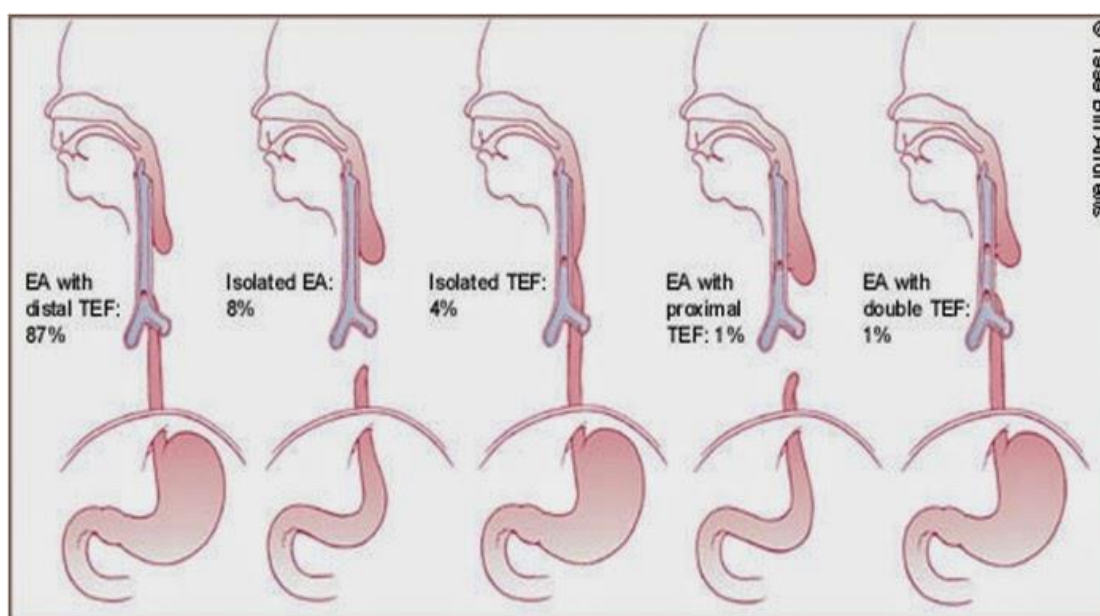
Η αποτυχία ένωσης των πλάγιων πτυχών με τη ουριαία πτυχή έχει ως αποτέλεσμα στις ελαφρές περιπτώσεις την εμφάνιση επισπαδία, οπού λόγω ανοίγματος στη ραχιαία επιφάνεια του πέους η ουρήθρα εκτίθεται στο περιβάλλον. Στις πιο βαριές περιπτώσεις έχουμε εκτροφή του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστης με συχνότητα 1/30000 γεννήσεις και θνητότητα κάτω από 50% (Jeffs RD, 1987). Στην εκτροφή της κλοάκης (αμάρας) παρατηρούμε διαταραχές στο ουροποιητικό και στο γαστρεντερικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα έχουμε εκτροφή του ειλεού, δύο εκτροφικές ουροδόχες κύστεις με ξεχωριστό ουρητήρα η κάθε μία, ομφαλοκήλη, ανωμαλίες σπονδύλων και των έξω γεννητικών οργάνων. Η διαταραχή αυτή είναι εξαιρετικά σπάνια με συχνότητα 1/300000 γεννήσεις. Σε κάθε περίπτωση ομφαλοκήλης θα πρέπει να εξετάζουμε για εκτροφή κύστης ή κλοάκης, ενώ στο 80% των περιπτώσεων εκτροφής κύστης ή κλοάκης συνυπάρχει ομφαλοκήλη (Εικ 5.6).



Εικ 5.6 Εκτροφή κύστης και 3D απεικόνιση. Συνυπάρχει υποσπαδίας. Η ουροδόχος κύστη απεικονίζεται με βέλη. (Lee and Chim, 2003)

Από το πρόσθιο έντερο προέρχεται και η καταβολή των πνευμόνων η οποία χωρίζεται σε τραχεία και πρόσθιο έντερο από το τραχειοισοφαγικό διάφραγμα. Ανωμαλία στη θέση και κατά τον σχηματισμό του τραχειοισοφαγικού διαφράγματος δημιουργεί οισοφαγική ατρησία ή τραχειοισοφαγικά συρίγγια. Υπάρχουν πέντε παραλλαγές των ανωμαλιών αυτών:

- 1) Ατρησία του οισοφάγου με συρίγγιο στην τραχεία στο κάτω μέρος (90%) (Gross RE, 1953)
- 2) Μεμονωμένη ατρησία του οισοφάγου
- 3) Τραχειοισοφαγικό συρίγγιο χωρίς ατρησία
- 4) Ατρησία του οισοφάγου με συρίγγιο στην τραχεία στο πάνω μέρος
- 5) Ατρησία του οισοφάγου με δύο συρίγγια με την τραχεία στο πάνω και κάτω μέρος (Εικ 5.7)



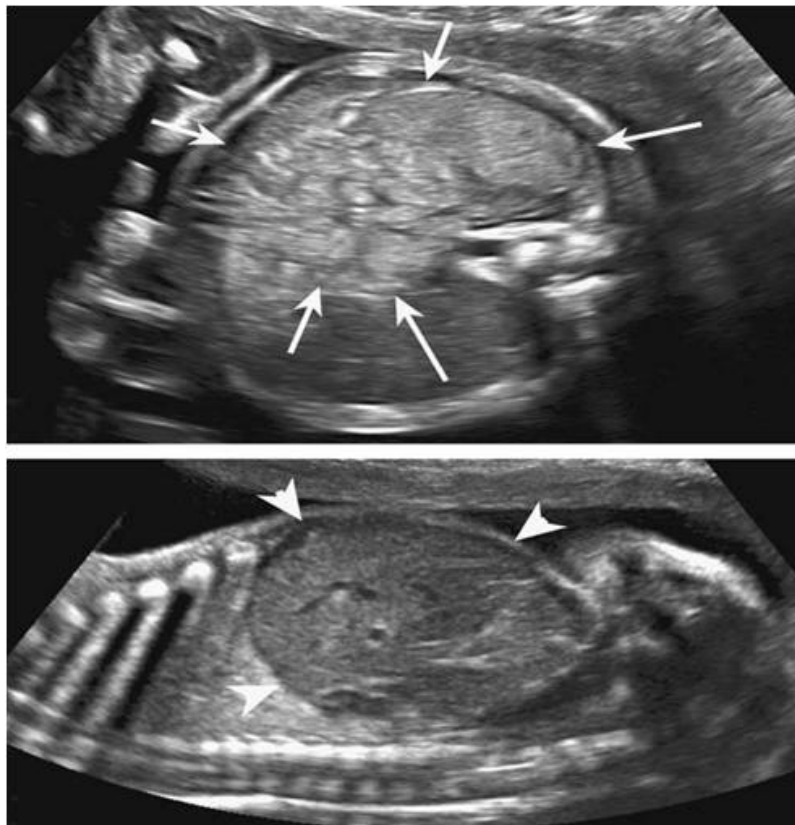
Εικ 5.7 Τα είδη της ατρησίας του οισοφάγου. (Andrews, 1999)

Θα υποψιαστούμε ατρησία οισοφάγου κατά τον προγεννητικό έλεγχο όταν δεν θα μπορεί να απεικονιστεί το στομάχι το οποίο πρέπει να είναι εμφανές από την 11<sup>η</sup>w κύησης. Για να επιβεβαιωθεί η κακή πλήρωση του στομάχου η εικόνα αυτή θα πρέπει να δίνεται σε διαδοχικές υπερηχογραφικές εξετάσεις. Επιπλέον εάν υπάρχει τραχειοισοφαγικό συρίγγιο ή επαρκείς γαστρικές εκκρίσεις, η πλήρωση του στομάχου είναι φυσιολογική και έτσι προγεννητικά μπορεί να διαγνωσθεί το 10% των περιπτώσεων. Άλλο ένα εύρημα που θα πρέπει να μας κατευθύνει στη διάγνωση της ατρησίας είναι το πολυάμνιο. Σε 60% των περιπτώσεων συνυπάρχουν ανωμαλίες από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό που συνοψίζονται στο ακρωνύμιο VATER (vertebral, anal, trachea-esophageal, renal defects) ή VACTREL (vertebral, anal, cardiac, trachea-esophageal, renal/kidney, and limb defects) και περιλαμβάνει βλάβες στους σπονδύλους, έλλειμμα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ατρησία του πρωκτού, τραχειοισοφαγικό συρίγγιο, ανωμαλίες των νεφρών, απλασία της κερκίδας και

μονήρη ομφαλική αρτηρία. Συνήθως συνυπάρχουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες και στο 50% των περιπτώσεων πρόκειται για τρισωμία 18 (Landing BH, 1975).

Από την πέμπτη εβδομάδα η περιτοναϊκή κοιλότητα καλύπτεται από το τοιχωματικό περιτόναιο και διαχωρίζεται από τις υπεζωκοτικές κοιλότητες που έχουν επίσης καταβολή από το πλάγιο πέταλο του μεσοδέρματος. Από το πρόσθιο έντερο αρχίζει να σχηματίζεται η χοληδόχος κύστη και το ηπατικό εκκόλπωμα. Οι λεκιθικές φλέβες που καταλήγουν στο φλεβώδη κόλπο της καρδιάς σχηματίζουν ένα δίκτυο ηπατικών κολποειδών και διαμορφώνουν το ηπατικό πυλαίο σύστημα. Η δεξιά ομφαλική φλέβα εξαφανίζεται και η αριστερή αναστομώνεται με τα ηπατικά κολποειδή και περνά από το φλεβώδη κόλπο του ήπατος στην κάτω κοίλη φλέβα. Μετά τη γέννηση μεταπίπτει στο φλεβώδη σύνδεσμο του ήπατος.

Ηπατοσπληνομεγαλία μπορεί να παρατηρηθεί για διάφορους λόγους που περιλαμβάνουν μη ανοσολογικό ύδρωπα, αιμολυτική αναιμία, συγγενείς λοιμώξεις που επιπροσθέτως προκαλούν ηπατικές ασβετώσεις και μεταβολικές διαταραχές. Το ηπατικό αιμαγγείωμα αποτελεί τον πιο συχνό, καλοήγη, αγγειακό όγκο στο ήπαρ του νεογνού και στον προγεννητικό έλεγχο δίνει την εικόνα υποηχογενούς μάζας μέσα στο ήπαρ (Emre S et al, 2004). Η AFP της μητέρας είναι αυξημένη στο 60% των περιπτώσεων (Εικ 5.8).



Εικ 5.8 Ηπατομεγαλία λόγω λοίμωξης από CMV. Τα βέλη δείχνουν το αυξημένο, υπερχογενές και ανομοιογενές ήπαρ. (Roberts et al, 2007)



Στο τέλος της 8<sup>ης</sup>w πραγματοποιείται μεγάλη αύξηση του μέσου εντέρου και περιστροφή του γύρω από την άνω μεσεντέριο αρτηρία που το αιματώνει. Επίσης το πρόσθιο έντερο περιστρέφεται κατά 90° περί τον άξονά του, το ήπαρ μετακινείται προς τα δεξιά και το ραχιαίο μεσεντέριο που θα σχηματίσει το μείζον επίπλουν επεκτείνεται προς τα αριστερά. Από το πρόσθιο έντερο θα σχηματιστεί και η ραχιαία καταβολή του παγκρέατος και από το ηπατικό εκκόλπωμα θα προέλθει η κοιλιακή καταβολή του παγκρέατος, η οποία μετά από μια μετακίνηση γύρω από το δωδεκαδάκτυλο θα συνενωθεί με τη ραχιαία.

Αποτυχία της περιστροφής της έλικας του εντέρου θα οδηγήσει σε διακοπή της αιμάτωσης τμήματος του εντέρου και κατά συνέπεια στη δημιουργία στενώσεων και διακοπής της συνέχειας. Ατρησία του δωδεκαδακτύλου συμβαίνει σε 1/10000 γεννήσεις και η πιο συχνή εντόπιση του είναι στην κατιούσα μοίρα (85%). Η έκθεση στο τερατογόνο «θαλιδομίδη» μεταξύ 30<sup>ης</sup> και 40<sup>ης</sup> ημέρας της κύησης, έχει σχετιστεί με την εμφάνιση ατρησίας δωδεκαδακτύλου (Sanchez M.A, 2006). Η χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα κατά τον προγεννητικό έλεγχο είναι η εμφάνιση της διπλής φουσαλίδας (Εικ 5.9) λόγω του διατεταμένου στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, καθώς και πολυάμνιο. Σε απόφραξη του υπόλοιπου εντέρου παρατηρείται διάταση αυτού και πολυάμνιο και σε περίπτωση διάτρησης ασκτικό υγρό και ψευδοκύστεις από μηκόνιο. Η συχνότητα της ανωμαλίας αυτής είναι 1/4000 γεννήσεις. Διαφοροδιάγνωση του διατεταμένου εντέρου και ιδιαίτερα του δωδεκαδακτύλου θα πρέπει να γίνει από κυστικούς σχηματισμούς στην κοιλιά του εμβρύου που μπορεί να προέρχονται από διάφορα όργανα και είναι συχνό φαινόμενο κατά τον προγεννητικό έλεγχο.

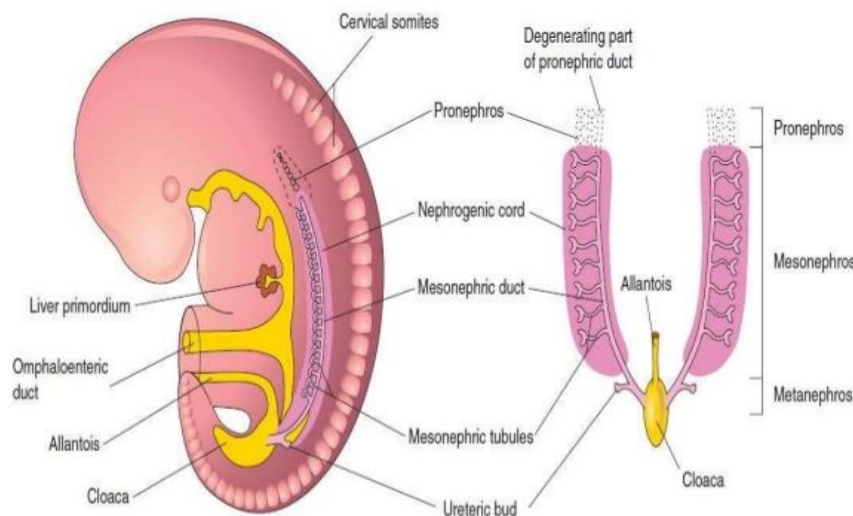


Εικ 5.9 Εγκάρσια διατομή εμβρύου στις 28w με τη χαρακτηριστική εικόνα της «διπλής φουσαλίδας», λόγω ατρησίας δωδεκαδακτύλου. Συνυπάρχει υδράμνιο. (Chudleigh and Thilaganathan, 2005)

## 6) ΤΟ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Το ουροποιητικό και το γεννητικό σύστημα προέρχονται από μια περιοχή του διάμεσου μεσοδέρματος σε οπισθοπεριτοναϊκή θέση. Ο νεφρώνας του νεφρού αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα, ένα άθροισμα τριχοειδών και ένα σύστημα απεκκριτικών σωληναρίων, όπου γίνεται η διήθηση του αίματος από το αγγειώδες σπείραμα και η συμπύκνωση των ούρων. Στη πορεία συνδέεται με τον μεσонеφρικό πόρο που μεταφέρει τα ούρα για απέκκριση.

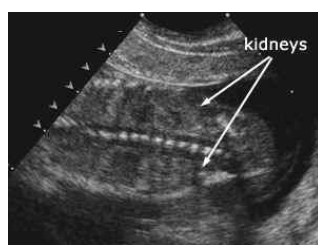
Στην πορεία της ανάπτυξης του εμβρύου κατά την 4<sup>η</sup> κύηση από το διάμεσο μεσόδερμα δημιουργείται ο πρόνεφρος στο ύψος της αυχενικής μοίρας. Ο πρόνεφρος αποτελείται από λίγες ομάδες σωληναρίων και στο τέλος της εβδομάδας εκφυλίζεται χωρίς ποτέ να έχει λειτουργήσει. Το δεύτερο νεφρικό σύστημα που δημιουργείται από το διάμεσο μεσόδερμα είναι ο μεσόνεφρος, ο οποίος αποτελείται από νεφρώνες που απεκκρίνουν στο μεσонеφρικό πόρο που καταλήγει στον ουρογεννητικό κόλπο. Ο μεσόνεφρος διατηρείται από το τέλος της 4<sup>ης</sup> έως την 6<sup>η</sup> w όπου και υποστρέφει και από το διάμεσο μεσόδερμα αρχίζει να αναπτύσσεται η γονάδα, ενώ ο μεσонеφρικός πόρος παραμένει στα αρρένα και εκφυλίζεται στα θήλεα. Στο τέλος της 5<sup>ης</sup> w αρχίζει η δημιουργία του μετάνεφρου, ο οποίος αποτελείται από την ουρητηρική καταβολή, μια απόφυση του μεσонеφρικού πόρου και το μετανεφρικό μεσόδερμα, που προέρχεται από το διάμεσο μεσόδερμα (Εικ 6.1). Η σωματοδομή της μητέρας και οι βιομετρία του εμβρύου παίζουν ρόλο στο μέγεθος των νεφρών, ενώ η ανακατανομή της αιματικής ροής στον εγκέφαλο οδηγεί σε μικρότερου μεγέθους νεφρούς (Geelhoed et al, 2009). Η ουρητηρική καταβολή εισχωρεί στο μετανεφρικό μεσόδερμα και διακλαδώνεται σε μικρότερα σωληνάκια και σχηματίζει τη νεφρική πύελο, τους μείζονες και ελάσσονες κάλυκες και τις νεφρικές πυραμίδες. Στο άλλο άκρο της ουρητηρικής καταβολής σχηματίζονται οι ουρητήρες.



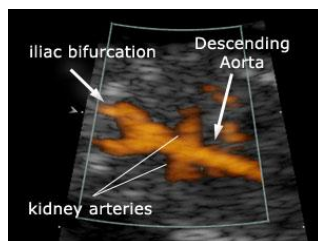
Εικ 6.1 Εμβryo, στο οποίο απεικονίζεται ο πρόνεφρος-μεσόνεφρος-μετάνεφρος. (Khan, 2015)

Το μετανεφρικό μεσόδερμα σχηματίζει τους νεφρώνες και καθώς επιμηκύνονται σχηματίζουν τις δομές του εγγύς εσπειραμένου, την αγκύλη του Henle και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Το άκρο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου έχει κυπελλοειδές σχήμα για το σχηματισμό της κάψας του Bowman που περιβάλλει το αγγειώδες σπείραμα. Το περιεχόμενο των άπω εσπειραμένων σωληναρίων καταλήγει στα αθροιστικά σωληνάρια. Η θέση του μετανεφρικού μεσοδέρματος βρίσκεται στην πυελική περιοχή και γι αυτό οι νεφροί πρέπει να λάβουν την τελική τους θέση στην κατώτερη οσφυϊκή περιοχή.

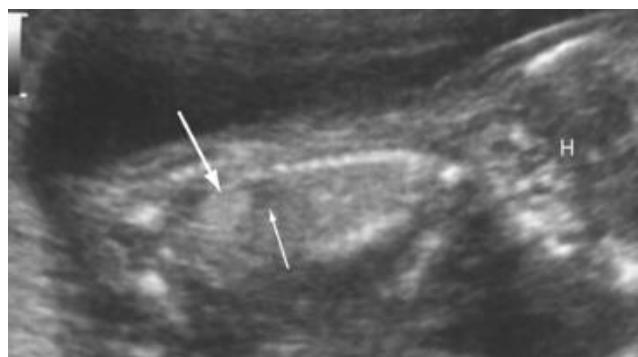
Η απεικόνισή τους είναι δυνατή από την 9<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης και μετά κάτω από το επίπεδο του στομάχου και μπροστά και εκατέρωθεν από την σπονδυλική στήλη (Εικ 6.2, 6.3, 6.4). Είναι πιο ηχογενείς σε σχέση με το ήπαρ και η νεφρική πύελος απεικονίζεται μη ηχογενής στο κέντρο του νεφρού. Οι ουρητήρες συνήθως δεν απεικονίζονται εκτός εάν υπάρχει κάποια παθολογία που προκαλεί την απόφραξη και διάτασή τους.



Εικ 6.2 Εμβρυικός νεφρός. (Nicolaidis, 2001)

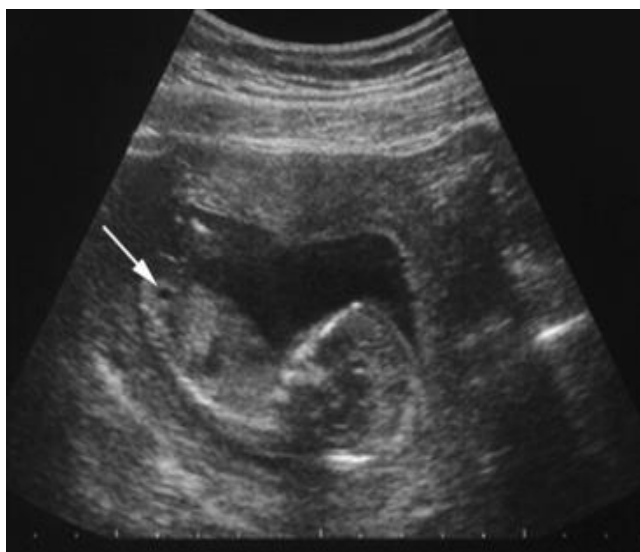


Εικ 6.3 Τα βέλη απεικονίζουν τις νεφρικές αρτηρίες, την κατιούσα αορτή και το διχασμό των κοινών λαγονίων. (Nicolaidis, 2001)



Εικ 6.4 Το παχύ βέλος απεικονίζει τον εμβρυικό νεφρό σε έμβryo πρώτου τριμήνου. Το λεπτό βέλος απεικονίζει το επινεφρίδιο που είναι υποηχογενές. (F.E.Avni, 2016)

Η ουροδόχος κύστη δημιουργείται όταν το ουροορθικό διάφραγμα σχηματιστεί και διαιρέσει την αμάρα σε ουρογεννητικό κόλπο και πρωκτικό σωλήνα (Εικ 6.5). Ο ουρογεννητικός κόλπος έως την 8<sup>η</sup> εβδομάδα είναι μία δομή όπου το ανώτερο τμήμα αποτελεί την ουροδόχο κύστη που συνέχεται με την αλλαντοίδα. Οι μεσонеφρικοί πόροι ενσωματώνονται στην ουροδόχο κύστη και προκαλούν το σχηματισμό του τριγώνου της ουροδόχου κύστης στο οπίσθιο τοίχωμα. Στα αρρενα έμβρυα οι μεσонеφρικοί πόροι εκβάλλουν στην προστατική μοίρα της ουρήθρας, ενώ στα θήλεα εκφυλίζονται. Από την 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης είναι δυνατή η απεικόνιση της ουροδόχου κύστης στο 50% των εμβρύων και σχεδόν στο 100% από τη 13<sup>η</sup> εβδομάδα και μετά. Τα εμβρυικά νεφρά αρχίζουν να παράγουν ούρα περίπου στις 12w. Μέχρι τις 18w παράγουν 14ml/d (Wladimiroff and Cambell, 1974).

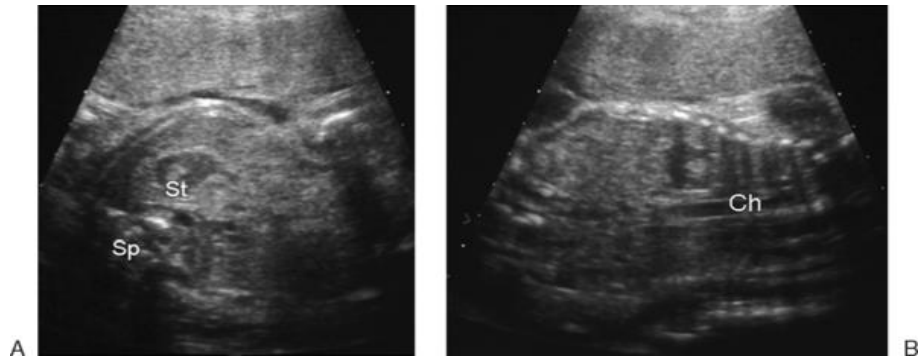


Εικ 6.5 Ουροδόχος κύστη σε έμβρυο 12w που απεικονίζεται με βέλος. (F.E.Avni, 2016)

Όταν αποτυγχάνει να δημιουργηθεί το μετανεφρικό μεσόδερμα από το διάμεσο μεσόδερμα προκαλείται νεφρική αγενεσία στο έμβρυο (Εικ 6.6). Η πάθηση αυτή έχει συχνότητα 1-3/10.000 γεννήσεις ενώ η αγενεσία του ενός νεφρού έχει συχνότητα 1/1300 γεννήσεις. Συχνά όμως η αγενεσία του ενός νεφρού παραμένει αδιάγνωστη, οπότε το ποσοστό είναι υψηλότερο (Cascio S et al, 1999). Η διάγνωση τίθεται μετά τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, αλλά θα πρέπει να τεθεί η υποψία από τα χαρακτηριστικά ευρήματα της κενής ουροδόχου κύστης και του ολιγάμνιου με φυσιολογικό Doppler μητροπλακουντιακής και εμβρυικής κυκλοφορίας. Η διάγνωση της ετερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας είναι δύσκολη αφού δεν υπάρχει ολιγάμνιο και κενή ουροδόχος κύστη και το μόνο εύρημα είναι η αυξημένη αιμάτωση και μέγεθος του φυσιολογικού νεφρού.

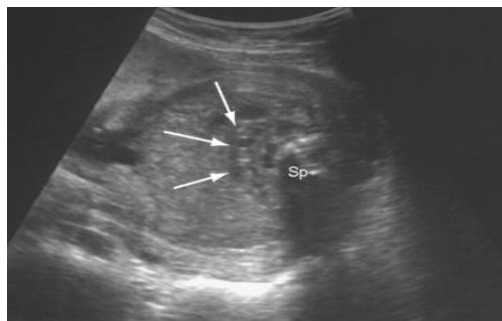


Εικ 6.6 Ετερόπλευρη νεφρική αγενεσία. (Jeanty P et al, 1990)



Εικ 6.6 Αμφοτερόπλευρη νεφρική αγενεσία στο τρίτο τρίμηνο. Στην εικόνα Α βλέπουμε μια εγκάρσια διατομή της κοιλιάς, στην οποία δεν αναγνωρίζονται νεφρικές δομές. Εμφανές είναι το ολιγάμνιο. St: στόμαχος, Sp: σπονδυλική στήλη. Στην εικόνα Β βλέπουμε οβελιαία διατομή του εμβρύου, στην οποία δεν απεικονίζονται οι νεφροί. Ch: θώρακας (F.E.Avni, 2016)

Σε περίπτωση όπου οι δύο περιοχές του μετανεφρικού μεσοδέρματος βρίσκονται πολύ κοντά ή μία στην άλλη, με συχνότητα 1/600 γεννήσεις γίνεται συνένωσή τους και σχηματίζεται ο πεταλοειδής νεφρός (Εικ 6.7). Καθώς γίνεται η άνοδος του παγιδεύεται στην έκφυση της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας και καθηλώνεται στο επίπεδο των κατώτερων εμβρυικών σπονδύλων (Oktem H et al, 2008). Επιπλέον μπορεί για διάφορους λόγους να μην γίνει η άνοδος του ενός ή και των δύο νεφρών και να έχουμε τη δημιουργία του πυελικού νεφρού που συνήθως συνοδεύεται από καρδιαγγειακές, σκελετικές και ανωμαλίες του γαστρεντερικού. Η προγεννητική διάγνωση είναι δύσκολη για να μην εκληφθούν τα διογκωμένα επινεφρίδια σαν νεφρά.



Εικ 6.7 Πεταλοειδής νεφρός εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο. Οι νεφροί ενώνονται μπροστά από τη σπονδυλική στήλη. (F.E.Avni, 2016)

Οι συγγενείς πολυκυστικοί νεφροί αποτελούν πολύπλοκη ανωμαλία όσον αφορά την εμβρυική προέλευση. Η επικρατέστερη θεωρία υποστηρίζει ότι οι πολυκυστικοί νεφροί είναι αποτέλεσμα αποτυχίας συνένωσης των άπω εσπειραμένων με τα αθροιστικά σωληνάκια και η κατακράτηση των ούρων στα νεφρικά σωληνάκια έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση και τον σχηματισμό των κύστεων. Άλλες θεωρίες υποστηρίζουν την ανώμαλη ανάπτυξη των αθροιστικών σωληναρίων ως αιτία ανάπτυξης των κύστεων (Εικ 6.8).



Εικ 6.8 Πολυκυστικός αριστερός νεφρός εμβρύου στην 26<sup>η</sup>w. (Fabrice Cuillier, 2007)

Η νόσος εμφανίζεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, όπου διακρίνονται τέσσερεις τύποι: περιγεννητικός (Potter I), νεογνικός (Potter II), παιδικός (Potter III) και εφηβικός. Προγεννητικά είναι δυνατόν να διαγνωσθούν ο περιγεννητικός και ο νεογνικός τύπος και η διάγνωση γίνεται με την παρουσία υπερηχογραφικά διογκωμένων νεφρών και ολιγάμνιου, συνήθως μετά τις 24 εβδομάδες. Οι συχνότεροι τύποι είναι ο περιγεννητικός οπύ κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο εφηβικός, οπύ μπορεί να εκδηλωθεί κι μέχρι την 3<sup>η</sup> ή 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Στον εφηβικό τύπο κατά τον προγεννητικό έλεγχο, σε λίγες περιπτώσεις οι νεφροί περιγράφονται διογκωμένοι και υπερηχογενείς και υπάρχει επίταση της ένωσης φλοιού και μυελού. Η ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι φυσιολογική ή ελαττωμένη. Σε γονείς που πάσχουν μπορεί να γίνει προγεννητική διάγνωση με βιοψία χοριακών λαχνών.

Η αποτυχία του μετανεφρικού μεσοδέρματος να σχηματίσει νεφρώνες ή η απόφραξη λόγω ατρησίας νωρίς κατά τη δημιουργία των νεφρών έχει ως αποτέλεσμα νεφρική υποπλασία ή δημιουργία δυσπλαστικών νεφρών ή νεφρών διογκωμένων με παρουσία κύστεων (Matsell DG et al, 1997). Σε αμφοτερόπλευρη πάθηση συνυπάρχει ολιγάμνιο και μειωμένη πλήρωση της ουροδόχου κύστεως με κακή πρόγνωση για το νεογνό (Feldenberg LR, 2000), ενώ η ετερόπλευρη εντόπιση της νόσου δεν

περιλαμβάνει ολιγάμνιο και συνδυάζεται με άριστη πρόγνωση. Το ευρύ φάσμα αυτών των κλινικών εκδηλώσεων αποτελεί τη νόσο Potter II.

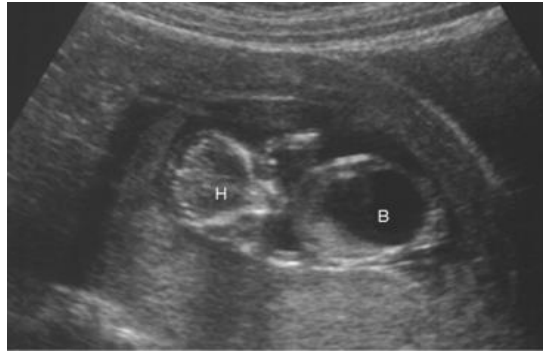
Σε περίπτωση που η απόφραξη συμβεί κατά το δεύτερο μισό της κύησης δημιουργείται υδρονέφρωση. Η υδρονέφρωση αποτελεί το 90% των ανωμαλιών των εμβρυικών νεφρών και η πρόγνωσή της εξαρτάται από το μέγεθος της προσθιοπίσθιας διαμέτρου της νεφρικής πυέλου. Η πιο συχνή αιτία είναι η στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής (Nyberg DA, 1990). Εάν η διάμετρος της νεφρικής πυέλου είναι μεγαλύτερη από 4mm στις 16-19 εβδομάδες, 5mm στις 20-29 εβδομάδες και 7mm στις 30-40 εβδομάδες τότε η διάταση θεωρείται σημαντική. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις περιπτώσεις εκείνες όπου η προσθιοπίσθια διάμετρος είναι μεγαλύτερη από 10mm και το πηλίκο πυέλου προς διάμετρο μεγαλύτερο από 50% (Kay and Robert, 1999). Συνήθως τις πρώτες 24h της ζωής μειώνεται, γι αυτό θα πρέπει να ελέγχεται την 3<sup>η</sup> με 10<sup>η</sup> μέρα της ζωής του νεογνού.

Σε ετερόπλευρη υδρονέφρωση η αιτία είναι συνήθως απόφραξη της πυελοουρητηρικής συμβολής από μηχανικά αίτια, όπως βαλβίδες του ουρητήρα, συμφύσεις ή έκτοπα αγγεία (Εικ 6.9). Σε σοβαρού βαθμού απόφραξη έχει παρατηρηθεί ουρίνωμα, ασκίτης από ούρα και σχηματισμός κύστης από την αποφραγμένη νεφρική πύελο που μπορεί να προκαλέσει αποφρακτικά φαινόμενα σε ολόκληρη την κοιλιά. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αντιμετώπιση του νεογνού είναι συντηρητική με καλή πρόγνωση.

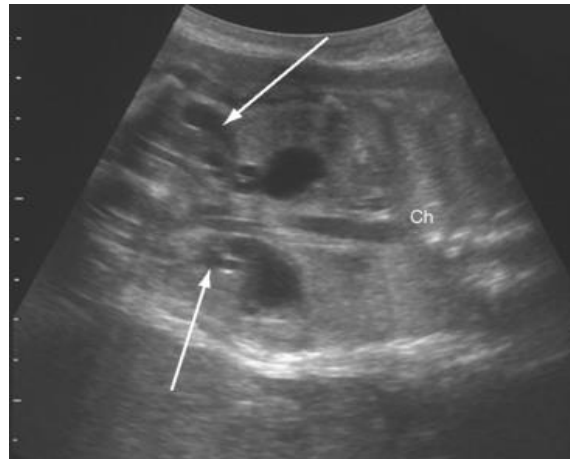


Εικ 6.9 Μεσαίου βαθμού υδρονέφρωση σε έμβρυο στη 13<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w. (Nicolaidis, 2001)

Η διάγνωση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης τίθεται από την παρουσία εμμένουσας διάτασης της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα ή περιοδική διάταση του άνω τμήματος του ουρητήρα, με φυσιολογική ποσότητα αμνιακού υγρού. Στα άρρενα έμβρυα σε ποσοστό 1-2/10.000 άρρενα παρατηρούνται βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας και αυτό οδηγεί σε απόφραξη της ουρήθρας με δημιουργία αυξημένου μεγέθους ουροδόχου κύστεως (μεγακύστη), διάταση ουρητήρα και υδρονέφρωση. Μπορεί να παρατηρηθεί ασκίτης από ούρα λόγω ρήξης της ουροδόχου κύστεως (Εικ 6.10, 6.11).



Εικ 6.10 Εικόνα μεγακύστης νωρίς στο δεύτερο τρίμηνο, λόγω ατρησίας ουρήθρας. Η: κεφαλή Β: ουροδόχος κύστη (F.E.Avni, 2016)



Εικ 6.11 Διάταση ουρητήρα. Τα βέλη δείχνουν αμφοτερόπλευρη διάταση ουρητήρων και πυελοκαλυκικού συστήματος. (F.E.Avni, 2016)



## 7) Η ΚΑΡΔΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία γίνεται από σε εξειδικευμένα κέντρα και προς το παρόν δεν έχει ενταχθεί στον έλεγχο ρουτίνας καθότι απαιτεί ειδική εκπαίδευση και είναι χρονοβόρα. Εκτελείται σε γυναίκες με έμβρυα σε υψηλό κίνδυνο για συγγενείς καρδιοπάθειες, όπως σε ανεύρεση αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με φυσιολογικό καρύοτυπο. Ο έλεγχος γίνεται μεταξύ 18<sup>ης</sup>-24<sup>ης</sup>w όπου οι λεπτομέρειες της καρδιάς μπορούν να απεικονιστούν με ακρίβεια, χωρίς το εμπόδιο της ακουστικής σκιάς από τις πλευρές, την ωμοπλάτη και το βραχιόνιο οστό και με επαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού. Ο έλεγχος ρουτίνας που γίνεται κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος β' επιπέδου περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της θέσης και του άξονα της καρδιάς, την εικόνα τεσσάρων κοιλοτήτων και την απεικόνιση της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας και με αυτόν τον τρόπο ανιχνεύει το 80-90% των παθήσεων (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2006). Στις μέρες μας προσπάθειες για screening στο πρώτο τρίμηνο έχουν γίνει με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (Markydimas G et al, 2005) και τη χρήση διακολπικού υπερήχου (Gembruch U et al, 1993).

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι οι πιο σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες και εμφανίζονται με συχνότητα 0,4-1% και αποτελούν πολυπαραγοντικές διαταραχές στις περισσότερες περιπτώσεις. Παράγοντες κινδύνου εκτός από τη γενετική προδιάθεση αποτελούν περιβαλλοντικοί παράγοντες, ο μητρικός διαβήτης και χρωμοσωμικές βλάβες (Small M, 2004). Οι πιο συχνές βλάβες είναι τα ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου και στένωση πνευμονικής αρτηρίας.

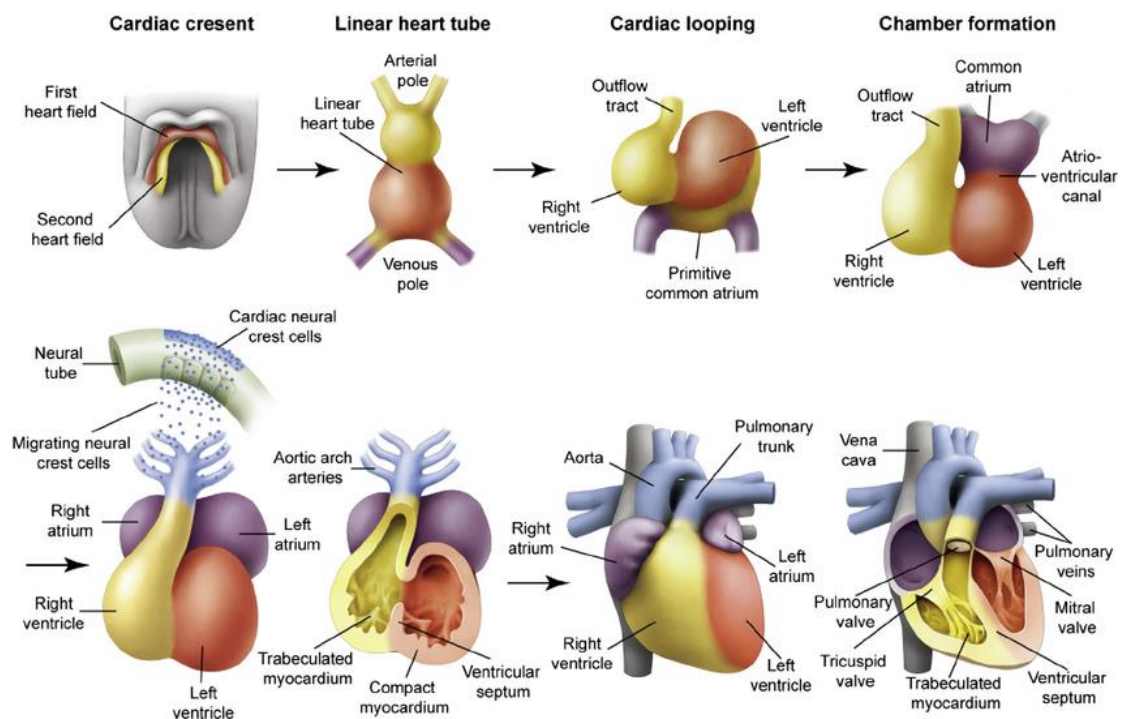
Ο σχηματισμός της καρδιάς ξεκινάει την 3<sup>η</sup>w της ενδομήτριας ζωής, όπου οι μυοβλάστες που προέρχονται από το σπλαχνικό μεσοδέρμα και τα αιματικά νησιδία εμφανίζονται στο κεφαλικό άκρο της νευρικής ακρολοφίας ενδιάμεσα του ενδοδέρματος και σπλαχνικού μεσοδέρματος. Την 4<sup>η</sup>w οι περιοχές των αιματικών νησιδίων και μυοβλαστών συνενώνονται λόγω της πλάγιας πτύχωσης του εμβρύου και σχηματίζουν τον καρδιακό σωλήνα, ο οποίος αποτελείται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιματικών νησιδίων εσωτερικά και τα μυικά κύτταρα των μυοβλαστών εξωτερικά. Η κεφαλική κάμψη του εμβρύου φέρνει τον καρδιακό σωλήνα εντός του θώρακα όπου και χωρίζεται εκ νέου σε καρδιακό βολβό, αρχέγονη κοιλία και κοινό κόλπο.

Ο καρδιακός βολβός θα σχηματίσει τη δεξιά κοιλία, τον καρδιακό κώνο και τον αρτηριακό κορμό. Στο κεφαλικό άκρο του καρδιακού σωλήνα θα σχηματιστούν τα αγγεία του αορτικού τόξου. Στο τέλος της 4<sup>ης</sup>w η καρδιά του εμβρύου αρχίζει και πάλλεται, ενώ κύτταρα από το την περιοχή του κόλπου δημιουργούν ένα τρίτο στρώμα, το σπλαχνικό περικάρδιο (Moorman A, 2003). Η περιοχή που αφορίζεται μεταξύ σωματικής και σπλαχνικής στοιβάδας πλάγιου πετάλου μεσοδέρματος αποτελεί την περικαρδιακή κοιλότητα. Παράλληλα η περιοχή του μεσοδέρματος που

βρίσκεται κοντά στην καρδιά θα οδηγηθεί στο σχηματισμό του τενοντίου κέντρου του διαφράγματος.

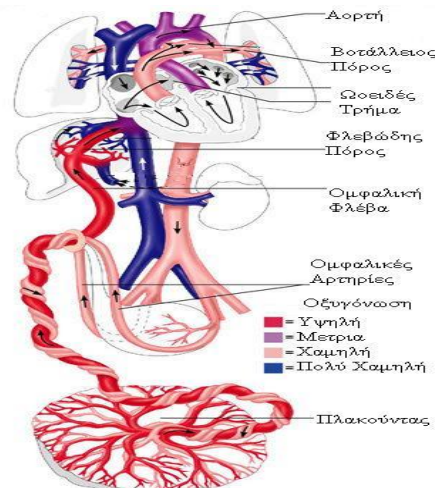
Κατά την 4<sup>η</sup>W ο καρδιακός σωλήνας αρχίζει να παίρνει την οριστική μορφή και θέση στην θωρακική κοιλότητα, με την κοιλία να βρίσκεται προς τα εμπρός και δεξιά και τον κόλπο προς τα πίσω και αριστερά με μια διαδικασία που ονομάζεται σχηματισμός της καρδιακής αγκύλης. Σε αυτό το στάδιο γίνεται και ο καθορισμός των εμβρυικών αξόνων, όπου όπως έχουμε αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο διαταραχή στα μοριακά σήματα που καθορίζουν το σχηματισμό τους οδηγεί σε ανωμαλίες όπως η δεξιοκαρδία. Στη δεξιοκαρδία η αγκύλη σχηματίζεται προς τα αριστερά. Τα έμβρυα αυτά συνήθως παρουσιάζουν ανωμαλίες σε πολλαπλά όργανα και η πρόγνωσή τους χαρακτηρίζεται ως πτωχή.

Καθώς σχηματίζεται η καρδιακή αγκύλη ο κοινός κόλπος και κοιλία αρχίζουν και διευρύνονται. Ο κοινός κόλπος συνδέεται με μια δομή, το φλεβώδη κόλπο ο οποίος χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κέρασ και δέχεται αίμα από την κεφαλή και το σώμα του εμβρύου. Ο φλεβώδης κόλπος στην πορεία θα ενσωματωθεί με τον κοινό κόλπο και το δεξιό κέρασ αποτελεί πρόδρομος του δεξιού κόλπου, ενώ κατά την ενσωμάτωσή του δημιουργούνται σχηματισμοί βαλβίδων γύρω από τα στόμια της άνω και κάτω κοίλης φλέβας και του στεφανιαίου κόλπου. Το αριστερό κέρασ του φλεβώδους πόρου εξαφανίζεται και ότι απομένει σχηματίζει τον στεφανιαίο κόλπο. Από το οπίσθιο τμήμα του αριστερού κόλπου σχηματίζεται η πνευμονική φλέβα, η οποία διακλαδίζεται και σχηματίζει συνδέσεις με τους πνεύμονες (Εικ 7.1).

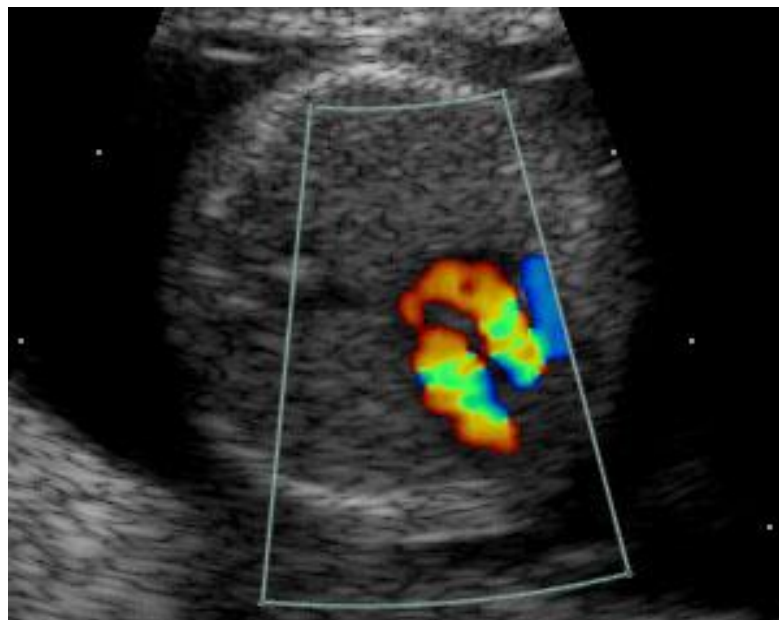


Εικ 7.1 Σχηματικά η δημιουργία των καρδιακών κοιλοτήτων. (Epstein A, 2015)

Στην 5<sup>η</sup>-6<sup>η</sup>w επιτελείται ο σχηματισμός των διαφραγμάτων που διαχωρίζουν τους δύο κόλπους και τις δύο κοιλίες. Ο σχηματισμός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι πιο περίπλοκος καθώς δημιουργείται ένα πρωτογενές και ένα δευτερογενές διάφραγμα, δεξιά του πρωτογενούς, το οποίο δεν είναι πλήρες και επιτρέπει έτσι το σχηματισμό του ωοειδούς τρήματος που έχει τη μορφή βαλβίδας. Το ωοειδές τρήμα επιτρέπει τη ροή αίματος από το δεξιό στον αριστερό κόλπο και μετά τη γέννηση όπου οι πιέσεις στον αριστερό κόλπο γίνονται μεγαλύτερες προκαλείται λειτουργική σύγκλειση αυτού και στην πορεία πλήρη σύγκλεισή του με ινώδη ιστό (Anderson RH et al, 2003) (Εικ 7.2, 7.3).



Εικ 7.2 Η κυκλοφορία του εμβρύου. (Ζαργάνης, 2016)



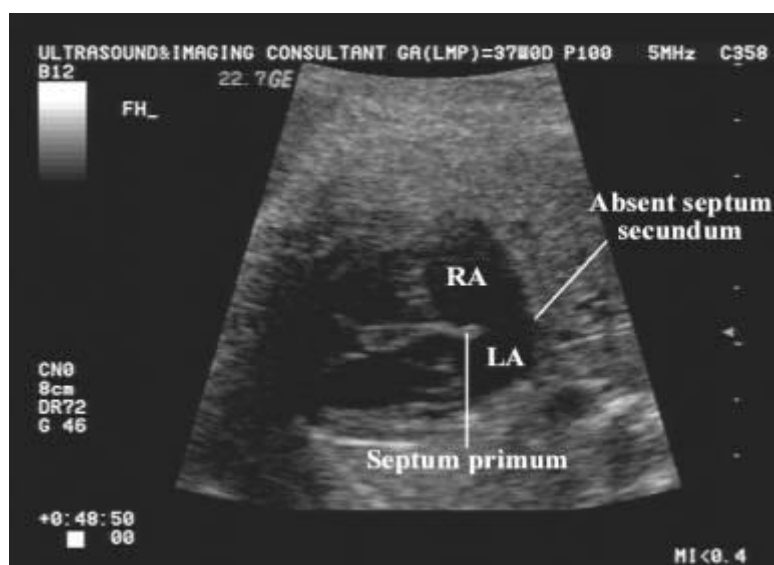
Εικ 7.3 Η καρδιά στον υπέρηχο εμβρύου στις 12w. (Nicolaidis, 2001)

Βλάβη στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα δημιουργείται στο πρωτογενές ή στο δευτερογενές διάφραγμα. Πιο σοβαρές κατατάσσονται αυτές του πρωτογενούς διαφράγματος όπου καταργείται ο μηχανισμός της βαλβίδας και η λειτουργική

σύγκλεισή του μετά τη γέννηση. Η διάγνωση μπορεί να μη γίνει κατά τη γέννηση αλλά αργότερα όταν εμφανιστούν συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας λόγω υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας ή ισχαιμικό εγκεφαλικό λόγω παράδοξης εμβολής (Furlan AJ et al, 2012) (Εικ 7.4, 7.5).



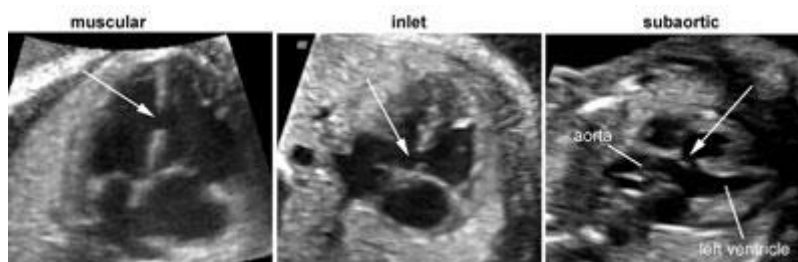
Εικ 7.4 Φυσιολογικό μεσοκοιλιακό διάφραγμα εμβρύου. (I.B.Suchet, 2013)



Εικ 7.5 Βλάβη μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο δευτερογενές διάφραγμα. (I.B.Suchet, 2013)

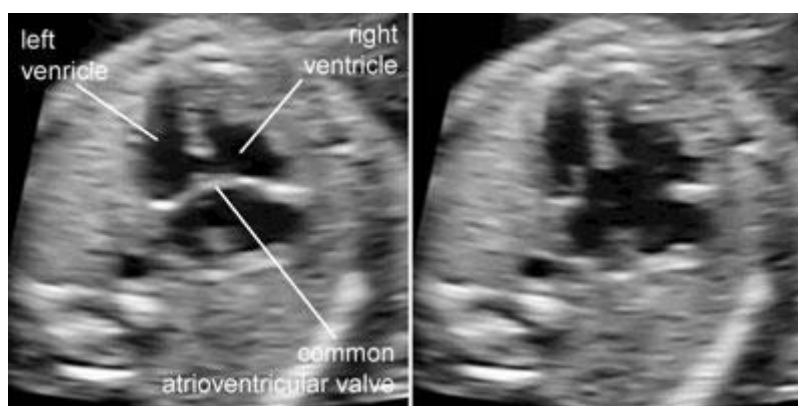
Ο σχηματισμός του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είναι απλούστερος και αποτελείται από ένα μυϊκό τμήμα και ένα υμενώδες στην κορυφή του. Το 30% των συγγενών βλαβών της καρδιά αποτελούν τα ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (Εικ 7.6). Η πρόγνωση σε μεμονωμένες βλάβες είναι καλή καθώς το 60% των ελλειμμάτων κλείνουν μόνα τους μέσα στα πρώτα 5 έτη της ζωής, χωρίς κάποια άλλη παρέμβαση (Meberg A et al, 1994). Για την απεικόνιση αυτών των βλαβών πρέπει να ληφθεί η εικόνα τεσσάρων κοιλοτήτων και η εικόνα έκφυσης της πνευμονικής

αρτηρίας και της αορτής γιατί έχει σημασία ανεύρεση της θέσης της βλάβης στο μυικό ή στο υμενώδες τμήμα. Ακόμα η βλάβη για να απεικονισθεί πρέπει να έχει μέγεθος μεγαλύτερο από 2mm. Βλάβες στο μυικό τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση (65% κλείνουν μόνα τους) από τα ελλείμματα της υμενώδους μοίρας του (25% κλείνουν μόνα τους). Η πλήρης αποτυχία μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μονήρους κοιλίας (Tamparo C, 2011). Συνήθως συνδυάζεται με άλλες ανωμαλίες της καρδιάς και υπάρχει δυνατότητα επανορθωτικής επέμβασης αμέσως μετά τη γέννηση με χαμηλή όμως πρόγνωση.



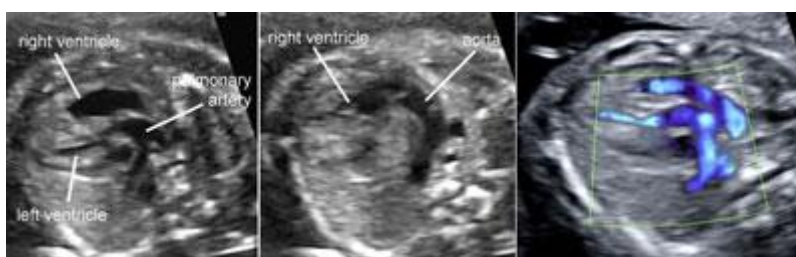
Εικ 7.6 Ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. (D.Paladini, 2000)

Μεταξύ κολλικού και κοιλιακού τμήματος από ανάπτυξη του ενδοκαρδιακού ιστού παράγονται οι κολποκοιλιακές βαλβίδες και οι θηλοειδείς μύες με τις τενόντιες χορδές. Αποτιτανώσεις των θηλοειδών μυών απεικονίζονται σε ποσοστό 1% στο υπερηχογράφημα β' επιπέδου και δεν έχουν καμία κλινική σημασία. Ανωμαλίες μπορεί να σχηματιστούν κατά τον σχηματισμό των κολποκοιλιακών βαλβίδων με συχνότητα 1/10.000 γεννήσεις. Η πιο συχνή και η πιο χαρακτηριστική βλάβη είναι ο σχηματισμός μονήρους κολποκοιλιακής βαλβίδας. Η βλάβη μπορεί να είναι πλήρης με σχηματισμό μίας κοινής βαλβίδας ή ατελής με δύο κολποκοιλιακά ανοίγματα και επικοινωνία μεταξύ κοιλιών, κόλπων ή αριστερής κοιλίας και δεξιού κόλπου (Εικ 7.7). Εάν παρατηρούνται σε έμβρυα με χρωμοσωμικές βλάβες, συνδυάζονται με πολλαπλές ανωμαλίες της καρδιάς και η πρόγνωση είναι πτωχή (Vick GW et al, 1990).



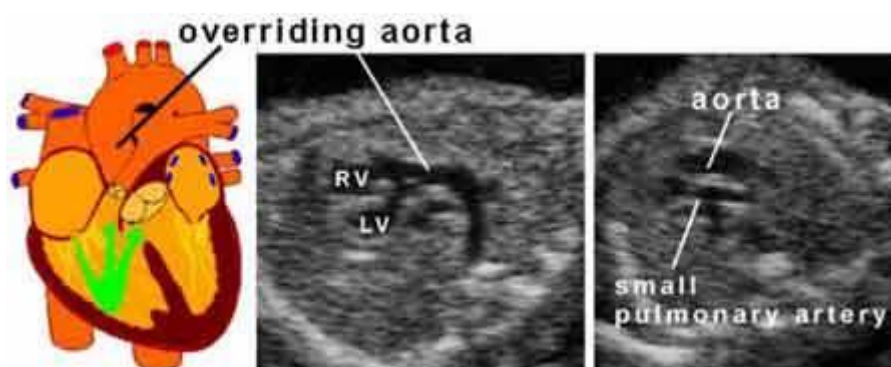
Εικ 7.7 Μονήρης κολποκοιλιακή βαλβίδα. (A.Machlitt, 2004)

Η πνευμονική αρτηρία και η αορτή προέρχονται από ένα κοινό στέλεχος, που αποτελείται από το καρδιακό στέλεχος και τον αρτηριακό κορμό και καθώς επιτελείται ο διαχωρισμός τους έχουν μια ελικοειδή πορεία που προσομοιάζει την πορεία που έχουν όταν εγκαταλείπουν την καρδιά. Η μετάθεση των μεγάλων αγγείων έχει συχνότητα 2/10.000 νεογνά και στην πάθηση αυτή η αορτή εκφύεται από τη δεξιά κοιλία και η πνευμονική από την αριστερή κοιλία (Εικ 7.8). Μπορεί να συνυπάρχουν άλλες ανωμαλίες στους κόλπους και τις κοιλίες και ο αριστερός κόλπος να συνδέεται με τη δεξιά κοιλία και ο δεξιό κόλπος με την αριστερή κοιλία. Η προγεννητική διάγνωση είναι δύσκολη και χαρακτηριστική εικόνα είναι η παράλληλη πορεία της αορτής και της πνευμονικής (Ho SY et al, 1995).



Εικ 7.8 Μετάθεση των μεγάλων αγγείων. Φαίνεται η παράλληλη πορεία της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας. (D.Paladini, 1996)

Συχνή συγγενής καρδιακή ανωμαλία (5% των νεογνών με καρδιακές ανωμαλίες) αποτελεί η τετραλογία Fallot (Εικ 7.9). Δημιουργείται από την πρόσθια μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος η οποία έχει ως αποτέλεσμα 1) στένωση της πνευμονικής, 2) μεγέθυνση της αορτής και εφίπνευσή της πάνω από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, 3) έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και 4) υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Υπερηχογραφικά απεικονίζεται η διάταση της αορτής και η εφίπνευσή της στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα στο οποίο υπάρχει έλλειμμα. Σε ποσοστό 10% σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως οι ελλείψεις στο χρωμόσωμα 22 και το σύνδρομο DiGeorge. Η πρόγνωση έχει βελτιωθεί με την επεμβατική διόρθωση μετά τη γέννηση.



Εικ 7.9 Τετραλογία Fallot. Έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κοντά στους χώρους εξόδου των κοιλιών και η αορτή που εφίπνευει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Στη δεύτερη υπερηχογραφική εικόνα είναι εμφανής η δυσαναλογία της αορτής με την πνευμονική αρτηρία. (R.Chaoui, 2002)

Η πνευμονική αρτηρία συνδέεται με την αορτή μέσω του αρτηριακού πόρου, όπου αίμα από τη δεξιά κοιλία εισέρχεται στην αορτή παρακάμπτοντας τους πνεύμονες. Μετά τη γέννηση ο αρτηριακός πόρος αποφράσσεται μέσω σημάτων που απελευθερώνονται από τους πνεύμονες μετά την έκπτυξή τους και σχηματίζεται ο αρτηριακός σύνδεσμος. Η κάτω κοίλη φλέβα που καταλήγει στο δεξιό κόλπο συνδέεται απευθείας με την ομφαλική φλέβα, παρακάμπτοντας το ήπαρ, μέσω του φλεβώδους πόρου. Το αγγείο αυτό μετά τη γέννηση και την απολίνωση του ομφαλίου επίσης αποφράσσεται και σχηματίζει το φλεβώδη σύνδεσμο του ήπατος.

Ατρησία της αορτής ή στένωση του ισθμού της αορτής με συνοδό υποπλαστική μιτροειδή βαλβίδα έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία υποπλαστικής αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με πτωχή πρόγνωση για το έμβρυο, παρά τη δυνατότητα επανορθωτικής επέμβασης κατά τη γέννηση (Feinstein GA et al, 2012). Υπερηχογραφικά, χαρακτηριστική είναι η εικόνα της υποπλαστικής ανιούσας αορτής (Εικ 7.9). Αντίστοιχα υποπλασία της πνευμονικής αρτηρίας έχει ως αποτέλεσμα υποπλασία της δεξιάς κοιλίας. Και στις δύο περιπτώσεις συνιστάται εμβρυικός καρυότυπος.

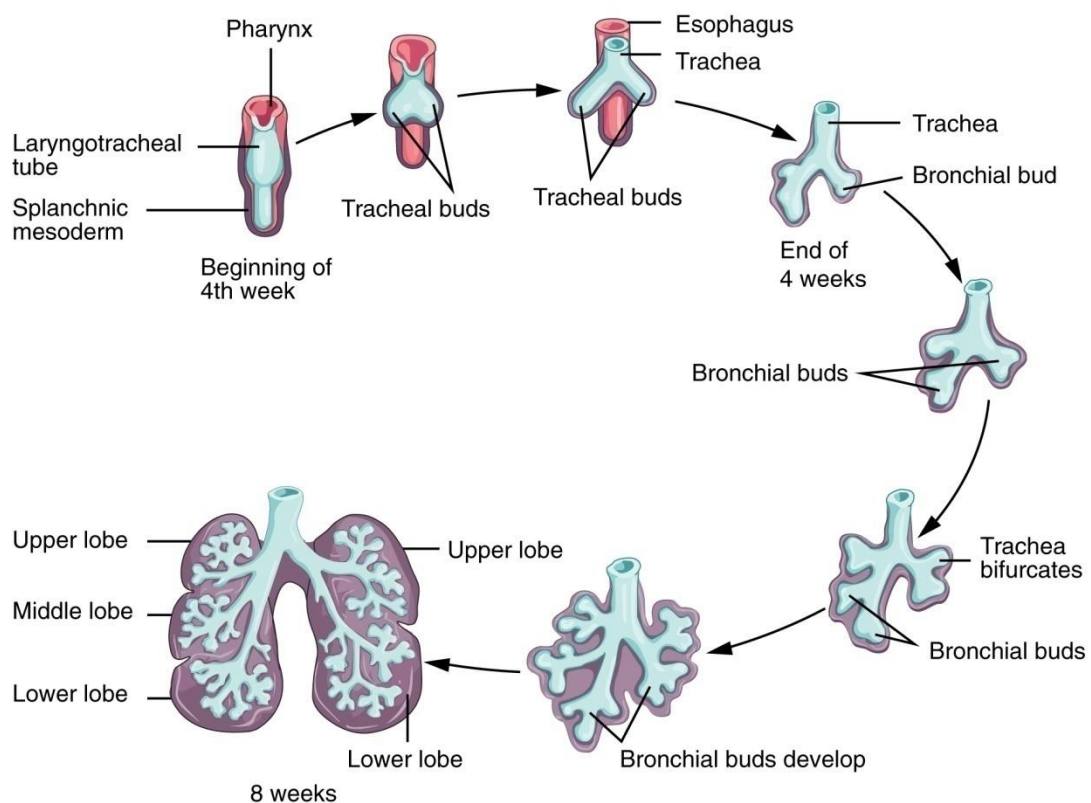


Εικ 7.9 Υποπλαστική αριστερή κοιλία. Χαρακτηριστική εικόνα με τη χρήση Doppler. (R.Chauoi, 2002)

Ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού στο έμβρυο ανευρίσκονται αρκετά συχνά και συνήθως δεν έχουν κλινική σημασία και οφείλονται σε ανωριμότητα του συστήματος αγωγιμότητας. Η ωρίμανσή του συμβαίνει κατά τη 16<sup>η</sup>w και ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός διαμορφώνεται σε 120-160bpm. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ο οποίος μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη κολποκοιλιακού διαφράγματος ή μετάθεση μεγάλων αγγείων της καρδιάς. Η ταχυκαρδία μπορεί να οφείλεται σε ανωμαλίες του ωοειδούς τρήματος και τριγλώχινας αντιμετωπίζεται θεραπευτικά ενδομήτρια με διγοξίνη (Van Engelen AD et al, 1994).

## 8) ΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η καταβολή των πνευμόνων εμφανίζεται την 4<sup>η</sup>w στο κεφαλικό άκρο του πρόσθιου εντέρου αλλά σύντομα διαχωρίζεται από αυτό με την ανάπτυξη του τραχειοισοφαγικού διαφράγματος, το οποίο σχηματίζεται από τις δύο ομόνυμες ακρολοφίες στο πρόσθιο έντερο. Η πνευμονική καταβολή διαιρείται στο δεξιό και αριστερό κύριο βρόγχο, από τους οποίους σχηματίζονται οι τρεις δευτερογενείς βρόγχοι στα δεξιά και οι δύο στα αριστερά. Οι δευτερογενείς βρόγχοι με τη σειρά τους διαιρούνται εκ νέου και διακλαδίζονται οδηγώντας στο σχηματισμό του βρογχικού δέντρου στους λοβούς του κάθε πνεύμονα. Το σπλαγγνικό μεσόδερμα που καλύπτει τους πνεύμονες σχηματίζει το σπλαγγνικό υπεζωκότα και τα χόνδρινα τμήματα της τραχείας. Οι τελικές διακλαδώσεις του βρογχικού δέντρου σχηματίζουν τα τελικά βρογχιόλια, τα αναπνευστικά βρογχιόλια και τις πρωτογενείς κυψελίδες. Τα κύτταρα των κυψελίδων έρχονται σε επαφή με τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα στα οποία επιτελείται η ανταλλαγή των αερίων (Εικ 8.1).



Εικ 8.1 Εμβρυολογική ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου. (OpenStax Atlas, 2016)

Ανωμαλία κατά την ανάπτυξη του βρογχικού δέντρου οδηγεί σε υπερβολική ανάπτυξη των τελικών βρογχιολίων και εμφάνιση κυστικής αδενωμάτωσης υπερπλασίας (Εικ 8.2, 8.3). Οι βλάβες μπορεί να είναι είτε μακροκυστικές με διάμετρο μεγαλύτερη από 5mm, είτε μικροκυστικές με διάμετρο μικρότερη από 5mm (Wilson RD et al, 2006). Η διάγνωση γίνεται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο παρά



τη δημιουργία των βλαβών από την 8<sup>η</sup>w. Περιλαμβάνει την αναγνώριση κυστικής βλάβης στην μακροκυστική μορφή της νόσου και υπερηχογενή περιοχή στη μικροκυστική μορφή, λόγω της πλήρωσης των κύστεων με υγρό. Και στις δύο μορφές της νόσου συνυπάρχει παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου και ύδρωπας λόγω απόφραξης των αγγείων και πίεσης της καρδιάς. Η βλάβη είναι ετερόπλευρη στο 85% των περιπτώσεων και αριστερά στο 50% και ο μη προσβεβλημένος πνεύμονας συχνά είναι υποπλαστικός λόγω συμπίεσης. Στην αμφοτερόπλευρη μορφή της νόσου συνυπάρχουν στο 30% των περιπτώσεων ανωμαλίες της καρδιάς και των νεφρών. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί υδράμνιο λόγω συμπίεσης του οισοφάγου, εξαιτίας της αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης, η οποία οδηγεί σε αδυναμία κατάποσης του εμβρύου (Adzick NS, 2003). Η πρόγνωση εξαρτάται από το εάν έχει εγκατασταθεί εμβρυϊκός ύδρωπας, η εμφάνιση του οποίου μειώνει κατά πολύ τα ποσοστά επιβίωσης.



Εικ 8.2 Κυστική αδενωματώδης υπερπλασία πνευμόνων εμβρύου. (S.Manohar, 2006)



Εικ 8.3 Παθολογοανατομικό παρασκεύασμα πνεύμονα νεογνού με αδενωματώδη κυστική υπερπλασία. (S.Manohar, 2006)

Το πνευμονικό απόλυμα αποτελεί μια άλλη ανωμαλία του πρόσθιου εντέρου κατά την οποία τμήμα του πνευμονικού παρεγχύματος δεν επικοινωνεί με αεραγωγό. Το πνευμονικό απόλυμα αιματώνεται από την αορτή και όχι από την πνευμονική αρτηρία και θεωρείται ότι οφείλεται σε συγγενείς λοιμώξεις και μπορεί να καλύπτεται από τον ίδιο υπεζωκότα με τον υγιή πνεύμονα, όπου καλείται ενδολοβιδιακό ή να έχει δικό του υπεζωκότα και να καλείται εξωλοβιδιακό (Εικ 8.4). Υπερηχογραφικά αναγνωρίζεται σαν μια συμπαγής μάζα στην περιοχή του θώρακα και η οριστική διάγνωση γίνεται διεγχειρητικά. Μπορεί να συνυπάρχει εμβρυικός ύδρωπας, μετατόπιση του μεσοθωρακίου, πνευμονική υποπλασία και πολυάμνιο. Η πρόγνωση είναι πτωχή εάν συνυπάρχει πνευμονική υποπλασία (Corbett HJ, Humphrey GM, 2004)



Εικ 8.4 Πνευμονικό απόλυμα. Μάζα στο αριστερό κάτω ημιθώρακιο ανάμεσα στο στομάχι και τη σπονδυλική στήλη. (M.S.Patel, 2016)

Πλευριτικές συλλογές στα πλαίσια εμβρυικού ύδρωπα έχουν συχνότητα 1/2000 γεννήσεις. Οι αιτίες είναι ποικίλες και οι πιο συχνές περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες και εμβρυικές ταχυκαρδίες που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελούν το 40% των περιπτώσεων ύδρωπα. Η καρδιακή ανεπάρκεια λόγω αιμορραγίας του εμβρύου ή απλαστικής κρίσης στο πλαίσιο αιμοσφαιρινοπαθειών οδηγούν επίσης αρκετά συχνά στη δημιουργία ύδρωπα. Συγγενείς λοιμώξεις που προκαλούν αναιμία του εμβρύου ή καρδιακές επιπλοκές προκαλούν εμβρυικό ύδρωπα και πλευριτικές συλλογές και συχνά μπορεί αυτή να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου όπως και χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρισωμία 21 και σύνδρομο Turner) (Hagay Z et al, 1993). Οι πλευριτικές συλλογές σαν εκδήλωση συγκέντρωσης λέμφου

οφείλονται σε παθολογική ανάπτυξη των λεμφαγγείων, τρισωμίας 21 και πνευμονικού απολύματος.

Η υπερηχογραφική διάγνωση είναι εύκολη με την αναγνώριση των πλευριτικών συλλογών στην περιοχή του θώρακα. Μετά τη διάγνωση θα πρέπει να έλεγχος της μητέρα για λοιμώξεις όπως η τοξοπλάσμωση και ο κυτταρομεγαλοϊός, καρυότυπος του εμβρύου, έλεγχος για rhesus ευαισθητοποίηση και λήψη εμβρυικού αίματος για ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (Εικ 8.5).

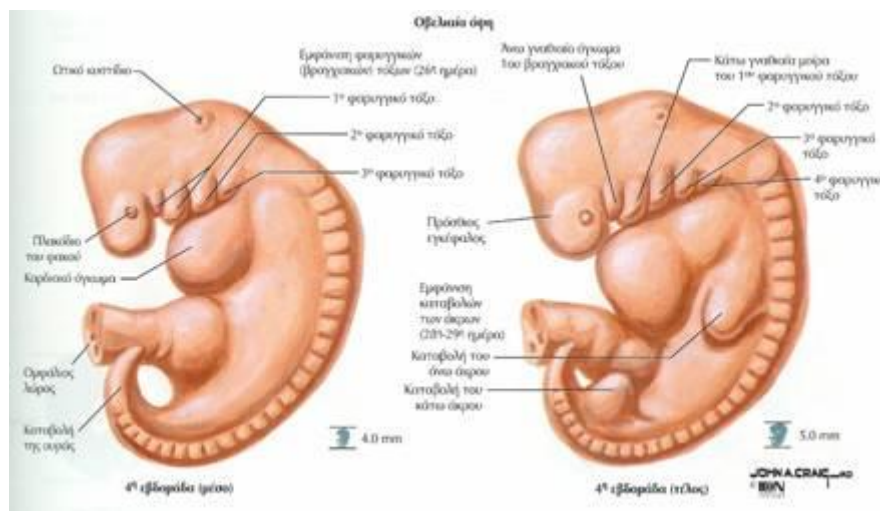


Εικ 8.5 Αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλλογές σε συγγενή τοξοπλάσμωση. (Boyer K.M., 1996)

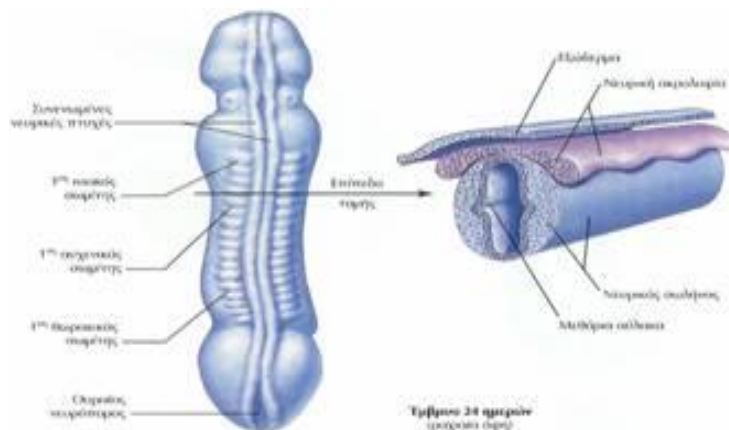
Η πρόγνωση εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο και από την έκταση του υδρώπα. Η εμφάνιση πλευριτικών συλλογών στο πρώτο τρίμηνο κύησης σχετίζεται με πτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα (Hashimoto K et al, 2003). Όταν υπάρχει μεγάλη συμπίεση του θώρακα προκαλείται πνευμονική υποπλασία με αύξηση του ποσοστού της νεογνικής θνησιμότητας. Η τοποθέτηση θωρακοαμνιακής παροχέτευσης ενδομήτρια έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη λειτουργία των πνευμόνων μετά τη γέννηση.

## 9)ΤΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΤΟΥΣ ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Κατά τη διάρκεια της 3<sup>ης</sup>-4<sup>ης</sup>w της ενδομήτριας ανάπτυξης όπου ξεκινάει ο σχηματισμός του νευρικού σωλήνα το παραξονικό μεσόδερμα που βρίσκεται εκατέρωθεν του νευρικού σωλήνα και κατά μήκος του εμβρυϊκού άξονα οργανώνεται σε μια σειρά αποστρογγυλωμένων δομών. Οι δομές αυτές στην περιοχή της κεφαλής ονομάζονται σωματομερίδια και από την ινιακή έως την κοκκυγική περιοχή, σωμίτες. Οι σκελετικοί μύες προέρχονται από το παραξονικό μεσόδερμα και οι λείοι μύες και ο καρδιακός μυς από τη σπλαγγχνική στοιβάδα του πλάγιου πετάλου του μεσοδέρματος. Κατά τη διάρκεια της 4<sup>ης</sup>w το κοιλιακό έσω τμήμα του κάθε σωμίτη σχηματίζει το σκληροτόμιο που διαφοροποιείται σε οστίτη ιστό (Εικ 9.1). Το ραχιαίο έξω τμήμα σχηματίζει τους μύες των άκρων, πρόσθιου και πλάγιου τοιχώματος, ενώ το ραχιαίο έξω τους μύες της ράχης. Η πιο ραχιαία περιοχή του κάθε σωμίτη σχηματίζει το δερμοτόμιο που διαφοροποιούνται στο υπερκείμενο δέρμα.



Εικ 9.1 Ανάπτυξη του εμβρύου κατά την 4<sup>η</sup>w της ανάπτυξης. (Netter's Embryology, 2004)



Εικ 9.2 Σωμίτες εμβρύου στην 24<sup>η</sup> μέρα. (Netter's Embryology, 2004)

Από το σκληροτόμιο κάθε σωμίτη θα προέλθουν οι σπόνδυλοι, που κατά τη διάρκεια της 4<sup>ης</sup>w θα περιβάλλουν το νωτιαίο μυελό και θα δημιουργήσουν τη σπονδυλική

στήλη. Οι σκελετικοί μύες και τα δερμοτόμια που θα προέλθουν από το ραχιαίο τμήμα κάθε σωμίτη, νευρώνονται από τα νωτιαία νεύρα που αντιστοιχούν στον κάθε σωμίτη.

Τα οστά του κρανίου χωρίζονται σε δύο ομάδες: 1)τα πλατέα οστά του κρανίου που προστατεύουν τις δομές του εγκεφάλου και τα οστά της βάσης του κρανίου και 2)τα οστά του σπλαγγχνικού κρανίου. Η πρώτη ομάδα όπως προαναφέραμε προέρχεται από τα σωματομερίδια του παραξονικού μεσοδέρματος και από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, ενώ η δεύτερη ομάδα προέρχεται εξολοκλήρου από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας. Μεταξύ των πλατέων οστών δημιουργούνται οι ραφές και οι πηγές που κλείνουν μετά τη γέννηση και επιτρέπουν την αύξηση του μεγέθους του κρανίου παράλληλα με τον εγκέφαλο και δημιουργούν μια ελαστικότητα στο κρανίο κατά την έξοδό του από τον κόλπο στον τοκετό (Εικ 9.3).



Εικ 9.2 Φυσιολογική εικόνα κρανίου εμβρύου στις 12w κύησης. (Nicolaidis, 2001)

Μεταλλάξεις στην οικογένεια των ινοβλαστών που είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των οστών και των χόνδρων έχει ως αποτέλεσμα ανωμαλίες στην ανάπτυξη του κρανίου. Οι ανωμαλίες αυτές μπορεί να οφείλονται πρόωρη σύγκλιση των πηγών που οδηγεί σε κρανιοσυνοστέωση (Εικ 9.3) ή μικρότερο μέγεθος της μιας πλευράς του κρανίου (Delahaye S et al, 2003). Άλλες ανωμαλίες κατά την ανάπτυξη των οστών οδηγούν σε ανεγκεφαλία, όταν δε γίνεται σύγκλιση του νευρικού σωλήνα στην περιοχή του κρανίου και σε μηνιγγοκήλες ή εγκεφαλοκήλες όταν οι ανωμαλίες σύγκλισης είναι πιο ήπιες.



Εικ 9.3 Εμβρυική κρανιοσυνοστέωση. (Jeantly, 1999)

Στο τέλος της 4<sup>ης</sup>w αρχίζει η ανάπτυξη των άκρων από καταβολές στο πλάγιο σωματικό τοίχωμα οι οποίες στην κορυφή τους διαθέτουν μεσεγχυματικά κύτταρα που μέσω μιας δομής, της κορυφαίας εξωδερματικής ακρολοφίας, πολλαπλασιάζονται και επιμηκύνονται. Από τα μεσεγχυματικά κύτταρα αρχικά σχηματίζεται το χόνδρινο πρόπλασμα του κάθε οστού το οποίο στη συνέχεια οστεοποιείται στο επίμηκες τμήμα του. Στην πορεία στις επιφύσεις κάθε οστού εμφανίζονται δευτερογενείς πυρήνες οστέωσης, οι οποίοι παραμένουν μέχρι το οστό να λάβει το τελικό μήκος του. Τα δάχτυλα των άνω και κάτω άκρων διαχωρίζονται μεταξύ του μέσω της διεργασίας του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Διαταραχή του αποχωρισμού των δακτύλων κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και οδηγεί στην εμφάνιση συνδακτυλίας. Ακόμα η συνδακτυλία μπορεί να εκδηλωθεί στα πλαίσια άλλων γενετικών συνδρόμων (Light TR, 1996) (Εικ 9.4).



Εικ 9.4 Συνδακτυλία στις 22+4w κύησης, στο πλαίσιο συνδρόμου Apert. (Ferreira JC, 1999)

Από το πρώτο τρίμηνο είναι δυνατή η απεικόνιση όλων των οστών του εμβρύου και ο έλεγχος για αρτιμέλεια του εμβρύου ενδείκνυται να γίνεται τότε γιατί τα άκρα είναι πιο εύκολο να εξεταστούν και ταυτόχρονα. Ταυτόχρονα στο πρώτο τρίμηνο γίνεται έλεγχος όλων των μακρών οστών και των δακτύλων. Ακόμα στο πρώτο τρίμηνο θα πρέπει να γίνεται επακριβώς η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους για έλεγχο της ηλικίας κύησης, ούτως ώστε σε επόμενους υπερηχογραφικούς ελέγχους να γίνεται αξιόπιστη αξιολόγηση του μεγέθους των οστών. Σημαντική είναι η διαφοροδιάγνωση μεταξύ σκελετικών δυσπλασιών και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, η οποία θα περιλαμβάνει ολιγάμνιο και παθολογικά Doppler κύησης.

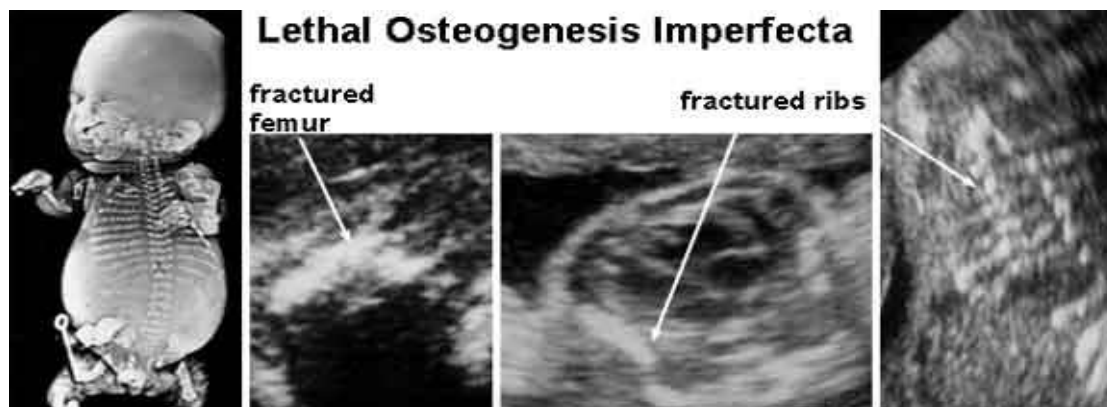
Η πιο συχνή, μη θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία είναι η αχονδροπλασία, η οποία κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο και δεν μπορεί να διαγνωσθεί πριν την 24<sup>η</sup>w όπου η ανάπτυξη των μακρών οστών μέχρι τότε είναι φυσιολογική

(Schramm T et al, 2009). Η νόσος χαρακτηρίζεται από βραχεία μακρά οστά και δάκτυλα, λόρδωση και μεγάλη κεφαλή με προεξέχων μετωπιαίο οστό και επιπέδωση της γέφυρας της μύτης (Εικ 9.5).



Εικ 9.5 Αχονδροπλασία σε έμβryo 32w. Απεικονίζεται το βραχύ μηριαίο οστό και το προεξέχων μετωπιαίο οστό. (Nicolaidis, 2000)

Μια άλλη μη θανατηφόρος ομάδα διαταραχών του σκελετού αποτελεί η ατελής οστεογένεση, η οποία περιλαμβάνει διαταραχές στο κολλαγόνο και σοβαρή απομετάλλωση του σκελετού. Η νόσος περιλαμβάνει τέσσερεις τύπους. Ο πρώτος τύπος που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο εμφανίζει χαρακτηριστικά κυανό σκληρό χιτώνα του οφθαλμού, εύθραυστα οστά και απώλεια ακοής. Ο δεύτερος τύπος που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο δεν είναι συμβατό με τη ζωή και εμφανίζει πολλαπλά κατάγματα των μακρών οστών ενδομήτρια, βραχύ θώρακα και απομετάλλωση του κρανίου (Εικ 9.6). Ο τρίτος τύπος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα ή υπολειπόμενο τύπο και περιλαμβάνει σοβαρή απομετάλλωση του κρανίου και πολλαπλά κατάγματα και ο τέταρτος τύπος έχει την πιο ήπια κλινική εικόνα με κυανό σκληρό χιτώνα στους οφθαλμούς και φυσιολογικό μέγεθος των μακρών οστών.

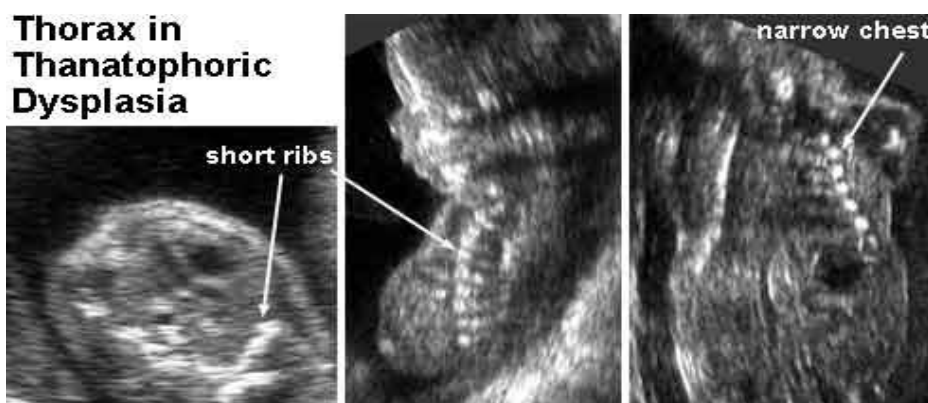


Εικ 9.6 Ατελής οστεογένεση τύπου II. Παρατηρούνται πολλαπλά κατάγματα πλευρών και κάταγμα μηριαίου οστού. (Nicolaidis, 2000)

Η υπερηχογραφική εικόνα της ατελούς οστεογένεσης περιλαμβάνει σοβαρές ανωμαλίες στα μακρά οστά και απομετάλλωση του κρανίου που επιτρέπει την λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου του εμβρύου. Η διάγνωση είναι δυνατό να γίνει από τις 14-16w κύησης (D'Ottavio G, 1993) και επιβεβαιώνεται μετά από λήψη χοριακών λαχνών και ανάλυση DNA. Διαφοροδιάγνωση θα πρέπει να γίνει από την υποφωσφατασία η οποία επίσης περιλαμβάνει έντονη απομετάλλωση των οστών. Η διάγνωση της υποφωσφατασίας μπορεί να γίνει και με μέτρηση της αλκαλικής φωσφατάσης στις χοριακές λάχνες μετά από CVS, η οποία ανευρίσκεται ιδιαίτερα χαμηλή.

Στη διαφορική διάγνωση της ατελούς οστεογένεσης θα πρέπει να συμπεριλάβουμε και μια άλλη σπάνια σκελετική δυσπλασία, την καμπτομελική δυσπλασία η οποία είναι συνήθως θανατηφόρος λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας. Ο καρυότυπος των εμβρύων είναι 46XY, αλλά μετάλλαξη στην περιοχή SOX9 του χρωμοσώματος Y, η οποία προκαλεί την καμπτομελική δυσπλασία, οδηγεί σε φαινότυπο θήλεος στις περισσότερες περιπτώσεις (Foster JW et al, 1994). Η προγεννητική διάγνωση γίνεται από την ανεύρεση στον υπερηχογραφικό έλεγχο κύρτωση των οστών των κάτω άκρων, υποπλασία περόνης, θώρακα και ωμοπλάτης. Στο πρόσωπο παρατηρείται επιπέδωση της γέφυρας της μύτης και μικρογναθία.

Η θανατηφόρος δυσπλασία αποτελεί την πιο συχνή ασύμβατη με τη ζωή σκελετική δυσπλασία με συχνότητα 1/20.000 γεννήσεις. Η νόσος μπορεί να είναι σποραδική ή να κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. Στο πρώτο τρίμηνο τα ευρήματα περιλαμβάνουν μη φυσιολογική ανάπτυξη των μακρών οστών, η οποία αρχίζει να γίνεται εμφανής από τις 12-14w κύησης, αυξημένη αυχενική διαφάνεια και ανάστροφη ροή του φλεβώδους πόρου, πιθανόν λόγω παρεμπόδισης της φλεβικής ροής από το στενό θώρακα. Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο χαρακτηρίζεται από έντονη ριζομελία ,στενό θώρακα ανωμαλίες του εγκεφάλου και μεγάλο κρανίο που μοιάζει με «καρυόφυλλο» ( Tonni et al, 2000, Martinez-Friaz et al, 2011) (Εικ 9.7, 9.8).



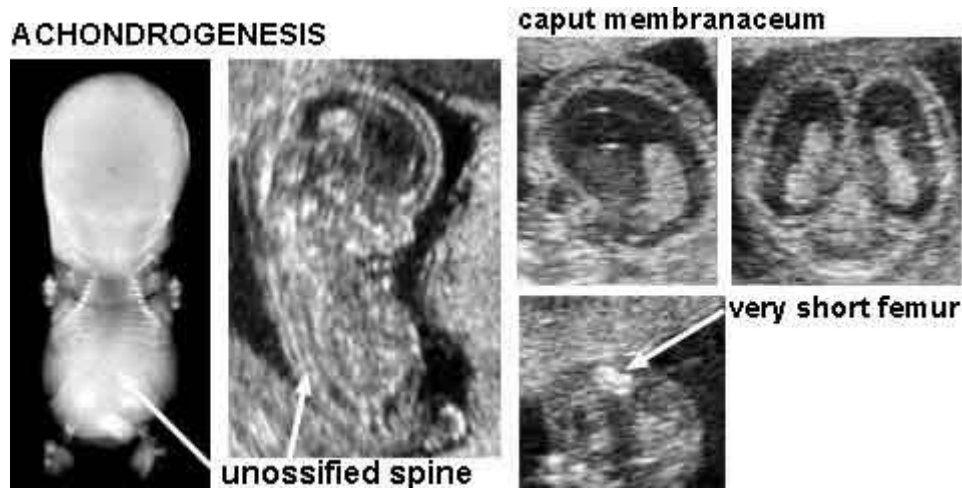
Εικ 9.7 Θώρακας εμβρύου με θανατηφόρο δυσπλασία. (Nicolaidis, 2000)





Εικ 9.8 Εμβρύο με κρανίο που μοιάζει με καρυόφυλλο. (Luc Gourand, 2003)

Η αχονδρογένεση είναι μια επίσης θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία του εμβρύου που εμφανίζεται είτε σποραδικά, είτε κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο. Η νόσος διαγιγνώσκεται προγεννητικά με τη διαπίστωση έντονης μικρομελίας, απουσίας οστέωσης σπονδύλων, μικρές ανωμαλίες στις κλείδες και τις ωμοπλάτες και ποικίλου βαθμού απουσίας οστέωσης του κρανίου (Superti-Fugra et al, 1996). Η διάγνωση μπορεί να γίνει και από το πρώτο τρίμηνο με τη χρήση κοιλιακού υπερήχου (Εικ 9.9).



Εικ 9.9 Αχονδρογένεση. Απεικονίζεται η απουσία οστέωσης των σπονδύλων και το έντονα βραχύ μηριαίο. (Nicolaidis, 2000)

Οι συγγενείς ακρωτηριασμοί των άκρων έχουν συχνότητα 1/20.000 γεννήσεις και μπορεί να αποτελεί μεμονωμένο γεγονός που οφείλεται είτε σε κάποια αγγειακή βλάβη, παρουσία αμνιακών ταινιών ή στη λήψη κάποιου τερατογόνου φαρμάκου (U.S. Food and Drug Administration, 2011) (πχ. θαλιδομίδη), είτε να εμφανίζεται στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Ακόμα κίνδυνος για μεμονωμένο ακρωτηριασμό έχει αναφερθεί μετά από πρώιμη CVS (πριν τις 10w).

Η φωκομέλεια είναι ανωμαλία του εμβρύου στην οποία τα άνω και κάτω άκρα αρθρώνονται απευθείας από τους ώμους ή το ισχίο και έχουν φυσιολογικό μέγεθος. Στις μισές περιπτώσεις παρατηρείται και μεμονωμένη έλλειψη κάποιου άκρου ή τμήματος αυτού, ενώ στις άλλες μισές παρατηρούνται πολλαπλές ελλείψεις με συνοδές κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες ή ανωμαλίες άλλων οργάνων στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Η έκθεση στο τερατογόνο θαλιδομίδη, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ευρέως τη δεκαετία του 1960 σαν ηρεμιστικό-αντιεμετικό, έχει σχετιστεί με την εμφάνιση φωκομέλειας.

Τα σύνδρομα που σχετίστηκαν κυρίως με την εμφάνιση φωκομέλειας είναι τρία:  
1) Το σύνδρομο Robert που χαρακτηρίζεται από τετραφωκομέλεια και χειλοσχιστίες (Εικ. 9.10)

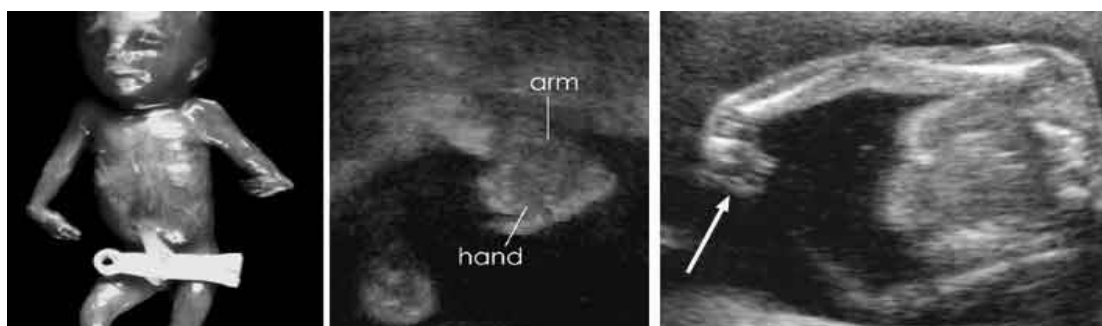
2) Το σύνδρομο Grebe που συναντάται στους Ινδιάνους της Βραζιλίας και περιλαμβάνει έντονη μικρομελία στα άνω και κάτω άκρα.

3) Η αναιμία Fanconi που χαρακτηρίζεται από πανκυτταροπενία, υποπλασία της κερκίδας και απουσία του αντίχειρα



Εικ 9.10 Φωκομέλεια στο πλαίσιο συνδρόμου Robert. (Nguyen Ha, 2009)

Η στρεβλοχειρία περιλαμβάνει ανωμαλίες κατά το σχηματισμό της κερκίδας ή της ωλένης (Εικ 9.10). Ανωμαλίες της ωλένης συνήθως αποτελούν μεμονωμένα γεγονότα ενώ ανωμαλίες της κερκίδας περιλαμβάνουν ανωμαλίες του αντίχειρα και προκύπτουν στο πλαίσιο κάποιου συνδρόμου. Σε ανεύρεση στρεβλοχειρίας, ιδίως σε ανωμαλίες της κερκίδας θα πρέπει να γίνει και λεπτομερής έλεγχος για καρδιολογικά νοσήματα.



Εικ 9.10 Στρεβλοχειρία στο πλαίσιο τρισωμίας 18. (Nicolaidis, 2000)



---

## **ΣΚΟΠΟΣ-ΥΛΙΚΟ**

---



## **ΣΚΟΠΟΣ**

Ο βασικός σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας ήταν η ανάλυση των μεθόδων προγεννητικού ελέγχου και διάγνωσης στο πρώτο τρίμηνο κύησης που διατίθενται σήμερα στην κλινική πράξη. Γίνεται διεξοδική περιγραφή του συμβατικού screening σε μονήρεις και πολύδυμες κυήσεις, καθώς και λεπτομερής περιγραφή των νεότερων μη επεμβατικών test και των τεχνικών γενετικής ανάλυσης που χρησιμοποιούνται. Επιπλέον περιγράφεται η λήψη χοριακών λαχνών, που αποτελεί επεμβατικό διαγνωστικό test που πραγματοποιείται νωρίς στην κύηση και περιγραφή των μεθόδων κυτταρογενετικής ανάλυσης. Στο πρώτο μέρος της εργασίας παρουσιάζονται υπερηχογραφικά διαγνωστικά κριτήρια παθήσεων του εμβρύου.

## **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ**

Για τη δημιουργία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν άρθρα από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: pubmed, google scholar, Cochrane library, Medline, embase. Μελετήθηκαν επίσης συγγράμματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Προγεννητικού ελέγχου και Εμβρυολογίας. Από την ανασκόπηση προέκυψαν 206 ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις που περιλαμβάνουν άρθρα, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Η ανάλυση της βιβλιογραφίας και τα συμπεράσματα που προέκυψαν μετά από λεπτομερή μελέτη αποτελούν το περιεχόμενο της παρούσας μελέτης.



---

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

---

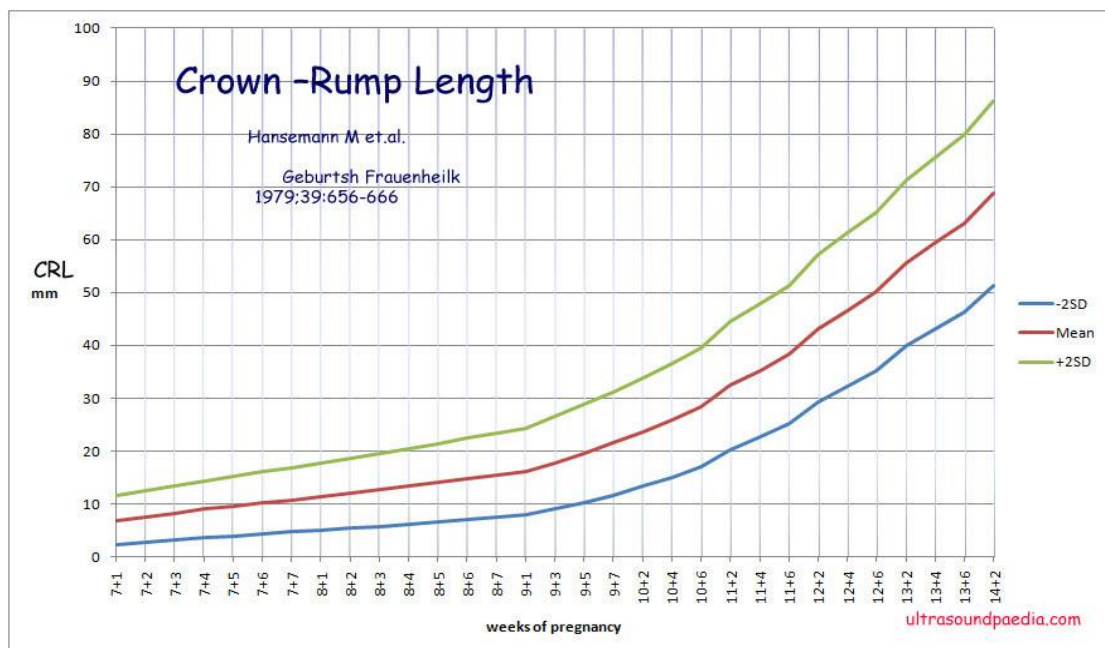




## 10) ΤΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΗΝ 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup> ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ

Το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης περιλαμβάνει τις σημαντικότερες φάσεις της ενδομήτριας ζωής, όπως τη γονιμοποίηση, την εμφύτευση της βλαστοκύστης και την οργανογένεση του εμβρύου. Από την 6<sup>η</sup>-10<sup>η</sup>w γίνεται ο σχηματισμός όλων των οργάνων και των εξωτερικών χαρακτηριστικών του εμβρύου. Σχεδόν όλες οι συγγενείς διαμαρτίες, εκτός από αυτές των γεννητικών οργάνων δημιουργούνται την περίοδο αυτή. Η ανάπτυξη του εμβρύου είναι ραγδαία την περίοδο αυτή. Το κεφαλουραίο μήκος, δηλαδή το μήκος μεταξύ της κορυφής του κρανίου και του τέλους των γλουτών διπλασιάζεται μεταξύ 11<sup>ης</sup>-14<sup>ης</sup>w.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος καθιερώθηκε νωρίς στην εγκυμοσύνη για τον προσδιορισμό ποικίλων χαρακτηριστικών και κυρίως για τον έλεγχο της καρδιακής λειτουργίας που η οποία θα πρέπει να είναι εμφανής σε ένα έμβρυο με μήκος 1cm και πάνω και τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης. Ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης γίνεται με την μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους του εμβρύου όπου ειδικοί πίνακες δίνουν την ηλικία κύησης με ακρίβεια +/-3 ημερών. Η μέτρηση γίνεται προσέχοντας να μην είναι κυρτωμένη η σπονδυλική στήλη και τα κάτω άκρα και ο λεκιθικός ασκός δε θα πρέπει να περιλαμβάνονται στη μέτρηση (Salomon LJ et al, 2009). Τα μηχανήματα των υπερήχων υπολογίζουν αυτόματα την ηλικία κύησης, καταγράφοντας τα δεδομένα από τη μέτρηση του μεγέθους του εμβρύου. Η εξίσωση που χρησιμοποιείται είναι αποδεκτή από το BMUS (British Medical Ultrasound Society), το Fetal Measurements Foundation και το NHS National Screening Programme. Ο τύπος είναι:  $GA=8.052 \times (CRL \times 1,037)^{1/2} + 23.73$  (Loughna P. et al, 2009). Στον παρακάτω διάγραμμα βλέπουμε τη συσχέτιση του κεφαλουραίου μήκους με την ηλικία κύησης από την 7<sup>η</sup> μέχρι τη 13<sup>η</sup>w κύησης (Εικ 10.1).



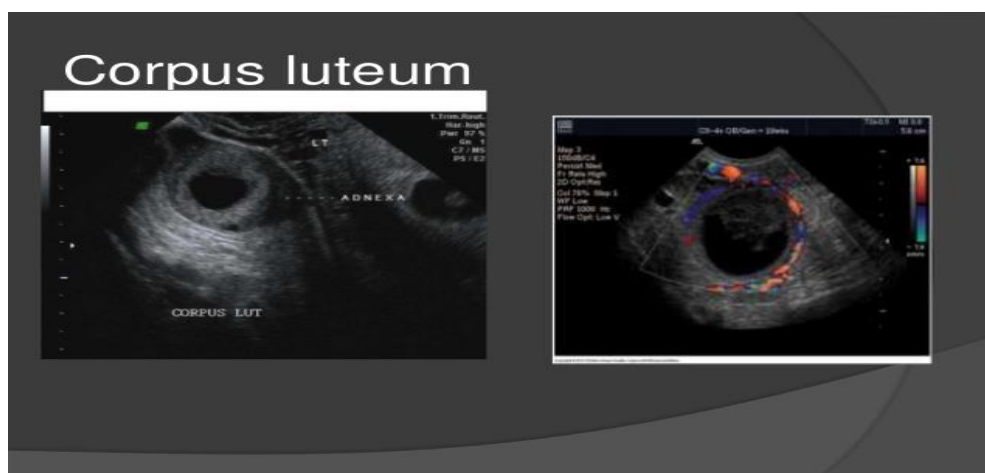
Εικ 10.1 Διάγραμμα υπολογισμού ηλικίας κύησης σύμφωνα με το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο κύησης. (Hansemann et al, 1979)

Πρόβλημα στη μέτρηση του κεφαλοουραίου μήκους υπάρχει μετά τη 12<sup>η</sup>w, όπου το ταχέως αυξανόμενο έμβρυο έχει συνήθως τη ράχη του κυρτωμένη. Τη 13<sup>η</sup>w το έμβρυο θεωρείται αρκετά μεγάλο για να μετρηθεί το κεφαλοουραίο μήκος του και αρκετά μικρό για να μετρηθεί η αμφιβρεγματική διάμετρος και έτσι θεωρείται η πλέον ακατάλληλη εβδομάδα για εκτίμηση της ηλικίας κύησης (Εικ 10.2).



Εικ 10.2 Απεικονίζεται η διαφορά που προκύπτει στο κεφαλοουραίο μήκος του εμβρύου, όταν αυτό βρίσκεται σε κάμψη. (Daya S., 1993)

Άλλα στοιχεία της κύησης που απεικονίζονται κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο είναι η παρουσία ή όχι του λεκιθικού ασκού, ο οποίος έχει μέγεθος περίπου 1cm και η εμφάνισή του προμηνύει καλή εξέλιξη για την κύηση (Roman G. et al, 2004). Ακόμα απαραίτητη είναι η αναγνώριση ύπαρξης τυχόν ανωμαλιών στη μήτρα (πχ. ινομυώματα, δίκερος μήτρα) ή παθολογικών κύστεων στις ωοθήκες που δε θα πρέπει να συγχέονται με εξωμήτριο κύηση ή το ωχρό σωματίο της κύησης, που έχει μέγεθος 2-4cm και περιφερική αιμάτωση και είναι φυσιολογικό (Εικ 10.3). Η πολύδυμη εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να απεικονισθεί στο εσωτερικό της μήτρας από το πρώτο τρίμηνο κύησης με την εμφάνιση δύο ή περισσότερων σάκων. Οι σάκοι θα πρέπει να έχουν το ίδιο παχύ τοίχωμα, αλλιώς είναι πολύ πιθανόν ο σάκος με το λεπτότερο τοίχωμα να είναι μια συσσώρευση αίματος πίσω από τον πλακούντα.



Εικ 10.3 Ωχρό σωματίο κύησης (Elmakhzangy, 2015)

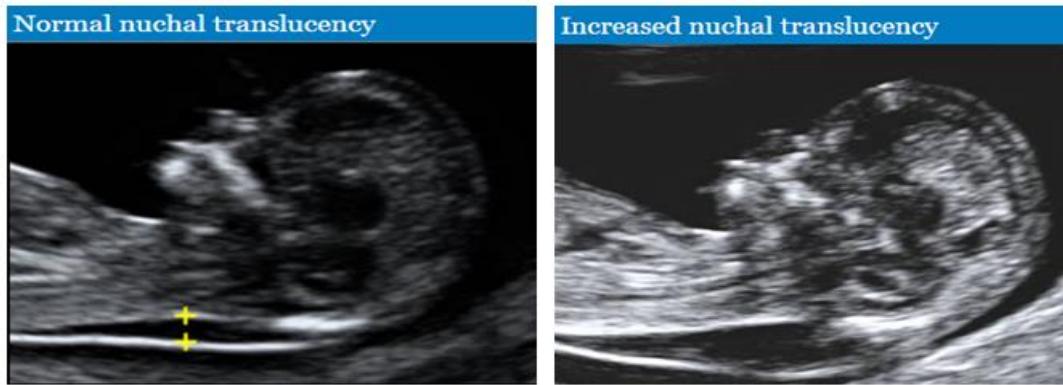
Τα τελευταία χρόνια η βελτίωση της ποιότητας των μηχανημάτων των υπερήχων και η χρήση του διακολπικού υπερήχου έκαναν δυνατή την καλύτερη μελέτη της φυσιολογικής ανατομίας του εμβρύου και τη διάγνωση ενός μεγάλου αριθμού εμβρυικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο κύησης. Επιπλέον η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας δίνει τη δυνατότητα για ανίχνευση των εμβρύων που έχουν υψηλό κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μεγάλες καρδιαγγειακές βλάβες, άλλες εμβρυικές ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα. Σύμφωνα με τη Διεθνή Εταιρία Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία ο υπέρηχος πρώτου τριμήνου της κύησης θα πρέπει να εκτελείται μεταξύ της 11<sup>ης</sup>-13+6<sup>ης</sup>w κύησης, ούτως ώστε να εξασφαλίζει τη μέγιστη δυνατή διαγνωστική του ικανότητα σε όλα τα προαναφερθέντα ευρήματα. Ακόμα πριν από τον έλεγχο θα πρέπει να προηγείται ενημέρωση της γυναίκας από τον ιατρό που θα εκτελέσει τον υπέρηχο όσον αφορά τα οφέλη αλλά και τους περιορισμούς της εξέτασης, ο οποίος θα πρέπει να είναι εξειδικευμένος στον προγεννητικό έλεγχο και μετά το πέρας της εξέτασης να χορηγείται γραπτώς το αποτέλεσμα στη γυναίκα.

Στον υπέρηχο πρώτου τριμήνου θα πρέπει να υπάρχει αδρός έλεγχος όλων των συστημάτων του εμβρύου. Δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον υπέρηχο δευτέρου τριμήνου αφού πολλές ανατομικές δομές αναπτύσσονται αργότερα στην κύηση και αρκετά από τα ευρήματα στο πρώτο τρίμηνο ενδέχεται να μην έχουν κλινική σημασία (Taipale P et al, 2003, Fisher J, 2011).

Το κρανίο του εμβρύου είναι πλήρως οστεοποιημένο και απεικονίζεται υπερηχογενές με ωοειδές σχήμα. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια απεικονίζονται συμμετρικά και στο κέντρο είναι ορατή η μέση γραμμή στην εγκάρσια διατομή. Μεγάλο μέρος του εμβρυικού εγκεφάλου σε αυτήν την ηλικία κύησης καταλαμβάνουν οι πλάγιες κοιλίες οι οποίες στα πρόσθια 2/3 περιέχουν τα χοριοειδή πλέγματα. Από την 10<sup>η</sup>-11<sup>η</sup>w η τρίτη και η τέταρτη κοιλία είναι δυνατό να φανούν, ενώ από την 4<sup>η</sup>w απεικονίζεται η παρεγκεφαλίδα και οι θάλαμοι (Εικ 10.4). Από το 2005 στα πρωτόκολλα για τον προγεννητικό έλεγχο πρώτου τριμήνου, όσον αφορά την ανίχνευση της ανευπλοειδίας, έχει εισαχθεί και η μέτρηση του ρινικού οστού (Sepulveda W et al, 2010). Στον τράχηλο μετράται η αυχενική διαφάνεια του εμβρύου που όπως θα συζητηθεί και παρακάτω εμφανίζεται αυξημένη σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καρδιαγγειακά νοσήματα και άλλες παθήσεις και σύνδρομα του εμβρύου (Syngelaki A et al, 2011) (Εικ 10.5).

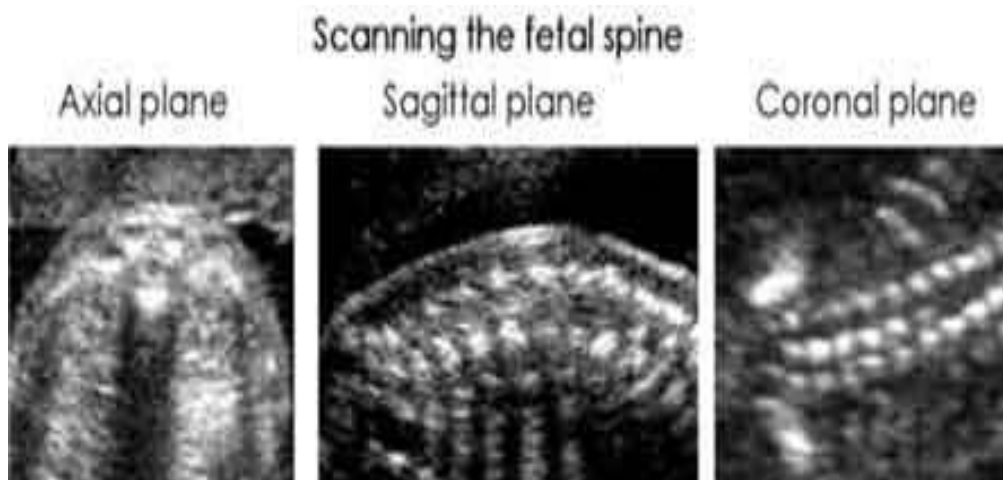


Εικ 10.4 Εγκέφαλος εμβρύου στις 12w κύησης. Απεικονίζεται η οστεοποίηση του κρανίου, τα χοριοειδή πλέγματα και η μέση γραμμή. (Nicolaidis, 2001)



Εικ 10.5 Διαφορές στον υπέρηχο πρώτου τριμήνου μεταξύ εμβρύου με τρισωμία 21 και εμβρύου με φυσιολογικό καρυότυπο. (Berger, 1999)

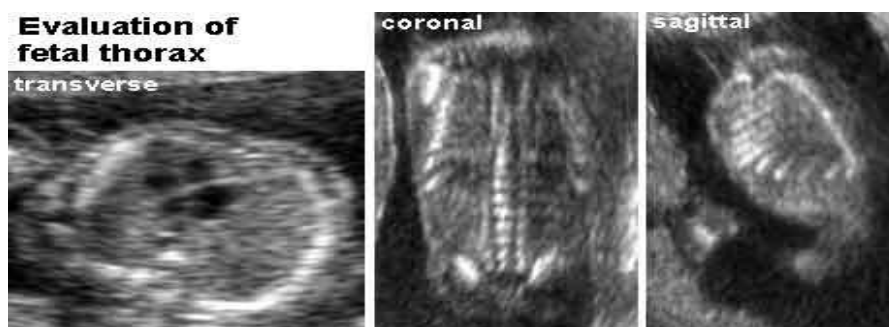
Η σπονδυλική στήλη θα πρέπει να ελέγχεται σε τρία επίπεδα, με οβελιαίες, στεφανιαίες και αξονικές τομές σε όλο το μήκος της και να γίνεται έλεγχος του υπερκείμενου δέρματος το οποίο θα πρέπει να την καλύπτει σε όλο το μήκος της (Εικ 10.6). Η εξέταση ξεκινάει από την περιοχή του αυχένα μέχρι το ιερό οστό. Σε επιμήκη διατομή η σπονδυλική στήλη εμφανίζεται ως μια διπλή παράλληλη διακεκομμένη γραμμή και το δέρμα ως μια συνεχής γραμμή με χαμηλότερη ηχοαντανάκλαση από τα οστά. Σε εγκάρσια διατομή εμφανίζονται τρία σημεία με έντονη ηχοαντανάκλαση που αντιστοιχούν στους πυρήνες οστέωσης και στο κέντρο βρίσκεται ο νωτιαίος μυελός που φυσιολογικά δεν απεικονίζεται. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίνεται στον έλεγχο της σπονδυλικής στήλης όταν η αμφιβρεγματική διάμετρος του κρανίου του εμβρύου βρίσκεται κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (Bernard J-P et al, 2012).



Εικ 10.6 Απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης εμβρύου σε τρία επίπεδα. ( Nicolaidis, 2000)

Ο θώρακας απεικονίζεται με κωνικό σχήμα που το στενότερο σχήμα βρίσκεται προς την κεφαλή. Οι πλευρές είναι ορατές στην επιμήκη διατομή και στις εγκάρσιες διατομές θα πρέπει να ελέγχονται οι πνεύμονες με όμοια ηχογένεια χωρίς εικόνα πλευριτικών συλλογών, κυστικών ή συμπαγών μαζών (Εικ 10.7). Το διάφραγμα θα

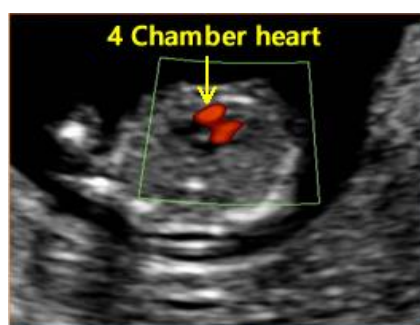
πρέπει να ελέγχεται, όπως και η πιθανότητα διαφραγματοκήλης αν και τα ευρήματα αυτά είναι περισσότερο εμφανή στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο.



Εικ 10.7 Εκτίμηση εμβρυικού θώρακα σε τρία επίπεδα, (Nicolaidis, 2000)

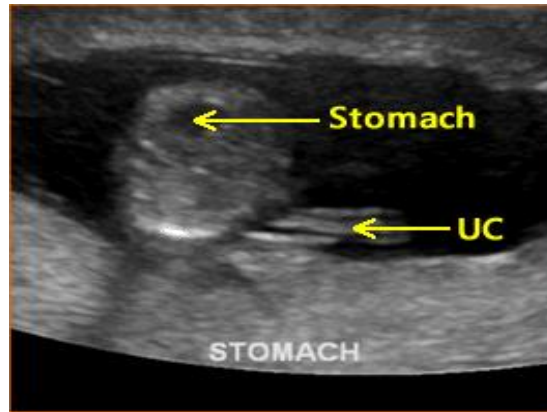
Ο έλεγχος της καρδιάς γίνεται μεταξύ 18-24w, αλλά στον υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου θα πρέπει να αναγνωρίζεται στην αριστερή πλευρά του στέρνου και με θετική καρδιακή λειτουργία. Η θετική καρδιακή λειτουργία μπορεί να απεικονιστεί από όταν το έμβρυο έχει κεφαλουραίο μήκος 2mm. Το ποσοστό των κυήσεων όμως, όπου απεικονίζεται θετική καρδιακή λειτουργία όταν το CRL είναι μεταξύ 2-4mm, είναι 5-10% (Levi CS et al, 1990, Goldstein SR et al, 1992).

Πλέον υπάρχει αυξανόμενος αριθμός αναφορών στη διεθνή βιβλιογραφία για διάγνωση καρδιακών ανωμαλιών από το πρώτο τρίμηνο (Yagel S. Et al, 2007). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας η οποία σχετίζεται με ανωμαλίες στο καρδιαγγειακό σύστημα (Εικ 10.8).



Εικ 10.8 Εικόνα 4<sup>ων</sup> κοιλιοτήτων σε έμβρυο 13w. (Beithon, 2014)

Στην 11<sup>η</sup>-13+6<sup>η</sup>w είναι δυνατό να γίνει απεικόνιση του στομάχου σαν μια υποηχογενή περιοχή κάτω από το επίπεδο της καρδιάς, εάν αυτό βρίσκεται στη φυσιολογική του θέση (Εικ 10.9).



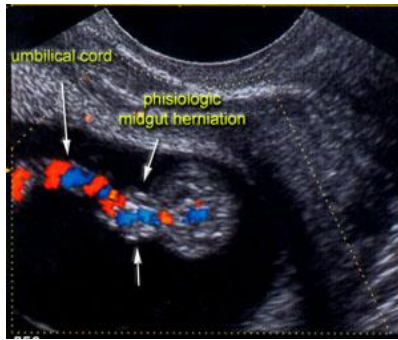
Εικ 10.9 Στόμαχος και ομφάλιος λώρος εμβρύου 13w. (Beithon, 2014)

Οι εμβρυικοί νεφροί αναγνωρίζονται παρασπονδυλικά μεταξύ του επιπέδου του στομάχου και αυτού της ουροδόχου κύστεως και έχουν πεταλοειδές σχήμα. Η νεφρική πύελος έχει έντονη αντανάκλαση, ενώ το νεφρικό παρέγχυμα εμφανίζεται με χαμηλή αντανάκλαση. Το μήκος των νεφρών από τη 12<sup>η</sup>-40<sup>η</sup>w αυξάνεται από 1-2,7cm, η προσθιοπίσθια διάμετρος από 0,8-2,6cm και η εγκάρσια διάμετρος από 0,9-2,6cm (Cohen HL et al, 1991). Η ουροδόχος κύστη είναι δυνατόν να απεικονιστεί στο 80% των περιπτώσεων στις 11w και σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις μέχρι τις 13w. Το μέγιστο μήκος της ουροδόχου κύστης σε αυτήν την ηλικία κύησης είναι τα 6mm. Εάν αυτό ξεπεράσει τα 8mm τότε τίθεται η διάγνωση της μεγακύστης. Σε περιπτώσεις με σοβαρή μεγακύστη όπου το μέγεθος της κύστης ξεπερνά τα 15mm, το έμβρυο οδηγείται σε αποφρακτική ουροπάθεια και νεφρική δυσπλασία (Εικ 10.10).

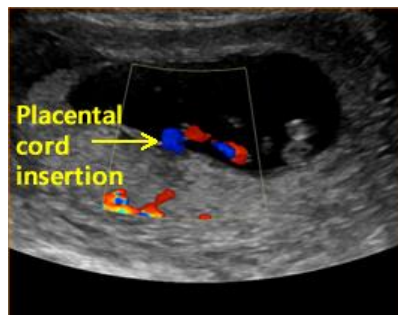


Εικ 10.10 Ουροδόχος κύστη εμβρύου και ομφαλικές αρτηρίες στις 13w κύησης. (Beithon, 2014)

Έλεγχος θα πρέπει να γίνεται και για την ακεραιότητα του κοιλιακού τοιχώματος. Δεν θα πρέπει να γίνεται ακόμα έλεγχος για ομφαλοκήλη ή γαστρόσχιση καθότι η φυσιολογική ομφαλική κήλη που δημιουργείται λόγω της ταχείας αύξησης της εντερικής αγκύλης παραμένει μέχρι και τη 12<sup>η</sup>w (van Zalen-Sprock RM, 2007) (Εικ 10.11). Κατόπιν θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του ομφαλίου λώρου και της ακεραιότητας των δύο ομφαλικών αρτηριών και της ομφαλικής φλέβας με Doppler έλεγχο (Εικ 10.12). Ο έλεγχος με Doppler δεν αποτελεί μέρος της εξέτασης ρουτίνας του πρώτου τριμήνου και εάν γίνεται θα πρέπει να ακολουθεί τις αρχές της μικρότερης δυνατής έκθεσης, ιδιαίτερα στα μικρής ηλικίας έμβρυα.

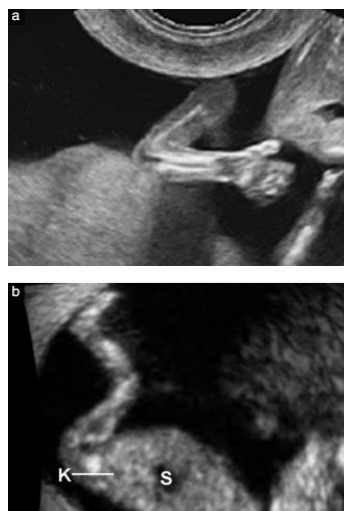


Εικ 10.11 Φυσιολογική ομφαλική κήλη στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο κύησης.(Nicolaidis, 2000)



Εικ 10.12 Είσοδος του ομφαλίου λώρου στον πλακούντα. (Beithon, 2014)

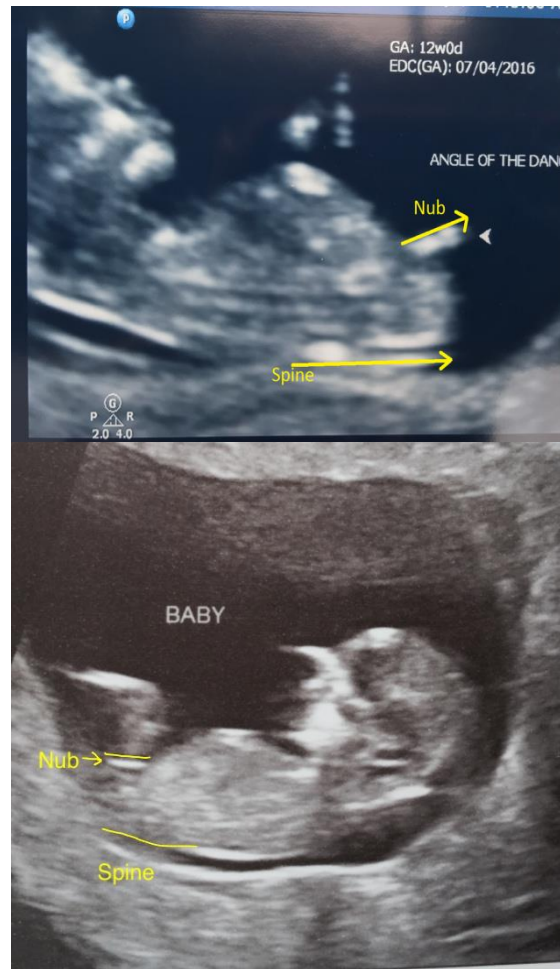
Από την 11<sup>η</sup>w και μετά είναι δυνατή η απεικόνιση όλων των οστών του εμβρύου και ο πρώτος έλεγχος επιβάλλεται να γίνεται στο πρώτο τρίμηνο, καθώς το μικρό μέγεθος του εμβρύου καθιστά δυνατή την ταυτόχρονη απεικόνιση των άκρων και η ποσότητα του αμνιακού υγρού υποβοηθά στον λεπτομερή έλεγχο τους (Budorick NE et al, 1998, Pretorius DH et al, 1998). Το μήκος του βραχιονίου, της κερκίδας, της ωλένης, του μηριαίου, της κνήμης και της περόνης έχουν παρόμοιο μέγεθος το οποίο αυξάνει από τα 6mm στα 13mm από την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης. Το πηλίκο του μηριαίου προς το μήκος του άκρου πόδα θα πρέπει να είναι 0,8 (Budorick NE et al, 1998) (Εικ 10.13).



Εικ 10.13 Εικόνα φυσιολογικών άκρων εμβρύου. (Salomon L.G.,2013)



Ο πλήρης έλεγχος των γεννητικών οργάνων δεν μπορεί να γίνει σε αυτήν την ηλικία κύησης. Μια αδρή εκτίμηση του φύλου με πιθανότητα 80-92% να είναι ακριβής στις 12w, ανάλογα με την ικανοποιητική απεικόνιση του γεννητικού φύματος, μπορεί να γίνει βασισμένη στη θεωρία Nub (Εικ 10.14). Σύμφωνα με τη θεωρία εάν το γεννητικό φύμα έχει γωνία μεγαλύτερη από 30° σε σχέση με τη σπονδυλική στήλη τότε πρόκειται για άρρεν έμβρυο και στην αντίθετη περίπτωση για θήλυ.



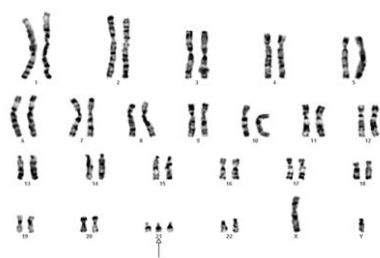
Εικ 10.14 Στην επάνω εικόνα σύμφωνα με τη θεωρία Nub πρόκειται για άρρεν έμβρυο, ενώ στην κάτω για θήλυ. Η θεωρία επιβεβαιώθηκε και στις δύο περιπτώσεις. (LLC, 2016)

## 11) Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η πρώτη παρατήρηση της αυχενικής διαφάνειας, δηλαδή της συγκέντρωσης υγρού στον αυχένα του εμβρύου έγινε πριν από 150 χρόνια περίπου, από τον dr.Langdon Down. Ο Down το 1866 δημοσίευσε μια εργασία στην οποία περιέγραφε κάποια κοινά εθνολογικά χαρακτηριστικά μιας ομάδας ατόμων με χαμηλή νοητική ανάπτυξη (Down JLH, 1866). Χρησιμοποίησε τον όρο «Μογγολισμό», λόγω των κοινών εξωτερικών χαρακτηριστικών αυτής της ομάδας με τη μογγολική φυλή και θεωρούσε ότι οφείλεται σε επιστροφή σε πιο πρώιμα ανθρώπινα είδη, σύμφωνα με τη θεωρία του Darwin. Σύμφωνα με την περιγραφή του το ανθρώπινο αυτό είδος πέρα από τα υπόλοιπα, είχε μικρή μύτη και μια μειωμένη ελαστικότητα του δέρματος η οποία έδινε την εντύπωση ότι ήταν πολύ μεγάλο αναλογικά με το σώμα του εμβρύου.

Παρά τις παρατηρήσεις του Langdon χρειάστηκε να περάσει περίπου ένας αιώνας για να διαπιστωθεί η συσχέτιση του συνδρόμου με τη συλλογή υγρού στον αυχένα του εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο κύησης. Τα 1876 οι Frazer και Mitchell παρατήρησαν ότι η ασθένεια που περιέγραφε ο Down ήταν συγγενής, δηλαδή ξεκινούσε από την ενδομήτρια ζωή και οι αιτίες θεωρήθηκε ότι ήταν διάφορες ασθένειες, όπως η φυματίωση, η σύφιλη, ο αλκοολισμός του πατέρα, η επιληψία κα (Frazer and Mitchell, 1876). Η πρώτη περιγραφή ότι η πάθηση σχετιζόταν με τη προχωρημένη ηλικία της μητέρας έγινε το 1909 από τον Shuttleworth και αποδόθηκε σε εκφύλιση του ωαρίου. Κατά την παρατήρηση όμως των χαρακτηριστικών της πάθησης αυτής δε θα μπορούσε να ευθύνεται μόνο η ηλικία της μητέρας, καθότι φαινόταν να υπάρχει και ένας κληρονομικός παράγοντας στη μετάδοσή του. Από το 1932 και μετά προτάθηκαν διάφορες θεωρίες, οι οποίες υποστήριζαν τη χρωμοσωμική ανωμαλία σαν κύρια αιτία της νόσου.

Όταν το 1956 αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των χρωμοσωμάτων στα φυσιολογικά άτομα είναι 46, άρχισε να μελετάται ο καρυότυπος σε διάφορες παθήσεις όπως και στον «Μογγολισμό» ή σύνδρομο «Down», όπως ονομάστηκε. Το 1959 η ομάδα του Lejeune (Lejeune et al, 1959) και η ομάδα του Jacobs απέδειξαν την παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος στα άτομα με «Μογγολισμό». Το 1966, έναν αιώνα μετά την παρατήρηση του Down έγινε δυνατή η διάγνωση της τρισωμίας στο χρωμόσωμα 21, που είχε ως αποτέλεσμα την πάθηση αυτή, προγεννητικά με καρυότυπο από καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού από πάσχοντα έμβρυα (Εικ 11.1).



Εικ 11.1 Καρυότυπος εμβρύου με σύνδρομο Down. (Masoumeh Fallahian et al, 2013)

Η πρώτη εφαρμογή του πληθυσμιακού ελέγχου για τρισωμία 21 έγινε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 όπου σε γυναίκες άνω των 40 ετών γινόταν αμνιοπαρακέντηση. Το ρίσκο της αυτόματης αποβολή και των άλλων επιπλοκών ήταν αρκετά υψηλό, αλλά όταν με την πάροδο των ετών η αμνιοπαρακέντηση έγινε μια πιο ασφαλής εξέταση το όριο των 40 ετών μειώθηκε στα 35. Το ποσοστό των εγκύων που αποτελούσαν πληθυσμό υψηλού κινδύνου ήταν 5% (Verp MS, 1992). Μέσα στα επόμενα έτη όμως, εφόσον η μέση ηλικία των εγκύων αυξήθηκε, το όριο για πληθυσμιακό έλεγχο μετατοπίστηκε στα 37 έτη. Πλέον οι γυναίκες άνω των 37 ετών αποτελούσαν το 5% των κυήσεων και τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, το ποσοστό εμφάνισης τρισωμίας 21 είναι 30%.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 στον έλεγχο πληθυσμιακού ελέγχου προστέθηκε και η μέτρηση της AFP, οιστριόλης (U3) και χοριακής γοναδοτροπίνης (ολική και ελεύθερο κλάσμα) κατά τη 16<sup>η</sup>w κύησης (Cuckle HS et al, 1984, Bogart MH et al, 1987 ). Η προσθήκη αυτή αύξησε την ευαισθησία του ελέγχου και για το ίδιο ποσοστό υψηλού κινδύνου κυήσεων (5%) επιτρέπει την ανίχνευση ποσοστού 60% κυήσεων με τρισωμία 21.

Λίγα χρόνια μετά, στις αρχές της δεκαετίας του 1990 στον πληθυσμιακό έλεγχο για την τρισωμία 21 εισήχθη η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας κατά την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας. Σε ένα πληθυσμό υψηλού κινδύνου που αποτελούσε το 5% όλων των κυήσεων κατάφερε να ανιχνεύσει το 75% των περιστατικών με τρισωμία 21 (Nicolaidis KH et al, 1992). Σε συνδυασμό με τη μέτρηση των βιοχημικών δεικτών PAPP-A και του ελεύθερου κλάσματος της χοριακής γοναδοτροπίνης το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 90% (Spencer K et al, 1999). Σήμερα δίνεται και η δυνατότητα ελέγχου του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA που κυκλοφορεί στον ορό της μητέρας και το ποσοστό ανίχνευσης φτάνει το 99%.

Μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα του προγεννητικού ελέγχου θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική καθοδήγηση στην έγκυο για τις περαιτέρω ενέργειες που θα πρέπει να ακολουθήσει. Η διάγνωση τίθεται μετά από αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών όπου μελετάται ο καρυότυπος του εμβρύου και διαπιστώνεται η ύπαρξη ή όχι κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Η συμβουλευτική θα πρέπει να περιλαμβάνει και στήριξη από επαγγελματία ψυχολόγο σε περίπτωση που το έμβρυο διαγνωστεί με κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία.

## **12) Η ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΟ SCREENING ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ**

Πριν την εισαγωγή του ελέγχου της αυχενικής διαφάνειας στον προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας, είχαν γίνει παρατηρήσεις και συσχετισμοί παθήσεων του εμβρύου με ανίχνευση συλλογής υγρού πίσω από τον αυχένα του κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου κύησης. Η παθολογική συλλογή υγρού χαρακτηρίζεται σαν κυστικό ύγρωμα, όταν δημιουργείται από αμφίπλευρες συλλογές υγρού στον αυχένα που χωρίζονται με διαφραγμάτια και σαν οίδημα αυχενικής πτυχής όταν δημιουργείται από υποδόρια συγκέντρωση υγρού. Το κυστικό ύγρωμα σχετίζεται με το σύνδρομο Turner και οφείλεται σε υπερδιάταση των λεμφικών αγγείων λόγω αποτυχίας της επικοινωνίας τους με την έσω σφαγίτιδα φλέβα. Το οίδημα της αυχενικής πτυχής προαναγγέλλει την εμφάνιση του εμβρυικού ύδρωπα και έχει ποικίλα αίτια όπως, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καρδιαγγειακή νόσο του εμβρύου, συγγενείς λοιμώξεις, σκελετικές δυσπλασίες, μεταβολικά και αιματολογικά νοσήματα.

Σε μια δημοσίευση του AJOG, το 1989 ο Md.Bronshtein και η ομάδα του μελέτησαν την εμφάνιση αυχενικού κυστικού υγρώματος σε οκτώ κυήσεις από 9-15w με διακολλικό υπέρηχο (Bronshtein et al, 1989). Τρεις από τις οκτώ κυήσεις εξελίχθηκαν φυσιολογικά χωρίς την εμφάνιση κάποιου προβλήματος στο έμβρυο. Μία από τις υπόλοιπες πέντε διεκόπη τεχνητά λόγω τρισωμίας 21 και άλλη μία οδηγήθηκε σε ενδομήτριο θάνατο λόγω ανίχνευσης τρισωμίας 18. Οι υπόλοιπες τρεις κυήσεις οδηγήθηκαν επίσης σε ενδομήτριο θάνατο. Μετά την ολοκλήρωση της έρευνας τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τρεις κυήσεις που εξελίχθηκαν φυσιολογικά εμφάνιζαν κυστικό ύγρωμα χωρίς την παρουσία διαφραγμάτων. Οι υπόλοιπες τέσσερις που οδηγήθηκαν σε ενδομήτριο θάνατο εμφάνιζαν κυστικό ύγρωμα με παρουσία διαφραγμάτων και η μία κύηση που οδηγήθηκε σε ενδομήτριο θάνατο και εμφάνισε κυστικό ύγρωμα χωρίς παρουσία διαφράγματος εξελίχθηκε σε εμβρυικό ύδρωπα, πρόωρο τοκετό και νεογνικό θάνατο.

Το 1992 σε μια μελέτη του King's College Hospital Medical School, ο Nicolaidis et al. εξέτασε την παθολογική συλλογή υγρού στον αυχένα του εμβρύου κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης και κατά πόσο αυτός ο δείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικό σημείο χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Nicolaidis et al, 1992). Η μελέτη έγινε σε 827 γυναίκες με μέση ηλικία τα 38 έτη και μέση ηλικία κύησης τις 11w. Αρχικά έγινε μέτρηση του κεφαλοουριαίου μήκους του εμβρύου για την ακριβή μέτρηση της ηλικίας κύησης και στη συνέχεια μετρήθηκε το μέγιστο πάχος της διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και των μαλακών ιστών που βρίσκονται πάνω από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ο υπολογισμός της ηλικίας κύησης ήταν απαραίτητος καθώς το πάχος της αυχενικής διαφάνειας αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας κύησης και επιπλέον έπρεπε να λαμβάνονται περισσότερες από μία μετρήσεις και η μεγαλύτερη από αυτές να υπολογίζεται τελικά. Παράλληλα δόθηκε σημασία

στο να γίνεται ξεκάθαρη διάκριση του εμβρυικού δέρματος από τις αμνιακές μεμβράνες και να μη συγχέονται οι δύο αυτές δομές μεταξύ τους. Αυτό επιτυγχάνεται περιμένοντας να εκτελέσει το έμβρυο κινήσεις που θα το απομακρύνουν από αυτές (Εικ 12.1).



Εικ 12.1 Το πάχος της αυχενικής διαφάνειας είναι 1,1mm. Η αμνιακή μεμβράνη δε θα πρέπει να συγχέεται με το εμβρυικό δέρμα. (Singh P., 2010)

Σε 799 από τις 827 γυναίκες ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός και στις υπόλοιπες 28 υπήρχε χρωμοσωμική ανωμαλία. Οι παθολογικές περιπτώσεις οφείλονταν σε δύο περιπτώσεις τρισωμίας 13, δεκατρείς τρισωμίες 21, πέντε τρισωμίες 18, δύο τρισωμίες 22 ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις αφορούσαν μωσαϊκισμούς. Στο 6% των εμβρύων η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε 3-8mm και το ποσοστό την ανωμαλίας στον καρυότυπο ήταν 35%. Αντίστοιχα στα υπόλοιπα 776 έμβρυα μόνο το 1% εμφάνισε παθολογικό καρυότυπο ενώ από τα έμβρυα με πάχος αυχενικής διαφάνειας στα 1-2mm κανένα από αυτά δεν εμφάνισε κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Μέχρι τις 20w κύησης το υγρό της αυχενικής διαφάνειας είχε απορροφηθεί στις κήσεις χωρίς κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Σε μία από αυτές τις οποίες το υγρό παρέμεινε, το έμβρυο διαγνώστηκε με συγγενή ανωμαλία της καρδιάς. Η συσχέτιση της ηλικίας της μητέρας με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και την παρουσία χρωμοσωμικής ανωμαλίας μελετήθηκε επίσης και στις ηλικίες 34-35. Στις 287 περιπτώσεις όπου έγινες διάγνωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας, η αυχενική διαφάνεια είχε πάχος μεγαλύτερο ή ίσον με 3mm ενώ και σε μεγαλύτερες από αυτήν ηλικίες της μητέρας τα έμβρυα που διαγνώστηκαν με χρωμοσωμική ανωμαλία στο μεγαλύτερο ποσοστό τους είχαν αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας.

Τα ευρήματα της έρευνας αυτής ήταν εντυπωσιακά και το συμπέρασμα αυτής ήταν ότι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στο πρώτο τρίμηνο θα μπορούσε να ανιχνεύσει ένα ποσοστό γυναικών υψηλού κινδύνου, που θα έπρεπε να υποβληθούν σε αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών, το οποίο θα ήταν σημαντικά μικρότερο σε σχέση με αυτό που αφορούσε αποκλειστικά την ηλικία της μητέρας. Το αποτέλεσμα αυτό όμως θα έπρεπε να επιβεβαιωθεί σε ένα μεγαλύτερο δείγμα.

Δύο χρόνια μετά ,το 1994 μια άλλη, προοπτική μελέτη με επικεφαλής τον Professor Nicolaides που έγινε σε 1273 γυναίκες με μονήρεις κύσεις και ηλικία κύησης 11-

13w ανέδειξε τη σημασία μέτρησης του πάχους της αυχενικής διαφάνειας κατά τον προγεννητικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου (Nicolaides et al, 1994). Στη έρευνα αυτή ελέγχθηκε η πιθανότητα εμφάνισης τρισωμίας 21,18 και 13 σε κύσεις όπου τα έμβρυα είχαν πάχος αυχενικής διαφάνειας μικρότερο, μεγαλύτερο ή ίσο με 3mm. Η ευαισθησία της μεθόδου αυτής ήταν 85%, με 5% ψευδώς θετικό ποσοστό.

Το 1994 ολοκληρώθηκε και μια άλλη μελέτη που έγινε στο Harris Birthright Medical Center του King's College Hospital Medical School στην οποία μετρήθηκε το πάχος της αυχενικής διαφάνειας σε 20.804 κύσεις κατά τη 10<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης (Pandya PP et al, 1995). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το πάχος της αυχενικής διαφάνειας αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας κύησης και ότι σε παρουσία χρωμοσωμικών ανωμαλιών το πάχος της αυχενικής διαφάνειας είναι επίσης αυξημένο. Συγκεκριμένα στο 77% των κύσεων με τρισωμία 21 η αυχενική διαφάνεια βρισκόταν πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση όπως και στο 78% των κύσεων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ακόμα, στο 5% των κύσεων ο υπολογιζόμενος κίνδυνος για τρισωμία 21 ήταν 1%. Η ομάδα αυτή με τον αυξημένο κίνδυνο περιελάμβανε το 80% των περιπτώσεων με τρισωμία 21 και το 77% των περιπτώσεων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επειδή η ηλικία των γυναικών που ελέγχθηκε ήταν μεγαλύτερη από το μέσο όρο στη Μ. Βρετανία, υπολογίστηκε ότι το όριο κινδύνου που θα περιελάμβανε το 5% θα ήταν το 1/300. Θέτοντας το 1/300 σαν όριο κινδύνου η ευαισθησία της μεθόδου για ανίχνευση τρισωμίας 21 βασισόμενη στην ηλικία της μητέρα και το πάχος της αυχενικής διαφάνειας υπολογίστηκε στο 80%.

Λίγα χρόνια μετά, το 1999 μια αναδρομική μελέτη από τους Spencer et al στο Harris Birthright Research Center ανέδειξε τη σημασία της μέτρησης του ελεύθερου κλάσματος της β-HCG και της PAPP-A, μιας ορμόνης που παράγεται από το έμβρυο και τον πλακούντα, στον προγεννητικό έλεγχο της τρισωμίας 21 παράλληλα με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και το συνυπολογισμό της ηλικίας της μητέρας (Spencer et al, 1999). Τα επίπεδα της free β-HCG αποδείχθηκε ότι στα έμβρυα με τρισωμία 21 βρίσκονταν πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση και τα επίπεδα της PAPP-A κάτω από την 5<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της έρευνας αποδείχθηκε ότι ελέγχοντας τη free β-HCG, την PAPP-A και την ηλικία της μητέρας σε ηλικίες κύησης από τη 10<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης το ποσοστό ανίχνευσης τρισωμίας 21 ήταν 67% με 5% ψευδώς θετικό ποσοστό. Προσθέτοντας τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 89% με 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα ( Εικ 12.2, 12.3).

First trimester false-positive rates (%) with various marker combinations at various detection rates				
Detection rate (%)	False positive rate(%)			
	Free $\beta$ -hcg, PAPP-A	NT, free $\beta$ -hcg	NT, PAPP-A	NT, free $\beta$ -hcg, PAPP-A
90	23	12	12	6
85	16	7	7	3,5
80	11	5	4	2,1
75	8	3	2,7	1,5
70	6	2,2	1,5	1

Εικ 12.2 Πίνακας που δείχνει τα ψευδώς θετικά ποσοστά σε σχέση με τα ποσοστά ανίχνευσης των διάφορων δεικτών. (Spencer et al, 1999)

First-trimester detection rates with various marker combinations at a 5% fixed false-positive rate				
Marker combination	Detection rates (%)			
	11 weeks	12 weeks	13 weeks	All weeks
Free $\beta$ -Hcg	28	34	40	33
PAPP-A	46	38	24	38
NT thickness	74	67	44	64
Maternal age, free $\beta$ -Hcg				46
Maternal age, PAPP-A				48
Maternal age, NT thickness				73
Maternal age, NT thickness, free $\beta$ -hcg				81
Maternal age, free $\beta$ -hHcg, PAPP-A				67
Maternal age, NT thickness, PAPP-A				82
Maternal age, NT thickness, free $\beta$ -Hcg, PAPP-A				89

Εικ 12.3 Ποσοστά ανίχνευσης τρισωμίας 21 με διάφορους δείκτες. (Spencer et al, 1999)

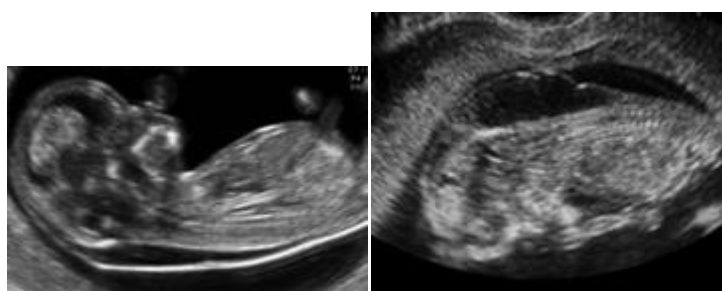
Μέχρι το 2004 τα στοιχεία από 200.868 κήσεις συλλέχθηκαν και προοπτικές μελέτες οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή του προγεννητικού screening στο πρώτο τρίμηνο κύησης είναι αρκετά αξιόπιστη (Nicolaidis KH, 2004). Οι προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι σε περισσότερες από 200.000 κήσεις ο έλεγχος της αυχενικής διαφάνειας μπορεί να ανιχνεύσει ποσοστό μεγαλύτερο του 75% των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Ο πρότερος έλεγχος που περιελάμβανε τον έλεγχο των βιοχημικών

δεικτών της AFP, β-HCG και U3 μπορεί να ανιχνεύσει το 65% και ο έλεγχος της ηλικίας της μητέρας μόνο το 30%. Εάν ο έλεγχος της αυχενικής διαφάνειας στο πρώτο τρίμηνο συνδυαστεί με τη μέτρηση του ελεύθερου κλάσματος της β-HCG και της PAPP-A το ποσοστό ανίχνευσης ξεπερνά το 90%. Με τη μέθοδο αυτή μπορεί να ανιχνευθεί και περισσότερο από 90% των περιπτώσεων με τρισωμία 18 και 13, συνδρόμου Turner και τριπλοειδιών με περίπου 1% ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Εάν κατά τον έλεγχο της αυχενικής διαφάνειας, διαπιστωθεί κυστικό υγρώμα με την παρουσία διαφραγματιών, αυτό από μόνο του αποτελεί εύρημα που υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Συγκεκριμένα 50% των εμβρύων θα έχουν χρωμοσωμική ανωμαλία, ενώ μόνο το 17% θα είναι υγιή. Η προσέγγιση σε αυτήν την περίπτωση είναι η λήψη χοριακών λαχνών και η διενέργεια καρυότυπου, χωρίς απαραίτητα τον έλεγχο των βιοχημικών δεικτών. Εάν ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός, διενεργείται λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος και υπερηχοκαρδιογράφημα του εμβρύου στις 16-20w κύησης και εάν πάλι όλα είναι φυσιολογικά διασφαλίζεται κατά 95% η γέννηση ενός υγιούς εμβρύου. Μετά τη γέννηση συνιστάται εκτίμηση του νεογνου από παιδίατρο-γενετιστή (αυξημένη συσχέτιση κυστικού υγρώματος με σ.Noonan) (Εικ 12.4, 12,5). (Malone FD et al, 2005)

	Κυστικό υγρώμα με διαφραγμάτια (%)	Αυξημένη αυχενική διαφάνεια ( $\geq 3.0$ MoM) (%)
Χρωμοσωμική ανωμαλία	51	16
Καρδιακή ανωμαλία	25	3
Εμβρυικός ή νεογνικός θάνατος	25	5

Εικ 12.4 Έκβαση κύσεων συγκριτικά με την εμφάνιση κυστικού υγρώματος με διαφραγμάτια και αυξημένη αυχενική διαφάνεια. (Malone FD, 2005)



Εικ 12.5 Αυξημένη αυχενική διαφάνεια και κυστικό υγρώμα με διαφραγμάτια (Fucks, 2008)

Σε μια ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2005 με δεδομένα από 96.127 κύσεις δε γινόταν διάκριση μεταξύ του κυστικού υγρώματος με διαφραγμάτια και της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας ( $NT > 99^{η}εκ$ ). Σε αυτές τις κύσεις θα έπρεπε να γίνει CVS και καρυότυπος, ενώ όταν υπήρχε ιστορικό γενετικής πάθησης, παραιτέρω διερεύνηση. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να διενεργηθεί λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου μεταξύ 11<sup>ης</sup>-14<sup>ης</sup>w (Εικ 12.6).



Πάχος αυχενικής διαφάνειας (mm)	Κίνδυνος χρωμοσωμικής ανωμαλίας
>4	20%
>5	33%
>6	50%
>6,5	65%

Εικ 12.6 NT>3,5mm (99<sup>η</sup>εκ) παρατηρείται στο 1% των κήσεων. Με την αύξηση του πάχους της NT το ποσοστό εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι αρκετά υψηλό. (Souka AP et al, 2006)

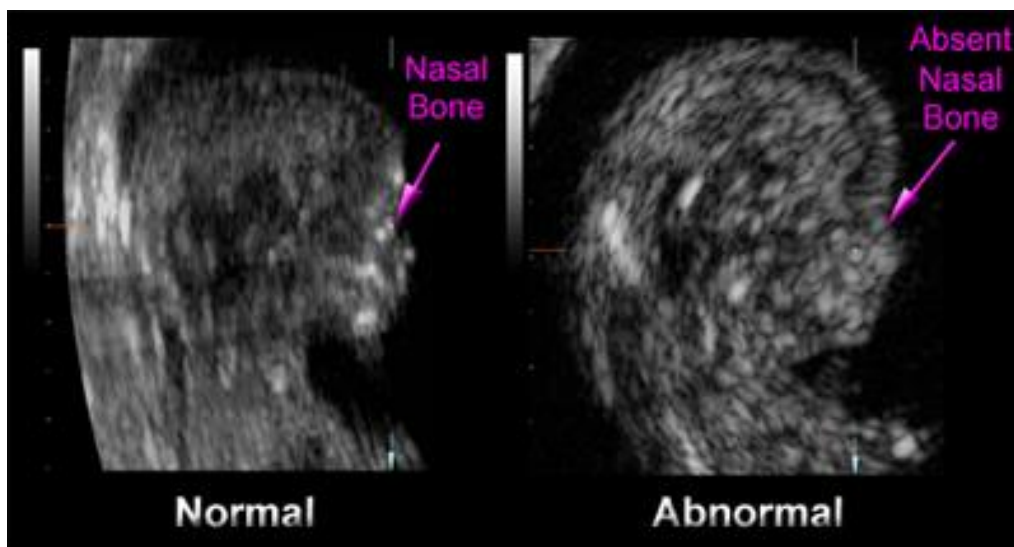
Στην ίδια ανασκόπηση, όταν η αυχενική διαφάνεια βρισκόταν μεταξύ 95<sup>η</sup>-99<sup>η</sup>εκ, η διενέργεια καρυότυπου βασίστηκε στον υπολογισμό του συνδυασμένου κινδύνου με τους βιοχημικούς δείκτες. Η πιθανότητα εμβρύου χωρίς χρωμοσωμική ανωμαλία ήταν 97% για NT<95<sup>η</sup>εκ και 93% για NT<99<sup>η</sup>εκ. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται λεπτομερές υπερηχογράφημα ανάπτυξης στις 20w ( η πιθανότητα ανατομικών ανωμαλιών σε αυτήν την ομάδα των κήσεων είναι 2,5%) , έλεγχος του πάχους της αυχενικής πτυχής και εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα (Souka AP, 2006).

Άλλες ανωμαλίες που σχετίστηκαν με αυξημένο πάχος της αυχενικής διαφάνειας είναι οι καρδιακές ανωμαλίες, διαφραγματοκλήη, εξόμφαλος, ανωμαλία Body-Stalk, σκελετικές δυσπλασίες, γενετικά σύνδρομα όπως η συγγενής υπερπλασία επινιφεριδίων και το σ.Noonan, αναιμία του εμβρύου, υποπρωτεϊναιμία και συγγεείς λοιμώξεις (Souka AP, 2006).

Η παρουσία ή όχι διαφραγματίων, ανεξάρτητα από το πάχος της αυχενικής διαφάνειας, αποτέλεσε επίσης αντικείμενο μελέτης σε δείγμα 3275 κήσεων. Αυξημένη αυχενική διαφάνεια (>95<sup>η</sup>εκ) παρατηρήθηκε στο 3,7% των εμβρύων και παρουσία διαφραγματίων στο 0,9%. Όλα, εκτός από 2 έμβρυα με διαφραγμάτια είχαν NT>95<sup>η</sup>εκ. Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας ήταν αυξημένη στα έμβρυα με διαφραγμάτια σε σχέση με τα έμβρυα με NT>95<sup>η</sup>εκ χωρίς την παρουσία διαφραγματίων. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι η απεικόνιση τους ανεξάρτητα από το πάχος της αυχενικής διαφάνειας, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, όσον αφορά την παρουσία χρωμοσωμικής ανωμαλίας (Mack L.M et al, 2017). Η σημασία του έγκειται στο ότι δεν υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός του κυστικού υγρώματος και δεν χαρακτηρίζεται καθολικά από την παρουσία διαφραγματίων (Kharrat R et al, 2006)

Παράλληλα μελετήθηκαν και άλλοι δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών όπως η απουσία του ρινικού οστού στα έμβρυα με τρισωμία 21. Η απουσία του ρινικού οστού είναι ένα πρώιμο σημείο, ενδεικτικό χρωμοσωμικής ανωμαλίας και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η αύξηση του κεφαλουραίου μήκους, το πάχος της αυχενικής διαφάνειας και φυλετικά χαρακτηριστικά ( στη μαύρη φυλή τα ποσοστά απουσίας του ρινικού οστού είναι αυξημένα). Ο έλεγχος του ρινικού οστού γίνεται με λήψη οβελιαίας τομής της κεφαλής του εμβρύου και έλεγχο των σημείων που

υποδεικνύουν την οστεοποίηση του. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη γίνεται με την αναγνώριση των τριών γραμμών στην περιοχή της ρινός. Η πρώτη πάνω γραμμή απεικονίζει το εμβρυικό δέρμα και από κάτω πιο έντονη φαίνεται η γραμμή του οστού της ρινός. Μπροστά από τις δύο γραμμές βρίσκεται άλλη μία που αντιπροσωπεύει την άκρη της μύτης. Εάν η γραμμή που απεικονίζει το οστό δεν είναι υπερηχογενής τότε δεν υπάρχει οστεοποίηση της ρινός και το οστό θεωρείται απών. Συμπερασματικά, σε μελέτη 701 κυήσεων από την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w, απουσία ρινικού οστού παρατηρήθηκε στο 73% των κυήσεων με τρισωμία 21 και στο 0,5% των κυήσεων με φυσιολογικό καρύοτυπο (Cicero et al, 2001) (Εικ 12.7). Το 2003 μελέτη που έγινε σε εικόνες μέσης οβελιαίας τομής του προσώπου από έμβρυα με DS ανέδειξε τη συσχέτιση υποπλαστικού ρινικού οστού με τα παθολογικά έμβρυα. Η κατηγοριοποίηση που προτάθηκε για την περιγραφή του ρινικού οστού ήταν “ορατό”, “υποπλαστικό” ή “απών”. Στη συγκεκριμένη μελέτη μόνο σε μία περίπτωση το ρινικό οστό ήταν απών (Minderer S et al, 2003). Η μελέτη FASTER σε 6300 κυήσεις μετρίου κινδύνου, που έγινε το 2005, δεν ανέδειξε καμία περίπτωση συνδρόμου Down μέσω της ανίχνευσης του ρινικού οστού (Mallone et al, 2005).



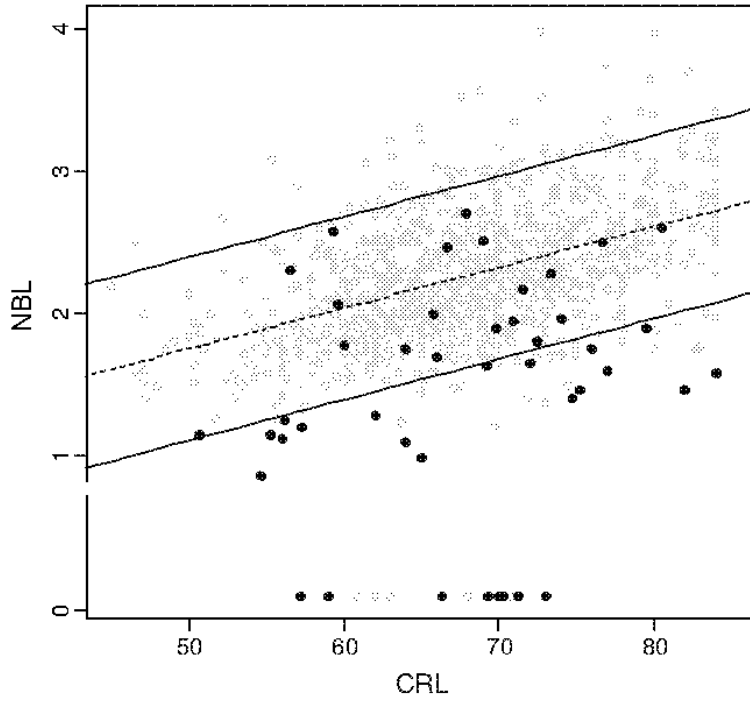
Εικ 12.7 Εικόνα εμβρύου με ορατό ρινικό οστό και εμβρύου με απών ρινικό οστό.(Dr Hon Sook Kit, 2012)

Η αξιολόγηση του ρινικού οστού αποτελεί την υποκειμενική εκτίμηση του εμβρυομητρικού και ως εκ τούτου, αναζητήθηκε ένας μετρήσιμος δείκτης, ο οποίος βασιζόμενος στο μήκος του ρινικού οστού θα μπορούσε να προβλέψει την πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο έμβρυο. Από το 2005 έγινε γνωστό ότι στα έμβρυα με τρισωμία 21 υπήρχε προρινικό οίδημα, το οποίο οφειλόταν σε υπερέκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί το κολλαγόνο VI, και οδηγεί σε συσσώρευση υγρού μεταξύ δέρματος και του κατώτερου άκρου του μετωπιαίου οστού (Maymon R et al, 2005). Το 2015 πραγματοποιήθηκε μια μελέτη πάνω σε 26 έμβρυα με DS και 91 έμβρυα με φυσιολογικό καρύοτυπο, στα οποία έγιναν μετρήσεις του προρινικού οιδήματος, του μήκους του ρινικού οστού και του πηλίκου των δύο μετρήσεων. Τα έμβρυα ήταν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης. Τα αποτελέσματα, αν και προέκυψαν από μικρό δείγμα, έδειξαν ότι ο λόγος PS/NBL>

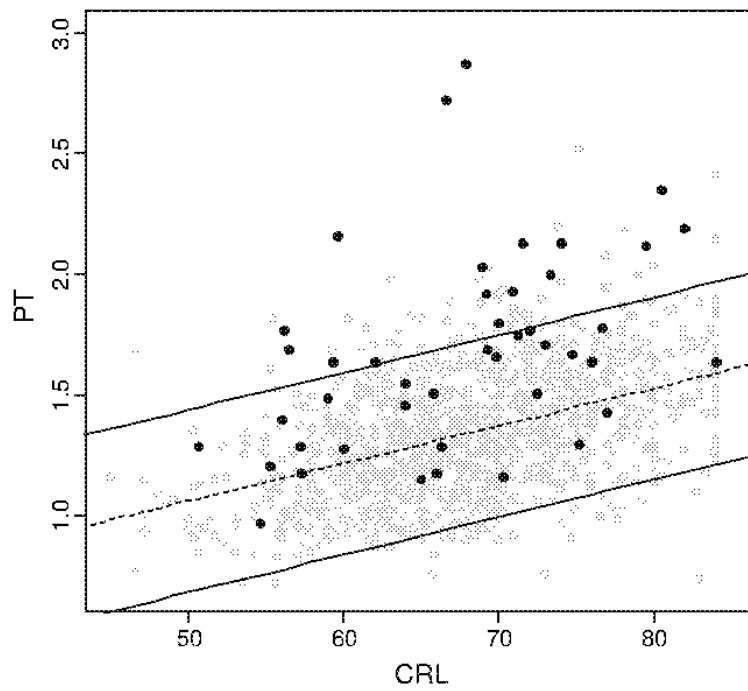
0,98 (prenasal thickness/ nasal bone length) μπορεί να αποτλέσει δείκτη πρόβλεψης του DS με ευαισθησία: 0,88 και ειδικότητα: 100% στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (Tournemire A et al, 2015). Αντίστοιχα αποτελέσματα που υποδεικνύουν τη σημασία του πηλίκου PS/NBL, είχαν προκύψει και από παλαιότερες έρευνες (PT/NBL>1 ανίχνευσε >90% των εμβρύων με DS) (De Jong-Pleij, 2012).

Τα 2015 επιχειρήθηκε η εφαρμογή του δείκτη PT/NBL στο προγεννητικό screening κατά την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης. Το δείγμα ήταν 1155 έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και 44 με τρισωμία 21, στα οποία μετρήθηκαν το προρινικό οίδημα, το μήκος του ρινικού οστού και ο λόγος τους σε σχέση με το CRL. Το κατώτατο όριο του λόγου, πάνω από το οποίο το test θα θεωρούνταν θετικό, ορίστηκε το 0,8. Από τα δεδομένα που προέκυψαν με την αύξηση του CRL (45-84mm), υπήρχε αντίστοιχη αύξηση του προρινικού οιδήματος (1-1,6mm) και του μήκους του ρινικού οστού (1,5-2,9mm). Το πηλίκο των δύο μεγεθών στις φυσιολογικές κυήσεις ήταν σταθερό στο 0,6 και ανεξάρτητο από την αύξηση του CRL. Η χρήση μεμονωμένων των δεικτών PT και NBL στα παθολογικά έμβρυα δεν έδειξε αυξημένη ευαισθησία (Εικ 12.8, 12.9), ο λόγος τους όμως ήταν σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τα φυσιολογικά (ευαισθησία: 88,6%, ειδικότητα: 94,1%), (Εικ 12.10). Στη συγκεκριμένη έρευνα, εάν προστεθούν η αυχενική διαφάνεια, οι βιοχημικοί δείκτες, η ηλικία της μητέρας και ο λόγος PT/NBL η ευαισθησία στην ανίχνευση του DS και η ειδικότητα έφταναν το 97,7% και το 92,2% αντίστοιχα (Εικ 12.11) (Manegold-Brauer G et al. 2015).

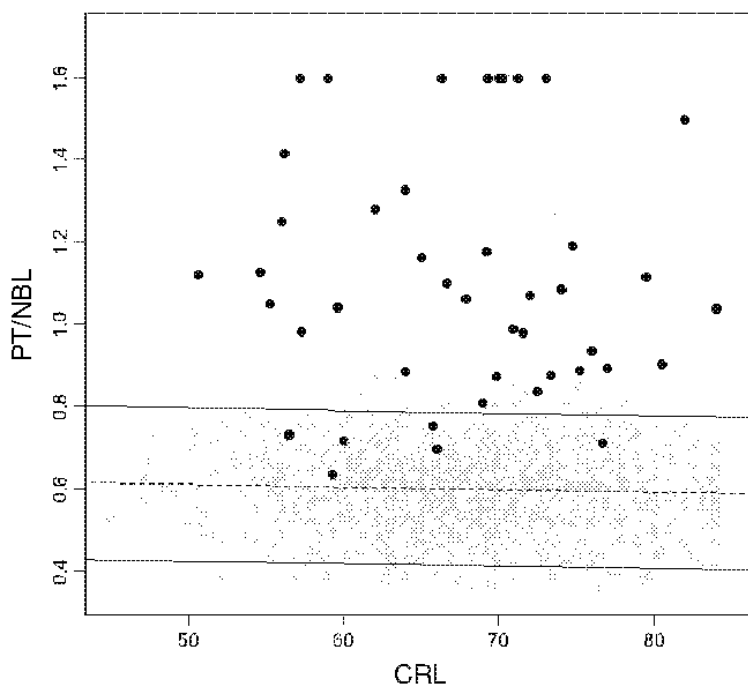
Συμπερασματικά ο χαρακτηρισμός του ρινικού οστού σαν “ορατό” ή “απών” δεν αρκεί πλέον, καθώς η εξέλιξη της τεχνολογίας των υπερήχων επιτρέπει την απεικόνισή του με μεγαλύτερη ανάλυση, οπότε θα ήταν προτιμότερο να δίνεται ο χαρακτηρισμός “υποπλαστικό”. Παράλληλα σε εξέλιξη βρίσκονται έρευνες σε μεγαλύτερα δείγματα για την εφαρμογή του πηλίκου PT/NBL σαν δείκτη προγεννητικού screening από το πρώτο τρίμηνο κύησης. Μία πρόσθετη αιτία που έγινε δυνατή η μέτρηση του μήκους του ρινικού οστού από το πρώτο τρίμηνο ήταν η μέση ηλικία κύησης στην οποία έγινε η έρευνα, η οποία ήταν οι 12+5w κύησης.



Εικ 12.8 Μεταβολή του NBL σε σχέση με το CRL. Οι γκρι κουκίδες αντιπροσωπεύουν τα φυσιολογικά έμβρυα και οι μαύρες τα έμβρυα με DS. Οι μαύρες γραμμές αντιπροσωπεύουν την 5<sup>η</sup> και 95<sup>η</sup> εκ θέση. (Manegold-Brauer G et al, 2015)



Εικ 12.9 Μεταβολή του PT σε σχέση με το CRL. (Manegold-Brauer G et al, 2015)



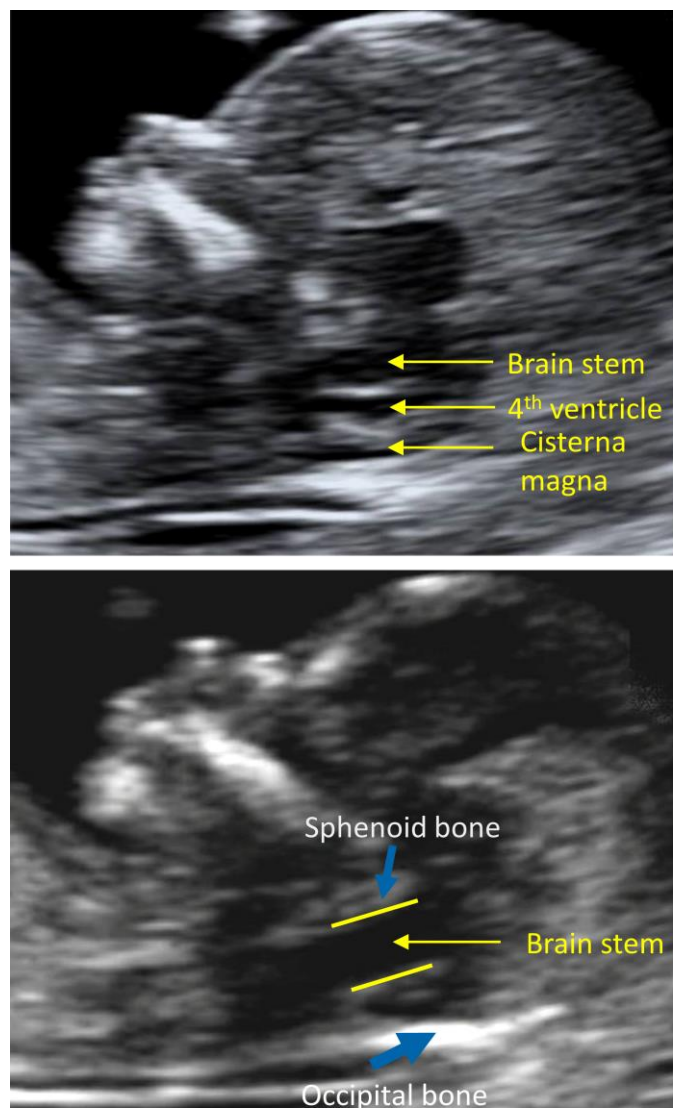
Εικ 12.10 Μεταβολή του λόγου PT/NBL σε σχέση με το CRL. Στις περιπτώσεις που το ρινικό οστό ήταν απών, το NBL θεωρήθηκε 0,1mm και το πηλίκο PT/NBL ήταν >1,6. (Manegold-Brauer G et al, 2015)

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	FPR (%)
NT	72,8	94,6	5,4
PT/NBL	86,4	98,4	1,6
NT,PT/NBL	97,7	88,8	11,2
NT, ηλικία μητέρας, PAPP-A, free β-hcg	93,2	93,6	6,4
NT, ηλικία μητέρας, PAPP-A, free β-hcg, PT/NBL	97,7	92,2	7,8

Εικ 12.11 Το κατώτερο όριο για να θεωρηθεί θετικός ο έλεγχος, ορίστηκε ως PT/NBL > ή ίσο με 0,8, NT > ή ίση 95<sup>η</sup> εκ θέση. Το όριο κινδύνου για το συνδυασμό NT με την ηλικία της μητέρας και τους βιοχημικούς δείκτες ορίστηκε ως > ή ίσο με 1/100. (Manegold-Brauer G et al, 2015)

Κατά τον έλεγχο της μέσης οβελιαίας τομής του προσώπου, στην οποία γίνεται η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και η ανίχνευση του ρινικού οστού, μπορεί να γίνει και η μετρηση ενός νεού υπερηχογραφικού δείκτη για την πρόιμη ανίχνευση της μηνιγγομυελοκήλης. Για την πραγματοποίηση της μέτρησης θα πρέπει να σχηματίσουμε τρεις νοητές γραμμές: η πρώτη περνά κατά μήκος του οπισθίου άκρου του σφηνοειδούς οστού, η δεύτερη ενώνει το οπίσθιο άκρο του εγκεφαλικού στελέχους και το πρόσθιο της τέταρτης κοιλίας και η τρίτη το πρόσθιο άκρο του ινιακού οστού. Οι δείκτες που μελετήθηκαν ήταν η διάμετρος του εγκεφαλικού στελέχους που αντιστοιχεί στην κάθετη απόσταση μεταξύ της πρώτης και δεύτερης νοητής γραμμής, η απόσταση μεταξύ εγκεφαλικού στελέχους και ινιακού οστού που

αντιστοιχεί στην κάθετη απόσταση μεταξύ της δεύτερης και της τρίτης νοητής γραμμής και ο λόγος μεταξύ τους (Εικ 12.12).



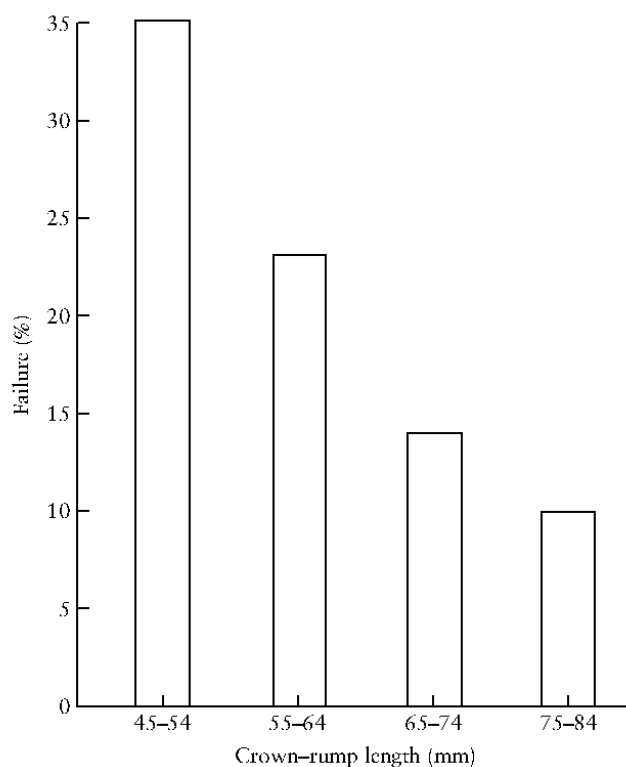
Εικ 12.12 Οι νοητές γραμμές που δημιουργούνται μεταξύ σφηνοειδούς, ινιακού οστού, 4<sup>ης</sup> κοιλίας και παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής. (Lachmann, 2011)

Ο έλεγχος έγινε σε υπερηχογραφικές εικόνες της μέσης οβελιαίας τομής του προσώπου, κατά την 11<sup>η</sup>-13<sup>η</sup>w κύησης, από 30 έμβρυα τα οποία είχαν διαγνωσθεί με μνηγιγομυελοκλήλη και 1000 φυσιολογικά έμβρυα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα παθολογικά έμβρυα η διάμετρος του εγκεφαλικού στελέχους ήταν πάνω από την 95<sup>η</sup>εκ θέση και η απόσταση μεταξύ εγκεφαλικού στελέχους και ινιακού οστού κάτω από την 5<sup>η</sup>εκ θέση. Το εύρημα αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στην ουραία μετατόπιση του εγκεφαλικού στελέχους και την επακόλουθη συμπίεση της τέταρτης κοιλίας και παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής μεταξύ σφηνοειδούς και ινιακού οστού. (Lachmann R, 2011)

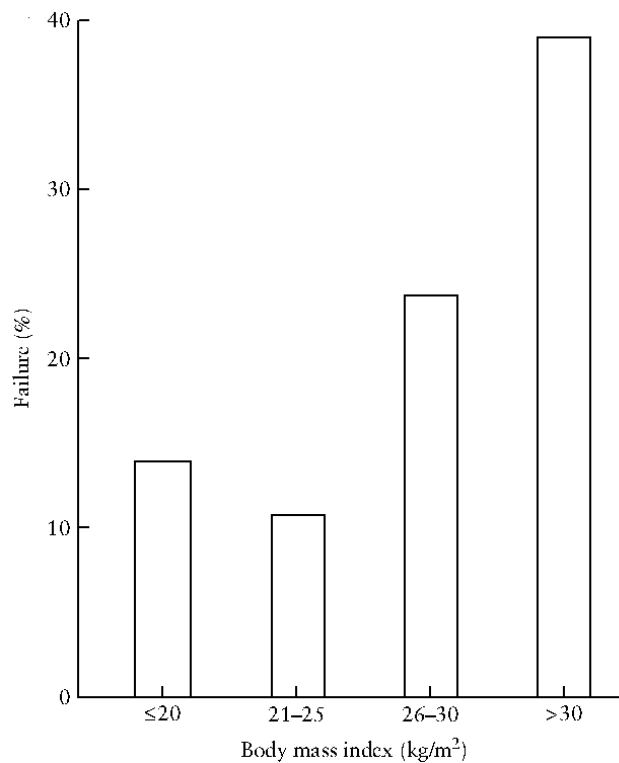
Η έκτοπη έκφυση της δεξιάς υποκλειδίου αρτηρίας αποτελεί την πιο συχνή παραλλαγή του αορτικού τόξου (0,4-2%). Το αγγείο, που φυσιολογικά εκφύεται από

τη βραχιονοκεφαλική αρτηρία, ξεκινάει αμέσως μετά την έκφυση της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας, διαπερνά το μεσοθωράκιο προς τα δεξιά, πορεύεται όπισθεν της τραχείας και του οισοφάγου και ανέρχεται προς την κορυφή του πνεύμονα. Σε ελέγχους που έγιναν σε άτομα με DS με ή χωρίς ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας βρέθηκε αυξημένο ποσοστό εμφάνισης αυτής της παραλλαγής (ARSA), η οποία δεν εμφανίζει κλινική συμπτωματολογία. Όπως θα αναμενόταν, στην πορεία διερευνήθηκε το ποσοστό της ARSA στον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο και τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι η επίπτωση στα έμβρυα με DS στο δεύτερο τρίμηνο κύησης ήταν 31%, ενώ στα φυσιολογικά έμβρυα 1,4% (Zalel Y et al 2008 ,Chau R et al 2006).

Μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2008, επιχείρησε να διερευνήσει κατά πόσο είναι δυνατή η ανίχνευση της ARSA και την επίπτωσή της σε έμβρυα με φυσιολογικό και ανώμαλο καρυότυπο. Οι κύσεις που μελετήθηκαν ήταν 516 και η ηλικία κύησης από 11-13+6w. Από τις 516 κύσεις η ανεύρεση του αγγείου ήταν δυνατό να εκτιμηθεί στις 425 και αυτό είχε άμεση συσχέτιση με το CRL (Εικ 12.13) και το BMI της μητέρας (Εικ 12.14). Στα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο το ποσοστό της ARSA ήταν 0,6%, ενώ στα έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες το ποσοστό ήταν 8,4%. Ακόμα το ποσοστό των καρδιαγγειακών ανωμαλιών στα έμβρυα με ARSA ήταν μεγαλύτερο όταν ο καρυότυπος ήταν παθολογικός (Borenstein M et al, 2008).



Εικ 12.13 Συσχέτιση της αποτυχίας ανεύρεσης της θέσης της δεξιάς υποκλειδίου αρτηρίας με το CRL. (Borenstein M et al, 2008)



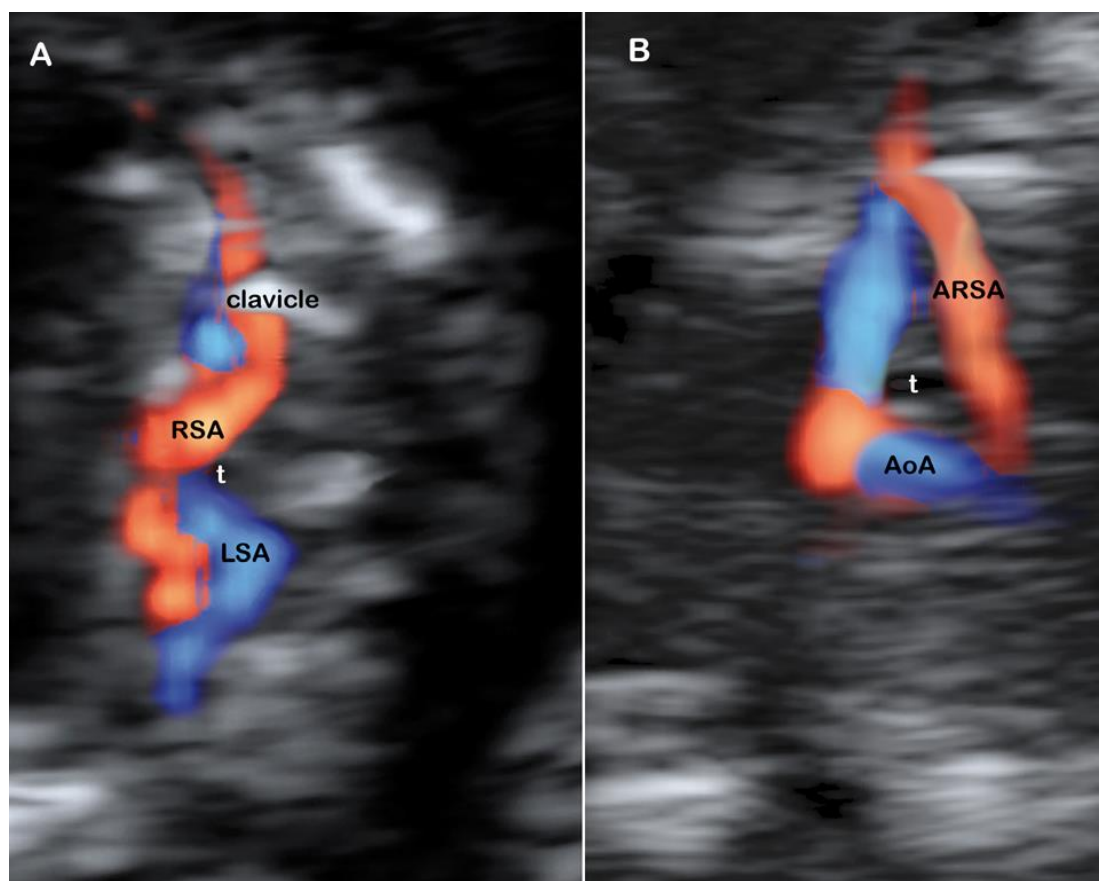
Εικ 12.14 Συσχέτιση του BMI της μητέρας με το ποσοστό αποτυχίας ανεύρεσης της θέσης της δεξιάς υποκλειδίου. (Borenstein M et al, 2008)

Το 2012 μια άλλη έρευνα δημοσιεύτηκε με στόχο να αξιολογήσει τη συσχέτιση της ARSA με χρωσοσωμικές ανωμαλίες, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, τους άλλους δείκτες screening για το DS και το σύνδρομο DiGeorge. Συνολικά 5353 έμβρυα ελέγχθηκαν στο πρώτο τρίμηνο κύησης και η απεικόνιση της δεξιάς υποκλειδίου ήταν δυνατή στο 85,3% των περιπτώσεων. Για τον προσδιορισμό της, θα έπρεπε να γίνει λήψη εγκάρσιας τομής στο θώρακα του εμβρύου, στο επίπεδο των τριών αγγείων και έτσι ώστε οι δύο κλείδες να βρίσκονται στην 6<sup>η</sup> και 12<sup>η</sup> ώρα και κατά προτίμηση ο δεξιός ώμος προς τα πάνω. Με τη χρήση του έγχρωμου Doppler, όταν η δεξιά υποκλειδίου έχει φυσιολογική πορεία σχηματίζει ένα “S” σχήμα με την αριστερή, με το εγγύς κοίλο να είναι προς τα πίσω και το πιο απομακρυσμένο να κάνει κοίλο προς τα εμπρός. Επιπλέον οι αρτηρίες με τις αντίστοιχες φλέβες αλληλοεπικαλύπτονται στην πορεία τους. Στην παραλλαγή, η ARSA βρίσκεται μακριά από την αντίστοιχη φλέβα και επικαλύπτονται μόνο στο απομακρυσμένο τμήμα τους, ενώ κατά την πορεία της περνά πίσω από την τραχεία (Εικ 12.15).

Από τα 89 έμβρυα στα οποία ανιχνεύθηκε έκτοπη δ.υποκλειδίου, τα 66 διένυαν το πρώτο τρίμηνο. Επιπλέον τα 12 είχαν ανώμαλο καρυότυπο (6 τρισωμίες 21, 3 τρισωμίες 18, μία τρισωμία 2 και 2 μικροελλείψεις). Θα πρέπει να τονιστεί ότι στη μία περίπτωση τρισωμίας 21 και σε μία τρισωμία 18 η αυχενική διαφάνεια ήταν φυσιολογική, ενώ οι βιοχημικοί δείκτες (free β-hcg, PAPP-A) παθολογικοί. Στην



περίπτωση της τρισωμίας 18 συνυπήρχε πάχυνση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης και έλλειμμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Από τα 77 έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο τα 8 διαγνώστηκαν με άλλες συγγενείς ανωμαλίες, κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα (5%). Ακόμα η επίπτωση της ARSA φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στα θήλεα έμβρυα, με λόγο 2/1 ως προς τα άρρενα (Rembouskos G et al, 2012).



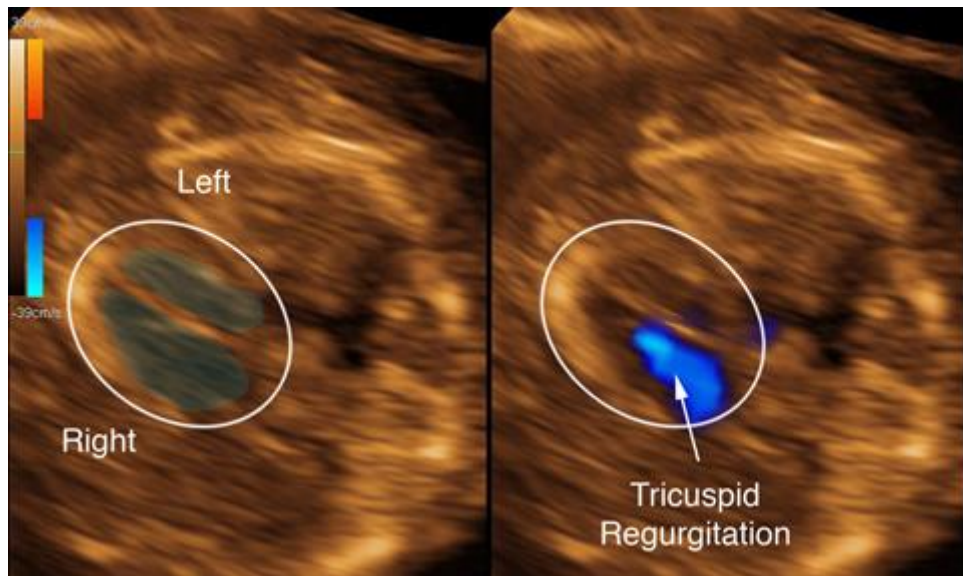
Εικ 12.15 Α)Φυσιολογική πορεία δεξιάς υποκλειδίου αρτηρίας Β)Έκτοπη δεξιά υποκλείδιος (Rembouskos G et al, 2012)

Στην παραπάνω έρευνα έκτοπη δεξιά υποκλείδιος σε συνδυασμό με αυξημένη αυχενική διαφάνεια ανιχνεύθηκε και σε μία περίπτωση συνδρόμου DiGeorge, χωρίς άλλες ανωμαλίες από το καρδιαγγειακό σύστημα και χωρίς άλλους υπερηχογραφικούς δείκτες. (Rembouskos G et al, 2012)

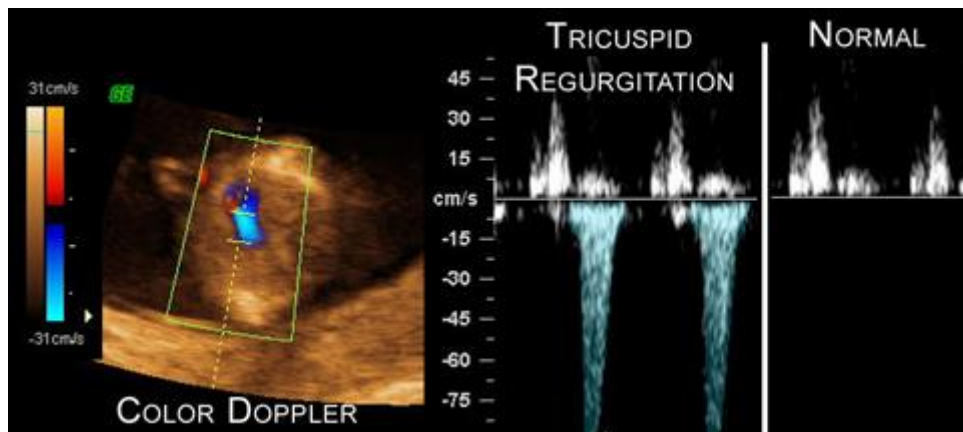
Μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2015 επιβεβαιώνει τη σημασία της ARSA σαν μεμονωμένος προγνωστικός δείκτης για το DS και την εμφάνιση καρδιαγγειακών ανωμαλιών σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο. Από τα δεδομένα που προέκυψαν δεν προτείνεται η διενέργεια καρυότυπου και ανίχνευσης συνδρόμου DiGeorge με την παρουσία μόνο της ARSA σαν δείκτη αυξημένου κινδύνου. Συστήνεται όμως λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος και υπερηχοκαρδιογράφημα εμβρύου και μητέρας. Σε περίπτωση που γίνει ανίχνευση και άλλων δεικτών που υποδηλώνουν

αυξημένο κίνδυνο γίνεται καρυότυπος και έλεγχος για DiGeorge (πχ με FISH). (Scala C et al, 2015)

Η παλινδρόμηση της τριγλώχινας οδηγεί σε ροή αίματος πίσω στο δεξιό κόλπο κατά την κοιλιακή συστολή (Εικ 12.16, 12.17). Το εύρημα αυτό είχε παρατηρηθεί σε έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ακόμα και χωρίς να συνυπάρχουν άλλου είδους ανωμαλίες από το καρδιαγγειακό. Το 2008 μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα αρκετά μεγάλο δείγμα από 19.800 κήσεις, οδήγησε σε τροποποίηση της πιθανότητας ύπαρξης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, εισάγοντας το Doppler της τριγλώχινας στο συνδυασμένο test του πρώτου τριμήνου (NT, FHR, free  $\beta$ -hcg και PAPP-A).



Εικ 12.16 Κατά την εφαρμογή έγχρωμου Doppler στην εικόνα τεσσάρων κοιλοτήτων φυσιολογικά δεν παρατηρείται ροή αίματος κατά την κοιλιακή συστολή. (De Vore GR, 2003)



Εικ 12.17 Κατά την κοιλιακή συστολή παρατηρείται ανάστροφη ροή στην τριγλώχινα στον έλεγχο με Doppler (μπλε κυματομορφή). (DeVore GR, 2003)

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η τροποποίηση των ποσοστών ανίχνευσης των τρισωμιών 21,18,13 και  $\sigma$ .Turner μετά την εισαγωγή του Doppler της τριγλώχινας. (Εικ 12.18) (Kagan K.O. et al, 2008)

Detection rate (%)								
	T21 (122 κήσεις)		T18 (36 κήσεις)		T13 (30 κήσεις)		σ.Turner (8 κήσεις)	
FPR(%)	Χωρίς Doppler τριγλώχινας	Με Doppler τριγλώχινας	Χωρίς Doppler τριγλώχινας	Με Doppler τριγλώχινας	Χωρίς Doppler τριγλώχινας	Με Doppler τριγλώχινας	Χωρίς Doppler τριγλώχινας	Με Doppler τριγλώχινας
1	80	92	84	84	100	100	100	100
2	86	95	88	88	100	100	100	100
3	91	96	100	92	100	100	100	100
4	93	96	100	92	100	100	100	100
5	94	96	100	92	100	100	100	100
2,4	96		92		100		100	

Εικ 12.18 (Kagan K.O. et al, 2008)

Άλλοι δείκτες που μελετήθηκαν ήταν το PI της ηπατικής αρτηρίας, το οποίο βρέθηκε να είναι μειωμένο στα έμβρυα με τρισωμία 21 (Zvanca M 2011, Torgul 2014).

Τέλος μελετήθηκε και η προτίμηση των γυναικών, όσον αφορά το χρονικό πλαίσιο στο οποίο θα πρέπει να γίνεται ο προγεννητικός έλεγχος. Οι περισσότερες γυναίκες θεώρησαν προτιμότερο να γνωρίζουν το ποσοστό χρωμοσωμικής ανωμαλίας από το πρώτο τρίμηνο κύησης, παρά την πιθανότητα αυτόματης αποβολής του παθολογικού κήματος πριν εισέλθουν στο δεύτερο τρίμηνο, τονίζοντας έτσι τη σημασία του προγεννητικού ελέγχου νωρίς στην κύηση (Mulvey S et al, 2000).

### **13) Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ ΣΑΝ ΠΡΩΙΜΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ**

Στην έρευνα που διεξήχθη το 1992 στο Harris Birthright Medical Center του King's College Hospital Medical School η ομάδα των Nicolaides et al στις 33 από τις 827 κύσεις που μελετήθηκαν η αυχενική διαφάνεια είχε πάχος 3-8mm και η μελέτη του καρυότυπου ήταν φυσιολογική (Nicolaides et al, 1992). Στις 31 κύσεις το υγρό είχε απορροφηθεί μέχρι τις 20w, ενώ σε μία οπού το υγρό παρέμεινε ανιχνεύθηκε μονήρης κοιλία. Στην ίδια δημοσίευση αναφέρεται ότι το οίδημα της αυχενικής μοίρα που παρατηρείται στον έλεγχο του δεύτερου τριμήνου κύησης αποτελεί πρώιμο σημείο του εμβρυϊκού ύδρωπα που παρατηρείται σε καρδιαγγειακές νόσους.

Το 1996 δημοσιεύτηκε μια άλλη έρευνα από το Harris Birthright Medical Center, οπού στα πλαίσια της διενέργειας screening για χρωμοσωμικές ανωμαλίες μέσω μέτρησης του πάχους της αυχενικής διαφάνειας κατά τη 10<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης, ανιχνεύτηκαν 21 κύσεις με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και φυσιολογικό καρυότυπο. Οι κύσεις αυτές τερματίστηκαν βάσει της επιθυμίας των γονέων και στη συνέχεια διενεργήθηκε παθολογοανατομική εξέταση της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα 19 από τα 21 έμβρυα είχαν ανωμαλίες που αφορούσαν τα διαφράγματα της καρδιάς, τις κοιλίες και τις βαλβίδες. Επιπλέον ανιχνεύθηκε σε 15 από τα 19 έμβρυα ελάττωση της διαμέτρου της ανιούσας αορτής, του ισθμού της αορτής και της αορτικής βαλβίδας (Hyett et al, 1996).

Ο μηχανισμός που προκαλεί της αύξηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας που προτάθηκε αφορούσε την επακόλουθη καρδιακή ανεπάρκεια λόγω των ανωμαλιών της καρδιάς. Λόγω των χαμηλών αντιστάσεων των αγγείων που αιματώνουν την κεφαλή και τον τράχηλο του εμβρύου σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα υπάρχει μεγάλη παροχή αίματος στο επάνω μέρος του σώματος του εμβρύου και λόγω της κακής φλεβικής επαναφοράς δημιουργείται η συγκέντρωση υγρού στον αυχένα του εμβρύου. Το όριο του πάχους της αυχενικής διαφάνειας που τέθηκε σαν όριο υψηλού κινδύνου ήταν τα 4mm.

Την επόμενη χρονιά το Harris Birthright Medical Center δημοσίευσε τα δεδομένα από 1427 κύσεις, στις οποίες ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός και τα δεδομένα συλλέχθηκαν από παθολογοανατομική εξέταση των εμβρύων τα οποία δεν ολοκλήρωσαν την κύηση και από καρδιολογική εξέταση νεογνών (Hyett et al, 1997). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι στις 10-14w κύησης ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής καρδιαγγειακής ανωμαλίας ήταν 5,4/1000 για πάχος αυχενικής διαφάνειας 2,5-3,4mm και 233/1000 για πάχος αυχενικής διαφάνειας μεγαλύτερο ή ίσο με 5,5mm. Το συμπέρασμα ήταν ότι η μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην ανίχνευση σοβαρών καρδιαγγειακών ανωμαλιών από το πρώτο τρίμηνο.

Ο στόχος της επόμενης μελέτης ήταν να καθορίσει κατά πόσο θα ωφελούσε ο πρώιμος υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου με βάση το πάχος της

αυχενικής διαφάνειας. Μέσα σε ένα χρόνο 398 έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο και αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση κατά τη διάρκεια της 10<sup>ης</sup>-14<sup>ης</sup>w κύησης μελετήθηκαν από εξειδικευμένους παιδοκαρδιολόγους. Ο καρδιολογικός έλεγχος έγινε σε δύο φάσεις, ο πρώτος στις 13-16w και ο δεύτερος στις 20-22w. Σε καμία από τις γυναίκες που ελέγχθηκαν δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό συγγενούς καρδιαγγειακής νόσου, διαβήτη κύησης ή έκθεση σε τερατογόνα (Zosmer N et al, 1999).

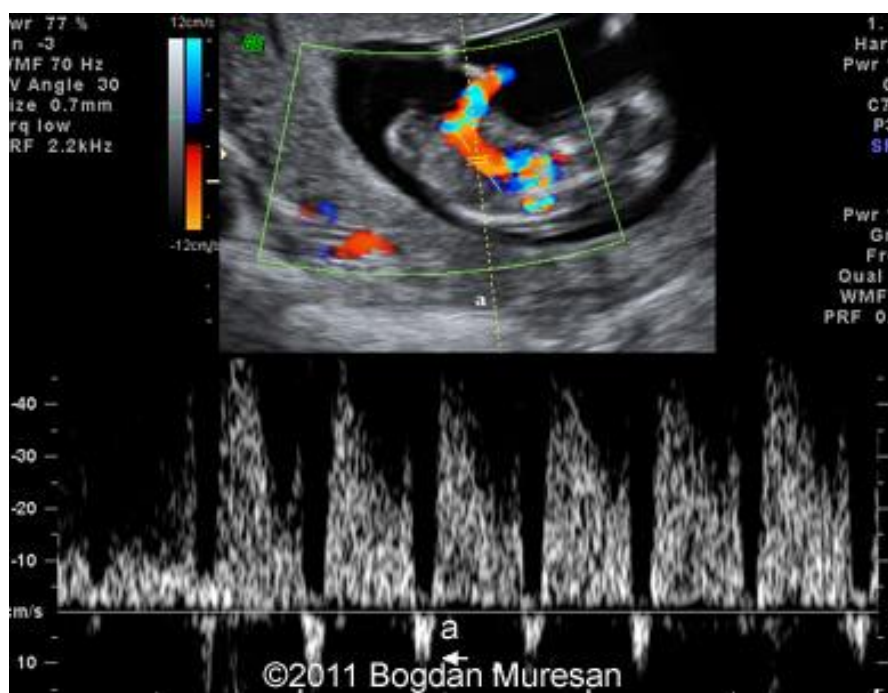
Παραδοσιακά ο έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου γίνεται κατά τον έλεγχο της ανατομίας του στο δεύτερο τρίμηνο κύησης στον υπέρηχο β' επιπέδου. Ελέγχεται η εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς που μπορεί να ανιχνεύσει το 26% των παθήσεων και η έξοδος των μεγάλων αγγείων που αθροιστικά μπορεί να ανιχνεύσει το 61% (Rustico MA, 1995). Στην παρούσα μελέτη ο έλεγχος έγινε από ειδικό παιδοκαρδιολόγο, ο οποίος εξέτασε τη θέση της καρδιάς, την εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων, την έξοδο των μεγάλων αγγείων, τη φλεβική επαναφορά και έγινε και έλεγχος Doppler.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι όταν το πάχος της αυχενικής διαφάνειας ήταν μεγαλύτερο από 4mm το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακής ανωμαλίας ήταν 7,3%. Όταν το πάχος της αυχενικής διαφάνειας ήταν μεγαλύτερο από 5,5mm το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακής ανωμαλίας ήταν 15%. Η ανωμαλία που φαίνεται να σχετίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας ήταν η στένωση της αορτής. Επιπλέον η στένωση της αορτής φαίνεται να δίνει την εικόνα του οιδήματος στον αυχένα νωρίς στην κύησης λόγω παροδικής καρδιακής ανεπάρκειας η οποία αποκαθίσταται αργότερα στην κύηση και ο υπέρηχος στις 20w να είναι φυσιολογικός. Επιπλέον ο καρδιολογικός υπέρηχος του εμβρύου από τη 14<sup>η</sup>w κύησης μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση των περισσότερων παθήσεων του εμβρύου. Το όριο των 14w τέθηκε γιατί η εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων δεν μπορεί να απεικονιστεί ικανοποιητικά νωρίτερα. Επί απουσίας καρδιαγγειακής ανωμαλίας στον καρδιολογικό υπέρηχο στις 14w η σύσταση είναι να γίνεται επανάληψη στις 20w.

Έρευνες έγιναν και για το κατά πόσο ο έλεγχος του φλεβώδους πόρου με Doppler από το πρώτο τρίμηνο θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη εμφάνισης καρδιαγγειακής ανωμαλίας. Κατά τον έλεγχο 200 εμβρύων μεταξύ 10<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup>w με αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση η παρουσία ανάστροφης ροής στο Doppler φλεβώδους πόρου έδειξε αυξημένο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς (Matias A et al, 1999). Το παθολογικό Doppler προκαλείται από το μηχανισμό καρδιακής ανεπάρκειας που προκαλεί και το οίδημα της αυχενικής πτυχής. Το παράδοξο ήταν ότι νεογνά με καρδιαγγειακές ανωμαλίες κατά τη γέννηση δεν είχαν εμφανίσει εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο, αλλά είχαν ανάστροφη ροή του φλεβώδους πόρου στο πρώτο τρίμηνο (Hung JH et al, 2008). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται εν μέρει στους μειωμένους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο και

στις αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις του πλακούντα σε σχέση με το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο.

Το 2001 η ομάδα του C.M.Bilardo από το Academic Medical Center στο Amsterdam πραγματοποίησε έρευνα σε 186 έμβρυα με μέση ηλικία κύησης τις 12,6w για να διευκρινίσει το ρόλο του παθολογικού Doppler του φλεβώδους πόρου σαν προγνωστικό δείκτη για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σε περίπτωση που ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός το καλώς έχειν του εμβρύου (Bilardo C.M et al, 2001). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι απουσία ροής ή αναστροφή ροή κατά το τέλος της διαστολής υπήρξε στο 65% των εμβρύων με ανωμαλία στον καρυότυπο και στο 68% των εμβρύων τα οποία δεν εξελίχθηκαν φυσιολογικά (Εικ 13.1).



Εικ 13.1 Αναστροφή του κύματος α σε Doppler του φλεβώδους πόρου. (Muresan B, 2011)

Η χρωμοσωμική ανωμαλία που παρατηρήθηκε πιο συχνά ήταν η τρισωμία 18, η οποία σχετίζεται και με μεγαλύτερο ποσοστό καρδιαγγειακών ανωμαλιών και στη συνέχεια η τρισωμία 21. Παράλληλα παρατηρήθηκε και η συσχέτιση της παθολογικής ροής αίματος στο φλεβώδη πόρο και την αυξημένη αυχενική διαφάνεια και θεωρήθηκε ότι τα δύο αυτά ευρήματα έχουν κοινή παθοφυσιολογική βάση. Λόγω αυτού του ευρήματος ο συγγραφέας δε θεωρεί ότι έχει επαρκή στοιχεία που αποδεικνύουν τη σημασία του Doppler του φλεβώδους πόρου στον έλεγχο ρουτίνας του πρώτου τριμήνου. Το αυξημένο πάχος της αυχενικής διαφάνειας αποτελεί από μόνο του ένδειξη για έλεγχο του καρυότυπου του εμβρύου. Το Doppler του φλεβώδους πόρου θα μπορούσε να παίζει ρόλο στο έλεγχο εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο, τα οποία βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακές ανωμαλίες και κακή πρόγνωση και να διενεργηθεί ένας πιο λεπτομερής προγεννητικό έλεγχος αργότερα στην κύηση.

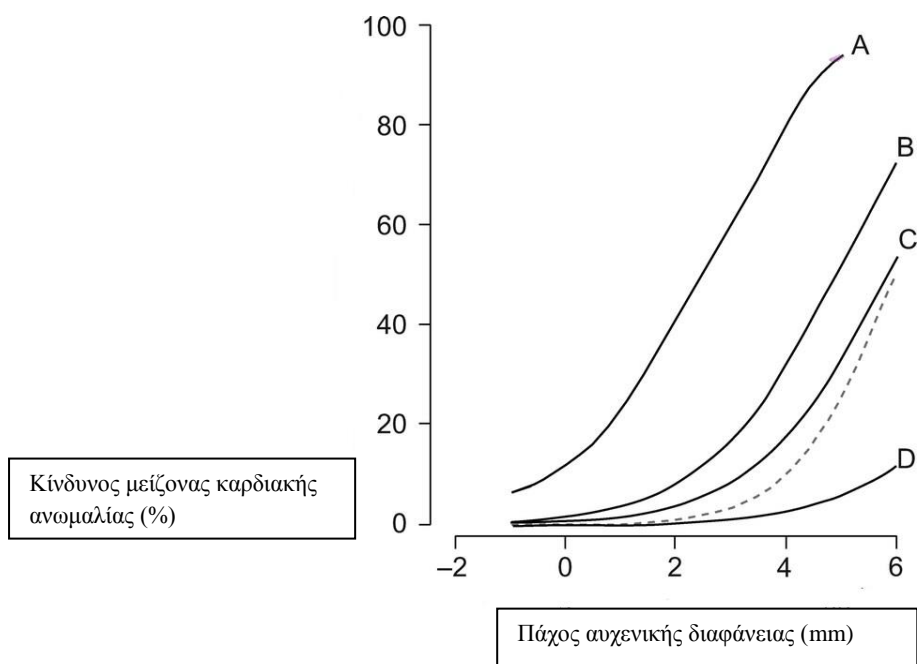
Το 2010 σε μια δημοσίευση του *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* μελετάται ο ρόλος του Doppler του φλεβώδους πόρου σαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών παθήσεων του εμβρύου με φυσιολογικό καρυότυπο (Martinez JM et al, 2010). Το δείγμα ήταν 6120 κυήσεις με μέση ηλικία κύησης τις 12w. Στις κυήσεις αυτές πραγματοποιήθηκε το screening πρώτου τριμήνου για έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών και όταν η αυχενική διαφάνεια ήταν πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση ή το Doppler φλεβώδους πόρου ήταν παθολογικό, γινόταν υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου στις 13-15w κύησης. Εάν ο έλεγχος ήταν φυσιολογικός γινόταν επανέλεγχος στις 20-22w. Τα ευρήματα έδειξαν ότι όταν η ροή του φλεβώδους πόρου ήταν απύσχα ή ανάστροφη στο τέλος της διαστολής ο κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακής ανωμαλίας του εμβρύου στις 11-14w ήταν 1/20, ενώ όταν η αυχενική διαφάνεια ήταν πάνω από την 99<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση αυξανόταν στο 1/10. Επιπλέον η έρευνα έδειξε ότι οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες που προέκυπταν μετά από παθολογικό Doppler φλεβώδους πόρου με φυσιολογική αυχενική διαφάνεια αφορούσαν τις δεξιές κοιλοότητες της καρδιάς, ενώ όταν αυξημένη αυχενική διαφάνεια ήταν παρούσα οι ανωμαλίες προέκυπταν σε όλες τις δομές της καρδιάς. Το συμπέρασμα ήταν ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι το Doppler του φλεβώδους πόρου θα μπορούσε να ενταχθεί στον έλεγχο ρουτίνας του πρώτου τριμήνου σαν πρώιμο σημείο καρδιαγγειακών ανωμαλιών.

Παράλληλα ολοκληρώθηκε μια άλλη μελέτη που αφορούσε πολύ μεγαλύτερο δείγμα (42.425 κυήσεις), πάνω στη βελτίωση του ποσοστού ανίχνευσης των καρδιαγγειακών ανωμαλιών με την προσθήκη του ελέγχου της ροής του φλεβώδους πόρου στον κίνδυνο που υπολογίζεται με βάση την αυχενική διαφάνεια κατά την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης. Οι ανωμαλίες κατηγοριοποιήθηκαν σε πέντε ομάδες: ανωμαλίες αριστερών κοιλοτήτων, ανωμαλίες δεξιών κοιλοτήτων, ανωμαλίες του κωνοκορμικού τμήματος, ανωμαλίες του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος και άλλες. Ο αλγόριθμος που προέκυψε κατάφερε να ανιχνεύσει καρδιαγγειακές ανωμαλίες σε μεγαλύτερο ποσοστό από την αυχενική διαφάνεια σαν μεμονωμένο δείκτη. Επιπλέον αναστροφή της ροής του φλεβώδους πόρου ανιχνεύθηκε σε έμβρυα με καρδιοπάθεια, αλλά φυσιολογικό πάχος της αυχενικής διαφάνειας (Εικ 13.2). (Chelemen T et al, 2011)

Ένα άλλο εύρημα που φάνηκε να σχετίζεται με τις συγγενείς καρδιοπάθειες είναι η παλινδρόμηση της ροής στην τριγλώχινα κατά την κοιλιακή συστολή. Ο μηχανισμός με το οποίο προκαλείται η διαταραχή είναι ο ίδιος με αυτόν που δημιουργεί την ανωμαλία στη ροή του φλεβώδους πόρου. Η μελέτη της παλινδρόμησης της τριγλώχινας σε 45.191 κυήσεις είχε ως στόχο τη διερεύνηση της αύξησης ή όχι του ποσοστού ανίχνευσης καρδιαγγειακών ανωμαλιών του εμβρύου σε συνδυασμό με την αυχενική διαφάνεια και το Doppler του φλεβώδους πόρου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν το ποσοστό εμφάνισής της στις φυσιολογικές κυήσεις ήταν 1%, ενώ σε έμβρυα με μείζονες καρδιακές ανωμαλίες έφτανε στο 1/3. Επιπλέον το ποσοστό ανίχνευσης καρδιοπαθειών στο έμβρυο έδειξε να αυξάνεται με την προσθήκη του δείκτη στην αυχενική διαφάνεια και το rDV ( Εικ 13.3). (Pereira et al, 2011)

Καρδιαγγειακές ανωμαλίες	Σύνολο	NT>95 <sup>η</sup> εκ (%)	Ανάστροφη ροή φλεβώδους πόρου		
			Σύνολο (%)	NT≤95 <sup>η</sup> εκ (%)	NT>95 <sup>η</sup> εκ (%)
Ανωμαλίες αριστερών κοιλοτήτων	27	29,6	14,8	15,8	12,5
Ανωμαλίες δεξιών κοιλοτήτων	14	28,6	35,7	20	75
Ανωμαλίες κωνοκορμικού τμήματος	27	48,1	37	21,4	53,8
Ανωμαλίες του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος	10	40	50	33,3	75
Άλλες	7	14,3	0	0	0
Σύνολο	85	35,3	28,2	18,2	46,7

Εικ 13.2 Η επίπτωση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και την ανάστροφης ροής του φλεβώδους πόρου στην αντίγνευση των καρδιακών παθήσεων του εμβρύου. (Chelemen T et al, 2011)



Εικ 13.3 Α)Παλινδρόμηση της τριγλώχινας και ανάστροφη ροή φλεβώδους πόρου, Β)Παλινδρόμηση της τριγλώχινας και φυσιολογική ροή φλεβώδους πόρου, C)Φυσιολογική ροή στην τριγλώχινα και παθολογικό doppler φλεβώδους πόρου, D)Φυσιολογική ροή τριγλώχινας και φλεβώδους πόρου. (Pereira et al, 2011)



Ποσοστό ανίχνευσης για τα παρακάτω FPR(%)			
Screening test	1%	3%	5%
NT, rDV	29,4	40	44,7
NT, TVR	31,8	45,9	49,4
NT, rDV, TVR	36,5	48,2	54,1
NT	25,9	30,6	35,3

Εικ 13.4 Ποσοστά ανίχνευσης καρδιακών ανωμαλιών στο έμβρυο για ψευδώς θετικά αποτελέσματα 1%,3%,5%. NT: αυχενική διαφάνεια, rDV: ανάστροφη ροή φλεβώδους πόρου, TVR: παλινδρόμηση τριγλώχινιας (Pereira et al, 2011)

#### 14) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ

Από τα μέσα της δεκαετίας του 90 είχε καθιερωθεί ο έλεγχος βιοχημικών δεικτών της μητέρας για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης στο έμβρυο τρισωμίας 21 ή άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Ο έλεγχος περιελάμβανε τον υπολογισμό της χοριακής γοναδοτροπίνης, της AFP και της μη συζευγμένης οιστριόλης (U3). Από το 1984 ήταν γνωστό ότι η συγκέντρωση της AFP στον ορό της μητέρας με σύνδρομο Down είναι χαμηλότερες από τις φυσιολογικές και είχε προταθεί ο έλεγχος αυτός να γινόταν ρουτίνα, κυρίως στις γυναίκες άνω των 35 ετών που υποβάλλονταν όλες σε αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών (Merkatz IR et al, 1984). Το 1987 και 1988 έγινε και ο υπολογισμός της χοριακής γοναδοτροπίνης (Bogart MH et al, 1987) και της μη συζευγμένης οιστριόλης (Canick JA et al, 1988) σε σχέση με την εμφάνιση της τρισωμίας 21 και βρέθηκε ότι η χοριακή γοναδοτροπίνη αυξανόταν και η οιστριόλη μειωνόταν. Ο έλεγχος αυτός γινόταν στο δεύτερο τρίμηνο κύησης. Η εισαγωγή των βιοχημικών δεικτών στο πληθυσμιακό έλεγχο του δευτέρου τριμήνου μαζί με την ηλικία της μητέρας στόχευε στο να μειώσει τα ποσοστά των επεμβατικών τεχνικών (αμνιοπαρακέντηση και λήψη χοριακών λαχνών) τα οποία παρά την εξέλιξη της τεχνικής είχαν πιθανότητα να προκαλέσουν επιπλοκή στην κύηση και το κόστος τους ήταν αρκετά υψηλό.

Το 1996 η ομάδα του Wald μελέτησε την αξιοπιστία επτά δεικτών στον ορό της μητέρας όσον αφορά την εμφάνιση του συνδρόμου Down. Από τη μελέτη προέκυψε ότι η μέτρηση του ελεύθερου κλάσματος της β-HCG και της PAPP-A σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας στις 10w κύησης ήταν πιο αξιόπιστη από τον έλεγχο της β-HCG και της ηλικίας της μητέρας και είχε παρόμοια αποτελέσματα με τον έλεγχο της AFP, της β-HCG, της μη συζευγμένης οιστριόλης και της ηλικίας της μητέρας (Wald NJ et al, 1996).

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν μετά από έλεγχο και άλλων δεικτών όπως η ινχιμπίνη-A και ο έλεγχος στα ούρα της χοριακής γοναδοτροπίνης και του ελεύθερου κλάσματος αυτής. Τα αποτελέσματα της έρευνας που περιελάμβανε δεδομένα από

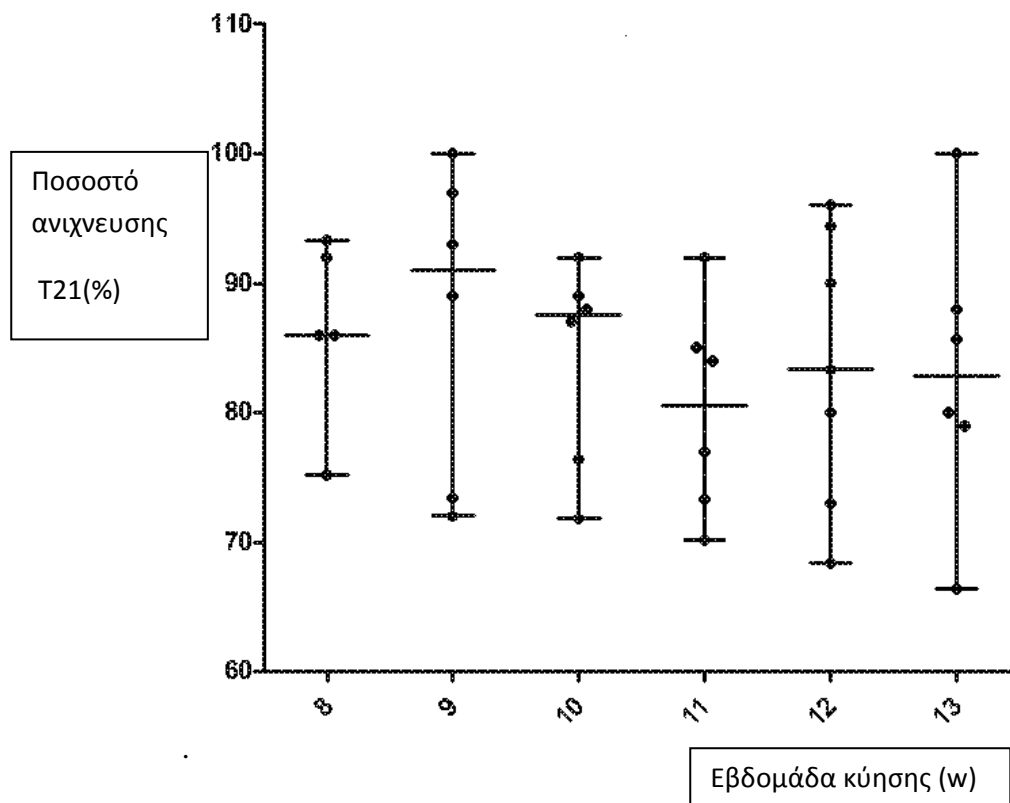
47.053 κήσεις, 101 εκ των οποίων διαγνώστηκαν με τρισωμία 21 (Wald NJ et al, 2003). Από τους δείκτες που μελετήθηκαν η πιο αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος διαλογής αποτελεί ο ολοκληρωμένος έλεγχος που περιλαμβάνει μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και της PAPP-A στο πρώτο τρίμηνο και μέτρηση της AFP, ινχιμπίνης Α, ασύζευκτης οιστριόλης (U3) και του ελεύθερου κλάσματος της β-HCG στο δεύτερο τρίμηνο. Ο έλεγχος του δεύτερου τριμήνου συνιστά το τετραπλό test με το συνυπολογισμό της ηλικίας της μητέρας. Ο συνδυασμός ελέγχου στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο παρείχε ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down 93% με ποσοστό ψευδώς θετικών 5%. Το τετραπλό test μόνο του είχε ποσοστό ανίχνευσης 83% με ποσοστό ψευδώς θετικών 5%. Εάν η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας δεν ήταν δυνατή ο έλεγχος βιοχημικών δεικτών στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο παρείχε ποσοστό ανίχνευσης 90% με ψευδώς θετικό ποσοστό 5%. Εάν ο έλεγχος για σύνδρομο Down γίνει αποκλειστικά στο πρώτο τρίμηνο συνιστάται το συνδυασμένο test που περιλαμβάνει τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, της PAPP-A και της free β-HCG και το ποσοστό κινδύνου για σύνδρομο Down είναι 83% με ψευδώς θετικό ποσοστό 5% στις 10w κύησης. Ενίσχυση του ποσοστού ανίχνευσης στο συνδυασμένο test θα μπορούσε να γίνει με την προσθήκη της ινχιμπίνης Α και διενέργεια του συνδυασμένου test στις 12w κύησης. Σε αυτήν την περίπτωση το ποσοστό ανίχνευσης μεταβάλλεται σε 85% με ψευδώς θετικό ποσοστό 3,8%. Το ολοκληρωμένο test στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο παρέχει αυξημένα ποσοστά ανίχνευσης τρισωμίας 21, αλλά απαιτεί συνεργασία της μητέρας να είναι συνεπής στους συνεχόμενους ελέγχους. Το συνδυασμένο test είναι αυτό που προτιμάται καθώς παρέχει υψηλό ποσοστό ανίχνευσης, ειδικά εάν πραγματοποιηθεί μεταξύ 12<sup>ης</sup>-13<sup>ης</sup>w κύησης και συνδυαστεί με τη μέτρηση της ινχιμπίνης Α.

Το συνδυασμένο test μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για το screening άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Σε μια μελέτη που διεξήχθη στη βόρεια Αμερική το 2003 τα αποτελέσματα από τον πληθυσμιακό έλεγχο 8514 γυναικών με συνδυασμένο test, έδειξαν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έλεγχο και της τρισωμίας 18 με αύξηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων κατά 1,4% (Warner R et al, 2003). Παράλληλα πέντε περιπτώσεις τρισωμίας 13 διαγνώστηκαν οι οποίες ήταν θετικές στο συνδυασμένο test.

Άλλοι δείκτες που επιχειρήθηκε να εισαχθούν στο συνδυασμένο test είναι η πρωτεΐνη ADAM12, η AFP και ο PIGF. Με βάση τα αποτελέσματα μιας ανασκόπησης το 2014 η εισαγωγή των παραπάνω δεικτών στο συνδυασμένο test δεν προσφέρει στατιστικά σημαντική υπεροχή (Alldred SK et al, 2015).

Η ηλικία κύησης κατά την οποία λαμβάνονται οι βιοχημικοί δείκτες είναι από τις 8-13+6w. Κατά το διάστημα αυτό οι συγκεντρώσεις της free β-hcg και PAPP-A μεταβάλλονται. Η PAPP-A από 0,3 (MoM) κατά την 8-9w αυξάνεται σε 0,6-0,7 (MoM) κατά τη 13<sup>η</sup>w και η free β-hcg από 1,2 αυξάνεται 2-2,8 για τις αντίστοιχες ηλικίες κύησης. Η προτιμώμενη ηλικία κύησης για την καλύτερη εκτίμηση του

κινδύνου είναι η 9<sup>η</sup>w, κατά την οποία το ποσοστό ανίχνευσης είναι υψηλότερο και το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι αρκετά χαμηλό (Εικ 14.1)



Εικ 14.1 Ποσοστό ανίχνευσης T21 με μέτρηση των βιοχημικών δεικτών σε διαφορετική εβδομάδα κύησης κατά το συνδυασμένο test (Madsen 2011, Engels 2010)

Τα αποτελέσματα από μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε περισσότερα από 220.000 δείγματα και 455 T21, έδειξε ποσοστό ανίχνευσης 88,4% της T21 όταν οι βιοχημικοί δείκτες ελήφθησαν κατά την 8-10+6<sup>η</sup>w κύησης και 81,9% όταν οι δείκτες ελήφθησαν κατά την 11-13+6<sup>η</sup>w κύησης.(Torrington, 2015). Θεωρητικά ακόμα και η λήψη της free β-hcg και της PAPP-A κατά την 11-13<sup>η</sup>w και 8-9<sup>η</sup>w αντίστοιχα θα παρείχε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, αλλά θα ήταν δύσκολο να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη. (Ekelund 2012)

Όσον αφορά τον έλεγχο για T18 και T13, οι τιμές των βιοχημικών δεικτών μετρήθηκαν σε ένα δείγμα 147.768 κύησης από την παραπάνω πολυκεντρική μελέτη, εκ των οποίων 79 διαγνώστηκαν με T18 και 36 με T13. Το ποσοστό ανίχνευσης της T18 αυξανόταν σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας κύησης (78%→82%) και για την T13 (84%→100%). (Torrington,2015)

Για τη βελτίωση των ποσοστών ανίχνευσης των χρωμοσωμικών ανωμαλιών T21,18,και 13 στο συνδυασμένο test έγινε και η εισαγωγή του δείκτη της καρδιακής συχνότητας του εμβρύου, η οποία παρατηρήθηκε ότι μεταβαλλόταν σε σχέση με την

παρουσία των τρισωμιών. Η αλλαγή στον καρδιακό ρυθμό είχε παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες (Liao, 2000) και οφείλεται στο αυξημένο ποσοστό καρδιακών ανωμαλιών που εμφανίζονται στα συγκεκριμένα έμβρυα.

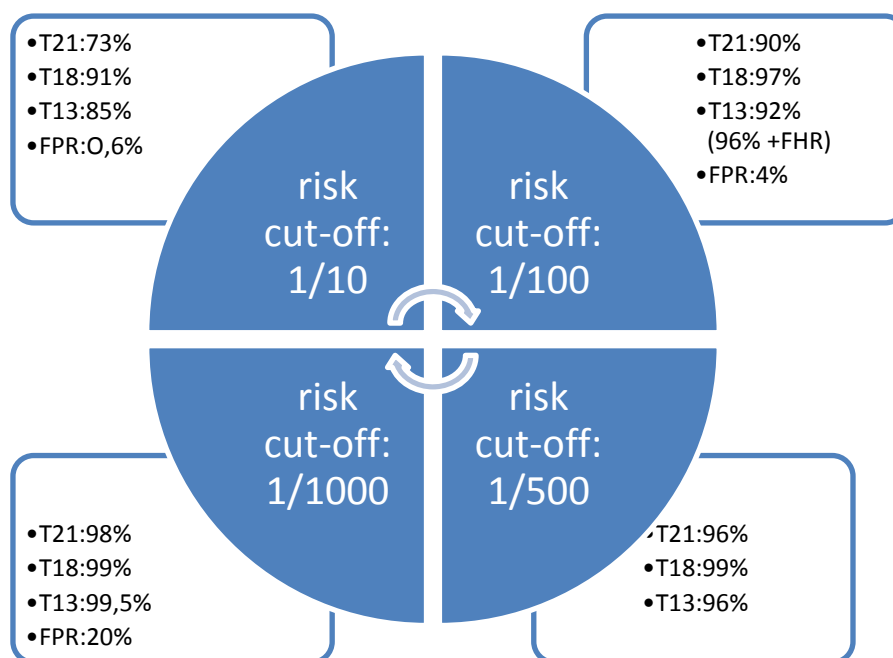
Στα έμβρυα με T21 η καρδιακή συχνότητα ήταν αυξημένη κατά 1bpm και δεν έδειχνε να μεταβάλλεται με την ηλικία κύησης. Στην T18 η καρδιακή συχνότητα ήταν μειωμένη κατά 3bpm και επίσης δεν έδειχνε σημεία μεταβολής με την ηλικία κύησης. Στα έμβρυα με T13 η καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά αυξημένη και μεταβαλόταν με την αύξηση της ηλικίας κύησης. Πιο συγκεκριμένα αυξανόταν κατά 20bpm στις 11w, 17bpm στις 12w και 14bpm στις 13w. Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν μετά από μελέτη 60.172 κυήσεων κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης, στις οποίες μετά τον υπολογισμό του κινδύνου για T21,18,13 με βάση την ηλικία της μητέρας, την NT και τη μέτρηση των βιοχημικών δεικτών, διερευνήθηκε κατά πόσο οι τιμές αυτές μεταβάλλονταν μετά την εισαγωγή της FHR (Εικ 14.2). (Kagan, 2008)

Screening test	Τρισωμία	Ποσοστό ανίχνευσης για FPR (%)				
		1	2	3	4	5
T21						
T18/13		0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Maternal age, NT	T21	61	71	75	80	81
	T18	56	61	65	67	68
	T13	32	45	50	52	61
Ma, free β-hcg, PAPP-A	T21	40	52	58	63	67
	T18	66	74	77	79	80
	T13	34	42	54	57	57
Ma,NT, free β-hcg, PAPP-A	T21	78	84	89	90	91
	T18	88	93	97	97	97
	T13	66	77	84	84	84
Ma,NT, free β-hcg, PAPP-A, FHR	T21	77	84	90	91	91
	T18	89	91	94	94	95
	T13	87	87	87	89	89

Εικ 14.2 Στην T21 και T18 υπήρχε μικρή ή και καθόλου μεταβολή του ποσοστού ανίχνευσης με την εισαγωγή του FHR. Αντίθετα στην T13 η προσθήκη του FHR στο συνδυασμένο test για FPR 0,2% αυξήθηκε από 77% σε 87%. (Kagan, 2008)

Η διαγνωστική ακρίβεια των ευρημάτων του Kagan διερευνήθηκε σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016, στην οποία υπολογίστηκε το ποσοστό ανίχνευσης της T21,18,13 με βάση την ηλικία της μητέρας, το πάχος της αυχενικής διαφάνειας, την τιμή της free β-hcg και της PAPP-A και την καρδιακή συχνότητα του εμβρύου στις 11-14w κύησης. Το ποσοστό ανίχνευσης και το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων υπολογίστηκαν για διάφορα όρια πάνω από τα οποία το test θα θεωρούνταν θετικό.

Εάν το “cut-off” όριο οριζόταν στο 1/100 για τη συγκεκριμένη ηλικία κύησης, το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ήταν 4% και το ποσοστό ανίχνευσης 90,97 και 92% για τις T21,18 και 13 αντίστοιχα. Εάν το “cut-off” όριο ήταν 1/10 τα ψευδώς θετικά ήταν πολύ λιγότερα (0,6%) και τα ποσοστά ανίχνευσης 73,91 και 85% για τις τρισωμίες 21,18,13. Εάν το όριο τοποθετούνταν στο 1/1000 τα ποσοστά ανίχνευσης των τρισωμιών ήταν υψηλότερα (98,99,96%), αλλά τα ψευδώς θετικά έφταναν στο 20%. Η εισαγωγή της καρδιακής συχνότητας του εμβρύου για να αυξήσουμε τη διαγνωστική ακρίβεια του test, προσφέρει αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης μόνο στην τρισωμία 13. Επιπλέον θέτοντας σαν “cut-off” όριο θετικοποίησης του test το 1/100, ήταν δυνατή η ανίχνευση σχεδόν όλων των σ.Turner, των τριπλοειδιών και περισσότερο από τις μισές άλλου είδους χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τα δεδομένα της μελέτης φαίνονται σχηματικά στον παρακάτω πίνακα (Εικ 14.3).(Santorum, 2016)



Εικ 14.3 (Santorum, 2016)

Στη συνέχεια μελετήθηκε η βελτίωση των ποσοστών ανίχνευσης των T21,18,13 στο screening test του πρώτου τριμήνου μετά την εισαγωγή και άλλων δεικτών. Οι δείκτες που μελετήθηκαν ήταν η AFP, ο PLGF και το PI DV. Η μελέτη έγινε σε 87.408 κύησεις, εκ των οποίων οι 324 με T21, οι 125 με T18 και οι 42 με T13 κατά την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w. Συνολικά, υπήρξε αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης και των τριών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μείωση του FPR%. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί. (Wright, 2013) (Εικ 14.3)

Cut off risk	NT,FHR,PAPP-A,free β-hcg			NT,FHR,PAPP-A, free β-hcg, AFP, PLGF			NT,FHR,PAPP-A, free β-hcg, AFP, PLGF, PIDV		
	FPR%	DRT21%	DRT18/13%	FPR%	DRT21%	DRT18/13%	FPR%	DRT21%	DRT18/13%
1/100	2,2	87	91,8	2	89,4	93	1,3	93,3	95,4
1/500	7,9	94	96,7	6,9	95,3	97,2	4,3	96,9	98,1
1/1000	13	96,1	97,9	11,1	97	98,3	6,9	97,9	98,7

Εικ 14.3 (Wright, 2013)

Οι βιοχημικοί δείκτες στον ορό της μητέρας που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας που είναι σοβαρή επιπλοκή της κύησης και απειλεί τη ζωή της μητέρας και του νεογνού (Akolekar R et al, 2011). Σε μια μελέτη του 2008 από τους Spencer et al, δεδομένα συλλέχτηκαν από 224 κύσεις οι οποίες αργότερα στην κύηση ανέπτυξαν προεκλαμψία και 47.770 φυσιολογικές κύσεις (Spencer et al, 2008). Σε όλες τις κύσεις στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου για τρισωμία 21 μετρήθηκε η PAPP-A, η free β-HCG και το πάχος της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ 11<sup>ns</sup>-13+6<sup>ns</sup>w κύησης. Τα αποτελέσματα της έρευνας επιβεβαίωσαν προγενέστερες έρευνες οι οποίες έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της PAPP-A σχετίζονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας νωρίς στην κύηση. Ο συνδυασμός της μέτρησης της PAPP-A με άλλους δείκτες και το Doppler των μητριάων στο δεύτερο τρίμηνο κύησης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση της επιπλοκής και δίνει τη δυνατότητα λήψης προληπτικών μέτρων, όπως τη λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης που μπορεί να καθυστερήσει ή να αναστείλει την εμφάνιση της προεκλαμψίας.

Από το 2010 βρέθηκε ότι ένας συνδυαστικός έλεγχος της PAPP-A, της ινχιμπίνης Α και του αυξητικού παράγοντα του πλακούντα (PGF) με Doppler έλεγχο της μητριάας αρτηρίας μπορεί να ανιχνεύσει το 75% της προεκλαμψίας που εμφανίζεται νωρίς στην κύηση με ένα 10% ψευδώς θετικό ποσοστό (Audibert F et al, 2010). Ο αυξητικός παράγοντας του πλακούντα, PGF ή PLGF είναι μέλος της VEGF οικογένειας και σχετίζεται με την αγγειογένεση του πλακούντα. Εκφράζεται κατά κύριο λόγο από την τροφοβλάστη και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) του φθαρού. Μελετώντας ξεχωριστά το Doppler της μητριάας αρτηρίας βλέπουμε ότι είναι ένας πολύ καλός δείκτης πρόβλεψης της προεκλαμψίας, όταν όμως ελέγχεται στο δεύτερο τρίμηνο κύησης. Η αυξημένη αντίσταση ροής αίματος στις μητριάες αρτηρίες στο δεύτερο τρίμηνο κύησης φαίνεται ότι από μόνη της μπορεί να προβλέψει το 50%-70% των περιστατικών με ψευδώς θετικό ποσοστό 5%. Εάν μετρηθεί όμως στο πρώτο τρίμηνο, μεταξύ 11<sup>ns</sup>-14<sup>ns</sup>w κύησης, ανιχνεύει μόνο το 27% και φτάνει στο 50% των σοβαρών περιστατικών. Η πλακουντιακή πρωτεΐνη 13 είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στο πλακούντα και συνδέεται με πρωτεΐνες στο εξωκυττάριο χώρο μεταξύ του πλακούντα και του ενδομητρίου και συμβάλει στην εμφύτευση του πλακούντα και στο remodeling των μητριάων αρτηριδίων. Το γονίδιο για την

έκφραση της PP-13 δεν εκφράζεται φυσιολογικά στις γυναίκες που θα αναπτύξουν προεκλαμψία και οι τιμές της είναι χαμηλές από στο πρώτο τρίμηνο κύησης. Η μέτρηση της ινχιμπίνης A έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στον προληπτικό έλεγχο για εμφάνιση προεκλαμψίας. Η ινχιμπίνη A είναι μια ορμόνη που παράγεται από τις ωοθήκες, την υπόφυση και το ωχρό σωματίο και καταστέλλει την παραγωγή της FSH. Στην κύηση παράγεται από την εμβρυοπλακουντιακή μονάδα και χρησιμοποιείται σαν δείκτης για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και την εμφάνιση της προεκλαμψίας.

Νεότερα δεδομένα από μελέτη το 2012 από τον Di Lorenzo et al επιχείρησαν να εκτιμήσουν την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, συνδυάζοντας το ιστορικό της μητέρας, τους βιοχημικούς δείκτες και το Doppler των μητριάων αρτηριών στο πρώτο τρίμηνο κύησης (Di Lorenzo et al, 2012). Οι βιοχημικοί παράγοντες που μελετήθηκαν ήταν η PAPP-A, PLGF, PP-13 και η free β-HCG. Ο έλεγχος έγινε σε 2118 γυναίκες εκ των οποίων οι 46 ανέπτυξαν υπέρταση κύησης και οι 25 διαγνώστηκαν με προεκλαμψία. Από όλους τους παράγοντες που μελετήθηκαν η PAPP-A, το BMI, ο αριθμός των κυήσεων και η μαύρη φυλή φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση υπέρτασης κύησης. Η free β-HCG, PLGF και η προυπάρχουσα υπέρταση σχετίζονται με την εμφάνιση προεκλαμψίας νωρίς στην κύηση. Το παθολογικό Doppler των μητριάων σχετίζεται με εμφάνιση προεκλαμψίας πιο αργά στη κύηση. Ο δείκτης PLGF φαίνεται να είναι ένας ισχυρός δείκτης για την εμφάνιση της προεκλαμψίας σε όλα τα στάδια της κύησης αφού σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία του πλακούντα. Στη συγκεκριμένη έρευνα, σε αντίθεση με προηγούμενα δεδομένα δε φαίνεται συσχέτιση της προεκλαμψίας με την PAPP-A και χαμηλή συσχέτιση της PP-13 που έρχεται σε αντίθεση με δεδομένα άλλων ερευνών που δείχνουν 90% ποσοστού ανίχνευσης πορεκλαμψίας νωρίς στην κύηση με συνδυασμό μέτρησης της PP-13 και Doppler μητριάων. Το Doppler μητριάων είναι πιο αποτελεσματικός δείκτης ανίχνευσης προεκλαμψίας όταν ελέγχεται στο δεύτερο τρίμηνο κύησης (Tuuli MG et al, 2011).

Η πρόωμη ανίχνευση των γυναικών που είναι σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν προεκλαμψία έχει μεγάλη σημασία καθώς σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE θα πρέπει να λαμβάνουν 75mg ασπιρίνης καθημερινά από τις 12w μέχρι και τον τοκετό (NICE guidelines, 2010). Η χρήση της ασπιρίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει το ποσοστό της εμφάνισης της προεκλαμψίας και τις επιπλοκές αυτής στο έμβρυο και τη μητέρα.

## 15) Η ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ

Τα τελευταία 25 χρόνια ο αριθμός των διδύμων και των πολύδυμων κυήσεων έχει αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό. Ειδικότερα στις ΗΠΑ το ποσοστό έχει ανέβει από 18,9 στο 31,1/1000 γεννήσεις σε διάστημα από το 1980 έως το 2005 (Martin et al, 2009). Η μεγάλη αυτή αύξηση εκτιμάται ότι οφείλεται στην αυξημένη χρήση τεχνικών για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Η δίδυμος κύηση που προκύπτει από τη γονιμοποίηση δύο ξεχωριστών ωαρίων οδηγεί στη δημιουργία διζυγωτικών διδύμων και η δίδυμος κύηση που προκύπτει από τη γονιμοποίηση ενός ωαρίου το οποίο στη συνέχεια διαιρείται οδηγεί στη δημιουργία μονοζυγωτικών διδύμων. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα συχνά χαρακτηρίζονται και ως πανομοιότυπα, αλλά αυτό δεν είναι απαραίτητο καθώς τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για σωματικά χαρακτηριστικά ή για γενετικές ασθένειες δεν εκφράζονται πάντα με τον ίδιο τρόπο.

Ο μηχανισμός δημιουργίας των μονοζυγωτικών διδύμων δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός. Κατά τη διάρκεια τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μικρό τραύμα στη βλαστοκύστη μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μονοζυγωτικών διδύμων (Wenstrom et al, 1993). Η έκβαση των μονοζυγωτικών διδύμων εξαρτάται από τη χρονική στιγμή που έγινε ο διαχωρισμός τους. Εάν ο διαχωρισμός έχει γίνει μέσα στις 72 πρώτες ώρες μετά τη γονιμοποίηση τότε προκύπτουν δύο έμβρυα, με δύο αμνιακούς σάκους και δύο πλακούντες (Εικ 15.1). Εάν ο διαχωρισμός συμβεί μεταξύ της 4<sup>ης</sup>-8<sup>ης</sup> μέρας προκύπτουν δύο έμβρυα με δύο αμνιακούς σάκους και έναν πλακούντα (Εικ 15.2), ενώ αν ο διαχωρισμός συμβεί μετά την 8<sup>η</sup> μέρα προκύπτουν δύο έμβρυα με κοινό αμνιακό σάκο και κοινό πλακούντα. Τα ενωμένα δίδυμα ή σιαμαία, όπως έχει επικρατήσει να λέγονται προκύπτουν εάν ο διαχωρισμός συμβεί πιο μετά στην κύηση (Εικ 15.3). Οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση πολύδυμων κυήσεων έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τη φυλή, την κληρονομικότητα, την ηλικία της μητέρας και τον αριθμό των προηγούμενων κυήσεων, διατροφικοί παράγοντες, τα επίπεδα της FSH (Beemsterboer et al, 2006) και η θεραπεία της υπογονιμότητας (Bailey-Pridham et al, 1990).



Εικ 15.1 Διχοριακά, διαμνικά δίδυμα. (Nicolaides, 2001)





Εικ 15.2 Μονοχοριακά, διαμνιακά δίδυμα. (Valigursky M, 2015)



Εικ 15.3 Σιαμαία δίδυμα, μονοαμνιακά. (Beithon, 2016)

Τα ποσοστά των πολύδυμων κύσεων είναι αρκετά μεγαλύτερα στο πρώτο τρίμηνο κύησης. Ειδικότερα τα μονοχοριοιικά δίδυμα έχουν μεγάλο ποσοστό αποβολής του ενός διδύμου στο πρώτο τρίμηνο το οποίο διαπιστώνεται εύκολά υπερηχογραφικά. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως εξαφάνιση του διδύμου (Vanishing Twin) και αποτελεί το 20-60% των αυτόματων διδύμων συλλήψεων (Dickey et al, 2002). Η αποβολή του διδύμου στο πρώτο τρίμηνο προκαλεί αύξηση της AFP στον ορό της μητέρα, γι αυτό θα πρέπει να ελέγχεται πάντα η πιθανότητα αποβολής διδύμου κατά τον προγεννητικό έλεγχο για σύνδρομο Down ή ανοιχτές βλάβες του νευρικού σωλήνα οπού η AFP είναι επίσης αυξημένη (Winsor et al, 1987). Ακόμα η παρουσία διδύμου θα πρέπει να αποκλείεται κατά τη λήψη χοριακών λαχνών για έλεγχο του καρυότυπου, καθώς μπορεί να γίνει λήψη πλακουντιακού ιστού από το δίδυμο που

έχει αποβληθεί. Για αυτόν τον λόγο επί υποψίας αποβολής διδύμου στο πρώτο τρίμηνο θα πρέπει να προτιμάται η αμνιοπαρακέντηση για έλεγχο του καρυότυπου (Reddy et al, 1991).

Οι πολύδυμες κύσεις χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή κατά την παρακολούθηση του καθώς παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών και από τη μητέρα και από το έμβρυο σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Σε σύγκριση με τις μονήρεις κύσεις οι πολύδυμες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης διαμαρτιών του εμβρύου, έμβryo-εμβρυικής μετάγγισης, προωρότητα και μητρικής νοσηρότητα που περιλαμβάνει την προεκλαμψία, αιμορραγία τρίτου σταδίου και μητρική θνησιμότητα (Walker et al, 2004).

Ο προσδιορισμός της χοριονικότητας δίνει πολύτιμες πληροφορίες για τον προσδιορισμό του κινδύνου και την παρακολούθηση της πολύδυμης κύησης καθώς τα ποσοστά της περιγεννητικής θνησιμότητας και των νευρολογικών βλαβών είναι υψηλότερα στο μονοχοριακά, διαμνιακά δίδυμα σε σύγκριση με τα διχοριακά. Η χοριονικότητα προσδιορίζεται υπερηχογραφικά από το πρώτο τρίμηνο. Η παρουσία δύο πλακουντιακών μονάδων και μια διαχωριστική μεμβράνη πάχους μεγαλύτερου ή ίσου με 2mm συνάδει με διχοριακά δίδυμα. Επιπλέον δίδυμα διαφορετικού φύλου είναι πάντα διχοριακά (Machony et al, 1985). Όταν δεν είναι δυνατόν να ξεχωρίσουμε δύο διαφορετικούς πλακούντες, αλλά μια μεγάλη πλακουντιακή μάζα κοιτάμε τη διαχωριστική μεμβράνη μεταξύ των δύο εμβρύων. Εάν αυτή η μεμβράνη δίνει την εικόνα ενός τριγωνικού σχήματος (σημείο λάμδα) τότε πρόκειται για διχοριακά, διαμνιακά δίδυμα. Εάν η διαχωριστική μεμβράνη είναι αρκετά λεπτή και το πάχος της μικρότερο από 2mm τότε η εικόνα που μας δίνει είναι το σημείο «T» και πρόκειται για μονοχοριακά δίδυμα. Η αξιολόγηση της χοριονικότητας είναι καλό να γίνεται από το πρώτο τρίμηνο της κύησης όπου τα έμβρυα έχουν μικρότερο μέγεθος (Stagiannis et al, 1995). Η ομάδα του Lee et al το 2006 χρησιμοποίησε συνδυασμό της θέσης του πλακούντα, τα σημεία «T» και «Λ» και το φύλο του εμβρύου για τον προσδιορισμό της χοριονικότητας σε 410 κύσεις (Εικ 15.4). Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου αυτής είχε 96% επιτυχία και επίσης απέδειξε ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνεται εάν εφαρμοστεί στο πρώτο τρίμηνο κύησης (Lee YM et al, 2006).



Εικ 15.4 Καθορισμός χοριονικότητας. Στην επάνω εικόνα βλέπουμε το σημείο “T”, και στην κάτω το σημείο “Λ”. (Jebelli B, 2012)

Ο προγεννητική διάγνωση για χρωμοσωματικές ανωμαλίες στις πολύδυμες κήσεις είναι αρκετά περίπλοκη. Ο λόγος είναι ότι η διαδικασία της αμνιοπαρακέντησης και της λήψης χοριακών λαχνών ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για τα έμβρυα. Συγκεκριμένα η αμνιοπαρακέντηση και η λήψη χοριακών λαχνών έχει ποσοστό αποβολής 1-1,8% (ACOG, 2014). Η λήψη χοριακών λαχνών όμως παρά την έγκαιρη απάντηση που μπορεί να μας δώσει, έτσι ώστε να γίνει νωρίς και με ασφάλεια η εκλεκτική διακοπή, έχει τον κίνδυνο να δώσει λανθασμένη απάντηση, είτε λόγω δειγματοληψίας από τον ίδιο πλακούντα, είτε λόγω επιμόλυνσης του δείγματος από τον άλλον πλακούντα. Το ποσοστό λανθασμένης λήψης είναι 2-4% και είναι αυξημένο όταν οι δύο διαφορετικοί πλακούντες βρίσκονται στην ίδια πλευρά της μήτρας. Προσπάθεια μείωσης του κινδύνου γίνεται με διακοιλιακή λήψη δείγματος από τον πρώτο πλακούντα και διατραχηλική από τον άλλον (Agarwal K et al, 2012).

Η ασυμβατότητα στην εμφάνιση κάποιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας κατά την προγεννητική διάγνωση οδηγεί σε τρεις τρόπους αντιμετώπισης. Ο ένας είναι ο τερματισμός της κύησης όλων εμβρύων, ο δεύτερος είναι η εκλεκτική διακοπή της κύησης του παθολογικού εμβρύου και ο τρίτος η συνέχιση της εγκυμοσύνης. Η εκλεκτική διακοπή γίνεται κατά κανόνα στο δεύτερο τρίμηνο κύησης και ενέχει αρκετούς κινδύνους για το έμβρυο που παραμένει. Πραγματοποιείται όταν ανευρίσκεται ανωμαλία η οποία οδηγεί σε βιώσιμο νεογνό, το οποίο όμως θα απαιτεί μακροχρόνια περίθαλψη ή όταν το παθολογικό έμβρυο απειλεί και το φυσιολογικό πχ. ατρησία οισοφάγου που οδηγεί σε υδράμνιο.

Η εκλεκτική μείωση εμβρύου στις πολύδυμες κήσεις γίνεται μεταξύ της 10<sup>ης</sup>-13<sup>ης</sup>w και οδηγεί και καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα των εναπομείναντων εμβρύων. Η διαδικασία γίνεται διατραχηλικά ή διακοιλιακά με τη χρήση KCl και επιλέγεται το μικρότερο έμβρυο ή το παθολογικό. Η μικρή ηλικία κύησης και το ρίσκο της αποβολής ολόκληρης της κύησης είναι χαμηλό. Το ποσοστό απώλειας ολόκληρης της κύησης είναι 4,5% για τις τρίδυμες και αυξάνεται, όσο αυξάνεται ο αρχικός αριθμός των εμβρύων (Evans et al, 2005).

Στις διζυγωτικές κήσεις ο κίνδυνος για χρωμοσωμική ανωμαλία είναι ο ίδιος για κάθε έμβρυο με τις μονήρεις κήσεις, άρα σε μια δίδυμο κύηση ο κίνδυνος να πάσχει το ένα ή και τα δύο έμβρυα από κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία είναι διπλάσιος. Στα μονοχοριακά δίδυμα ο κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο ένα ή και στα δύο δίδυμα είναι ο ίδιος με τις μονήρεις κήσεις. Επιπλέον η συχνότητα των πολύδυμων κήσεων αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία της μητέρας, όπως και το ποσοστό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και αυτό τονίζει την ανάγκη αποτελεσματικού screening.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στο πρώτο τρίμηνο είναι απαραίτητος στις πολύδυμες κήσεις. Αρχικά πρέπει να γίνεται υπολογισμός του κεφαλοουραίου μήκους για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης. Αυτό μπορεί να είναι δύσκολο κάποιες φορές λόγω της ασυμφωνίας που μπορεί να υπάρχει στα δύο έμβρυα. Μελέτες έχουν δείξει ότι το μικρότερο CRL είναι και το πιο αξιόπιστο, ιδιαίτερα όταν η διαφορά μεταξύ των δύο

εμβρύων είναι μικρή (Chaudhuri K et al, 2013). Άλλες μελέτες όμως υποστηρίζουν να υπολογίζεται το μεγαλύτερο CRL, για να μπορεί να διαγνωσθεί όσο το δυνατόν νωρίτερα τυχόν υπολειπόμενη ανάπτυξη του ενός ή και των δύο εμβρύων και αυτό έχει επικρατήσει (Simpson LL et al, 2013).

Η μέτρηση του CRL και η διαφοροποίησή του στα δίδυμα έμβρυα στα αρχικά στάδια της κύησης έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με πρόωρο τοκετό και κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η μελέτη STORK που παρακολούθησε την έκβαση 2155 δίδυμων κύσεων με διαφορά στο CRL έδειξε ότι διαφορά πάνω από 11% σε διχοριονικά δίδυμα σχετιζόταν με αύξηση των ανωμαλιών του εμβρύου και απώλεια αυτού πριν τις 20w (D' Antonio et al, 2013). Μια ανασκόπηση το 2014 έδειξε ότι διαφορά στο CRL μεταξύ 11w-14w, μεγαλύτερη ή ίση με 10% σχετίζεται με εμβρυϊκή απώλεια μετά τις 24w, διαφορά στο βάρος των νεογνών και πρόωρο τοκετό πριν τις 34w (D'Antonio et al, 2014) .

Νωρίτερα περιγράψαμε τη μελέτη της χοριονικότητας που θα πρέπει να γίνεται στο πρώτο τρίμηνο. Εάν πραγματοποιηθεί υπέρηχος σε πολύδυμη κύηση πριν τις 10w, η αναγνώριση των εμβρυϊκών σάκων μπορεί να μας δώσει στοιχεία για τη χοριονικότητα καθώς ο κάθε σάκος διαθέτει δικό του πλακούντα. Επιπλέον η παρουσία δύο λεκιθικών ασκών συνηγορεί υπέρ της διαμνιακής κύησης, η παρουσία όμως μόνο ενός λεκιθικού ασκού δεν αποτελεί τόσο ειδικό δείκτη για τον αριθμό των αμνιακών σάκων (Shen O et al, 2006). Η έλλειψη αμνιακής μεμβράνης μεταξύ των διδύμων υποδηλώνει συνήθως την ύπαρξη μονοχοριακής, μονοαμνιακής κύησης. Εάν υπάρχουν επιπλέον μπλεγμένα άκρα των εμβρύων και μπερδεμένοι ομφάλιοι λώροι τότε υπάρχουν πιο ισχυρές ενδείξεις για μονοχοριακή, μονοαμνιακή κύηση.

Στο πρώτο τρίμηνο θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της χοριονικότητας και σε πολύδυμες κύσεις, καθώς αναφορές για μονοαμνιακά δίδυμα σε συνδυασμό με μονοαμνιακό έμβρυο σε τρίδυμες κύσεις έχουν γίνει, ειδικά με την αύξηση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και θα πρέπει να είναι γνωστό στον μαιευτήρα για τη σωστότερη παρακολούθηση της κύησης και ενημέρωση των γονέων για τις πιθανές επιπλοκές. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι απαραίτητος και για την έγκαιρη ανίχνευση των σιαμαίων διδύμων μέσω της αναγνώρισης των ενωμένων σωμάτων τους, τη αδυναμία να αλλάξουν τη θέση τους το ένα σε σχέση με το άλλο και την παρουσία περισσότερων από τριών αγγείων στον ομφάλιο λώρο (Hirshberg et al, 2015).

Η ηλικία της μητέρας ως παράγοντας κινδύνου για χρωμοσωμική ανωμαλία σε πολύδυμες κύσεις έχει να κάνει με τη χοριονικότητα των εμβρύων. Σε μονοχοριακά δίδυμα ο κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι ο ίδιος με τις μονήρεις κύσεις, όσον αφορά την ηλικία της μητέρας. Σε διχοριακές κύσεις ο κίνδυνος εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας (Jenkins TM et al, 2000). Επιπλέον στις κύσεις που έχουν προκύψει από δωρεά ωαρίου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία της δότριας στον υπολογισμό του κινδύνου.

Στον έλεγχο screening των πολύδυμων κήσεων χρησιμοποιείται και η μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας. Στις μονοχοριακές κήσεις ο υπολογισμός της μέσης τιμής της αυχενικής διαφάνειας με την ηλικίας της μητέρας δίνει ικανά ποσοστά ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών ενώ στις διχοριακές κήσεις θα πρέπει να υπολογίζεται το ποσοστό κινδύνου για κάθε έμβρυο και να προστίθενται. Η ευαισθησία της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας για τον έλεγχο ανευπλοειδιών είναι πάνω από 70% (Prats P et al, 2012). Επεμβατικός έλεγχος θα πρέπει να γίνει και στα δύο έμβρυα των διχοριακών κήσεων εάν ο κίνδυνος για χρωμοσωμική ανωμαλία βρεθεί αυξημένος. Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια στα μονοχοριακά δίδυμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη καθώς είναι πρώιμο σημάδι για εμφάνιση TTTS (Bora SA et al, 2009) (Εικ 15.5).



Εικ 15.5 Εικόνα μονοχοριακών, διαμνιακών εμβρύων με TTTS. (Simpson L, 2016)

Στον πληθυσμιακό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σήμερα γίνεται χρήση του συνδυασμένου test στο πρώτο τρίμηνο κύησης. Οι βιοχημικοί δείκτες free  $\beta$ -HCG και PAPP-A παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα στις μονοχοριακές κήσεις όπου και τα δύο έμβρυα έχουν την ίδια ανωμαλία, ενώ στις διχοριακές κήσεις τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι αυξημένα επειδή οι παθολογικοί δείκτες του ενός εμβρύου συνυπολογίζονται με τους δείκτες του άλλου εμβρύου και το συνολικό αποτέλεσμα οδηγεί σε επεμβατική διάγνωση και των δύο (Madsen HN et al, 2011). Ο έλεγχος του ρινικού οστού αυξάνει τα ποσοστά ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών είτε γίνει παράλληλα χρήση και των βιοχημικών δεικτών, είτε όχι (Cleary-Goldman et al, 2008). Η χρήση των βιοχημικών δεικτών επιπλέον φαίνεται να επηρεάζεται από τη χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και γι αυτό γίνονται ακόμα έρευνες όσον αφορά τη χρήση τους στην εκτίμηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η εφαρμογή του NIPT στις πολύδυμες κήσεις έχει αρχίσει να γίνεται, αν και ακόμα υπάρχουν προβληματισμοί όσον αφορά τη χρήση του. Σε έρευνα που έγινε σε 25 δίδυμες κήσεις, το 100% των εμβρύων με σύνδρομο Down ανιχνεύτηκαν χρησιμοποιώντας MPS. Το fetal fraction ήταν μεγαλύτερο στις πολύδυμες κήσεις, λόγω του αυξημένου μεγέθους του πλακούντα (Canick et al, 2012), το οποίο οδηγεί

στην καλύτερη μελέτη των αποτελεσμάτων. Στις μονοχοριακές κήσεις, οι οποίες έχουν τον ίδιο γονότυπο, το ff θεωρείται ότι προέρχεται και από τα δύο έμβρυα εξίσου. Στα διζυγωτικά δίδυμα όμως, τα οποία μπορεί να έχουν διαφορετικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε σε τι ποσοστό έχει συνεισφέρει το κάθε δίδυμο στο ff και εάν το αποτέλεσμα είναι έγκυρο (Leung TY et al, 2013). Η διενέργεια NIPT χρησιμοποιώντας SNPs επιτρέπει τη μελέτη των θραυσμάτων DNA κάθε δίδυμου ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα όμως αυτά πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερους πληθυσμούς (Leung TY et al, 2013). Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν παρέχει πληροφόρηση για το ποιο από τα έμβρυα είναι το πάσχον και ποιο το φυσιολογικό.

## **16) Ο ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Το 1997 η ομάδα του Lo et al δημοσίευσε έρευνα στην οποία περιγράφει την απομόνωση αλληλουχιών εμβρυικού DNA προερχόμενο από το Y χρωμόσωμα, από τον ορό της μητέρας με τεχνική PCR (Lo D.Y.M et al, 1997). Η τεχνική αυτή θα μπορούσε να έχει εφαρμογή στη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου, χωρίς να χρειάζεται να γίνει λήψη χοριακών λαχνών ή αμνιοπαρακέντησης με όλες τις πιθανές επιπλοκές για την εξέλιξη της κύησης.

Στην κυκλοφορία της μητέρας μπορεί να ανιχνευθεί ελεύθερο εμβρυικό DNA (cffDNA), RNA και ακέραια κύτταρα από το έμβρυο (Lo Y.M.D. et al, 1996). Όλα αυτά τα δείγματα γενετικού υλικού του εμβρύου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για έλεγχο του γενετικών ανωμαλιών του εμβρύου και διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυτού (Simpson JL et al, 1993). Από αυτά τα είδη το cffDNA είναι άφθονο, σταθερό και παραμένει στην κυκλοφορία της μητέρα μόνο μερικές μέρες μετά το πέρας της κύησης, καθιστώντας το πιο κατάλληλο δείγμα για εξέταση. Το cffDNA μπορεί να ανιχνευθεί στην κυκλοφορία της μητέρας από τις 5-7w κύησης. Τα αποτελέσματα είναι πιο αξιόπιστα όμως μετά τις 10w κύησης, όταν θα βρίσκεται σε ικανή ποσότητα. Η ανίχνευσή του και η συγκέντρωσή του σε ικανό αριθμό έτσι ώστε να αναγνωριστούν οι αλλαγές που υποδηλώνουν ανωμαλία στο εμβρυικό DNA αρχικά έγιναν με κυτταρομετρία ροής. Τα εμπύρηνια ερυθρά κύτταρα είναι πιο εύκολο να απομονωθούν και εμβρυικά κύτταρα τα οποία απομονώθηκαν με αυτόν τον τρόπο το 1996 από τον Geifman-Holtzman et al ελέγχθηκαν για β-θαλασσαιμία (Geifman-Holtzman O et al, 1996). Κύτταρα εμβρυικής προέλευσης στην κυκλοφορία της μητέρας χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση τρισωμίας 21 με την τεχνική της φθορίζουσας in situ υβριδοποίησης (Poon et al, 2000). Η κυτταρομετρία ροής αντικαταστάθηκε με τη μέθοδο του μαγνητικού διαχωρισμού (MCS) με φορτισμένα σφαιρίδια που φέρουν ειδικό αντίσωμα αναγνώρισης των εμβρυικών κυττάρων.

Για την κατανόηση των αποτελεσμάτων του NIPT θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας το ποσοστό των θραυσμάτων του εμβρυικού DNA (fetal fraction) στην κυκλοφορία της μητέρας. Για να τεθεί ένα αξιόπιστο αποτέλεσμα από το NIPT το fetal fraction θα πρέπει να αποτελεί τουλάχιστον το 4% και ιδανικά μεγαλύτερο από 8% (Norton ME et al, 2012). Το ποσοστό αυτό αντιπροσωπεύει το ποσοστό του ελεύθερου εμβρυικού DNA σε σχέση με το ελεύθερο DNA που κυκλοφορεί στον ορό της μητέρας. Το ποσοστό αυτό εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το βάρος της μητέρας που οδηγεί με μειωμένα ποσοστά του fetal fraction, η ηλικία κύησης η πολυδύμες κύσεις και ο μωσαικισμός του πλακούντα, καθώς σε πολλά κύτταρα του πλακούντα τα οποία εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία υπάρχει μωσαικισμός που μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα του NIPT. Η παρουσία του cfDNA μπορεί να ανιχνευθεί από την 4<sup>η</sup> και η ποσότητα αυξάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης (Lo YM et al, 1998). Επιπλέον ένας άλλος παράγοντας που οδηγεί σε μείωση του fetal fraction είναι η παρουσία ανευπλοειδίας στο έμβryo. Το ποσοστό ανευπλοειδίας σε κύσεις οι οποίες υπεβλήθησαν σε NIPT το οποίο όμως δεν έδωσε αποτέλεσμα, είτε λόγω χαμηλού fetal fraction, είτε για άλλους λόγους είναι 23%. Στις κύσεις στις οποίες δεν δίνεται κάποιο αποτέλεσμα από το NIPT δε χρειάζεται να γίνεται επανάληψη καθώς θα δοθεί αποτέλεσμα μόνο στο 50-60% των περιπτώσεων και θα καθυστερήσει τη διάγνωση κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται σήμερα γίνεται χρησιμοποιώντας μία τεχνική που ονομάζεται μαζική παράλληλη αλληλούχιση (MPS). Η MPSS (massive parallel shotgun sequence) «διαβάζει» αλληλουχίες DNA από το σύνολο του cfDNA, από όλα τα χρωμοσώματα. Αυτή η τεχνική ενώ είναι σε θέση να δώσει πληροφορίες για όλα τα χρωμοσώματα, έχει αυξημένο κόστος γιατί χρειάζεται να επαναληφθεί αρκετές φορές η διαδικασία ούτως ώστε να λάβουμε έγκυρο αποτέλεσμα. Επιπλέον η τεχνική αυτή δεν είναι σε θέση να διαχωρίσει το μητρικό από το εμβρυικό cfDNA και γι αυτό εφαρμόζεται στο σύνολο του γενετικού υλικού που λαμβάνεται. Η μέθοδος ανίχνευσης είναι ποσοτική, που σημαίνει ότι πχ. σε τρισωμία 21, θα ανιχνεύσει μεγαλύτερη ποσότητα του χρωμοσώματος 21 από τις πρότυπες τιμές που υπάρχουν για σύγκριση και θα χαρακτηρίσει το δείγμα σαν υψηλού κινδύνου (Palomaki GE et al, 2011, Fan HC et al, 2008).

Η στοχευμένη MPS (targeted) είναι η ίδια τεχνική με την MPSS, αλλά αναγνωρίζονται συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα χρωμοσώματα, οι οποίες ενισχύονται και χαρτογραφούνται. Η ευαισθησία της τεχνικής αυτής είναι πολύ μεγάλη, χωρίς να είναι ιδιαίτερα δαπανηρή. Δεδομένου ότι ολόκληρη η αλληλουχία του γενετικού μας υλικού είναι γνωστή, κάθε κομμάτι DNA που προκύπτει αντιστοιχείται στο χρωμόσωμα από το οποίο έχει προέλθει. Στην περίπτωση εμβρυικής ανευπλοειδίας θα πρέπει να υπάρχει ένα σχετικό πλεόνασμα ή έλλειμμα του αντίστοιχου χρωμοσώματος. Η στοχευμένη MPS περιλαμβάνει αλληλούχιση συγκεκριμένων περιοχών του cfDNA, όπως των χρωμοσωμάτων 21, 13 και 18. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε ότι η τεχνική MPS δεν είναι σε θέση να διαχωρίσει το μητρικό από το εμβρυικό cfDNA και γι αυτό θα

πρέπει το δείγμα να περιέχει ελεύθερο εμβρυικό DNA σε ικανοποιητικό ποσοστό (Levi B et al, 2013).

Η shotgun και η targeted MPS χαρακτηρίζονται σαν ποσοτικές μέθοδοι ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών γιατί βασίζονται στην ανεύρεση πλεονάσματος ή ελλείμματος κάποιου χρωμοσώματος για να χαρακτηρίσουν το δείγμα σαν υψηλού ή όχι κινδύνου. Η χρήση των SNPs (single nucleotide polymorphisms) επιτρέπει μια ποιοτική ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, η οποία βασίζεται στο διαχωρισμό του μητρικού από το εμβρυικό cfDNA, ανιχνεύοντας μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς που είναι διαφορετικοί σε κάθε γονιδίωμα. Με τη χρήση των SNPs έγινε δυνατή και η ανίχνευση τριπλοειδίας, η οποία με τις ποσοτικές μεθόδους δεν ήταν δυνατή (Levi B et al, 2013).

Πλέον ο εμπορικά διαθέσιμος μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT) περιλαμβάνει τον έλεγχο ανωμαλιών των χρωμοσωμάτων 13, 18, 16, 21, 22, X και Y και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης τρισωμίας 21, 18, 13, συνδρόμου Turner και συνδρόμου Klinefelter. Έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2012 με δεδομένα από 2049 κήσεις είχε ως στόχο την εκτίμηση της ευαισθησίας και ειδικότητας της targeted MPS μεθόδου NIPT για την τρισωμία 21 και 18 (Nicolaidis et al, 2012). Αποτελέσματα ελήφθησαν από τις 1949 κήσεις, εκ των οποίων οι 8 είχαν τρισωμία 21 και οι 2 τρισωμία 18. Το ποσοστό κινδύνου για τρισωμία 21 και στις 8 περιπτώσεις ήταν μεγαλύτερο από 99% και το ίδιο ίσχυε για τις περιπτώσεις με τρισωμία 18. Στις υπόλοιπες κήσεις το ποσοστό κινδύνου για τρισωμία 21 και 18 ήταν μικρότερο από 0,01%. Το συμπέρασμα ήταν ότι, όσον αφορά τις συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το NIPT είχε καλύτερα αποτελέσματα από το συμβατικό screening.

Η ακρίβεια του NIPT χρησιμοποιώντας είτε MPSS, είτε DANSR πιστοποιήθηκε από αρκετές έρευνες, όσον αφορά τις τρισωμίες 18,21 και λιγότερο για την 13 σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου (Chen EZ et al, 2011, Ashoor G et al, 2013). Το NIPT χρησιμοποιώντας targeted SNPs αξιολογήθηκε το 2013, όπου και δημοσιεύτηκε έρευνα με δεδομένα από 242 μονήρεις κήσεις για την ανίχνευση ανευπλοειδίας στα χρωμοσώματα 13,18,21,X και Y (Nicolaidis K et al, 2013). Το test ανίχνευσε όλες τις περιπτώσεις με τρισωμία 13,18, 21, σύνδρομο Turner και τριπλοειδία, ενώ δεν παρείχε αποτέλεσμα στο 5,4% των περιπτώσεων. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ικανοποιητικά και οδηγούν σε περαιτέρω έρευνες για ακριβέστερη ανίχνευση των πιθανοτήτων.

Μια μετανάλυση που δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2016 και περιλαμβάνει τα αποτελέσματα από 41 δημοσιεύσεις μελετά την ακρίβεια των αποτελεσμάτων του NIPT για τις τρισωμίες 21,18 και 13 μέσω και των τριών εμπορικά-διαθέσιμων μεθόδων (MPSS, DANSR και SNP-technology) (Phillips ST et al, 2016). Η ευαισθησία και ειδικότητα του NIPT είναι 99,3% και 99,9% για την τρισωμία 21 με δεδομένα από 40 δημοσιεύσεις, 97,4% και 99,9% για την τρισωμία 18 με δεδομένα από 33 δημοσιεύσεις και 97,4% και μεγαλύτερη από 99,9% για την τρισωμία 13 με



δεδομένα από 24 δημοσιεύσεις. Η ακρίβεια του NIPT δε διέφερε μεταξύ των τριών μεθόδων, ενώ η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι αυξημένες στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Το ποσοστό αποτυχίας του NIPT κυμαίνεται μεταξύ 0-12,7% και αυτό φαίνεται να αποδίδεται στην εφαρμογή του test σε μικρότερες ηλικίες κύησης και σε αυξημένη πιθανότητα ανευπλοειδίας ( Pergament et al,2014, Norton et al, 2015). Επιπλέον οι δίδυμες κύσεις έχουν 8,3% χαμηλότερη ευαισθησία από τις μονές κύσεις με σύνδρομο Down.

Τα δεδομένα από τη χρήση του NIPT έχουν δείξει ότι παρά την ευρεία χρήση του στις ανεπτυγμένες χώρες δεν μπορεί ακόμα να αντικαταστήσει τις μεθόδους screening που βασίζονται στη μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας και τον υπολογισμό των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας. Οι περιορισμοί στη χρήση του έγκειται στο ότι ο έλεγχος γίνεται για συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες και συγκεκριμένα την τρισωμία 13, 18, 21 και ανωμαλίες στα φυλετικά χρωμοσώματα. Το συνδυασμένο test παρέχει πληροφορίες για όλες τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, την πιθανότητα συγγενών καρδιαγγειακών ανωμαλιών, προεκλαμψίας, υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου (Salomon LG et al, 2013). Γι αυτό η καθολική χρήση του cfDNA δεν συστήνεται, καθώς και για οικονομικούς λόγους θα ήταν ασύμφορο.

Η πρόταση που έγινε μέσα από τη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 από την M.Santorum, υποδεικνύει την εφαρμογή του cfDNA, ανάλογα με το risk cut-off που θα θέσουμε μετά το συνδυασμένο έλεγχο του πρώτου τριμήνου. Για παράδειγμα εάν θέσουμε σαν όριο το 1/500 πάνω από το οποίο θα γίνει cfDNA test, σαν υψηλού κινδύνου, ο πληθυσμός που θα υποβληθεί στην εξέταση θα αποτελεί το 13%(που είναι το screen positive rate του συνδυασμένου test) και ο πληθυσμός αυτός θα περιέχει το 96% των περιπτώσεων με τρισωμία 21. Θέτοντας άλλο risk cut-off, μειώνεται ή αυξάνεται ο πληθυσμός που θα υποβληθεί στην εξέταση, ανάλογα με τα screen positive rates.

Η άλλη στρατηγική που προτάθηκε ήταν ο πληθυσμός υψηλού κινδύνου, που ορίστηκε ως ο πληθυσμός στον οποίο ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος από 1/10, να υποβάλλεται σε διαγνωστική εξέταση, ενώ όταν ο κίνδυνος ήταν ενδιάμεσος (θέτουμε το ανώτερο όριο στο 1/500 ή 1/1000) δινόταν η δυνατότητα cfDNA. (Santorum, 2016)

Τον Ιανουάριο του 2017, η SMFM δημοσίευσε οδηγίες για την εφαρμογή του cfDNA testing σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα και σε ποιες περιπτώσεις προβαίνουμε σε επεμβατική μέθοδο διάγνωσης.

	Οδηγία	Grade
1	Σε γυναίκες με αρνητικό cfDNA testing, δε συστήνεται ο υπερηχογραφικός έλεγχος μόνο για τον προσδιορισμό της αυχενικής διαφάνειας	1B Strong recommendation Moderate-quality evidence
2	Δε θα πρέπει να συστήνεται επεμβατικός έλεγχος όταν ανιχνεύεται “soft marker”, όταν το	1B Moderate-quality evidence

	cfDNA είναι αρνητικό	
3	Όταν έχει ανιχνευτεί μεμονωμένος "soft marker" κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, χωρίς κλινική επίπτωση, με αρνητικό cfDNA test, θα πρέπει να χαρακτηρίζεται σαν "χωρίς κλινική σημασία" ή "φυσιολογική παραλλαγή"	2B Weak recommendation Moderate-quality evidence
4	Όταν έχει ανιχνευτεί μεμονωμένος "soft marker" κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, χωρίς κλινική σημασία, με αρνητικό screening test, θα πρέπει να χαρακτηρίζεται σαν "χωρίς κλινική σημασία" ή "φυσιολογική παραλλαγή"	2B Moderate-quality evidence
5	Όλες οι γυναίκες στις οποίες έχει ανιχνευτεί ανατομική ανωμαλία του εμβρύου κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο θα πρέπει να υποβάλλονται σε μοριακό καρύοτυπο	1 A High-quality evidence
6	Δεν συστήνεται η διενέργεια cfDNA για το screening γενετικών διαταραχών πχ. μικροελλείψεων	1B Moderate-quality evidence

(Norton M et al,2017)

Νεότερα δεδομένα που προέκυψαν μετά την εφαρμογή του cfDNA για την ανίχνευση των T21,18,13 και των αριθμητικών ανωμαλιών των φυλετικών χρωμοσωμάτων, υποστηρίζουν την αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου που προσεγγίζει το 100%. Ακόμα κατάφερε να ανιχνεύσει ποσοτικές αλλαγές σε μικρότερες περιοχές των χρωμοσωμάτων (CNVs) μεγέθους  $\geq 7\text{Mb}$ , όπως και συγκεκριμένες μικροελλείψεις μικρότερου μεγέθους, οι οποίες οδηγούν στην εμφάνιση συνδρόμων όπως το σ. Wolf-Hirschhorn, σ. DiGeorge, σ. Prader-Willi/Angelman, σ. Cri du Chat κ.α. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με μοριακό καρύοτυπο.(Lefkowitz RB et al, 2016)

Όπως αναφέρθηκε το ελεύθερο DNA που προέρχεται από το έμβρυο περνά μέσα από τον πλακούντα για να εισέλθει στην κυκλοφορία της μητέρας και έχει μέσο μέγεθος 146bp, ενώ είναι αρκετά μικρότερο από το μητρικό cfDNA (Yu SC et al, 2014). Οπότε είναι κατανοητό ότι και κύτταρα από τον πλακούντα εισέρχονται στην κυκλοφορία της μητέρας. Άρα το cfDNA θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει και την παθολογία του πλακούντα, όχι μόνο του εμβρύου. Πράγματι οι έρευνες έχουν στραφεί στο κατά πόσο επηρεάζεται η ποσότητα του cfDNA στον ορό της μητέρας όταν υπάρχει ανώμαλη πλακουντοποίηση και ανώμαλη διείσδυση της τροφοβλάστης και στο κατά πόσο θα μπορούσε να αποτελέσει διαγνωστικός δείκτης για παθήσεις όπως η προεκλαμψία (Taglaier ES et al, 2013). Πράγματι, ανασκόπηση των ερευνών που έγιναν όσον αφορά την αύξηση της ποσότητας του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας, υποστηρίζει ότι ο δείκτης θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα, αν και τα αποτελέσματα προέκυψαν από τη χρήση διαφορετικών κριτηρίων στον πληθυσμούς που μελετήθηκαν.(Martin,2014)

Η διάκριση μεταξύ μητρικού και εμβρυικού ελεύθερου DNA γίνεται με τη μελέτη αλληλουχιών που έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ μητέρας και εμβρύου. Για παράδειγμα ο υποκινητής ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, του RASSF1A, είναι υπερμεθυλιωμένος στο DNA που προέρχεται από τον πλακούντα και έχει μελετηθεί ως προς τη μεταβολή της ποσότητάς του στο μητρικό και στο εμβρυικό cfDNA σε κύσεις που στην πορεία ανέπτυξαν προεκλαμψία, ακόμα και από το πρώτο τρίμηνο κύησης (Papantoniou N et al, 2013). Τα παραπάνω αποτελέσματα, αν και δεν επιβεβαιώθηκαν από μια άλλη έρευνα που περιελάμβανε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, περιγράφει την αύξηση του tcfDNA και του cffDNA, η οποία προηγείται της εμφάνισης της προεκλαμψίας και σε δύο περιπτώσεις την πιο πρόωμη αύξηση του tcfDNA (Salvanti.F et al, 2015).

Επιπλέον εάν ανευρίσκεται αυξημένη ποσότητα του cffDNA, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στο εύρημα αυτό, καθώς έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσοστά υπολειπόμενης ανάπτυξης, απώλειας της κύησης και υπέρτασης στην κύηση (Al Nakib L et al, 2009). Το ελεύθερο εμβρυικό DNA προέρχεται από τα κύτταρα που αποπίπτουν από τον πλακούντα και δεν έχουν σχέση με το μέγεθος του πλακούντα (Watanagana T et al, 2005). Επιπλέον στις πολύδυμες κύσεις ενώ αναμενόταν διπλασιασμός της ποσότητας του ελεύθερου εμβρυικού DNA στην κυκλοφορία της μητέρας, αυτό δεν συμβαίνει και υπάρχει μόνο αύξηση αυτού κατά το 1/3.

Συμπερασματικά η εφαρμογή του NIPT μπορεί να αποτελέσει ένα εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου για συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όταν η μητέρα δε θέλει να προβεί σε επεμβατική διαγνωστική μέθοδο μετά την εφαρμογή του συμβατικού προγεννητικού screening. Σε καμία περίπτωση όμως δεν μπορεί να αποτελέσει ακόμα μέθοδο οριστικής διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών και να αντικαταστήσει την αμνιοπαρακέντηση και τη λήψη χοριακών λαχνών. Επιπλέον δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του σε πολύδυμες κύσεις, αν και κάποιες εταιρίες έχουν αρχίσει την εφαρμογή του σε αυτές. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες πάνω στα κύτταρα του πλακούντα που παρουσιάζουν μωσαικισμό και κατά πόσο η μελέτη αυτών θα μπορούσε να μας δώσει πληροφορίες για τυχόν

## 17) ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Η επίπτωση των μειζόνων ανωμαλιών του εμβρύου, τα οποία είναι εμφανή κατά τη γέννηση είναι 2-3%. Οι μείζονες ανωμαλίες προκαλούν ένα σημαντικό ποσοστό των εμβρυικών θανάτων και αποτελούν περισσότερο από το ¼ των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία (Lee et al, 2001). Η προγεννητική διάγνωση είναι η επιστήμη για την ανίχνευση των δομικών και λειτουργικών ανωμαλιών του εμβρύου. Με τις πληροφορίες που λαμβάνονται από την προγεννητική διάγνωση παρέχεται η βέλτιστη συμβουλευτική στους γονείς και σε ορισμένες περιπτώσεις γίνεται θεραπεία του εμβρύου ενδομήτρια. Η θεραπεία περιλαμβάνει μετάγγιση αίματος στο έμβρυο, χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής διαπλακουντιακά ή μέσω της εμβρυικής κυκλοφορίας, καυτηριασμό μέσω laser ή καυτηριασμού αγγειακών αναστομώνσεων, μείωση αμνιακού υγρού, τοποθέτηση shunt ή πιο εκτεταμένες εμβρυικές επεμβάσεις.

Η προγεννητική διάγνωση βασίστηκε στην απομόνωση εμβρυικών κυττάρων μετά τη λήψη αμνιακού υγρού, τα οποία στη συνέχεια καλλιεργήθηκαν και έδωσαν πληροφορίες για τον καρυότυπο του εμβρύου. Η λήψη του αμνιακού υγρού έγινε με αμνιοπαρακέντηση, η οποία μέχρι και σήμερα αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο προγεννητικής διάγνωσης. Με την πάροδο των ετών οι έρευνες εστιάστηκαν στην ανεύρεση μεθόδου για την ανίχνευση των ανωμαλιών του εμβρύου πιο νωρίς στην κύηση και προτιμότερο στο πρώτο τρίμηνο αυτής. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης στο πρώτο τρίμηνο κύησης είναι η λήψη χοριακών λαχνών, η οποία μπορεί να γίνει διακοιλιακά ή διακολπικά και εκτελείται την 11<sup>η</sup>-13<sup>η</sup>w κύησης. Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στο δεύτερο τρίμηνο κύησης είναι η λήψη εμβρυικού αίματος και η βιοψία δέρματος και ήπατος του εμβρύου, ενώ με την εξέλιξη των τεχνικών εξωσωματικής γονιμοποίησης, σήμερα δίνεται και η δυνατότητα προεμφυτευτικής διάγνωσης.

Η λήψη χοριακών λαχνών χρησιμοποιείται σαν εργαλείο διάγνωσης παθήσεων του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο κύησης για πάνω από 30 έτη. Δημιουργήθηκε για την αποφυγή των ιατρικών και ψυχολογικών επιπτώσεων της διάγνωσης αργότερα στο δεύτερο τρίμηνο και έγινε ένα από τα κύρια εργαλεία για τη διάγνωση κυτταρογενετικών, μοριακών και βιοχημικών ανωμαλιών στο έμβρυο. Η δυνατότητα λήψης και ανάλυσης δείγματος από τον αναπτυσσόμενο πλακούντα υπάρχει προ 40 ετών, όπου στην προσπάθεια ανάπτυξης μια ασφαλούς τεχνικής για την ακριβή διάγνωση του φύλου του εμβρύου, ερευνητές από την Κίνα εισήγαγαν έναν καθετήρα ενδοτραχηλικά μέχρι το σημείο όπου υπήρχε αντίσταση από το σάκο του εμβρύου και αναρρόφησαν μικρά δείγματα από τις χοριακές λάχνες. Από τα δείγματα που ελήφθησαν έγινε έλεγχος του σωματίου Barr και όχι καρυότυπος. Το πρόβλημα αυτής της τεχνικής ήταν το αρκετά υψηλό ποσοστό επιπλοκών της κύησης. Το ποσοστό των επιπλοκών μειώθηκε όταν έγινε χρήση υπερήχου και η λήψη των χοριακών λαχνών έγινε κατευθυνόμενη (Ronald J Wapner et al, 1997).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Royal College School of Obstetricians, η λήψη χοριακών λαχνών (CVS) θα πρέπει να διενεργείται μεταξύ της 11<sup>ης</sup> και 13+6<sup>ης</sup>w κύησης και η λήψη του δείγματος γίνεται είτε με αναρρόφηση, είτε με μικρή λαβίδα βιοψίας. Η λήψη μπορεί να γίνει διακοιλιακά ή διατραχηλικά. Η τεχνική αυτή σχετίζεται με αύξηση των επιπλοκών της κύησης και του ποσοστού των αυτόματων αποβολών. Γι αυτόν τον λόγο θα πρέπει να γίνεται ακριβής εκτίμηση του ρίσκου της κάθε μιας επεμβατικής διαδικασίας, ούτως ώστε να γίνεται σωστή ενημέρωση των γυναικών και να λαμβάνεται η βέλτιστη για την κάθε περίπτωση απόφαση. Το ποσοστό των αποβολών που σχετίζονται με την CVS σύμφωνα με το RCOG είναι 1-2% και της αμνιοπαρακέντησης 1%. Το ACOG υποστηρίζει ότι το ποσοστό των αποβολών σχετιζόμενων με την αμνιοπαρακέντηση μετά το μέσο της κύησης αποτελεί το 1/300-500 κύσεις και ότι το ποσοστό είναι το ίδιο για την CVS. Επιπλέον μετά από κάθε επεμβατική μέθοδο διάγνωσης σε Rh(-) μητέρες θα πρέπει να χορηγείται προληπτικά αντι-D ανοσοσφαιρίνη για την αποφυγή της Rh ευαισθητοποίησης της μητέρας.

Τα αποτελέσματα μιας μετανάλυσης που δημοσιεύτηκε το 2015 στο *Ultrasound Obstet Gynecol* (R.Akolekar et al, 2015) και περιλαμβάνει δεδομένα από τρεις έρευνες, υποστηρίζει ότι η πιθανότητα αποβολής μετά από CVS είναι 0,2% και το αντίστοιχο ποσοστό για την αμνιοπαρακέντηση είναι 0,1%. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά μικρότερο από τα προαναφερθέντα. Η μετανάλυση περιλαμβάνει δεδομένα από τρεις έρευνες στις οποίες 207 γυναίκες στις 8899 οι οποίες υπεβλήθησαν σε CVS είχαν αποβολή, ενώ στις 37388 γυναίκες που δεν υπεβλήθησαν σε επεμβατικό έλεγχο οι 534 είχαν αυτόματη αποβολή. Τα ποσοστά των επιπλοκών που αναφέρονται, όπως υποστηρίζει και το RCOG, αναφέρονται σε τεχνικές που εφαρμόζονται από έμπειρο προσωπικό. Μέσα στα επόμενα χρόνια όμως με την εξέλιξη των μεθόδων screening, η ανάγκη για τη χρήση των επεμβατικών τεχνικών θα γίνεται ολοένα και μικρότερη μειώνοντας τον αριθμό του έμπειρου προσωπικού το οποίο θα είναι ικανό να εκτελέσει CVS, οδηγώντας και σε αύξηση του αριθμού των επιπλοκών αντίστοιχα. Επιπλέον οι νέες μέθοδοι screening, όπως ο έλεγχος του cfDNA, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των ψευδώς θετικών περιστατικών. Ήδη από το 1970 μέχρι σήμερα, το ποσοστό των γυναικών που έπρεπε να υποβληθούν σε επεμβατικές μεθόδους έχει μειωθεί από 5% σε 2% σύμφωνα με το UK National Screening Committee. Η εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων σε μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικών εμβρύων θα έχει ως αποτέλεσμα επίσης την αύξηση των αυτόματων αποβολών μετά τη CVS. Παράλληλα θα πρέπει να τονίσουμε τη σημασία της σωστής εκτέλεσης των επεμβατικών τεχνικών και ιδιαίτερα της CVS, αφού η τάση να μετατοπίζεται η διάγνωση των παθήσεων του εμβρύου όλο και νωρίτερα στην κύηση την καθιστά πιο δημοφιλή τεχνική μέσα στα επόμενα χρόνια.

Η διακοιλιακή ή διατραχηλική προσέγγιση την CVS έγκειται στην εμπειρία του εκτελούντος, αφού δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την αξιοπιστία της μεθόδου ή το ποσοστό των επιπλοκών. Μόνο μία μελέτη έδειξε σαφές προβάδισμα της διακοιλιακής προσέγγισης της μεθόδου, η εμπειρία όμως των εκτελούντων διέφερε (Smidt-Jensen S et al., 1992).

Η CVS δεν θα πρέπει να διενεργείται σε κύσεις μικρότερες από τις 11w και ιδιαίτερα μικρότερες από 10w. Αυτό αρχικά γίνεται για τεχνικούς λόγους, καθώς είναι αρκετά επισφαλής και δύσκολη η προσπέλαση με μια μικρού μεγέθους μήτρα και ένα λεπτό πλακούντα. Ειδικότερα, από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, είχε παρατηρηθεί η συσχέτιση της CVS κατά την 8<sup>η</sup> και 9<sup>η</sup>w με ανωμαλίες των άκρων των εμβρύων (Firth HV et al, 1991).

Όσον αφορά την τεχνική που θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη CVS είτε με διακοιλιακή είτε με διατραχηλική προσέγγιση δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση κάποιας συγκεκριμένης μεθόδου, οπότε συστήνεται η χρήση της τεχνικής με την οποία είναι περισσότερο εξοικειωμένος ο κάθε ένας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται τοπική αναισθησία και να γίνεται υπό συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο. Τα μεγέθη της βελόνας που χρησιμοποιούνται είναι 18G, 20G, 17/19G και 18/21G και η λήψη του δείγματος γίνεται είτε με αναρρόφηση είτε με λαβίδα βιοψίας (Alfirevic Z, von Dadelszen P, 2003).

Οι ενδείξεις για CVS είναι το θετικό screening πρώτου τριμήνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, εκτός εάν ο θεράπων κρίνει ότι πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος σε πλακουντιακό ιστό. Επιπλέον εξαρτάται και από την επιθυμία της μητέρας για διάγνωση πιο νωρίς στην κύηση. Τα αποτελέσματα της CVS σε ένα ποσοστό 0,8-1,5% για τη διατραχηλική μέθοδο και 0,7-1,9% για τη διακοιλιακή μέθοδο δεν είναι αξιόπιστα. Αυτό συμβαίνει είτε λόγω ανεπάρκειας του δείγματος, είτε λόγω μωσαικισμού του πλακούντα (Canadian Collaborative CVS- Amniocentesis Clinical Trial Group, 1989)

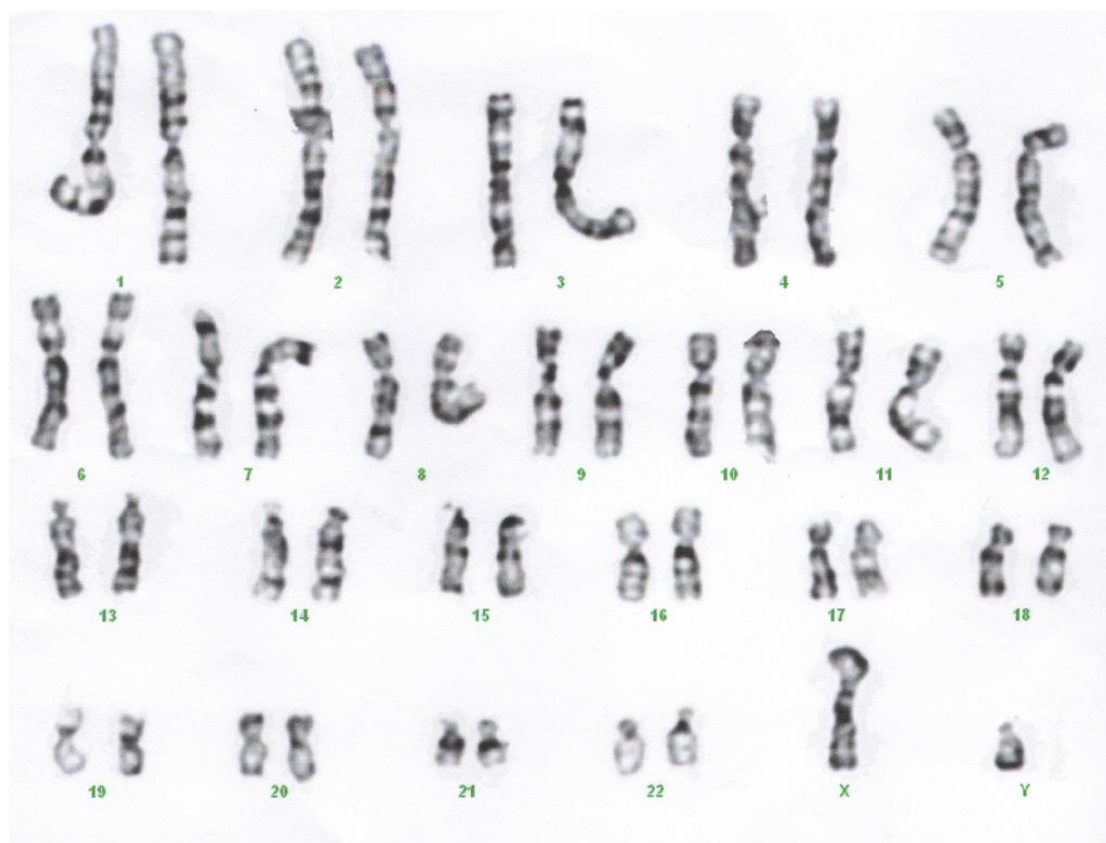
Η CVS στις διχοριονικές πολύδυμες κύσεις συνήθως αποφεύγεται, λόγω των λανθασμένων αποτελεσμάτων που μπορεί να προκύψουν από παρακέντηση λάθος πλακούντα. Το λάθος μπορεί να αποφευχθεί εάν χρησιμοποιηθούν δύο βελόνες ταυτόχρονα, αλλά γενικά η αμνιοπαρακέντηση θεωρείται πιο ασφαλής και αξιόπιστη μέθοδος.

Μια άλλη μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο πρώτο τρίμηνο κύησης είναι η πρόωμη αμνιοπαρακέντηση. Η πρόωμη αμνιοπαρακέντηση γίνεται κατά την 11<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w κύησης, αλλά συνοδεύεται από αρκετές επιπλοκές, ενώ πολλές φορές προκύπτει λανθασμένο αποτέλεσμα ή καθόλου αποτέλεσμα λόγω της λήψης μικρότερης ποσότητας αμνιακού υγρού και απαιτείται επανάληψη της μεθόδου (Nicolaidis K et al, 1994). Συχνές επιπλοκές που εμφανίζονται είναι η ραιβοιμποποδία (Εικ 17.1), εκροή αμνιακού υγρού και απώλεια του εμβρύου. Το ACOG συστήνει να μην εφαρμόζεται.



Εικ 17.1 Εικόνα ραιβοιμποποδίας από 3D υπέρηχο. (Keret D et al, 2002)

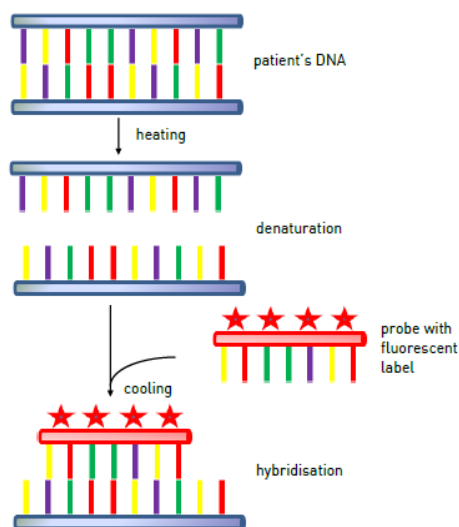
Το δείγμα που προκύπτει μετά τη CVS ή την αμνιοπαρακέντηση περιέχει κύτταρα με το DNA του εμβρύου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μελέτη του καρυότυπου και άλλων γονιδιακών νοσημάτων. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη τεχνική για τον έλεγχο του καρυότυπου είναι η κλασική κυτταρογενετική ανάλυση. Κατά την κυτταρογενετική ανάλυση τα χρωμοσώματα μελετώνται μόλις φτάσουν στο στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης, ούτως ώστε να είναι αρκετά συμπυκνωμένα και να είναι ορατά στο οπτικό μικροσκόπιο. Στη συνέχεια γίνεται επίστρωση των χρωμοσωμάτων σε αντικειμενοφόρους πλάκες και χρώση των παρασκευασμάτων με συγκεκριμένες χρωστικές για τη δημιουργία των ταινιών G (Εικ 17.2). Ακολουθεί παρατήρηση στο μικροσκόπιο και ανάλυση της δομής και του αριθμού τους. Τέλος γίνεται περιγραφή του καρυότυπου. Επειδή μόνο τα κύτταρα τα οποία βρίσκονται στο στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης μπορούν να εκτιμηθούν, ο χρόνος ο οποίος χρειάζεται για να δοθεί αποτέλεσμα εξαρτάται από το χρόνο της κυτταρικής ανάπτυξης κάθε κυττάρου που μελετάται.



Εικ 17.2 Κλασική κυτταρογενετική ανάλυση άρρενος. Βλέπουμε τις ταινίες G. (Can H., 2012)

Από το 1993 εφαρμόζεται η τεχνική του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH). Με την τεχνική αυτή είναι δυνατόν να γίνει σε σύντομο χρονικό διάστημα διάγνωση αριθμητικών ανωμαλιών συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων. Επιπλέον αναγνωρίζεται η παρουσία ή όχι συγκεκριμένων γονιδίων. Στην τεχνική FISH τα κύτταρα τοποθετούνται σε γυάλινο φιαλίδιο και φθορίζοντες ανιχνευτές γονιδίων ενώνονται με τις αντίστοιχες περιοχές του γονιδιώματος (Εικ 17.3). Εάν η συγκεκριμένη περιοχή του DNA έχει υβριδοποιηθεί, τότε η φθορίζουσα περιοχή του χρωμοσώματος είναι

ορατή στο μικροσκόπιο. Οι περιορισμοί που τίθενται από την εφαρμογή αυτής της μεθόδου έγκειται στο ότι υπάρχουν ανιχνευτές γονιδίων μόνο για συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος.



An overview of the FISH test

Εικ 17.3 Περιγραφή του φθορίζοντος in situ υβριδισμού. (Mohammed S, Ogilvie C, 2011)

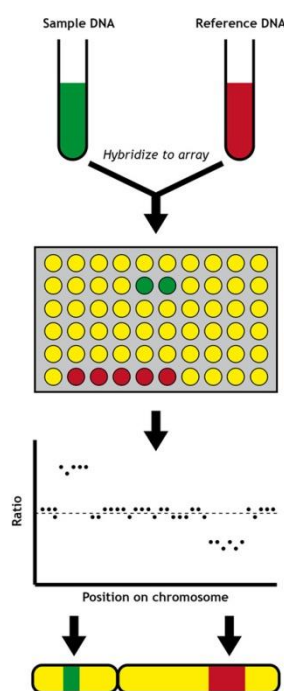
Ανίχνευσή παθολογικών γονιδίων γίνεται και με την τεχνική Southern Blotting. Κατά την τεχνική αυτή γίνεται ταυτοποίηση θραυσμάτων DNA τα οποία λαμβάνονται μετά από διάσπαση του ανθρώπινου γονιδιώματος από μια περιοριστική ενδονουκλεάση. Τα θραύσματα που προκύπτουν χωρίζονται μεταξύ τους με ηλεκτροφόρηση και στη συνέχεια μεταφέρονται σε μία μεμβράνη νιτροκυτταρίνης. Ανιχνευτές των γονιδίων που μας ενδιαφέρουν υβριδοποιούνται με το DNA που βρίσκεται προσδεμένο στη μεμβράνη και ένα δείκτη που επιτρέπει την αναγνώριση του τμήματος που μας ενδιαφέρει.

Με την τεχνική PCR επιτρέπεται η σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA ή ενός γονιδίου σε σύντομο χρονικό διάστημα. Τα τεχνική περιλαμβάνει τρία βήματα. Αρχικά το δίκλωνο DNA θερμαίνεται και μετουσιώνεται σε μονόκλωνο. Στη συνέχεια αλληλουχίες από ολιγονουκλεοτίδια προστίθενται στις ακολουθίες DNA που μας ενδιαφέρουν. Στο τέλος ένα μείγμα από νουκλεοτίδια και από θερμικά-σταθερή DNA πολυμεράση προστίθεται και νέα συμπληρωματικά σκέλη στο DNA δημιουργούνται. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται αρκετές φορές και το δείγμα που μας ενδιαφέρει πολλαπλασιάζεται εκθετικά.

Όπως έχουμε προαναφέρει η κλασική κυτταρογενετική ανάλυση έχει κάποιους περιορισμούς στη χρήση της. Με τη χρήση των μικροσυστοιχιών συγκριτικού γενομικού υβριδισμού (array-CGH) επιτρέπεται η ταυτοποίηση και μέτρηση των αλλαγών στον αριθμό των αντιγράφων του DNA, που ονομάζονται πολλαπλασιασμοί αριθμού αντιγράφων (CNVs) και ταυτόχρονα τη χαρτογράφηση αυτών των θέσεων



στο γονιδίωμα. Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών βασίζεται στις αρχές της μεθόδου PCR και του υβριδισμού του γονιδιώματος για αρκετά γονίδια και μεταλλάξεις. Μια πλατφόρμα μικροσυστοιχιών περιέχει θραύσματα DNA με γνωστή αλληλουχία. Το DNA του εξεταζόμενου ατόμου χρωματίζεται με φθορίζον υλικό και εκτίθεται στα θραύσματα στην πλατφόρμα. Το φυσιολογικό DNA χρωματίζεται με άλλης έντασης φθορίζουσα ουσία. Τα φθορίζοντα σήματα στη συνέχεια διαβάζονται από laser scanner (Εικ 17.4).



Εικ 17.4 Αρχές λειτουργίας των των μικροσυστοιχιών συγκριτικού γενομικού υβριδισμού (array-CGH). (Burton, 2016)

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν απαιτεί κύτταρα που να βρίσκονται στη φάση της διαίρεσης και χρειάζεται λιγότερο χρόνο για να δώσει το αποτέλεσμα. Επιπλέον πρόκειται για αυτοματοποιημένη μέθοδο και δε χρειάζεται ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό. Η διακριτική ευκρίνεια της μεθόδου είναι 10-1000 φορές μεγαλύτερη από το συμβατικό καρυότυπο και αυτό εξαρτάται από τον αριθμό και την ποιότητα των ανιχνευτών DNA (S. Aradhya and A. M. Cherry, 2007). Σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι αποτελεί μέθοδο ανίχνευσης ποσοτικών αλλαγών (ελλείψεων και διπλασιασμών) του γενετικού υλικού και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ανίχνευση ποιοτικών αλλαγών του γονιδιώματος, όπως ισοζυγισμένες μεταθέσεις και αναστροφές (G. B. Peters and M. D. Pertile, 2014). Επίσης δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαικισμό χαμηλού επιπέδου (κάτω από 10%) και ισοζυγισμένες αναδιατάξεις.

Το Δεκέμβριο του 2012 δημοσιεύτηκα τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης που διεξήχθη από το Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα του μοριακού με το

συμβατικό καρυότυπο στον προγεννητικό έλεγχο (Warner RJ et al, 2012). Σε αυτή τη μελέτη ο μοριακός καρυότυπος ανίχνευσε όλες τις ανευπλοειδίες κι τις μη-ισοζυγισμένες μεταθέσεις που διαγνώστηκαν με το συμβατικό καρυότυπο. Σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες (Shaffer LG et al, 2012), ο μοριακός καρυότυπος ανίχνευσε κλινικά σημαντικές ανωμαλίες σε 6% των εμβρύων με υπερηχογραφικά ευρήματα και φυσιολογικό αποτέλεσμα κατά την κλασσική κυτταρογενετική ανάλυση. Επιπλέον, ο μοριακός καρυότυπος ανίχνευσε ανωμαλίες στο 1,7% των εμβρύων με παθολογικό screening test και φυσιολογικό συμβατικό καρυότυπο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο μοριακός καρυότυπος συνιστάται να γίνεται όταν κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο ανιχνεύονται μία ή περισσότερες μείζονες ανατομικές ανωμαλίες στο έμβρυο. Οι μείζονες ανωμαλίες περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες, ανωμαλίες ΚΝΣ, λαγώχειλο και πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες. Οι ανωμαλίες που ανιχνεύονται με τον μοριακό καρυότυπο είναι ανεξάρτητες από την ηλικία της μητέρας και γι αυτό θα πρέπει να συστήνεται σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε προγεννητικές διαγνωστικές μεθόδους.

## 18) ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Η κυτταρική και η χυμική ανοσία του εμβρύου αρχίζει να διαμορφώνεται από την 9<sup>η</sup> με 15<sup>η</sup>w κύησης. Η πρωτογενής ανοσολογική απάντηση στη λοίμωξη είναι η ανοσοσφαιρίνη IgM. Η παθητική ανοσοποίηση παρέχεται από τη μεταφορά της ανοσοσφαιρίνης IgG μέσω του πλακούντα. Τη 16<sup>η</sup>w η μεταφορά αρχίζει να αυξάνεται ραγδαία και μέχρι την 26<sup>η</sup>w οι συγκέντρωση της IgG στην εμβρυική κυκλοφορία είναι παρόμοια με εκείνη της μητέρας. Μετά τη γέννηση ο θηλασμός παρέχει προστασία έναντι των λοιμώξεων, η προστασία όμως αυτή αρχίζει και φθίνει μετά το δεύτερο μήνα. Η κάθετη μετάδοση παθογόνων μικροοργανισμών περιλαμβάνει τη μετάδοση από τη μητέρα στο έμβryo μέσω του πλακούντα, κατά τον τοκετό και κατά τον θηλασμό.

Ο ιός της ερυθράς προκαλεί συμπτώματα ήσσονος σημασίας, όταν προσβάλλει ενήλικα άτομα. Η λοίμωξη όμως της μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, οδηγεί σε αποβολή του εμβρύου και σε σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες αυτού. Η μετάδοση γίνεται μέσω σταγονιδίων από τον στοματοφάρυγγα και το ρινοφάρυγγα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν χαμηλή πυρετική κίνηση, αρθραλγία, μυαλγία, λεμφαδενοπάθεια και εξάνθημα το οποίο ξεκινάει από το πρόσωπο και επεκτείνεται στον κορμό και στα άκρα. Η περίοδος επώασης διαρκεί από 12-23 μέρες και τα συμπτώματα διαρκούν περίπου μία εβδομάδα. Περίπου πάνω από τις μισές λοιμώξεις της μητέρας είναι υποκλινικές.

Η λοίμωξη της ερυθράς είναι από τους χειρότερους τερατογόνους παράγοντες, ειδικότερα εάν η μητέρα προσβληθεί κατά την περίοδο της οργανογένεσης του εμβρύου. Περίπου στο 80% των γυναικών με λοίμωξη από ερυθρά και εμφάνιση εξανθήματος κατά τις πρώτες 12w κύησης, το έμβryo πάσχει από συγγενή λοίμωξη από ερυθρά (Miller et al,1982). Η λοίμωξη κατά την 13<sup>η</sup>-14<sup>η</sup>w οδηγεί σε προσβολή του εμβρύου κατά 54% και κατά το τέλος του δευτέρου τριμήνου, το ποσοστό είναι 25%. Η συγγενής ερυθρά είναι υπεύθυνη για καταρράκτη και συγγενές γλαύκωμα, καρδιακές ανωμαλίες, νευροαισθητηριακή κώφωση, ανωμαλίες ΚΝΣ, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεογνική πορφύρα, ηπατοσπληνομεγαλία και ανωμαλίες στα οστά του εμβρύου (Reef et al ,1999). Τα νεογέννητα με συγγενή ερυθρά αποβάλλουν τον ιο για αρκετούς μήνες και γι αυτό αποτελούν απειλή για το περιβάλλον τους.

Η διάγνωση γίνεται με απομόνωση της IgM ανοσοσφαιρίνης από τον ορό της μητέρας. Η IgM ανιχνεύεται 4-5 μέρες μετά από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων και παραμένει για 8w μετά την εξαφάνιση του εξανθήματος. Η δευτερογενής λοίμωξη από ερυθρά οδηγεί σε παροδική μικρή αύξηση της IgM. Μη ανοσοποιημένα άτομα εμφανίζουν το peak της αύξησης της IgG 1-2w μετά την έναρξη του εξανθήματος ή 2-3w μετά την έναρξη της ιαμίας. Λόγω της άμεσης ανοσολογικής απάντησης το δείγμα από τη μητέρα θα πρέπει να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πιο σύντομα από την εμφάνιση του εξανθήματος. Υπερηχογραφικά στοιχεία που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη από ερυθρά περιλαμβάνουν την υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, κοιλιομεγαλία, ενδοκρανιακές ασβεστώσεις, μικροκεφαλία,

μικροφθάλμια, καρδιακές ανωμαλίες και ηπατοσπληνομεγαλία. RNA της ερυθράς έχει βρεθεί σε δείγμα χοριακών λαχνών, αμνιακό υγρό και εμβρυικό αίμα σε 23% από 34 περιπτώσεις που μελετήθηκαν από τους Tanemura et al (1996). Ανίχνευση συγγενούς λοίμωξης από ερυθρά μέσω ελέγχου του εμβρυικού αίματος κατά το δεύτερο τρίμηνο κύησης έχει περιγραφεί επίσης (Tang et al, 2003).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την ερυθρά. Ακολουθούνται συντηρητικά μέτρα μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Πρόληψη γίνεται μέσω του προγράμματος εμβολιασμού που θα πρέπει να παρέχεται σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί συγγενείς βλάβες σε νεογνά γυναικών που εμβολιάστηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι σκόπιμο ο εμβολιασμός να αποφεύγεται σε έγκυες γυναίκες και λίγο πριν τη σύλληψη.

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι η πιο συχνή περιγεννητική λοίμωξη στις ανεπτυγμένες χώρες. Πρόκειται για έναν ερπητοϊό, ο οποίος μεταδίδεται εύκολα μέσω ρινοφαρυγγικών εκκρίσεων, σεξουαλικής επαφής και άλλων σωματικών υγρών. Η λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική ή δίνει την εικόνα ήπιας γριππώδους συνδρομής και εάν συμβεί στην εγκυμοσύνη μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη του εμβρύου και συγγενείς ανωμαλίες. Όπως και όλοι οι ιοί της ομάδας των ερπητοϊών μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη παραμένει ανενεργός και μπορεί να ενεργοποιηθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ζωής. Η IgG ανοσοσφαιρίνη της μητέρας δεν εμποδίζει την επαναλοίμωξη, την επανενεργοποίηση και τη συγγενή λοίμωξη του εμβρύου.

Η πρωτοπαθή μητρική λοίμωξη μεταφέρεται στο έμβρυο στο 40% των περιπτώσεων και οδηγεί σε υψηλά ποσοστά θνησιμότητας του εμβρύου (Fowler et al, 1992). Η δευτεροπαθής λοίμωξη αντίθετα προκαλεί συγγενή λοίμωξη του εμβρύου στο 0,15-1% των περιπτώσεων. Η λοίμωξη του εμβρύου μέσω του πλακούντα είναι πιο πιθανό να συμβεί στο πρώτο μισό της κύησης. Επιπλέον η παρουσία CMV DNA στο περιφερικό αίμα της μητέρας κατά τη διενέργεια αμνιοπαρακέντησης δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ιατρογενή μετάδοση στο έμβρυο (Revello et al, 2008)

Η συγγενής λοίμωξη του εμβρύου από CMV περιλαμβάνει υπολειπόμενη ανάπτυξη, μικροκεφαλία, ενδοκρανιακές ασβεστώσεις, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, χαμηλή νοητική ανάπτυξη, νευροαισθητηριακά ελλείμματα, ηπατοσπληνομεγαλία, αιμολυτική αναιμία και θρομβοκυτταροπενική πορφύρα. Η εικόνα αυτή εμφανίζεται μόνο στο 5-6% των νεογνών και αρκετά νεογνά που έχουν προσβληθεί θα εμφανίσουν συμπτώματα αργότερα.

Η διάγνωση λοίμωξης της μητέρας γίνεται με τον έλεγχο του ειδικού για τον κυτταρομεγαλοϊό αντίσωμα IgG. Η ανεύρεση θετικού IgG αντισώματος σε έγκυο που σε προηγούμενο έλεγχο ήταν οροαρνητική δηλώνει πρωτοπαθή λοίμωξη (Revello MG, Gerna G, 2002). Όταν η ανοσολογική κατάσταση της μητέρας δεν είναι γνωστή πριν την εγκυμοσύνη, θα πρέπει να ελέγχεται και το IgM αντίσωμα θετικοποιείται και στο 10% των δευτεροπαθών λοιμώξεων (Griffiths PD et al, 1982) και ανιχνεύεται για μήνες μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη (Drew WL, 1988). Ο δείκτης IgG avidity μπορεί

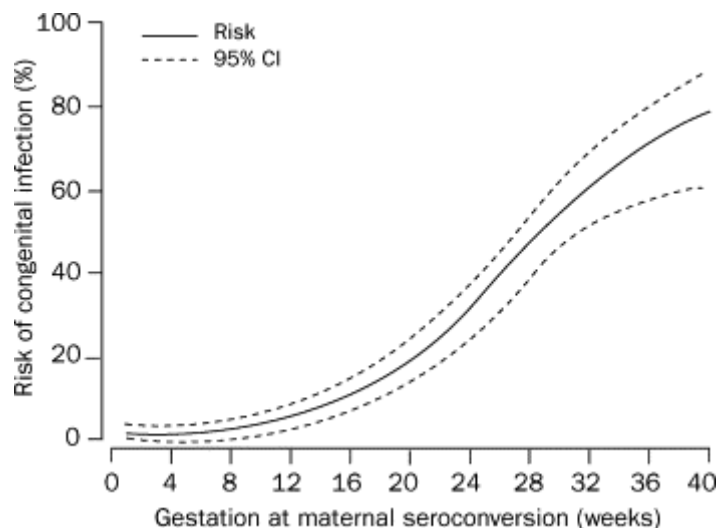
να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση της πρωτοπαθούς από τη δευτεροπαθή λοίμωξη. Συγκεκριμένα εάν ο δείκτης IgG avidity είναι μεγαλύτερος από 60%, αυτό δηλώνει παλαιά λοίμωξη πέραν του τριμήνου ή δευτεροπαθή λοίμωξη. Εάν ο δείκτης IgG avidity είναι μικρότερος από 30%, αυτό δείχνει λοίμωξη μέσα στο προηγούμενο τρίμηνο (Grangeot-Keros L et al, 1997).

Η διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου από τον CMV γίνεται με βάση υπερηχογραφικά κριτήρια τα οποία περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, κοιλιομεγαλία, ασβεστοποιήσεις του κρανίου, ασκίτη, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερηχογενές έντερο, εμβρυικό ύδρωπα και ολαγάμνιο. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα σε συνδυασμό με θετικά ευρήματα από αμνιακό υγρό και εμβρυικό αίμα, μπορούν να προβλέψουν το 75% των εμβρύων που θα εμφανίσουν συμπτωματική λοίμωξη (Enders et al, 2001).

Η εξέταση που θεωρείται gold standard για τη διάγνωση της εμβρυικής λοίμωξης από CMV είναι η ανεύρεση του CMV DNA στο αμνιακό υγρό που σε συνδυασμό με τα υπερηχογραφικά ευρήματα αυξάνει το ποσοστό διάγνωσης. Μία αρνητική καλλιέργεια αμνιακού υγρού όμως ή αρνητικός έλεγχος με PCR δεν αποκλείει την πιθανότητα λοίμωξης του εμβρύου (Antsaklis et al, 2000).

Η θεραπεία της CMV λοίμωξης περιλαμβάνει συμπτωματική αντιμετώπιση της μητέρας και διερεύνηση με υπέρηχο και καλλιέργεια αμνιακού υγρού της εμβρυικής λοίμωξης. Ανάλογα με την ηλικία κύησης στην οποία έγινε η λοίμωξη, γίνεται ενημέρωση των γονέων. Έρευνες έχουν γίνει για τη χορήγηση παθητικής ανοσοποίησης στη μητέρα με γ-σφαιρίνη. Σε μία μελέτη σε 157 κύσεις με διαγνωσμένη πρωτοπαθή λοίμωξη από CMV, εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης υπεράνοσου γ-σφαιρίνης για τη θεραπεία και πρόληψη της εμβρυικής λοίμωξης από CMV. Η χορήγηση της υπεράνοσου γ-σφαιρίνης έγινε σε 31 γυναίκες, οι 15 από τις οποίες είχαν υπερηχογραφικά ευρήματα ενδεικτικά CMV λοίμωξης στο έμβryo. Η θεραπεία περιελάμβανε την ενδοφλέβια χορήγηση 200U/kg της μητέρας και το αποτέλεσμα ήταν ότι μόνο 1 στις 31 περιπτώσεις είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση εμβρύου με κλινική εικόνα CMV λοίμωξης (C Nigro et al, 2005). Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά, αλλά χρειάζονται επιβεβαίωση και γι αυτό η ενδοφλέβια θεραπεία χορηγείται μετά από σχετική ενημέρωση και γραπτή συγκατάθεση της μητέρας. Εκτός από τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης, η θεραπεία του νεογνού με ενδοφλέβια ganciclovir έχει δείξει βελτίωση στην ακοή των νεογνών με CMV λοίμωξη. Ο στόχος για την πρόληψη της CMV λοίμωξης τα επόμενα χρόνια είναι η δημιουργία του εμβολίου. Μέχρι τη δημιουργία του όμως, τα προληπτικά μέτρα είναι η αποφυγή της λοίμωξης από τη μητέρα, ειδικά στα πρώτα στάδια της κύησης και η τήρηση των μέτρων υγιεινής.

Η λοίμωξη από το *Toxoplasma gondii* της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, θέτει το έμβryo σε κίνδυνο για εκδήλωση συγγενούς τοξοπλάσμωσης. Ο κίνδυνος εκδήλωσης συγγενούς τοξοπλάσμωσης εξαρτάται από την ηλικία κύησης κατά την οποία συνέβη η λοίμωξη και είναι 6% περίπου στις 13w κύησης και 72% στις 36w κύησης (D Dunn et al, 1999) (Εικ 18.1).



Εικ 18.1 Ποσοστό κινδύνου συγγενούς τοξοπλάσμωσης σε σχέση με την ηλικία κύησης της μητέρας. (D Dunn et al, 1999)

Τα κλινικά συμπτώματα της νόσου είναι ήπια και περιλαμβάνουν αίσθημα κακουχίας, λήθαργο και λεμφαδενίτιδα ή μπορεί να είναι και ασυμπτωματική. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς όμως η κλινική εικόνα μπορεί να είναι βαριά και περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα, μυοκαρδίτιδα ή βλάβες στους οφθαλμούς.

Η λοίμωξη των νεογνών περιλαμβάνει χαμηλό βάρος γέννησης, ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, και αναιμία. Επιπλέον μπορεί να εμφανιστεί υδροκεφαλία, μικροκεφαλία και ενδοκράνιες ασβεστώσεις. Η κλασική τριάδα των συμπτωμάτων περιλαμβάνει χοριακή αμφιβληστροειδίτιδα, ενδοκράνιες ασβεστώσεις, υδροκέφαλο και αρκετά συχνά μπορεί να εμφανιστούν σπασμοί.

Η διάγνωση της τοξοπλάσμωσης της μητέρας γίνεται με τον έλεγχο των IgG αντισωμάτων τα οποία ανιχνεύονται 1-2w μετά την πρωτολοίμωξη και παραμένουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Το IgG avidity test δείχνει τη χρονική στιγμή κατά την οποία έγινε η λοίμωξη. Εάν το avidity test είναι μικρότερο από 0,2, αυτό σημαίνει πρόσφατη λοίμωξη της μητέρας. Το ενδιάμεσο avidity test είναι μεταξύ 0,2-0,25, δείχνει αμφίβολη συνάφεια και το υψηλό avidity test είναι μεγαλύτερο από 0,25 και δείχνει παλαιά λοίμωξη της μητέρας πέραν του 5μήνου (Beghetto et al, 2003). Ο έλεγχος των IgM αντισωμάτων χρησιμοποιείται επίσης για τη διάγνωση της οξείας λοίμωξης, καθώς τα IgM αντισώματα αυξάνονται μετά τη λοίμωξη της μητέρας και αρνητικοποιούνται 3-4 μήνες μετά. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως ανιχνεύονται IgM αντισώματα ακόμα και για ένα χρόνο μετά τη λοίμωξη από τοξόπλασμα. Γι αυτό δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται από μόνα του για τη διάγνωση της τοξοπλάσμωσης. Επιπλέον βοήθεια μπορεί να δώσει η μέτρηση των IgA και IgE αντισωμάτων.

Η διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου βασίζεται σε υπερηχογραφικά κριτήρια και αναγνώριση του DNA του τοξοπλάσματος στο αμνιακό υγρό. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια περιλαμβάνουν ενδοκρανιακές ασβεστώσεις, ασβεστώσεις στο ήπαρ, υδροκέφαλο, ασκίτη, πάχυνση του πλακούντα, υπερηχογενές έντερο και

υπολειπόμενη ανάπτυξη. Η ανίχνευση του DNA γίνεται στο αμνιακό υγρό και το εμβρυικό αίμα με PCR και επιπλέον γίνεται ανίχνευση ειδικών IgM και IgA αντισωμάτων στο αμνιακό υγρό.

Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση σπειρομυκίνης για πρόληψη της λοίμωξης του εμβρύου, η οποία όμως δεν έχει αποτέλεσμα σε εγκατεστημένη λοίμωξη του εμβρύου. Η δοσολογία είναι 3g/d και χορηγείται σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Εάν υπάρχουν στοιχεία εμβρυικής λοίμωξης τότε στη θεραπεία προστίθεται η σουλφοναμίδα και η πυριμεθαμίνη.

Η λοίμωξη από έρπη γεννητικών οργάνων στην εγκυμοσύνη υπολογίζεται στο 0,5-2% και αφορά του τύπους HSV I και II. Η μετάδοση του ιού στο νεογνό γίνεται είτε ενδομήτρια (5%), είτε κατά τη διάρκεια του τοκετού (85%), είτε μετά τον τοκετό (10%) (Kimberlin DW et al, 2004). Η μετάδοση στο έμβρυο γίνεται μέσω του τραχήλου και του κόλπου όταν έρθει σε άμεση επαφή με το έμβρυο, μετά από ρήξη των μεμβρανών.

Η κλινική εικόνα της μητέρα περιλαμβάνει την πρωτοπαθή λοίμωξη όπου η μητέρα δεν έχει αντισώματα έναντι του HSV I και II. Η περίοδος επώασης διαρκεί 2-10 ημέρες και στη συνέχεια εμφανίζονται τα κλασσικά συμπτώματα με την εικόνα φυσαλίδων στην περιοχή των γεννητικών οργάνων που προκαλούν κνησμό και πόνο. Εικόνα γριππώδους συνδρομής μπορεί να είναι επίσης παρούσα. Περίπου το 1/3 των γυναικών που θα προσβληθούν από τον ιο δε θα εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Η λοίμωξη μπορεί να είναι ακόμα πρωτοπαθής, αλλά για το ένα στέλεχος. Σε περίπτωση που η έγκυος έχει μεν αντισώματα για το ένα στέλεχος, αλλά προσβληθεί από το άλλο, θα έχει την πιο πάνω κλινική εικόνα, αλλά σε πιο ήπια μορφή. Το ίδιο θα συμβεί σε αναζωπύρωση παλαιάς λοίμωξης.

Η μετάδοση του ιού μπορεί να γίνει και σε περιόδους που το πάσχον άτομο είναι ασυμπτωματικό. Ο έλεγχος για τη μεταδοτικότητα του HSV γίνεται με ανίχνευση του ιού σε δείγμα καλλιέργειας ή μέσω PCR.

Η πρωτοπαθής λοίμωξη νωρίς στην κύηση δε φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού των αποβολών και των παλίνδρομων κήσεων (Eskild et al, 2002). Έχει αναφερθεί όμως ότι η πρωτοπαθή λοίμωξη στο κατά το δεύτερο μισό της κύησης, συνδέεται με πρόωρο τοκετό. Η λοίμωξη του νεογνού περιλαμβάνει βλάβες στα μάτια ή στο στόμα περίπου στο 35% των περιπτώσεων. Βλάβες στο ΚΝΣ εμφανίζονται στο 30% των περιπτώσεων και εκτεταμένη νόσος στο 25%. Η νόσος που περιορίζεται τοπικά έχει καλή πρόγνωση, η εκτεταμένη νόσος όμως παρά τη θεραπεία με ακυκλοβίρη οδηγεί σε θνητότητα του νεογνού σε ποσοστό 30% (Kimberlin RW et al, 2004).

Η διάγνωση γίνεται με λήψη κυτταρολογικού επιχρίσματος από βλάβη και καλλιέργεια αυτού. Υπάρχει επίσης δυνατότητα για έλεγχο με PCR που αποτελεί μέθοδο με μεγαλύτερη ευαισθησία και τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα μετά από 1-

2d. Ακόμα υπάρχουν ειδικές ορολογικές δοκιμασίες που ανιχνεύουν αντισώματα ειδικά για τις γλυκοπρωτεΐνες G1, G2 του HSV και παρέχουν αποτελέσματα και για το είδος το HSV που προκαλεί τη λοίμωξη.

Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης γίνεται με acyclovir για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και για τη μείωση της μεταδοτικότητας, κάτι το οποίο έχει αποδειχτεί ασφαλές (Ratanajamit et al, 2003). Υπάρχει θεωρητικά ο κίνδυνος για ουδετεροπενία του νεογνού, κάτι που όμως δεν έχει αποδειχτεί. Προφυλακτική θεραπεία γίνεται με acyclovir μετά την 36<sup>η</sup>w για τη μείωση των φαινομένων έξαρσης της νόσου κατά τον τοκετό. Τοκετός μπορεί να γίνει και κολπικά, εφόσον δεν υπάρχουν εμφανείς βλάβες και συμπτώματα από τη γυναίκα.





---

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

---



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σύγχρονος προγεννητικός έλεγχος έχει καταφέρει να παρέχει στις οικογένειες εμπειριστατωμένη και αξιόπιστη πληροφόρηση για την υγεία του εμβρύου και δίνει τη δυνατότητα έγκαιρης και κατάλληλης παρέμβασης όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Η βελτίωση της τεχνολογίας των μηχανημάτων υπερήχων και η χρήση του διακολπικού υπέρηχου δίνει πληροφορίες για την ανατομία του εμβρύου από το πρώτο τρίμηνο κύησης και παράλληλα, η μελέτη του πλακούντα και ο Doppler έλεγχος των αγγείων του εμβρύου και της μήτρας πληροφορούν για πρώιμα σημεία παθολογικών καταστάσεων της κύησης. Σε συνδυασμό με τη μέτρηση βιοχημικών δεικτών της μητέρας, καταστάσεις όπως η προεκλαμψία είναι δυνατόν να προβλεφθούν και να αντιστραφούν οι καταστροφικές συνέπειες που έχει για το έμβρυο και τη μητέρα με τη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

Η ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ιδιαίτερα του συνδρόμου Down, γίνεται, εκτός από το συμβατικό screening, με έλεγχο του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA που βρίσκεται στην κυκλοφορία της μητέρας. Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT), ανιχνεύει την τρισωμία 21 και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ποσοστό πάνω από 99% και με πολύ χαμηλό ψευδώς θετικό ποσοστό, το οποίο μεταφράζεται σε μειωμένο αριθμό μη απαραίτητων επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης. Δεν έχει καταφέρει ακόμα να αντικαταστήσει την αμνιοπαρακέντηση και τη λήψη χοριακών λαχνών, που αποτελούν τα πιο διαδεδομένα διαγνωστικά μέσα, αλλά οι μελλοντικές έρευνες στοχεύουν στη μελέτη του γονιδιώματος του εμβρύου μέσα από το γενετικό υλικό που βρίσκεται στην κυκλοφορία της μητέρας. Η δημιουργία μια τέτοιας μεθόδου θα ήταν επαναστατική, καθώς θα μας παρείχε οριστική διάγνωση των νοσημάτων του εμβρύου, χωρίς να υπάρχουν οι επιπλοκές που συνοδεύουν τις υπάρχουσες διαγνωστικές τεχνικές.

Παράλληλα βελτίωση έχει συντελεστεί και στην τεχνική των επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων, καθιστώντας τις αρκετά ασφαλείς με ποσοστό αποβολής του εμβρύου 0,1%. Εκτεταμένες έρευνες και ανάπτυξη νέων τεχνολογιών έχουν εφαρμοστεί και στη μελέτη και ερμηνεία του καρυότυπου. Ο μοριακός καρυότυπος που χρησιμοποιείται σήμερα είναι σε θέση να δίνει διάγνωση για μεγάλο αριθμό γενετικών νοσημάτων του εμβρύου, καθώς δεν παρέχει πληροφορίες μόνο για αριθμητικές ανωμαλίες, αλλά και για ανωμαλίες που προκαλούνται από ελλείψεις και διπλασιασμούς περιοχών των χρωμοσωμάτων.

Εκτός από την βελτίωση στα ποσοστά ανίχνευσης και τη μείωση των επιπλοκών, η εξέλιξη των μέσων προγεννητικού screening και διάγνωσης στοχεύουν στην ανίχνευση των παθήσεων του εμβρύου στις κύσεις που προκύπτουν από IVF πριν την εμβρυομεταφορά. Η διαδικασία αυτή γίνεται στο εμβρυϊκό στάδιο των 6-8 κυττάρων και λέγεται προεμφυτευτική διάγνωση. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται αποφυγή τόσο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όσο και των μονογονιδιακών νοσημάτων.

Η τάση της εξέλιξης του προγεννητικού ελέγχου, παράλληλα με τα επιστημονικά επιτεύγματα, έχει εγείρει βιοηθικά διλήματα, τα οποία απασχολούν μια μεγάλη μερίδα ψυχολόγων, κοινωνιολόγων και της εκκλησίας. Τα ερωτήματα αυτά σχετίζονται με τον ορισμό της απόρριψης της παθολογικής κύησης σαν ηθικό σφάλμα και με το κατά πόσο το έμβρυο θεωρείται ξεχωριστή ανθρώπινη οντότητα με τα δικαιώματα που του αναλογούν.

Σε αυτό το πλαίσιο, ο θεράπων ιατρός καλείται να παρέχει γενετική συμβουλευτική στην οικογένεια μετά τη διάγνωση της πάθησης του εμβρύου. Στόχος του θα πρέπει να είναι η ανάπτυξη κλίματος εμπιστοσύνης και μέσα σε αυτό να γίνεται εμπειριστατωμένη ενημέρωση για το νόσημα του εμβρύου, την κλινική πορεία που θα έχει σε περίπτωση συνέχισης της κύησης, τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν με τις επιπτώσεις τους στο έμβρυο και τις πιθανότητες επανεμφάνισης σε μελλοντική κύηση. Η προσέγγιση θα πρέπει να γίνεται με ουδέτερη και αντικειμενική στάση, να υποδεικνύεται τι μπορούν και όχι τι πρέπει να κάνουν και με αποδοχή, χωρίς κρίση της τελικής επιλογής της οικογένειας.

---

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

---



**Εισαγωγή:** Το προγεννητικό screening και η διάγνωση των παθήσεων του εμβρύου έχουν σημειώσει μεγάλη πρόοδο μέσα στα τελευταία 30 έτη. Η γνώση της πορείας της ενδομήτριας ανάπτυξης σε συνδυασμό με την εξοικείωση με τη χρήση των υπερήχων και την αναγνώριση των εμβρυικών δομών έχουν εξελιχθεί ραγδαία. Η μελέτη υπερηχογραφικών σημείων κατά τον προγεννητικό έλεγχο έχει οδηγήσει στην αναγνώριση ανατομικών ανωμαλιών, οι οποίες αποτελούν ενδείξεις και σε αρκετές περιπτώσεις οδηγούν με βεβαιότητα στον προσδιορισμό της παθολογικής κατάστασης του εμβρύου. Ο σύγχρονος εξοπλισμός υπερήχων μας παρέχει εικόνες μεγάλης ανάλυσης ή και τρισδιάστατες και επιτρέπει την αναγνώριση των διαμαρτιών αρκετά νωρίς στην κύηση, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα διακοπής ή εφαρμογής θεραπευτικών μέσων.

**Σκοπός-Μέθοδος:** Η εκπόνηση της παρούσας εργασίας βασίστηκε στη μελέτη δημοσιεύσεων από τη διεθνή βιβλιογραφία καθώς και ελληνικών και ξενόγλωσσων συγγραμάτων.

**Αποτελέσματα:** Η χρήση των υπερήχων και ο έλεγχος βιοχημικών παραμέτρων της μητέρας, εκτός από αποτελεσματικό screening για χρωμοσωμικές παθήσεις μας δίνει πληροφορίες για την εμφάνιση επιπλοκών αργότερα στην κύηση, όπως η προεκλαμψία, και δίνει τη δυνατότητα παρέμβασης με φαρμακευτικά μέσα και κατάλληλη παρακολούθηση. Ακόμα, η εξέλιξη του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (NIPT), εξασφαλίζει την έγκαιρη ανίχνευση των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και αποτελεί το υπόβαθρο για τη δημιουργία μελλοντικά ενός μη-επεμβατικού μέσου για οριστική προγεννητική διάγνωση των εμβρυικών παθήσεων.

Παράλληλα, οι επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι έχουν βελτιωθεί τεχνικά, έτσι ώστε οι πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών στην κύηση να έχουν ελαχιστοποιηθεί. Τα ποσοστά αποβολών και πρόωρου τοκετού μετά από επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους κυμαίνονται σε χαμηλά επίπεδα, ενώ νέες μέθοδοι μελέτης του καρυότυπου παρέχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα και δίνουν πληροφορίες για πληθώρα γενετικών νοσημάτων που μέχρι πρόσφατα ήταν αδύνατο να ανιχνευθούν προγεννητικά.

**Συμπεράσματα:** Στόχος για τις μελλοντικές έρευνες αποτελεί η περαιτέρω εξέλιξη του προγεννητικού ελέγχου, όσον αφορά την ανίχνευση περισσότερων νοσημάτων πιο νωρίς στην κύηση, με μεγαλύτερη αξιοπιστία και χωρίς κίνδυνο για την υγεία του εμβρύου και της μητέρας.





---

## **SUMMARY**

---

**Introduction:** Prenatal screening and diagnosis of fetal disease have made great progress over the last 30 years. Knowledge of the stages of intrauterine development in combination with the familiarity with the use of ultrasound, and the identification of embryonic structures have evolved rapidly. Study of sonographic points during prenatal screening has led to the identification of anatomical abnormalities, which are indications and in many cases lead with certainty to identification of pathological conditions of the fetus. Modern ultrasound equipment provides us, high resolution images or three-dimensional and allows identifying defects early enough in pregnancy, thus enabling interruption or application of therapeutic agents.

**Purpose-Methods:** The elaboration of the present study was based on the study of international publications and Greek and foreign-language textbooks.

**Results:** The use of ultrasound and biochemical parameters of the mother, except for effective screening for chromosomal diseases gives us information on the occurrence of complications later in pregnancy, such as preeclampsia, and enables interference with pharmaceuticals and proper monitoring. Still, the development of non-invasive prenatal diagnosis (NIPT), provides early detection of fetuses with chromosomal abnormalities and is the basis for future creation of a non-invasive instrument for definitive prenatal diagnosis of fetal diseases.

Alongside invasive diagnostic methods have improved technically, so that the chances of complications in pregnancy be minimized. The rate of miscarriage and premature birth after invasive diagnostic methods are low, while new karyotype study methods provide more reliable results and provide information for a variety of genetic diseases that until recently it was impossible to detect prenatally.

**Conclusions:** The objective for future research is the further development of prenatal screening, for detecting more diseases early in pregnancy, more reliably and without risk to the health of the fetus and the mother.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**Adi Hirshberg MD** and Lorraine Dugoff MDw: First-trimester Ultrasound and Aneuploidy Screening in Multifetal Pregnancies. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 559-573, 2015

**Adzick NS**: Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol.* 481-92, 2003

**Akolekar R.** et al: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:26, 2015

**Akolekar R,** Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH.: Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 31:66e74, 2011

**Allred SK,** Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011975, 2015

**Alfirevic Z,** von Dadelszen P: Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD000114, 2003

**Al Nakib M,** Desbriere R, Bonello N, Bretelle F, Boubli L, Gabert J, et al.: Total and fetal cell-free DNA analysis in maternal blood as markers of placental insufficiency in intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 26(1):24-8, 2009

**American College of Obstetricians and Gynecologists.:** Multifetal gestations: twin, triplet, and higher order multifetal pregnancies. *Practice Bulletin No. 144.* *Obstet Gynecol.* 123:1118-1132, 2014

**Anderson RH,** Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A: Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 89(8): 949-958, 2003

**Antsaklis A** et al: *Obstetrics and Gynecology* 62:63, 2008

**Antsaklis** et al: Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 107:84, 2000

**Aradhya S.** and A. M. Cherry: Array-based comparative genomic hybridization: clinical contexts for targeted and whole-genome designs. *Genet. Med* 553:554, 2007

**Arnholdt** et al: Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 60:365, 1991

**Agarwal K, Alfirevic Z:** Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 40:128–134, 2012

**Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, et al.:** Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:21–5, 2013

**Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvine E, Bujold E, et al.:** Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 203:383, 2010

**Barr M.:** *Teratology* (letter). 38:487-8, 1988

**Beemsterboer SN et al:** The paradox of declining infertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 21:1531, 2006

**Beghetto E et al:** Use of an immunoglobulin G avidity assay based on recombinant antigens for diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *J.Clin.Microbiol.* 41:5414–5418, 2003

**Benacerraf BR, Greene MF, Saltzman DH, Barss VA, Penso CA, Nadel AS, Heffner LJ, Stryker JM, Sandstrom MM, Frigoletto FD:** Early amniocentesis for prenatal cytogenetic evaluation. *Radiology* 169:3 709-10, 1988

**Bernard J-P, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y.:** Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 207: 306.e1–5, 2012

**BILARDO C.M, M. A. MÜLLER, L. ZIKULNIG, M. SCHIPPER and K. HECHER:** Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17:288-294, 2001

**Bogart MH et al:** Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities *Prenat Diagn* 7:623-30, 1987

**Bora SA, Bourne T, Bottomley C, et al.:** Twin growth discrepancy in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 34:38–42, 2009

**Brock DJ, Sutcliffe RG:** Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* Jul 29;2(7770):197-9, 1972

**Borenstein M, Cavoretto P, Allan L, et al.** Aberrant right subclavian artery at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in chromosomally normal and abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31:20-4, 2008

**Bronshtein, M, Rottem, S, Yoffe, N, Blumenfeld, Z.:** First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal

sonography: diverse prog nosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol.* 161:78–84, 1989

**Budorick NE**, Pretorius DH, Johnson DD et al: Three-dimensional ultrasound examination of the fetal distal lower extremity: normal and abnormal. *J Ultrasound Med* 17:649-60, 1998

**Bailey-Pridham DD** et al: Follicular fluid lidocaine levels during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril* 53:171, 1990

**Budorick NE**, Pretorius DH, Johnson DD et al: Three-dimensional ultrasound examination of the fetal hands: normal and abnormal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:227-34, 1998

**Campbell J**, Gilbert WM, Nicolaides KH, Campbell S.: Ultrasound screening for spina bifida: carnial and cerebellar signs in a high risk population. *Obstet Gynecol* 70:247, 1987

**Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group**: Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. *Lancet*: 1:6, 1989

**Canick JA**, Kloza EM, Lember-Messerlian GM, et al.: DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. *Prenatal Diagn.*232:733–734, 2012

**Canick JA**, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ.: Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *BJOG* 95(4): 330-3, 1988

**Cascio S**, Paran S, Puri P: Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol.* 162(3 Pt 2):1081, 1999

**Chaudhuri K**, Su LL, Wong PC, et al.: Determination of gestational age in twin pregnancy: which fetal crown-rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res.* 39:761–765, 2013

**Chaoui R**, Thiel G, Heling KS. Prevalence of an aberrant right subclavian artery (ARSA) in fetuses with chromosomal aberrations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 28: 414, 2006

**Chelemen T** et al: Contribution of Ductus Venosus Doppler in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects. *Fetal Diagn Ther* 29:127–134, 2011

**Chen EZ**, Chiu RW, Sun H, et al.: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 6:e21791, 2011

**Chinn DH**, Callen PW, Filly RA: The lateral cerebral ventricle in early second trimester. *Radiology* 148:529, 1983.

**Chiu RWK** et al.: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105, 20 458– 20 463, 2008

**Chiu RWK**, Sun H, Akolekar R, Clouser C, Lee C, McKernan K, Zhou D, Nicolaides KH, Lo YMD.: Maternal plasma DNA analysis with massively parallel sequencing by ligation for noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Clin. Chem.* 56, 459–463, 2010

**Cohen HL**, Cooper J, Eisenberg P, Mandel FS, Gross BR, Goldman MA, et al.: Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *AJR Am.J.Roentgenol*157:545,1991

**Cicero S**, Patrizia Curcio, Aris Papageorghiou, Jiri Sonek, Kypros Nicolaides: Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358:1665-67, 2001

**Cohen MM**: An update on the holoprosencephalic disorders. *J. Pediatr* 101:865, 1982

**Committee on Genetics** , American Academy of Pediatrics : Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 104: 325-7, 1999

**Corbett HJ**, Humphrey GM.: Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev.* 59-68, 2004

**Cuckle HS** et al: Maternal serum alfa-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome.*Lancet* 1:926-9, 1984 Cleary-Goldman J, Rebarber A, Krantz D, et al.: First trimester screening with nasal bone in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 199:283e1–283e3, 2008

**Daffos, F.**, Cappella-Pavlovsky, M. and Forestier, F: Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Prenat. Diagn.* 3,271-7, 1983

**D'Antonio F**, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B, Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. : Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 621:6, 2013

**D'Antonio**, Khalil A, Pagani G, Papageorghiou AT, et al. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 44:138–146, 2014

**Delahaye S** et al: Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21: 347–353, 2003

**De Jong-Pleij EAP**, Vos FI, Ribbert LSM, Pistorius LR, Tromp E, Bilardo CM. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second and third-trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 39:185–90, 2012

**De Lia JE**, Cruikshank DP, Keye WR Jr.: Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* Jun 75(6):1046-53, 1990

**Denkhaus H**, Winsberg F: Ultrasonic measurement of the fetal ventricular system. *Radiology* 131:781, 1979

**DeMyer W**: Classification of cerebral malformations. *Birth Defects* 7:78, 1971.

**DeMyer W**: Holoprosencephaly (cyclopiarhinencephaly). In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Vol 30, pp 431-478, 1977

**Dickey RP** et al: Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *AJOG* 186:77, 2002

**Di Lorenzo**, M. Ceccarello, V. Cecotti, L. Ronfani, L. Monasta, L. Vecchi Brumatti, M. Montico, G. D'Ottavio: First trimester maternal serum PIGF, free b-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 495-501, 2012

**D'Ottavio G**, Tamaro LF, Mandruzzato G: Early prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta: A case report. *Am J Obst Gyn* 169:384-385, 1993.

**Down J.L.H**: OBSERVATIONS ON AN ETHNIC CLASSIFICATION OF IDIOTS. *London Hospital Reports* 259-262, 1866

**Drew WL**: Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 468–76, 1988

**Dunn D** et al: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet* 1829-1833, 1999

**Ekelund C**, Wright D, Ball S, Kirkegaard I, Norgaard P, Sorensen S, Friis-Hansen L, Jorgensen FS, Tørring N, Bech BH, Petersen OB, Tabor A. Prospective study evaluating performance of first-trimester combined screening for trisomy 21 using repeat sampling of maternal serum markers PAPP-A and free beta-hCG. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40:276–81, 2012

**Emre S**, McKenna GJ: Liver tumors in children. *Pediatr Transplant*. 8:623–638, 2004



**Enders** et al: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 21:362, 2001

**Eskild** et al: Herpes simplex virus type-2 infection in pregnancy: no risk of fetal death: results from a nested case-control study within 35,940 women. *BJOG* 109:1030, 2002

**Evans MI** et al: Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 25:807, 2005

**Fan HC**, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR.: Non-invasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:16266-71, 2008

**Feinstein GA** et al: "Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations.". *Journal of the American College of Cardiology*. 59 (1 Suppl): S1-42, 2012

**Feldenberg LR**, Siegel NJ: Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 14(12):1098-101, 2000

**Firth HV** et al: Severe limb abnormalities after chorionic villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 337:762-3, 1991

**Fisher J.**: First-trimester screening: dealing with the fall-out. *Prenat Diagn* 31: 46-49, 2011

**Foster JW** et al: Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 525-30, 1994

**Fowler** et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *NEJM* 326:663, 1992

**Frazer M**, Mitchell A: Kalmuc idiocy: report of a case with autopsy with notes on sixty-two cases. *J Ment Sci* 22:169-79, 1876

**Fuchs F.** and Riis, P.: Antenatal sex determination. *Nature (London)* 177,330, 1956

**Furlan AJ**, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, Felberg R, Herrmann H, Kar S, Landzberg M, Raizner A, Wechsler L: "Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale". *The New England Journal of Medicine*. 366 (11): 991-9, 2012

**Gaxiola A**, Varon J, Valladolid G :Congenital diaphragmatic hernia: an overview of the etiology and current management. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)* : 1992). 98 (4): 621-7, 2009

**Geelhoed JJ** et al: Tracking and determinants of kidney size from fetal life until the age of 2 years: The Generation R study. *Am J Kidney Des* 53(2):248, 2009

- Geifman-Holtzman O**, Bernstein R.I., Berry M.S et al: Fetal RhD genotyping in fetal cells flow sorted from maternal blood. *AJOG* 818:822, 1996
- Gembruch U**, Knopfle G, Bald R, Hansmann M.: Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3: 310–317, 1993
- Goldstein SR.**: Significance of cardiac activity on endovaginal ultrasound in very early embryos. *Obstet Gynecol* 80: 670–672, 1992
- Grangeot-Keros L**, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al: Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 175:944–6, 1997
- Griffiths PD**, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA J: Infection with cytomegalovirus during pregnancy: specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis* 145:647–53, 1982
- Gross RE**: *The Surgery of Infancy and Childhood: Its Principles and Techniques*. Philadelphia, Saunders, 1953
- Hagay Z**, Reece A, Roberts A et-al.: Isolated fetal pleural effusion: a prenatal management dilemma. *Obstet Gynecol.* 147-52, 1993
- Hadlock FP**, Deter RL, Park SK: Real-time sonography: Ventricular and vascular anatomy of the fetal brain in utero. *AJR* 136:133, 1981
- Hashimoto K**, Shimizu T, Fukuda M et-al.: Pregnancy outcome of embryonic/fetal pleural effusion in the first trimester. *J Ultrasound Med.* 501-5, 2003
- Hegge WA**, Schonberg SA, Golbus MS: Chorionic Villus Sampling. Experience of the first 1000 cases. *AJOG* 154:1249, 1986
- Heider AL** et al: Omphalocele: clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *Am J Obstet Gynecol.* 190(1): 135-141, 2004
- Ho SY**, Baker EJ, Rigby ML, Anderson RH: *Color Atlas of Congenital Heart Disease – Morphologic and Clinical Correlations*. Mosby-Wolfe, London, 1995
- Hung JH**, Fu CY, Lu JH, Hung CY: Ductus venosus blood flow resistance and congenital heart defects in the second trimester. *J Clin Ultrasound* 36:72–78, 2008
- Hyett JA**, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH: Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 245-50, 1996

**Hyett JA**, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH: Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24:2-6, 1997

**International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**.: Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the "basic" and "extended basic" cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:107-113, 2006

**Jeffs RD**: Exstrophy, epispadias, and cloacal and urogenital sinus abnormalities. *Ped Clin North Am* 34:1233-57, 1987

**Jenkins TM**, Wapenr RJ. :The challenge of prenatal diagnosis in twin pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 12:87-92, 2000

**Johnson SP**, Sebire NJ, Snijders RJM, Tunkel S and Nicolaides KH.: Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9:14-16, 1997

**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

**Kallen B**, Winberg J: Caudal mesoderm pattern of anomalies: Transrenal agenesis to sirenomelia. *Teratology* 9:99, 1973.

**Kay Robert, M.D**: "Evaluation of Hydronephrosis in Children" in *Urology Secrets*, 2nd Ed. by Resnick & Novick, Hanley & Belfus, 1999

**Kharrat R**, Yamamoto M, Roume J, et al. Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 26:369-372, 2006

**Kimberlin RW** et al: Genital Herpes. *NEJM* 350:1970, 2004

**Landing BH**: Syndromes of congenital heart disease with tracheobronchial anomalies. *AJR* 123:679, 1975

**Lachmann R et al**: Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 31:103-106, 2011

**Lee K.** et al: Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 98:620, 2001

**Lee YM** et al: Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *AJOG* 195:863, 2006

**Lefkowitz RB**, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, Hogg G, et al. 339 Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of 340 fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol*. 215:227.e1-227.e16, 2016

**Leung TY**, Qu JZ, Liao GJ, et al.: Noninvasive twin zygoty assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Prenatal Diagn.* 33:675–681, 2013

**LEJEUNE J**, GAUTHIER M, TURPIN R.: Les chromosomes humains en culture de tissus. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 248(4):602–603. 1959

**Levy B**, Norwitz E.: Non-invasive prenatal aneuploidy testing: technologies and clinical implication. *MLO Med Lab Obs* 45:8,10,12, 2013

**Levi CS**, Lyons EA, Zheng XH, Lindsay DJ, Holt SC. Endovaginal US: demonstration of cardiac activity in embryos of less than 5.0 mm in crown-rump length. *Radiology* 176: 71–74, 1990

**Liao AW**, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses, *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 16(pg. 610-613), 2000

**Light TR.**: Surgery of the hand and upper extremity. Congenital anomalies: syndactyly, polydactyly and cleft hand. New York: McGraw-Hill 2111–44, 1996

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

**Lindhard A** et al: Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril* 78:221, 2002

**Loughna P** et al: Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 161:167, 2009

**Lo YMD**, Lo ESF, Watson N, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biological and clinical implications. *Blood* 88: 4390–95, 1996

**Lo Y M Dennis**, Noemi Corbetta, Paul F Chamberlain, Vik Rai, Ian L Sargent, Christopher W GRedman, James S Wainscoat: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 485:487, 1997

**Lo YM**, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al.: Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 62:768–75, 1998

**Mack L.R.** et al: Are First Trimester Nuchal Septations Independent Risk Factors for Chromosomal Anomalies? *J Ultrasound Med* 36:155–161, 2017

**Madsen HN**, Ball S, Wright D, et al.: A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 37:38–47, 2011

**Mahony BS** et al: Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: Prediction using ultrasound. *Radiology* 155:205, 1985

**Makrydimas G**, Sotiriadis A, Huggon I, Simpson J, Sharland G, Carvalho J, Daubeney PE, Ioannidis JPA.: Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am.J.Obstet Gynecol* 192: 89–95, 2005

**Mallone** et al: First trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 105:901, 2005

**Malone FD**, Ball RH, Nyberg DA, et al. First-Trimester Septated Cystic Hygroma: Prevalence, Natural History, and Pediatric Outcome. *Obstet Gynecol* 106:288–94, 2005

**Manegold-Brauer G** et al: Prenasal thickness to nasal bone length ratio in normal and trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1079-1084, 2015

**Martin. A**, I. Krishna, B. Martina, A. Samuel, Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review, *Prenat. Diagn.* 685e691, 2014

**Martínez-Frías ML**, Egüés X, Puras A, Hualde J, de Frutos CA, Bermejo E, Nieto MA, Martínez S.: Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis. *Am J Med Genet A.* 155A:197–202, 2011

**Martínez JM**, M. Comas, A. Borrell, M. Bennasar, O. Gómez, B. Puerto, E. Gratacós: Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 267-72, 2010

**Martin JA** et al: Births: National Vital Statistics Report, Vol 57, No 7. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2009

**Matias A**, I. Huggon, J. C. Areias , N. Montenegro and K. H. Nicolaides: Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14:307-10, 1999

**Matsell DG**, Bennett T, Armstrong RA, Goodyer P, Han VK: Insulin-like growth factor and IGF binding protein gene expression in multicystic renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* 8(1):85-94, 1997

**Maymon R**, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, et al. Second trimester ultrasound prenasal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 25(10):906–11, 2005

**Meberg A**, Otterstad JE, Frøland G, Sørland S, Nitter-Hauge S.: "Increasing incidence of ventricular septal defects caused by improved detection rate". *Acta Pædiatrica*. 83 (6): 653–657, 1994

**Menees, T.O.**, Millar, J.D. and Holly, L.E: Amniography. Preliminary report. *Am. J. Roentgenol.*, 24,353-66, 1930

**Merkatz IR**, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *AJOG* 148: 886-94, 1984

**Michejda M**, Hodgen GD: In utero diagnosis and treatment of non-human primate fetal skeletal anomalies. 1. Hydrocephalus. *JAMA* 246:1093, 1981.

**Miller at al**: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 781-784, 1982

**Minderer S**, Gloning KP, Henrich W, Stöger H. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22(1):16–21, 2003

**Moorman A**, Webb, S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH: Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart* 89(7):806-14, 2003

**Mulvey S**, Wallace EM.: Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 107:1302-5, 2000

**Nadler HL**: Patterns of enzyme development utilizing cultivated human fetal cells derived from amniotic fluid. *Biochem Genet* 2:119, 1968

**Nicolaides KH**, A. Syngelaki , M. Gil , V. Atanasova and D. Markova: Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenatal Diagnosis* 575:579, 2013

**Nicolaides KH**, MD, Argyro Syngelaki RM, Ghalia Ashoor MD, Cahit Birdir MD, Gisele Touzet MD: Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *AJOG* 207:374, 2012

**Nicolaides K** et al: Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 344:435, 1994

**Nicolaides KH**, G Azar, D Byrne, C Mansur, K Marks: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 867-869, 1992

**Nicolaides K.H.**, M.L.Brizot, R.J.M.Snijders: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. BJOG 782-786, 1994

**Nicolaides KH:** Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. AJOG 45-67, 2004

**Nicolaides, K.H.**, Soothill, P.W., Rodeck, C.H. and Campbell, S: Ultrasound-guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal wellbeing. Lancet, 1,1065-7, 1986

**Nigro C** et al: Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. NEJM 353: 1350-62, 2005

**Norton ME**, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al.: Non-invasive chromosomal evaluation (NICE) study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet.Gynecol,207:137–8,2012

**Norton ME**, Jacobsson B, Swamy GK, *et al*: Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. N Engl J Med 372:1589–97, 2015

**Norton ME**, MD, Joseph R. Biggio, MD, Jeffrey A. Kuller, MD, Sean C. Blackwell: The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017

**NYBERG, D.A.; MAHONY, B.S.; PRETORIUS, D.H. :** Diagnostic ultrasound of fetal anomalies. Text and Atlas. Year Book Medical Publishers, INC., 1990.

**Oktem H**, Gozil R, Calguner E, Bahcelioglu M, Mutlu S, Kurkcuoglu A, Yucel D, Senol E, Babus T, Kadioglu D: Morphometric study of a horseshoe kidney. *Medical Principles and Practice*. 17 (1): 80–3, 2008

**Palomaki GE**, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrlich M, et al.: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med 13:913–20, 2013

**Papantoniou. N**, V. Bagiokos, K. Agiannitopoulos, A. Kolialexi, A. Destouni, G. Tounta, et al., RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia, Prenat. Diagn. 33 682e687., 2013

**Pereira Susana MD;** Ganapathy, Ramesh MD; Syngelaki, Argyro RM; Maiz, Nerea MD; Nicolaides, Kypros H.: Contribution of Fetal Tricuspid Regurgitation in First-Trimester Screening for Major Cardiac Defects Obstetrics & Gynecology. 117(6):1384-1391, June 2011.

**Pergament E**, Cuckle H, Zimmermann B, *et al*: Single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal screening in a high-risk and low-risk cohort. *Obstet Gynecol* 124(2 Pt 1):210–18, 2014

**Peters G.B.** and M. D. Pertile: Chromosome microarrays in diagnostic testing: interpreting the genomic data. *Methods Mol. Biol* 117:155, 2014

**Pranav P. Pandya**, Roslaine J. M. Snijders, Sarah P. Johnson, Maria de Lourdes Brizot, Kypros H. Nicolaids: Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 957-962, 1995

**Prats P**, Rodriguez I, Comas C, *et al*: First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. *Prenatal Diagn.* 32:927–932.,2012

**Pretorius DH**, Garjian KV *et al*: Three-dimensional ultrasound of fetal skeletal dysplasias. *Radiology* 209(P)(Suppl.): 188, 1998

**Primakoff P**, Myles DG: Penetration, adhesion and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science* 296:2183, 2002

**Poon LL**, Leung TN, Lau TK, Lo YM:  
Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. *Lancet* 1819-1820, 2000

**Ratanajamit** *et al*: Adverse pregnancy outcome in women exposed in acyclovir during pregnancy: A population-based observational study. *Scand J Infect Dis* 35:255, 2003

**Reddy KS** *et al*: The Vanishing twin: An explanation for discordance between chorionic villus karyotype and fetal phenotype. *Prenat Diagn* 11:679, 1991

**Reef S**, *et al*: Congenital Rubella Syndrome. Chapter 12 in *VPD Surveillance Manual*. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention 1-12, 1999

**Rembouskos G**, Passamonti U, De Robertis V, Tempesta A, Campobasso G, Volpe G, Gentile M, Volpe P. Aberrant right subclavian artery (ARSA) in unselected population at first and second trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 32: 968-75, 2012

**Revello** *et al*: Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families. *J Med Virol* 1415:1425, 2008

**Revello MG**, Gerna G: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol* 680:715, 2002



**Roman G**, Malinowski W. Prognostic value of ultrasonography of the yolk sac in singleton pregnancy. *Ginekol Pol.* 75(8):584–588, 2004

**Romero R**, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies.* Norwalk: Appleton&Lange, 1988

**Ronald J Wapner** et al: Chorionic Villus Sampling. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 83:110, 1997

**Rustico MA**, Benettoni A, D'Ottavio G *et al.* Fetal heart screening in low-risk pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6: 313–319, 1995

**Salomon LJ**, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G.: ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41: 102–113, 2013

**Salomon LJ**, Bernard M, Amarsy R, Bernard JP, Ville Y. The impact of crown-rump length measurement error on combined Down syndrome screening: a simulation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 506–511, 2009

**Salvianti F** et al: Prospective evaluation of RASSF1A cell-free DNA as a biomarker of preeclampsia. *Placenta* 1-6, 2015

**Sanchez M.A.:** Duodenal atresia. *Thefetus.net*, 2006

**Scala C et al:** Aberrant right subclavian artery in fetuses with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* Sep;46(3):266-76, 2015

**Schramm T**, Gloning KP, Minderer S et-al.: Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 34 (2): 160-70, 2009

**Sepulveda W**, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J.: Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 35: 7–13, 2010

**Shaffer LG** et al: Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 32:986-95, 2012

**Shen O**, Samueloff A, Beller U, et al.: Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 27:53–55. 2006

**Sheth S**, Nussbau AR, Sanders R, et al: Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 169:131-136, 1988

**Simpson JL**, Elias S.: Isolating fetal cells from maternal blood: advances in prenatal diagnosis through molecular technology. *JAMA* 270: 2357–61, 1993

**Simpson LL**. :Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol.* 37: 348–358, 2013

**Small M**, Copel JA.: Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 25:210–222, 2004

**Smidt-Jensen S**, Hahnemann N, Jensen PKA, et al: Experience with fine needle biopsy in the first trimester-an alternative to amniocentesis. *Clin Genet* 26:272, 1984

**Smidt-Jensen S** et al.: Randomized comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 340:1237–44, 1992

**Souka AP**, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 192: 1005–1021, 2005

**Spencer K**, Cowans NJ, Nicolaides KH.: Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 28(1):7-10, 2008

**Spencer, V.** Souter, N. Tul, R. Snijders and K. H. Nicolaides: 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* 13:231–237, 1999

**Stagiannis KD** et al: Ultrasonic measurement of the dividing membrane in twin pregnancy during the second and the third trimesters: A reproducibility study. *AJOG* 173:1546, 1995

**Stanger P**, Rudolph AM, Edwards JEZ: Cardiac malpositions: an overview based on study of 65 necropsy specimens. *Circulation* 56:159-172, 1977

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

**Steinhorn RH** et al: Pediatric Congenital Diaphragmatic Hernia. *Emedicine.medscape.com*, 2014

**Stephenson R.S.**: *Diagnostic Medical Sonography Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins. p. 582., 2012

**Superti-Furga A**, Rossi A, Steinmann B, Gitzelmann R. A chondrodysplasia family produced by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter gene: genotype/phenotype correlations. *Am.J.Med.Genet.* 63:144–7,1996

**Syngelaki A**, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH.: Challenges in the

diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31: 90–102, 2011

**Taglauer E.F.**, L. Wilkins-Haug, and D.W. Bianchi : Review: Cell-free fetal DNA in the maternal circulation as an indication of placental health and disease. *Placenta* 64:68, 2013

**Taipale P**, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 101: 273–278, 2003

**Tamparo**, Carol : Fifth Edition : Diseases of the Human Body. Philadelphia, PA: F.A Davis Company. Pg.111, 2011

**Tanemura M** et al: Diagnosis of fetal rubella infection with reverse transcription and nested polymerase chain reaction: a study of 34 cases diagnosed in fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 578:582, 1996

**Tang JW** et al: Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester in pregnancy. *Prenat Diagn* 509:512, 2003

**Tonni G**, Azzoni D, Ventura A, Ferrari B, Felice CD, Baldi M.: Thanatophoric dysplasia type I associated with increased nuchal translucency in the first trimester: Early prenatal diagnosis using combined ultrasonography and molecular biology. *Fetal Pediatr Pathol.* 29:314–22, 2010

**Togrul M.D**, Gulnur M Ozaksit, Kerem D Seckin M.D, Eralp Baser M.D, Mehmet F Karsli M.D, Tayfun Gungor: Is there a role for fetal ductus venosus and hepatic artery Doppler in screening for fetal aneuploidy in the first trimester?, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2014

**Tørring N**, Petersen OB, Ulbjerg N. Ten years of experience with first-trimester screening for fetal aneuploidy employing biochemistry from gestational weeks 6 to 13. *Fetal Diagn Ther* 37:51–7, 2015

**Tournemire A et al**: Prenatal thickness to nasal bone length ratio: effectiveness as a second or third trimester marker for Down syndrome: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 191 28–32, 2015

**Tuuli MG**, Odibo AO. The role of serum markers and uterine artery Doppler in identifying at-risk pregnancies. *Clin Perinatol* 38(1):1e19, 2011

**Van Engelen AD**, Weijtens O, Brenner JI, et al., al.: “Management, outcome, and follow-up of fetal tachycardia”, *J Am Coll Cardiol* 24(5): 1371-1375, 1994

**van Zalen-Sprock RM**, Vugt JM, van Geijn HP.: First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn* 17: 511–518, 1997

**Verp MS:** Prenatal diagnosis of genetic disorders. In: Gleicher N., ed. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 159-70, 1992

**Vick GW III, Titus JL:** Defects of the atrial septum including the atrioventricular canal. In: Garson A Jr, Bricker JT, McNamara DG, eds. Science and practice of pediatric cardiology. Philadelphia: Lea & Febiger 1023-54, 1990

**Von Schatz F:** Gine besondere art von einseitiger polyhydramnie mit anderseitiger oligohydramnie bie eineiigen zwillingen. Arch Gynaecol 19:329, 1882

**Wald NJ, C Rodeck, A K Hackshaw, J Walters, L Chitty, A M Mackinson:** First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J M ed Screen 10:56-104, 2003

**Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K:** Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. BJOG 103(5):407-12, 1996

**Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L, First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group:** First-trimester screening for trisomies 21 and 18. NEJM 349(15): 1405, 2003

**Walker MC et al:** Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. BJOG 111:1294, 2004

**Wapner RJ et al:** Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. NEJM 367:2175-84, 2012

**Wataganara T, Metzenbauer M, Peter I, Johnson KL, Bianchi DW. :**Placental volume, as measured by 3-dimensional sonography and levels of maternal plasma cell-free fetal DNA. Am J Obstet Gynecol.193(2):496-500, 2005

**Wenstrom KD et al:** Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. Fertil Steril 60:510, 1993

**Winsor EJ et al:** Decrease co-twin as a cause of false positive amniotic fluid AFP and AChE. Prenat Diagn 7:485, 1987

**Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, et al:** Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A.* 140(2):151-5, 2006

**Wladimiroff JW**, Cambell S: Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1:151, 1974

**Woodward PJ**, Kennedy A, Sohaey R, Byrne JLB, Oh KY, Puchalski MD: Diagnostic Imaging: Obstetrics. Salt Lake City: Amirsys 7-9i, 2008

**Wright D et al**: First-Trimester Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Ultrasound and Biochemical Testing, *Fetal Diagn Ther*, 2013

**Yagel S**, Cohen SM, Messing B.: First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* **19**:183–190, 2007

**Yu SC**, Chan KC, Zheng YW, Jiang P, Liao GJ, Sun H, et al. :Sizebased molecular diagnostics using plasma DNA for non-invasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:8583–8, 2014

**Zalel Y**, Achiron R, Yagel S, Kivilevitch Z. Fetal aberrant right subclavian artery in normal and Down syndrome fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 25–29, 2008

**Zosmer N**, Souter VL, Chan CS, Huggon IC, Nicolaidis KH.: Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *BJOG* 829-33, 1999

**Zvanca M**, Gielchinsky Y, Abdeljawad F, Bilardo CM, Nicolaidis KH. Hepatic artery Doppler in trisomy 21 and euploid fetuses at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 31(1):22-7, 2011