



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



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

Τριμελής Επιτροπή :

Καλανταρίδου Σοφία Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Παπαντωνίου Νικόλαος Όμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Βραχνής Νικόλαος Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«SCREENING ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ
ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Σταματόπουλου Γεώργιου*



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

Τριμελής Επιτροπή :

Καλανταρίδου Σοφία Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Παπαντωνίου Νικόλαος Όμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Βραχνής Νικόλαος Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«SCREENING ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ
ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Σταματόπουλου Γεώργιου*

ΑΘΗΝΑ 2020

Αφιερωμένη στην μνήμη του πατέρα μου Νικόλαου...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	25
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	26
3. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ.....	30
4. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	32
5. ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	41
6. ΑΛΛΑ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	46
7. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ.....	47
8. ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΑ.....	47
ΣΚΟΠΟΣ- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	49
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	53
Προγεννητικός έλεγχος γενετικών ανωμαλιών.....	55
Μη επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου.....	57
Επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου.....	62
Ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cffDNA)και μη επεμβατικός έλεγχος (NIPT).....	66
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	83
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	89
ABSTRACT.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	93

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως, την κα Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Διευθύντρια της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, τον κο Σαλαμαλέκη Εμμανουήλ, Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας και ιδρυτή του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών καθώς και τους κους Κασσάνο Δημήτριο και Παπαντωνίου Νικόλαο, Καθηγητές Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τέως Διευθυντές της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή επιτροπή, κα Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής- Γυναικολογίας, Διευθύντρια της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και Διευθύντρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, κο Παπαντωνίου Νικόλαο, Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας, τέως Διευθυντή της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν». Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» και τον κο Βραχνή Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν», για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την υπεύθυνη μου κα. Κολιαλέξη Αγγελική, Βιοπαθολόγο – Μικροβιολόγο, συνεργάτη της Γ΄ Πανεπιστημιακής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν», για την καθοδήγησή της και την αμέριστη βοήθειά της στη συγγραφή και διόρθωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΟΝΟΜΑ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ/ΣΠΟΥΔΕΣ/ΠΡΟΣΟΝΤΑ

- 1988: 52ο ΛΥΚΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΒΑΘΜΟΣ ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟΥ 19.3

ΕΙΣΗΧΘΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝ/ΜΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΜΕ ΠΑΝΕΛΛΑΔΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

- 1989-1995 ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ «ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ>>

ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ<<ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ>>

- 2008 ΑΠΟΝΟΜΗ ΤΙΤΛΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΤΥΧΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΦΕΒ/ΛΟΥ 2008

- 19/12/2004 ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ A.L.S.O.(Advanced Life Support in Obstetrics) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΤΥΧΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΓΕΝΙΚΩΝ ΙΑΤΡΩΝ. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ 85%.

- 5-7/11/2009 ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ. ΜΕΛΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΩΝ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

- 9-12-2011: ΑΔΕΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ (ΑΡ.ΠΡΩΤ. Υ7α/Γ.Π. 114197)

- ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2014: ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ (20/11/2013-13/04/2014).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ/ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

Σεπτέμβριος 1995- Οκτώβριος 1996: Αγροτικός Ιατρός-ΠΙ Δάρα Κέντρο Υγείας Δημητσάνας Ν.Αρκαδίας-Παναρκαδικό Γ.Ν. Διευ/ντρια: Δεληστάθη Αγλαία Γενική Ιατρός Μ.Δ.

Νοέμβριος 1996-Μάρτιος 1997: Ειδικευόμενος Χειρουργός, στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής, της Β' Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αρεταίειον Νοσοκομείο. Διευ/ντής:Καθηγητής Ι.Παπαδημητρίου Γενικός Χειρουργός,Καθηγητής της Β' Χειρουργικής Κλινικής,Παν/μίου Αθηνών.

Μάρτιος 1997-Φεβρουάριος 1998: Γενικός Ιατρός,στο 79^ο Κέντρο Υγιεινομικού Σ.Τ.Ε.Π, Σάμος.(Στρατιωτική Υπηρεσία), Διευ/ντής:Σ/χης Δ.Πάτσιος Μ.Δ.

Φεβρουάριος 1998-Σεπτέμβριος 1998: Ειδικευόμενος Χειρουργός,στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής,της Α' Χειρουργικής Κλινικής του «401» Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών. Διευ/ντής:Σ/χης:Ε.Νάνος Μ.Δ, D.Sc.

Σεπτέμβριος 1998-Ιούλιος 1999: Ειδικευόμενος Χειρουργός,στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής,της Α' Χειρουργικής Κλινικής,του Π.Γ.Ν. Πατησίων,Αθήνα. Διευ/ντής:Α.Γιαννακάκης,Μ.Δ, Γενικός Χειρουργός.

Σεπτέμβριος 1999-Δεκέμβριος 2003: Παρατηρητής-Βοηθός γυναικολογικών και χειρουργικών επεμβάσεων. Ιδιωτική Γενική,Μαιευτική-Γυναικολογική-Χειρουργική και Παιδιατρική Κλινική <<ΜΗΤΕΡΑ>>.

Ιούνιος 2001-Ιούλιος 2003: Επιστημονικός υπεύθυνος ιατρός στα Κέντρα Αδυνατίσματος <<Beauty and Diet>>.

Ιανουάριος 2004-Ιανουάριος 2008: Ειδικευόμενος Ιατρός,στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας,της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν.<<ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ>>. Διευ/ντής:Καθηγητής Α.Αντσακλής Μαιευτήρας-Γυναικολόγος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών του Νοσοκομείου <<ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ>> υπό την Διεύθυνση του Καθηγητή Α.Αντσακλή, έχει λάβει πιστοποίηση εκπαίδευσης ειδικευόμενων Ιατρών στην Μαιευτική και Γυναικολογία ,από το Ευρωπαϊκό Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων, το έτος 2005.

Νοέμβριος 2009: ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΑΠΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΚΑΙ EUROPEAN FEDERATION FOR COLPOSCOPY AND PATHOLOGY OF LOWER GENITAL TRACT.

Οκτώβριος 2011 (18/04/2011-17/10/2011): ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΗΣ Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ <<ΑΤΤΙΚΟΝ>>. ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΑΘΗΓΗΤΗ Δ.Π.ΚΑΣΣΑΝΟΥ.

Δεκέμβριος 2011: ΑΔΕΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ.

Μάιος 2008 – σήμερα: ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ ΕΜΜΙΣΘΟΣ ΒΟΗΘΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΗΤΕΡΑ.

Ιανουάριος 2009-2011: ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΙΑΤΡΟΣ ΤΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΜΕΝΩΝ ΤΟΥ Ο.Α.Ε.Ε. – ΟΠΑΔ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΜΕΝΩΝ ΤΟΥ ΙΚΑ.

Ιανουάριος 2012-Απρίλιος 2019: ΣΥΜΒΕΒΛΗΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΕΟΠΥΥ.

Απρίλιος 2019-σήμερα: ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β Γ.Ν. ΣΥΡΟΥ.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΜΗΜΑΤΩΝ-ΕΞΩΤΕΡΙΚΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ

Μάρτιος 2004-Μάιος 2004: Καθημερινή παρακολούθηση εγκυμοσύνης και κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών των τακτικών και επειγόντων περιστατικών των Εξωτερικών Μαιευτικών Ιατρείων του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Σεπτέμβριος 2005-Νοέμβριος 2006: Εβδομαδιαία διεκπαιρέωση περιστατικών, Λήψη test-pap, γυναικολογική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών των τακτικών και επειγόντων περιστατικών των Εξωτερικών Γυναικολογικών Ιατρείων του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Σεπτέμβριος 2007-Ιανουάριος 2008: Καθημερινή παρακολούθηση και διεκπαιρέωση Περιστατικών του Τμήματος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Νοέμβριος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Απρίλιος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Μάιος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Παιδική-Εφηβική Γυναικολογία του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

Σεπτέμβριος 2005-Δεκέμβριος 2005: Παρακολούθηση, εξέταση και θεραπεία ασθενών στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία Μαστού.

Μάιος 2008-Σήμερα: Παρακολούθηση,εξέταση και θεραπεία ασθενών στα εξωτερικά Ιατρεία του Μαιευτηρίου Μητέρα.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2007: (Σε εξέλιξη): Συλλογή αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων από τον ομφάλιο λώρο νεογνών(stem cells), υπό την επίβλεψη του Λέκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών Κ.Στεφανίδη. Σκοπός της έρευνας αποτελεί η δυνατότητα δημιουργίας ιστών και οργάνων του ανθρωπίνου σώματος μετά από καλλιέργεια και επεξεργασία των stem cells. Μελλοντικό θέμα για Διδακτορική Διατριβή.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic Leukaemia. N. Papantoniou, I. Katsoulis, G. Stamatopoulos, C. Matsouka, I. Papageorgiou, S. Mesogitis and A. Antsaklis Fetal Diagnostic Therapy (Accepted 2006)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Maternal serum activin a as a biological marker of second trimester preeclampsia. I.Katsoulis, I. Papageorgiou,N. Papantoniou,G. Stamatopoulos ,K. Kalmantis, A.Antsaklis.(2005),
2nd Congress of the Mediterranean Association for Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Rhodes Island-Greece,June 16-18, 2005.Final Program & Book Of Abstracts (Poster Abstracts),p.30.
- Common Acute Lymphoblastic Leukaemia complicating pregnancy. Clinical Course,Management and Prognosis for the Mother and the fetus Case report. N. Papantoniou, I. Katsoulis, G. Stamatopoulos, C. Matsouka, I. Papageorgiou, S. Mesogitis and A. Antsaklis
Announced as a poster at the XIX European Congress of Perinatal Medicine, 14-16 October,2004,Athens.Greece
- Advantages of Harmonic Scalpel (Ultracision) in Laparoscopic Surgery G.Stamatopoulos et al.

Announced as a poster at the International at Hepatopancreatobiliary Association(IHPBA),24-27 May 1999 Budapest,Hungary.

- Re-operation in abdominal wall with pre-existing Marlex mesh.

G.Stamatopoulos et al.

Announced as a poster at a Hernia of Abdominal wall, 19th June 1999,Athens.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

✓ Γ. Σταματόπουλος, Σ. Αθανασίου, Ν. Γεωργούλιας, Ν. Κυρίτσης, Σ.Ταραντούδα , Κ.Σίσκος, Ι. Παπαγεωργίου, Α.Αντσακλής.

Διακολπική χρήση πλέγματος διά του θυροειδούς τρήματος και δια του ισχιοιερού συνδέσμου για την αποκατάσταση της κυστεορθοκήλης και δουλγασσειοκήλης (PROLIFT). 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πάτρα, 25-28 Μαΐου 2006.

✓ Γ. Σταματόπουλος, Σ. Αθανασίου, Κ. Στεφανίδης, Δ. Λουτράδης, Π. Μπερέτσος, Σ. Κουσαλάκος, Σ. Μεσογίτης , Α. Αντσακλής.

Ανίχνευση του υποδοχέα της ωκυτοκίνης και του TRA-1-81 σε κύτταρα που προέρχονται από καλλιέργεια κυττάρων του αμνιακού υγρού. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πάτρα, 25-28 Μαΐου 2006.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑΣ

Δεκέμβριος 2004: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: <<Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και εγκυμοσύνη>>.

Φεβρουάριος 2005: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: <<Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών>>.

Μάιος 2006: Διαλέξεις στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας στην Πάτρα με θέματα:<<Διακολπική χρήση πλέγματος PROLIFT δια του θυροειδούς τρήματος και του ισχιοιερού συνδέσμου για την αποκατάσταση κυστεορθοκήλης και δουλγασσειοκήλης>>, <<Ανίχνευση του υποδοχέα της ωκυτοκίνης και του TRA-1-81 σε κύτταρα που προέρχονται από καλλιέργεια κυττάρων του Α.Υ>>.

Δεκέμβριος 2006: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: <<Διάσπαση χειρουργικού τραύματος και εκσπλάγγνωση>>.

Ιανουάριος 2007: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: <<Ογκοι ωοθηκών οριακής κακοήθειας(Borderline)>>.

Φεβρουάριος 2007: Παρουσίαση στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα <<Επιπλοκές χειρουργικών επεμβάσεων έτους 2006>>.

Ιανουάριος 2008: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: <<Ενδομητρίωση:Διάγνωση και θεραπεία>>.

Σαν ειδικευόμενος της Α΄ Μαιευτικής & Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ και με παρότρυνση του Καθηγητή Α.ΑΝΤΣΑΚΛΗ, συμμετείχα στην εκπαίδευση των εκτοετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών στα Μαιευτικά και Γυναικολογικά Τμήματα, στην Αίθουσα Τοκετών, στα Χειρουργεία και στα Τακτικά και Επείγοντα Εξωτερικά Ιατρεία.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ - ΗΜΕΡΙΔΩΝ

- 3/2/1996: 10^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης ΝΟΣ.ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ.
- 24-27/5/1999: International Hepato-Pancreato-Biliary Assosiation (I.H.P.B.A),Budapest.
- 19/6/1999: Hernia of abdominal wall, Athens.
- 5-6/11/1999: Collegioum Internationale Chirurgiae Digestivae, Athens.
- 13-17/11/1998: XXI Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο, Αθήνα.
- 18-21/11/1998: 4TH International Congress ‘The young woman at the Rise of the 21ST Century: Gynecological Reproductive Issues in Health and Disease, Athens.
- 3/4/5/1999: ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.
- 29-30/1/2000: 10^ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα.
- 26-29/9/2002: 5TH Athens Congress on Woman Health and Disease- Gynecologic and Reproductive Issues,Athens.
- 2-3/2/2002: 12Ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα.
- 22-23/9/2000: 2ο ΠανελλήνιοΜετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης, Νοσοκ.ΜΗΤΕΡΑ (Πρακτικό Σεμινάριο-Εξάσκηση).

- 27-28/1/2004: 1ο Σεμινάριο Ουρογυναικολογίας-Ακράτεια ούρων-Χαλάρωση πυελικού εδέφους,, Νοσοκ.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.
- 29/3/2014: ΟΛΙΚΗ ΠΡΟΠΤΩΣΗ ΜΗΤΡΑΣ .ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΟΥΡΩΝ.
- 14-16/10/2004: XIX European Congress of Perinatal Medicine,Athens.
- 22/10/2005: 8Η Ετήσια Ημερίδα & Μετεκπαιδευτικό Μάθημα <<Καρκίνος του Μαστού>>.
- 3-4-/12/2005: 2ND Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Ian Donald, Kifisia,Athens.
- 25-28/5/2006: 10⁰ Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πάτρα.
- 6-9/9/2006: 31ST Annual Meeting of the Intrnational Urogynecological Assosiation, Athens.
- 2/12/2006: 8^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο <<Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας>>, Αθήνα.
- 9-10/02/2007: 4^ο ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΙΑΣΩ.
- 2-4/3/2007: 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής,Αθήνα.
- 9-10/03/2007: ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΣΩ.
- 08-09/06/2007: 5ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.
- 14-16/6/2007: 3ο Θεωρητικό και Πρακτικό Σεμινάριο Λαπαροσκόπησης στην Γυναικολογία, Πρακτική εξάσκηση σε χοίρους στο εργαστήριο της ELPEN.
- 8-9/12/2007: 3RD Advanced Course of Ultrasound in Obstretics and Gynecology, Ian Donald School, Athens.
- 14-15/12/2007: Πρακτικό-HANDS ON-και θεωρητικό σεμινάριο με θέμα: <<ΠΥΕΛΙΚΟ ΕΔΑΦΟΣ & ΠΕΡΙΝΕΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΛΟΧΕΙΑ>>.
- 18-19/4/2008: 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Αθήνα.
- 28-31/5/2009: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Αθήνα
- 5-7/11/2009: 3ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης με πρακτική άσκηση, Ιωάννινα.
- 26-28/6/2010: 4ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης με πρακτική Άσκηση, Ιασώ, Αθήνα.

- 15-16/06/2012:10ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.
- 06-08/12/2013: 6ο ADVANCED COURSE OF U/S IN OBSTETRICWS AND GYNECOLOGY, IAN DONALD.
- 12-13/04/2014: ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ.
- 14/04/2014: ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ+ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ 20/11/2013 ΕΩΣ 13/04/2014.
- 28-31/05/2015:13ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ.
- 18-20/06/2015:13ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.
- 16-18/06/2016 ΚΑΙ 2017:14ο ΚΑΙ 15ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΙΑΣΩ) ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (HILTON)
- 21-1/2004-20-01/2008: Δις εβδομαδιαίως ανελλιπής παρακολούθηση σεμιναρίων και Βιβλιογραφικής ενημέρωσης στα πλαίσια συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης στην Μαιευτική-Γυναικολογία του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

ΣΠΟΡ:(ποδόσφαιρο,basket,κολύμπι),μουσική.

ΓΛΩΣΣΕΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΑ:(Μητρική)

ΑΓΓΛΙΚΑ:Αριστα (Δίπλωμα Lower)

ΓΕΡΜΑΝΙΚΑ-ΓΑΛΛΙΚΑ: Μέτρια

Η.Υ: Καλή γνώση χειρισμού και χρήσης βασικών προγραμμάτων.

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

19-12-2004: Πιστοποιητικό ALSO (Advanced Life Support in Obstetric μετά από επιτυχείς εξετάσεις υπό την αιγίδα της Αμερικάνικης Ακαδημίας Γενικών Ιατρών. Βαθμολογία 85%.

Αναλυτικότερα, ο αριθμός Καισαρικών Τομών, φυσιολογικών τοκετών, Χειρουργικών επεμβάσεων και όλων γενικότερα των δραστηριοτήτων μου σαν ειδικευόμενος στην Α΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, περιγράφονται στο Βιβλίο παρακολούθησης κλινικής & θεωρητικής Εκπαίδευσης ειδικευόμενων Ιατρών (Log Book), που υπογράφεται από τους υπεύθυνους Επιμελητές, Αν.Διευθυντές, Λέκτορες, Επ.Καθηγητές, Αν.Καθηγητές, υπό την επίβλεψη και έγκριση του Διευθυντή της Κλινικής Καθηγητή Α.Αντσακλή.

Ως ιδιώτης ιατρός έχω εξετάσει δεκάδες ασθενείς, έχω εκτελέσει δεκάδες υπερηχογραφήματα, κολποσκοπήσεις, μικροεπεμβάσεις, τοκετούς φυσιολογικούς και Καισαρικές τομές, λαπαροσκοπήσεις, υστεροσκοπήσεις, γυναικολογικά χειρουργεία, ενώ σαν βοηθός χειρουργείων του ΜΗΤΕΡΑ έχω επίσης βοηθήσει σε δεκάδες παρόμοια χειρουργεία και επεμβάσεις.

Ως ιδιώτης ιατρός έχω πραγματοποιήσει 550 ιατρικές πράξεις:

-450 ΤΟΚΕΤΟΥΣ

-100 ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΑ,
ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΙΚΑ, ΑΝΟΙΧΤΑ.

ΣΑΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑ, ΙΑΣΩ, ΛΗΤΩ, ΡΕΑ, ΓΑΙΑ
ΚΑΙ DOCTORS HOSPITAL.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προγεννητικός έλεγχος (screening) είναι μια πτυχή της προγεννητικής φροντίδας, που εστιάζει στην ανίχνευση προβλημάτων σχετιζόμενων με την κύηση σε όσο το δυνατόν νωρίτερο στάδιο. Ο έλεγχος αποτελείται από μια σειρά εξετάσεων, που γίνονται στην αρχή της εγκυμοσύνης με στόχο την εξασφάλιση της καλής υγείας του εμβρύου αλλά και της μητέρας [1]. Οι τρόποι με τους οποίους γίνεται ο έλεγχος είναι είτε επεμβατικοί είτε μη επεμβατικοί.

Οι περισσότερες από αυτές τις εξετάσεις είναι μη επεμβατικές και συνήθως εκτελούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου αλλά και του δεύτερου τριμήνου, αν και κάποιες εκτελούνται και κατά τη διάρκεια του τρίτου. Μια εξέταση προγεννητικού ελέγχου μπορεί μόνο να διαγνώσει τον κίνδυνο ή την πιθανότητα ότι υπάρχει ένας συγκεκριμένος κίνδυνος. Όταν τα αποτελέσματα αυτής της εξέτασης είναι θετικά, οι διαγνωστικές εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου είναι ικανές να δώσουν μια οριστική απάντηση.

Οι τρεις κύριοι λόγοι προγεννητικής διάγνωσης είναι η έγκαιρη ιατρική ή χειρουργική θεραπεία μίας κατάστασης πριν ή μετά τη γέννηση, η δυνατότητα να αποφασίσουν οι γονείς αν θα διακόψουν την κύηση και η ευκαιρία να προετοιμαστούν ψυχολογικά, κοινωνικά, οικονομικά και ιατρικά για ένα έμβρυο με πρόβλημα υγείας ή αναπηρία ή ακόμα και για την πιθανότητα θνησιγένειας.

Ο έλεγχος μπορεί να ανιχνεύσει ελαττώματα όπως αυτά του νωτιαίου σωλήνα, ανωμαλίες χρωμοσωμάτων και γονιδιακές μεταλλάξεις που θα οδηγούσαν σε γενετικές διαταραχές και γενετικές ανωμαλίες, όπως η δισχιδής ράχη, η ουρική αρθρίτιδα, το σύνδρομο Down, η νόσος Tay-Sachs, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η θαλασσαιμία, η κυστική ίνωση, η μυϊκή δυστροφία και το σύνδρομο εύθραυστου X.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι διαγνωστικές τεχνικές στον προγεννητικό έλεγχο είναι η λήψη χοριακών λαχνών, η αμνιοπαρακέντηση και η λήψη εμβρυϊκού αίματος.

Η πρώτη αμνιοπαρακέντηση πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία στις αρχές της δεκαετίας του 1880 από τον Von Schatz, ο οποίος επιχείρησε τη διακοιλιακή παρακέντηση αμνιακού υγρού στο τρίτο τρίμηνο κύησης με στόχο τη θεραπεία υδραμνίου [2]. Η διαδικασία της μεθόδου περιλάμβανε την είσοδο λεπτής βελόνας στη μήτρα της εγκύου για την αναρρόφηση του αμνιακού υγρού. Το σημείο εισόδου της βελόνας επιλεγόταν μετά από ψηλάφηση των ορίων της μήτρας.

Η τυφλή παρακέντηση της μήτρας, αφού δεν ήταν διαδεδομένη η χρήση των υπερήχων εκείνη την περίοδο, ήταν μια επισφαλής μέθοδος με αρκετές επιπλοκές όπως ο τραυματισμός του εμβρύου, του πλακούντα ακόμα και αιμορραγία της μήτρας. Η πρώτη εφαρμογή των υπερήχων στην ιατρική έγινε το 1927 από τους R.W.Wood και A.L.Loomis όχι όμως για διαγνωστικό αλλά για θεραπευτικό σκοπό.

Η σπουδαιότερη εφαρμογή των υπερήχων στη γυναικολογία έγινε από τον καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ian Donald, ενώ μετά το 1972 άρχισε πλέον να διαδίδεται και να χρησιμοποιείται ευρέως η υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη αμνιοπαρακέντηση. Το 1959 από τη διερεύνηση της γενετικής βάσης συγκεκριμένων συνδρόμων προέκυψαν οι ακόλουθες ανακαλύψεις [3]:

- ✓ Το σύνδρομο Down χαρακτηρίζεται από ένα υπεράριθμο χρωμόσωμα 21 (τρισωμία 21),
- ✓ Το σύνδρομο Klinefelter χαρακτηρίζεται από την παρουσία 47 χρωμοσωμάτων και σύνθεση χρωμοσωμάτων φύλου XXY (καρυότυπος: 47,XXY) και
- ✓ Το σύνδρομο Turner χαρακτηρίζεται από μονοσωμία του χρωμοσώματος X (καρυότυπος: 45,X).

Το 1960 οι Patau et al απέδειξαν ότι το σύνδρομο Patau χαρακτηρίζεται από τρισωμία του χρωμοσώματος 13 και οι Edwards et al ότι το σύνδρομο Edwards χαρακτηρίζεται από τρισωμία του χρωμοσώματος 18. Από το 1960 και μετά ήταν δυνατή η προγεννητική διάγνωση σε έμβρυα τα οποία έφεραν φυλοσύνδετα κληρονομούμενα νοσήματα όπως για παράδειγμα είναι η αιμορροφιλία (1960) και η μυϊκή δυστροφία Duchenne (1964).

Οι Steele και Breg το 1966 κατέστησαν δυνατή την καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού με στόχο τη μελέτη καρυότυπου. Από το 1970 η αμνιοπαρακέντηση είχε καθιερωθεί ως η κύρια μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης και έως το 1988 πραγματοποιούνταν και στο πρώτο τρίμηνο κύησης (11^η - 14^η εβδομάδα, «πρώιμη

αμνιοπαρακέντηση»), όμως οι Benacerraf BR et al παρατήρησαν ότι τα ποσοστά αυτόματης αποβολής άγγιζαν το 2,3% και για αυτό το λόγο άρχισε να εφαρμόζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες κύησης.

Το 1983 ο Dr.F.Daffos δημοσίευσε έρευνα στην οποία περιέγραφε την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη ομφαλιδοκέντηση και λήψη εμβρυϊκού αίματος, η μέθοδος αυτή ονομάστηκε “percutaneous umbilical blood sampling” (PUBS) από την ομάδα του Hobbins το 1988 και αντικατέστησε την εμβρυοσκόπηση, η οποία ήταν διαδεδομένη έως τότε. Ο Δρ. Νικολαΐδης χρησιμοποίησε ευρέως τη μέθοδο της ομφαλοκέντησης και εξέλιξε τον τρόπο εφαρμογής της από ένα μόνο άτομο. Σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως όταν είναι απαραίτητη η άμεση λήψη εμβρυϊκού αίματος, συνήθως για την πραγματοποίηση ανάλυσης καρυότυπου.

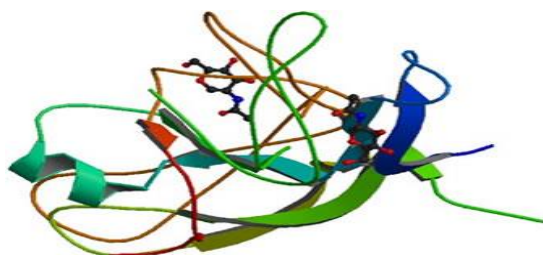
Η ανάγκη για προγεννητική διάγνωση στο πρώτο τρίμηνο κύησης οδήγησε στην ανάπτυξη άλλων εφαρμογών προγεννητικής διάγνωσης, όπως η λήψη χοριακών λαχνών (Chorionic Villus Sampling). Η πρώτη εφαρμογή της μεθόδου έγινε διατραχηλικά με χρήση ενδοσκοπίου. Είχε μεγάλο ποσοστό επιτυχίας στη λήψη του δείγματος, αλλά είχε και μεγάλα ποσοστά επιπλοκών, όπως αιμορραγία της μήτρας και λοίμωξη της εγκύου. 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. Η δειγματοληψία αυτή γινόταν «τυφλά» , χωρίς δηλαδή υπερηχογραφική παρακολούθηση και για αυτό παρατηρούνταν αυξημένα ποσοστά επιπλοκών.

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

Η ανάγκη η οποία υπήρχε για την έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και γενετικών συνδρόμων του εμβρύου (προγεννητικά) οδήγησε στην πραγματοποίηση μιας σειράς εξετάσεων πληθυσμιακού ελέγχου (screening tests) που αποτελούν το αποτέλεσμα της εξέλιξης μεθόδων ή συνδυασμών αυτών με σκοπό την αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης ανωμαλιών (αύξηση ευαισθησίας μεθόδου), αλλά και τη μείωση του ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και για το λόγο αυτό αναπτύχθηκε και μια σειρά υπερηχογραφικών εξετάσεων και βιοχημικών δεικτών.

Το 1984 μια σειρά μελετών απέδειξε τη συσχέτιση της γλυκοπρωτεΐνης α φετοπρωτεΐνης (α-FP) με ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου αλλά και με το σύνδρομο Down (τρισωμία 21), ενώ το 1987 από τους Bogart et al υπήρξε η τεκμηρίωση της συσχέτισης της εμφάνισης αυξημένης συγκέντρωσης της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) στο αίμα της εγκύου σε κυήσεις με ύπαρξη συνδρόμου Down [4]. Οι δύο αυτοί βιοχημικοί δείκτες εισήχθησαν και εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο ως εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης με ευαισθησία μεθόδου σε ποσοστό 60% και λίγο αργότερα έπειτα από μελέτες παρατηρήθηκε πως η μείωση της μη συζευγμένης οιστριόλης (uE3) στο αίμα της εγκύου σχετίζεται με περιπτώσεις παθολογικών κυήσεων. Αυτή η απόδειξη οδήγησε στη δημιουργία ενός άλλου βιοχημικού τεστ, του *τριπλού τεστ* το οποίο γίνεται στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Στις αρχές του 1990 ο βιοχημικός δείκτης β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG) αντικαταστάθηκε με μια υπομονάδα της, την ελεύθερη β-υπομονάδα της χοριακής γοναδοτροπίνης (free β-hCG) και εν συνεχεία προστέθηκε και η ινχιμπίνη Α (DIA) μετατρέποντας το τριπλό τεστ σε ένα *τετραπλό τεστ*, με ευαισθησία μεθόδου σε ποσοστό 75% (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μόριο ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης [4].

Από το 1990 και μετά υπήρξε η έκφραση της ανάγκης για την εφαρμογή και χρήση μεθόδων που θα προέβλεπαν την πιθανότητα εμφάνισης ανωμαλιών στο έμβryo κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης ώστε, και με την εφαρμογή των επεμβατικών μεθόδων, στις περιπτώσεις που επιβεβαιώνονταν η ύπαρξη ανωμαλιών στο έμβryo, να μπορούσε να γίνει η διακοπή της κύησης αν και εφόσον κρίνονταν απαραίτητο. Το 1991 μελέτες έδειξαν πως η σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη πλάσματος-A (PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A) εμφανίζεται μειωμένη σε κυήσεις με σύνδρομο Down (τρισωμία 21) και χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την μέτρηση της β χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG), στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με ποσοστό ευαισθησίας 60%-70%.

Μετά την εφαρμογή των παραπάνω βιοχημικών δεικτών ο Δρ Νικολαΐδης και η ομάδα του, το 1992 και 1994 ανέδειξε πως η υπερηχογραφική εξέταση της *αυχενικής διαφάνειας* (NT, Nuchal Translucency) είναι μια έγκυρη εξέταση προγεννητικού ελέγχου που διενεργείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, όπου σε συνδυασμό με την μέτρηση των ανωτέρω βιοχημικών δεικτών (PAPP-A και β-hCG) και την ηλικία της μητέρας, έχει ποσοστό ευαισθησίας 85%-90% ως προς την ανίχνευση ανωμαλιών του εμβρύου και εφαρμόζεται από το 1997 έως και σήμερα.

Ιστορική αναδρομή ανεύρεσης εμβρυϊκών κυττάρων

Το 1983 ο Schmorl αναγνώρισε τροφοβλάστες στους πνεύμονες γυναικών που είχαν πεθάνει λόγω εκλαμψίας, αλλά όχι και σε γυναίκες που πέθαναν από άλλα αίτια [5]. Αποδείξεις για την ύπαρξη εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Douglas και συνεργάτες το 1959. Ο Kleihauer βρήκε εμβρυϊκά κύτταρα στην κυκλοφορία της μητέρας χρησιμοποιώντας χρώση για εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη.

Το 1964 ο Clayton et al. χρησιμοποιώντας χρώση για εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, ανακοίνωσαν την παρουσία ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυξανόμενο αριθμό ανάλογα με την πρόοδο της εγκυμοσύνης. Το 1969 ο Walknowska et al. βρήκαν XY μεταφάσεις στο μητρικό αίμα εγκύων με άρρενα έμβρυα και θετικά για Y χρωματίνη κύτταρα στο μητρικό αίμα εγκύων με άρρενα έμβρυα. Το 1970 με την ανακάλυψη των τεχνικών διαχωρισμού κυττάρων, έγινε δυνατός ο διαχωρισμός και χαρακτηρισμός των εμβρυϊκών κυττάρων.

Η πρώτη ερευνητική ομάδα που χρησιμοποίησε PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) και απέδειξε ότι τα εμβρυϊκά κύτταρα υπάρχουν πραγματικά στο μητρικό αίμα, ήταν ο Lo et al. Το 1990 η Bianchi ήταν η πρώτη που πραγματοποίησε εμπλουτισμό ειδικά για εμβρυϊκά κύτταρα και ανάλυση με PCR.

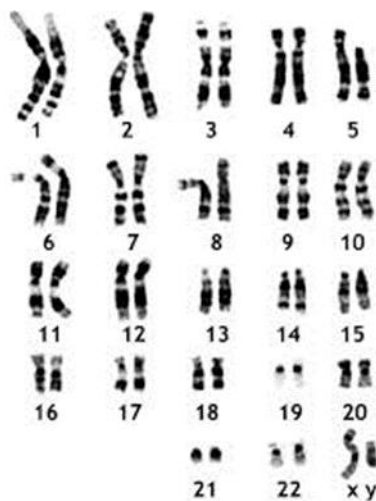
Όλες οι έρευνες μέχρι τώρα συμφωνούν πως τα εμβρυϊκά κύτταρα στο μητρικό αίμα είναι σπάνια, συγκεκριμένα υπάρχουν 1 με 6 κύτταρα ανά ml μητρικού αίματος. Αυτό το γεγονός αποτελεί πραγματική πρόκληση για την εύρεση αυτών των κυττάρων. Έχουν αναφερθεί αρκετά πρωτόκολλα έως τώρα για τον εμπλουτισμό και το διαχωρισμό αυτών των κυττάρων. Τελευταία άρχισε η χρησιμοποίηση της PCR , FISH και κυτταρογενετικής ανάλυσης.

3. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το γενετικό υλικό στον άνθρωπο είναι οργανωμένο σε χρωμοσώματα που βρίσκονται στον πυρήνα κάθε κυττάρου και αποτελούνται από DNA και πρωτεΐνες [6]. Κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης στο στάδιο της μετάφασης, τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται τόσο ώστε να είναι ορατά με το μικροσκόπιο απλού φωτός και έτσι είναι δυνατή η παρατήρησή τους.

Κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από δύο αδερφές χρωματίδες οι οποίες ενώνονται στο κεντρομερίδιο (centromere) που είναι ορατό ως μια περίσφιξη κατά μήκος του χρωμοσώματος. Κάθε σωματικό κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού υπό φυσιολογικές συνθήκες περιέχει 46 χρωμοσώματα που ταξινομούνται σε 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y.

Η ταξινόμηση των χρωμοσωμάτων ανά δυο σε ομόλογα ζεύγη και η πλήρης περιγραφή της χρωμοσωμικής σύστασης του κυττάρου ονομάζεται *καρυότυπος* (εικόνα 2). Ο φυσιολογικός καρυότυπος θήλεος περιγράφεται: 46,XX και ο φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος 46,XY.



Εικόνα 2: Φυσιολογικός καρυότυπος άρρενος [6].

Αποκλίσεις από τον φυσιολογικό αριθμό των χρωμοσωμάτων και συγκεκριμένα στις περιπτώσεις όπου σε σωματικά κύτταρα ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι διαφορετικός από $2n$, ορίζονται σαν ανευπλοειδίες και αφορούν συνήθως την απώλεια του ενός αντιγράφου ή την παρουσία ακόμη ενός αντιγράφου συγκεκριμένου χρωμοσώματος, γεγονότα που οδηγούν σε φαινοτυπικές ανωμαλίες ή σύνδρομα.

Η παρουσία συγκεκριμένης ανωμαλίας εξαρτάται από το ποιο χρωμόσωμα λείπει ή επαναλαμβάνεται. Μια συνήθης ανευπλοειδία είναι η τρισωμία η οποία συμβαίνει όταν το ανθρώπινο κύτταρο περιέχει στον πυρήνα του ένα επιπλέον αντίγραφο ενός αυτοσωμικού χρωμοσώματος π.χ. τρισωμία 21, σύνδρομο Down. Επίσης, υπάρχουν ανωμαλίες όπου το χρωμόσωμα που λείπει ή επαναλαμβάνεται είναι φυλετικό (X ή Y).

Η πιο συνήθης αιτία για τη διεξαγωγή προγεννητικής διάγνωσης είναι ο αυξημένος κίνδυνος παρουσίας εμβρύου με τρισωμίες στα χρωμοσώματα 21, 18 και 13 [7]. Ο κίνδυνος αυτός προσδιορίζεται από την ηλικία της μητέρας, το οικογενειακό ιστορικό και από ανιχνευτικές δοκιμασίες μαζικού ελέγχου όπως είναι η ορολογική δοκιμασία και το υπερηχογράφημα του εμβρύου.

Μια ακόμη συνήθης αιτία για την διεξαγωγή προγεννητικής διάγνωσης είναι ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου σε περιπτώσεις όπου το οικογενειακό ιστορικό παρουσιάζει ασθένειες συνδεδεμένες με το X χρωμόσωμα. Σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου πραγματοποιούνται επεμβατικές τεχνικές για την λήψη εμβρυϊκού βιολογικού υλικού.

Προσφάτως, έχουν αναπτυχθεί νέες μοριακές τεχνικές, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αποτελεσματική και ταχύτατη προγεννητική διάγνωση αυτών των ανωμαλιών, όπως η παρουσία ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στο μητρικό πλάσμα και έχει ως στόχο την ανάπτυξη νέων μεθόδων για την προεμφυτευτική και τη μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδιών και του φύλου του εμβρύου, κατά τα αρχικά στάδια της κύησης.

4. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Οποιαδήποτε αλλαγή των χρωμοσωμάτων σε σχέση με το φυσιολογικό, χαρακτηρίζεται ως χρωμοσωμική ανωμαλία [8]. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες διακρίνονται σε αριθμητικές και δομικές. Αρκετές φορές, οι χρωμοσωμικές αλλαγές μπορεί να είναι αρκετά πολύπλοκες και να διαταράσσουν το ισοζύγιο του γενετικού υλικού στο κύτταρο.

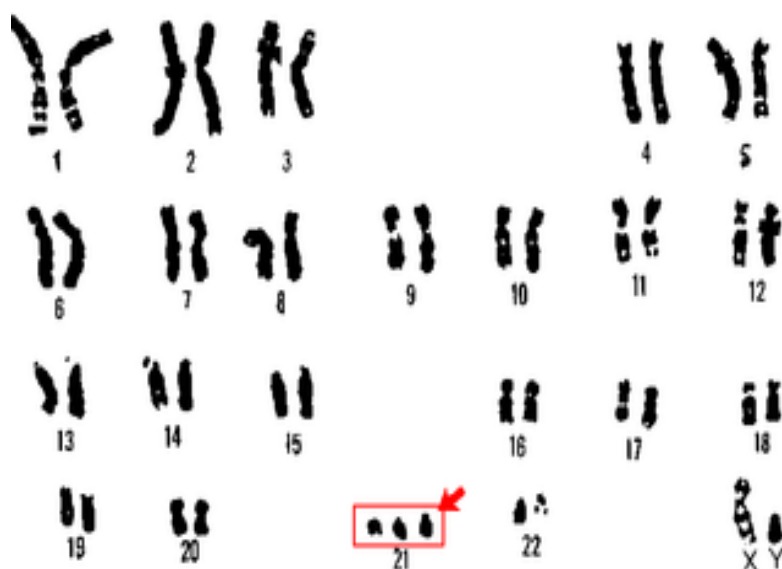
Αριθμητικές ανωμαλίες

Οποιαδήποτε απόκλιση από τον φυσιολογικό αριθμό των χρωμοσωμάτων χαρακτηρίζεται ως αριθμητική ανωμαλία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα

αριθμητικών ανωμαλιών είναι η τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards) τρισωμία 13, (σύνδρομο Patau) το σύνδρομο Klinefelter (47,XXY), το σύνδρομο Turner (45,X).

Σύνδρομο Down

Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Down το 1866. Πρώτοι οι Lejeune et al. το 1956 ανακάλυψαν την παρουσία υπεράριθμου χρωμοσώματος σε όσους έπασχαν από σύνδρομο Down [9]. Το επιπλέον χρωματόσωμα ανήκει στο ζεύγος 21 (εικόνα 3).



Εικόνα 3: Καρυότυπος με τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down) [9].

Κατά τη διαδικασία της δημιουργίας των γαμετών, κατά την μείωση δηλαδή παρατηρείται μη αποχωρισμός των χρωμοσωμάτων του 21 ζεύγους που οδηγεί σε ωάρια με δύο χρωμοσώματα 21. Γονιμοποίηση του ωαρίου αυτού με ένα φυσιολογικό σπερματοζωάριο δίνει ζυγωτό με τρία χρωμοσώματα 21. Οι ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες των ασθενών οφείλονται στο πλεονάζον αυτό γενετικό υλικό. Η τρισωμία 21 είναι η πλέον συχνά παρουσιαζόμενη και απαντάται με συχνότητα μία στις εννιακόσιες γεννήσεις. Αν και υπάρχει σαφής συσχέτιση με την προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία, εντούτοις το 80% των νεογνών με σύνδρομο Down γεννιέται από μητέρες κάτω των 35 ετών.

Τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν χαμηλό ανάστημα, διανοητική καθυστέρηση και μογγολοειδές πρόσωπο [10]. Αν και οι πάσχοντες εμφανίζουν δευτερογενείς χαρακτήρες φύλου, πολλές φορές τα γεννητικά όργανα και οι μαστοί

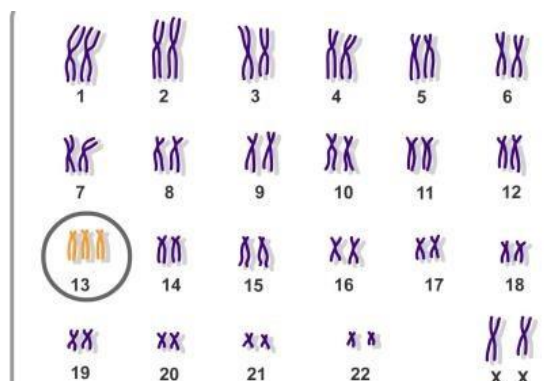
είναι υποανάπτυκτοι (εικόνα 4). Ωστόσο, η τεκνοποίηση είναι δυνατή. Το 40-50% των ασθενών με Down εμφανίζουν συγγενείς καρδιοπάθειες, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας είναι 3-5 φορές μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό.



Εικόνα 4: Χαρακτηριστικά συνδρόμου Down [10].

Σύνδρομο Patau

Οφείλεται στην ύπαρξη ενός παραπάνω χρωμοσώματος. Η συχνότητα της τρισωμίας αυτής είναι περίπου 1 στις 25000 γεννήσεις, είναι συχνότερη στα θηλυκά και υπάρχει κάποια συσχέτιση με την ηλικία της μητέρας [11]. Το επιπλέον χρωμόσωμα οφείλεται σε μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων συνήθως στη μείωση I της μητέρας. Το 20% περίπου των περιπτώσεων οφείλονται σε μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις (εικόνα 5).



Εικόνα 5: Καρυότυπος με τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) [11].

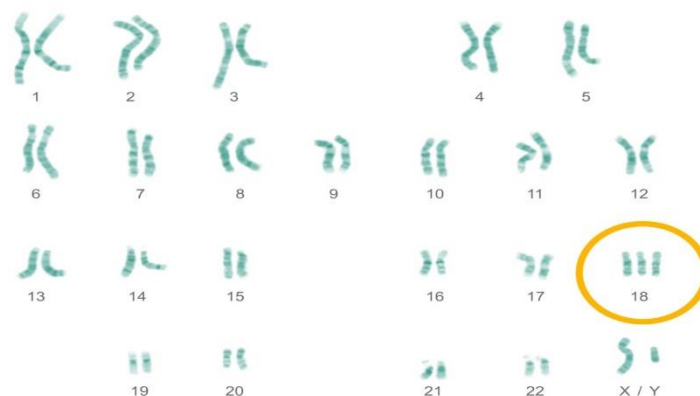
Δημιουργεί ανωμαλίες πολύ βαρύτερες από ότι οι υπόλοιπες σωματικές τρισωμίες και είναι σχεδόν βέβαιο ότι τα περισσότερα έμβρυα τα οποία έχουν τρισωμία 13 αποθνήσκουν κατά την ενδομήτρια ζωή. Τα άτομα με σύνδρομο Patau εμφανίζουν βαριά διανοητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, ανοφθαλμία ή μικροφθαλμία, λυκόστομα, λαγώχειλο, πολυδακτυλία, ανωμαλίες των νεφρών και των ουρητήρων (εικόνα 6).



Εικόνα 6: Σύνδρομο Patau [11].

Σύνδρομο Edwards

Η συχνότητα της τρισωμίας αυτής είναι περίπου 1/8000 γεννήσεις, με υπεροχή των κοριτσιών [12]. Είναι κατά 4 φορές συχνότερη σε αυτά, ίσως διότι το υπεράριθμο χρωμόσωμα 18 επηρεάζει κατά την εμβρυϊκή ζωή δυσμενέστερα το άρρεν, το οποίο πεθαίνει ενδομητρίως. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε τρισωμία του χρωμοσώματος 18 (εικόνα 7). Η συχνότητα κατά τη σύλληψη είναι πολύ μεγαλύτερη αλλά συνήθως το 95% των κυημάτων με τρισωμία 18 αποβάλλονται.



Εικόνα 7: Καρυότυπος με τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards) [12].

Η επιβίωση των παιδιών μετά την γέννηση είναι πολύ περιορισμένη και κυμαίνεται συνήθως σε μερικούς μήνες [13]. Η βιβλιογραφία αναφέρει ελάχιστα άτομα με τρισωμία 18, έχουν φτάσει την ηλικία των 15 χρόνων και άνω. Τα άτομα με το σύνδρομο Edwards παρουσιάζουν υψηλού βαθμού διανοητική καθυστέρηση, αναπτυξιακή καθυστέρηση, υπέρταση, χαμηλή θέση και ανωμαλία των αυτιών, συγγενείς καρδιοπάθειες, κάμψη στα δάχτυλα των χεριών, ανωμαλίες στα άκρα των ποδιών, ανωμαλίες των νεφρών, μικρογναθία.

Σύνδρομο Turner

Η συχνότερα απαντούμενη χρωμοσωμική σύσταση στο σύνδρομο Turner είναι 45,X χωρίς δεύτερο φυλετικό χρωμόσωμα [14]. Ωστόσο, γύρω στο 50% περίπου των περιπτώσεων έχουν διαφορετικό καρυότυπο. Το ¼ των περιπτώσεων με σύνδρομο Turner εμφανίζει μωσαϊκό καρυότυπο, όπου μόνο ένα ποσοστό των κυττάρων έχει χρωμοσωμική σύσταση 45,X και υπάρχουν και περιπτώσεις με δομικές ανωμαλίες του X χρωμοσώματος.

Τα άτομα με σύνδρομο Turner παρουσιάζουν μικρό ανάστημα, γοναδική δυσγενεσία, στειρότητα, δερματικές πτυχές στα πλάγια του λαιμού, χαμηλή μετωπική γραμμή των μαλλιών, βλαισούς αγκώνες, αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών και νεφρικών ανωμαλιών. Τα άτομα σηνύθως έχουν ατροφικές ωοθήκες, ενώ το υπόλοιπο γεννητικό σύστημα είναι φυσιολογικό. Η νοημοσύνη τους είναι μέση ή υψηλότερη από το μέσο όρο.

Ο καρυότυπος των 45,X είναι υπεύθυνος για το 18% όλων των αποβολών με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Συνήθως το ένα και το μοναδικό X είναι μητρικής προέλευσης, γεγονός που σημαίνει ότι το σφάλμα συνέβη στην πατρική μείωση.

Σύνδρομο Klinefelter

Τα άτομα με αυτό το σύνδρομο παρουσιάζουν σχετικά ήπιο φαινότυπο και καρυότυπο 47,XXY [15]. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 ανά 1.000 περίπου γεννήσεις αγοριών. Άνδρες που παρουσιάζουν αζωοσπερμία παρουσιάζουν το σύνδρομο με συχνότητα 10%.

Οι ασθενείς είναι ψηλοί και λεπτοί. Φαίνονται σωματικά υγιείς μέχρι την εφηβεία, όποτε παρατηρείται υπογοναδισμός. Δεν αναπτύσσουν πλήρως τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου και πάσχουν σχεδόν πάντα από στειρότητα. Επίσης παρουσιάζουν συνήθως ελαφρώς μειωμένο δείκτη νοημοσύνης και μαθησιακές δυσκολίες. Ένα 40% εμφανίζει γυναικομαστία.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter και καρυότυπο 47,XXY διαθέτουν ένα σωματίο Barr και το ένα X χρωμόσωμα είναι απενεργοποιημένο. Το 50% περίπου των περιπτώσεων οφείλονται σε σφάλματα κατά την πατρική μείωση I, το 33% σε σφάλματα κατά την μητρική μείωση I και το υπόλοιπο σε σφάλματα κατά τη μείωση II ή σε μιτωτικό σφάλμα που συνέβη μετά τη γονιμοποίηση και οδήγησε σε μωσαϊκισμό. Η αυξημένη ηλικία της μητέρας παίζει ρόλο στις περιπτώσεις που οφείλονται στη μείωση I.

Το 15% των ασθενών με σύνδρομο Klinefelter εμφανίζουν μωσαϊκισμό και παρουσιάσουν συνήθως καρυότυπο 46,XY / 47,XXY [16]. Εκτός του γονότυπου 47,XXY ένα άτομο με Klinefelter μπορεί να έχει γονότυπο 48,XXYY, 46 48,XXXXY και 49,XXXXY. Όσο αυξάνεται ο αριθμός των χρωμοσωμάτων τόσο αυξάνονται και οι παρατηρούμενες φαινοτυπικές ανωμαλίες.

Τριπλοειδία και Τετραπλοειδία

Μια σπάνια περίπτωση χρωμοσωμικής ανωμαλίας μη συμβατής με τη ζωή είναι η τριπλοειδία [17]. Τα έμβρυα που φέρουν αυτή την ανωμαλία, ακόμα και αν φθάσουν ως την γέννηση αποβιώνουν σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Αντιθέτως τα έμβρυα που φέρουν τετραπλοειδίες δεν φτάνουν ως την γέννηση τους και για αυτό αυτή η ανωμαλία έχει ταυτοποιηθεί μόνο σε προϊόντα αποβολής καθώς δεν είναι συμβατή με τη ζωή.

Τα έμβρυα που φέρουν μια τέτοια ανωμαλία δεν δύναται να φτάσουν έως το τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης. Οι αιτίες που προκαλούν αυτές τις ανωμαλίες στο έμβρυο συμβαίνουν λόγω:

- γονιμοποίησης του ωαρίου από δύο σπερματοζωάρια (δισπερμία).
- αποτυχίας μιας εκ των δύο μειωτικών διαιρέσεων, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός διπλοειδούς ωαρίου ή σπερματοζωαρίου.

Δομικές ανωμαλίες

Οποιαδήποτε απόκλιση της δομής των χρωμοσωμάτων από το φυσιολογικό πρότυπο χαρακτηρίζεται ως δομική ανωμαλία [18]. Οι αλλαγές αυτές στη δομή ενός οι περισσότερων χρωμοσωμάτων σχετίζονται και με αλλαγές της γονιδιακής σύστασης του χρωμοσώματος και όσο πιο μεγάλο τμήμα του χρωμοσώματος αφορά η αλλαγή αυτή τόσο περισσότερα γονίδια συμπεριλαμβάνει.

Οι δομικές ανωμαλίες μπορεί να είναι ισοζυγισμένες (όταν δεν διαταράσσουν το ποσοτικό ισοζύγιο του γενετικού υλικού στο κύτταρο) ή μη ισοζυγισμένες (όταν διαταράσσουν το ποσοτικό ισοζύγιο του γενετικού υλικού στο κύτταρο).

Μπορεί να οφείλονται στην θραύση τμήματος των χρωμοσωμάτων και την λανθασμένη επαναδιάταξη αυτών των χρωμοσωμικών θραυσμάτων. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την πρόκληση δομικών ανωμαλιών είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, ορισμένοι ιοί που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις, η έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες, κ.α. Όπως οι αριθμητικές έτσι και οι δομικές ανωμαλίες μπορεί να εμφανίζονται σε όλα τα κύτταρα ενός ατόμου ή σε μωσαϊκή μορφή (δυο κυτταρικές σειρές ή και παραπάνω) [19]. Μερικές αναδιατάξεις είναι σταθερές και μπορεί να μεταβιβάζονται στις επόμενες γενιές αναλλοίωτες κατά την μείωση ή τη μίτωση ενώ άλλες είναι ασταθείς.

Ισοζυγισμένες Αναδιατάξεις

Τα χρωμοσώματα στο σύνολό τους περιέχουν τη σωστή ποσότητα γενετικού υλικού (σωστή γενετική πληροφορία), για αυτό συνήθως δεν έχουν επιπτώσεις στο φαινότυπο του ατόμου άλλα υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών προβλημάτων στους απόγονους τους και αυτό διότι οι φορείς ισοζυγισμένων αναδιατάξεων είναι δυνατόν να παράγουν μη ισοζυγισμένους γαμέτες επομένως διατρέχουν τον κίνδυνο να αποκτήσουν απογόνους με μη ισοζυγισμένους καρυότυπους [20]. Επίσης, υπάρχει πιθανότητα κάποιο από τα σημεία χρωμοσωμικής θραύσης να διακόψει ένα γονίδιο και έτσι να διαταραχθεί η φυσιολογική λειτουργία του εκάστοτε γονιδίου.

- *Αναστροφή (inversion-inv)*: Συμβαίνει όταν ένα χρωμόσωμα σπάει σε συγκεκριμένα σημεία θραύσης και το τμήμα που αποκόπτεται, επανενώνεται ανεστραμμένο με το χρωμόσωμα. Οι αναστροφές διακρίνονται σε: περικεντρικές, όταν η χρωμοσωμική περιοχή που αναστρέφεται περιλαμβάνει και το κεντρομερίδιο και παρακεντρικές, όταν η χρωμοσωμική περιοχή που αναστρέφεται δεν περιλαμβάνει το κεντρομερίδιο.

- *Μετάθεση (translocation-t) ή αλλιώς αμοιβαία μετατόπιση*: Συμβαίνει όταν μεταξύ δυο, ή και περισσότερων χρωμοσωμάτων, συγκεκριμένα τμήματα αλλάζουν θέση. Μετάθεση ροβερτιανού τύπου (robertsonian translocation-rob) είναι ένας ειδικός τύπος μετάθεσης που αφορά τα ακροκεντρικά χρωμοσώματα. Οι δυο μεγάλοι βραχίονες αυτών των ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων μέσω της μετάθεσης συνενώνονται και προκύπτει ένα μεγάλο χρωμόσωμα.

- *Ένθεση (insertion-ins)*: Συμβαίνει όταν σε συγκεκριμένο σημείο του χρωμοσώματος εισέρχεται ένα τμήμα άλλου χρωμοσώματος.

Μη ισοζυγισμένες Αναδιατάξεις

Όταν σε ένα χρωμόσωμα υπάρχει ελλιπής (ελλείμματα, όταν τα κομμάτια που έσπασαν χαθούν) ή πλεονάζουσα πληροφορία (διπλασιασμός), ο φαινότυπος του ατόμου θα είναι παθολογικός [21]. Ο διπλασιασμός μιας χρωμοσωμικής περιοχής οδηγεί σε μερική τρισωμία, ενώ το έλλειμά της σε μερική μονοσωμία. Το άτομο που φέρει μια μη ισοζυγισμένη μετάθεση μπορεί να παρουσιάζει μαθησιακές δυσκολίες, αναπτυξιακή καθυστέρηση κ.α.

Τα διάφορα τμήματα ενός χρωμοσώματος φέρουν γονίδια με διαφορετικές λειτουργίες, επομένως η σοβαρότητα του φαινότυπου που θα εμφανίσει το άτομο φορέας μη ισοζυγισμένης αναδιάταξης εξαρτάται από το ποια ακριβώς τμήματα των χρωμοσωμάτων εμπλέκονται και πόσο χρωμοσωμικό υλικό απουσιάζει ή βρίσκεται σε περίσσεια [22].

- *Έλλειψη (deletion-del)*: Συμβαίνει όταν ένα τμήμα του χρωμοσώματος αποκόπτεται και χάνεται (απαλείφεται).
- *Διπλασιασμός (duplication-dup)*: Συμβαίνει όταν ένα τμήμα του χρωμοσώματος διπλασιάζεται.
- *Δακτυλιοειδή Χρωμοσώματα (ring chromosomes)*: το ανώμαλο χρωμόσωμα έχει μορφή δακτυλίου). Τα δακτυλιοειδή χρωμοσώματα μπορούν να σχηματιστούν με δύο τρόπους:

A. Μέσω δύο σημείων θραύσης του DNA, μια για κάθε βραχίονα του ίδιου χρωμοσώματος, οι οποίες ακολουθούνται από την σύντηξη των δύο εγγύτερων θραυσμένων άκρων. Οι αιτίες αυτών των θραύσεων στο DNA είναι συνήθως άγνωστες, όπως και ο μηχανισμός ένωσης τους σε σχήμα δακτυλίου. Είναι πιθανό να παίζει ρόλο ο μηχανισμός σύνδεσης των ομόλογων άκρων.

Ένα δακτυλιοειδές χρωμόσωμα μπορεί επίσης να σχηματιστεί μέσω σύνταξης δύο σημείων θραύσης στον ίδιο βραχίονα του χρωμοσώματος. Παρόλα αυτά, μόνο λίγα παραδείγματα τέτοιων δακτυλιοειδών χρωμοσωμάτων έχουν περιγραφεί. Πιθανώς αυτό συμβαίνει γιατί τα χρωμοσώματα αυτά είναι ακεντρικά και δεν φέρουν σημεία προσδέσεως κατά την διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης με αποτέλεσμα να χάνονται στην ακόλουθη μιτωτική διαίρεση του κυττάρου.

B. Μέσω σύντηξης των δύο άκρων των βραχίωνων του ίδιου χρωμοσώματος, εξαιτίας της δυσλειτουργίας των τελομερών τους με αποτέλεσμα να δημιουργήτε η σύντηξη τους χωρίς σημαντική απώλεια γενετικού υλικού. Αρκετές εργαστηριακές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η μείωση του μήκους των επαναλήψεων στο τελομεριακό DNA οδηγεί σε αποκόλληση των πρωστατευτικών πρωτεϊνών από τα χρωμοσωμικά άκρα.

Το γεγονός αυτό καθιστά τα χρωμοσωμικά άκρα επιρρεπή σε ανασυνδιασμό με DNA ή από άλλα χρωμοσώματα οδηγώντας έτσι στην δημιουργία ενός δικεντρικού χρωμοσώματος ή με τον άλλο βραχίονα του ίδιου χρωμοσώματος ώστε να οδηγεί στη δημιουργία ενός δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος [23].

- *Χρωμοσώματα δείκτες (marker)*. Τα χρωμοσώματα δείκτες αποτελούν χρωμοσώματα μη ταυτοποιήσιμα με την κλασική κυτταρογενετική.
- *Δικεντρικά χρωμοσώματα*: Τα δικεντρικά χρωμοσώματα διαθέτουν δυο κεντρομερίδια.
- *Ισοχρωμοσώματα. (isochromosomes)* το ανώμαλο χρωμόσωμα αποτελείται από δυο ίδιους βραχίονες. Έχει σχηματιστεί δηλαδή ένα νέο χρωμόσωμα στο οποίο ο ένας βραχίονας απουσιάζει, ενώ ο άλλος έχει διπλασιασθεί. Η παρουσία ενός ισοχρωμοσώματος σε ένα κύτταρο οδηγεί σε μερική τρισωμία του υπάρχοντος χρωμοσωμικού βραχίονα και σε μερική μονοσωμία του χρωμοσωμικού βραχίονα που απουσιάζει.

5. ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα ακολουθεί τις εξής αρχές [24]:

- ❖ Ένα φυλοσύνδετο γονίδιο (συνδεδεμένο με το X χρωμόσωμα) βρίσκεται στο X χρωμόσωμα.
- ❖ Τα αρσενικά που λαμβάνουν ένα ανώμαλο X από τη μητέρα τους θα πάσχουν.
- ❖ Τα θηλυκά που φέρουν ένα φυσιολογικό X και ένα ανώμαλο X συνήθως θα είναι απλά φορείς, που δεν πάσχουν.
- ❖ Αρσενικά παιδιά που πάσχουν γεννιούνται συνήθως από γονείς που δεν πάσχουν. Ο πατέρας (που συνεισφέρει το Y του χρωμόσωμα) θα είναι συνήθως φυσιολογικός και η μητέρα θα είναι συμπτωματικός φορέας. Ένα τέτοιο ζευγάρι έχει

25% πιθανότητα να γεννήσει ένα γιό που πάσχει, 25% πιθανότητα να γεννήσει ένα φυσιολογικό γιο, 25% πιθανότητα να έχει μια κόρη φορέα και 25% να έχει μια φυσιολογική κόρη

❖ Σ' ένα φυλοσύνδετο γενεαλογικό δένδρο είναι χαρακτηριστικό ότι υπάρχουν μόνο αρσενικά παιδιά που πάσχουν.

Ορισμένα παραδείγματα υπολειπόμενων φυλοσύνδετων ασθενειών είναι η μυϊκή δυστροφία του Duchenne – Becker , η αιμοφιλία A , το σύνδρομο του εύθραστου X κ.α.

Μυϊκή δυστροφία Duchenne

Η Μυϊκή Δυστροφία τύπου Duchenne, είναι ένα είδος μυοπάθειας (πάθησης των μυών), μια γενετική, εκφυλιστική πάθηση που επηρεάζει τους μύες σε ολόκληρο το σώμα [25]. Η πάθηση της μυϊκής δυστροφίας θεωρείται μια από τις πιο συχνές μυοπάθειες. Επηρεάζει περίπου 1 στις 3.500 αγόρια. Μέσα στα γονίδια υπάρχει ένα συγκεκριμένο γονίδιο που παράγει μια πρωτεΐνη στους μύς που ονομάζεται δυστροφίνη και είναι ένα από τα μεγαλύτερα γονίδια που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα. Η δυστροφίνη συγκρατεί τους μύες, διατηρώντας την δομή των μυϊκών κυττάρων.

Πιστεύεται επίσης ότι η δυστροφίνη μεταφέρει σήματα μέσα και έξω από τις μυϊκές ίνες. Χωρίς τη δυστροφίνη οι μύες δεν μπορούν να λειτουργήσουν κανονικά και προοδευτικά καταστρέφονται. Το γονίδιο της δυστροφίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα X. Οι άνδρες έχουν μόνο ένα χρωμόσωμα X και ένα Y και οι γυναίκες δύο X χρωμοσώματα. Έτσι η πάθηση της μυϊκής δυστροφίας εμφανίζεται κυρίως σε νεαρούς άνδρες εφόσον μια πιθανή μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης, απαγορεύει την παρασκευή από τον οργανισμό της δυστροφίνης στους μύς.

Τα κορίτσια έχουν πολύ λιγότερο κίνδυνο να έχουν μυϊκή δυστροφία, εφόσον έχουν δύο X χρωμοσώματα και αν το ένα έχει την βλάβη, τότε το άλλο μπορεί ακόμα να παράξει δυστροφίνη [26]. Η μυϊκή δυστροφία μπορεί να κληρονομηθεί από την μητέρα στο αγόρι. Τα αγόρια έχουν 50% πιθανότητα να πάσχουν από μυϊκή δυστροφία, εφόσον κληρονομήσουν ένα χρωμόσωμα X από την μητέρα και ένα Y από τον πατέρα. Αν το χρωμόσωμα X από την μητέρα που δόθηκε στο αγόρι φέρει την μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης, τότε το αγόρι θα πάσχει με μυϊκή

δυστροφία. Όταν το αγόρι διαγνωστεί με μυϊκή δυστροφία, το σώμα του δεν μπορεί να παράξει καθόλου δυστροφίνη.

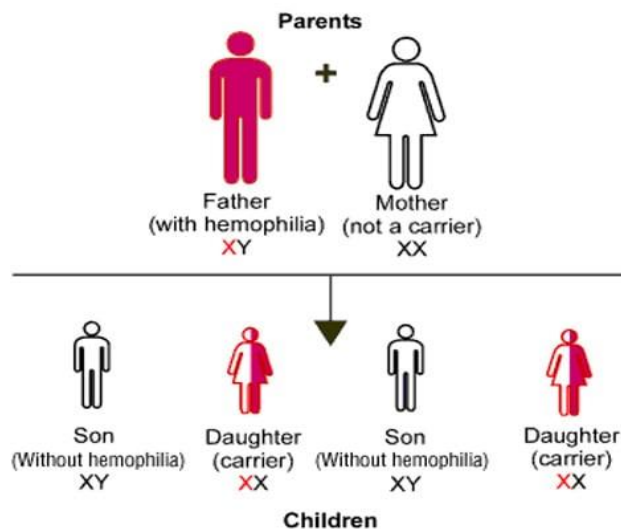
Δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα ή σημεία αναγνώρισης της πάθησης στα πρώτα 2-3 χρόνια ζωής του αγοριού. Τα πρώιμα συμπτώματα είναι γενικά δύσκολο να αναγνωρισθούν. Κατ' αρχή οι γονείς μπορεί να προσέξουν ότι οι μύς στα πόδια του αγοριού είναι διογκωμένοι (ψευδοϋπερτροφικοί), που αποτελεί μια πιθανή ένδειξη πάθησης. Επίσης τα αγόρια μεταξύ 3 και 5 ετών φαίνεται να είναι αδέξια και πολλές φορές χάνουν την ισορροπία τους, κάνοντας τα πέφτουν κάτω συχνά κατά την διάρκεια των κανονικών δραστηριοτήτων τους. Τα ανέβασμα της σκάλας, το τρέξιμο και το σήκωμα από το πάτωμα μπορεί να είναι πολύ δύσκολο.

Στα αγόρια με μυϊκή δυστροφία, κατά την διάρκεια της σχολικής ηλικίας, παρουσιάζονται αγκυλώσεις στον Αχίλλειο τένοντα, που τα αναγκάζει να περπατούν στις μύτες των ποδιών τους. Για να κρατήσουν την ισορροπία τους και να διατηρήσουν το κέντρο βάρους τους, οι νεαροί με μυϊκή δυστροφία προτάσσουν την κοιλιά τους προς τα εμπρός και σπρώχνουν τους ώμους τους πίσω [27]. Στην ηλικία των 7 με 12 ετών, οι περισσότεροι νεαροί με μυϊκή δυστροφία θα χάσουν την ικανότητα βαδίσματος και θα εξαρτώνται από αναπηρικό καροτσάκι για τις μετακινήσεις τους.

Αν δεν υπάρξει αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της μυϊκής δυστροφίας, τα νεαρά αγόρια με την πάθηση αυτή συνήθως πεθαίνουν από πνευμονική ανεπάρκεια γύρω στην ηλικία των 25 ετών. Έχει υπολογισθεί ότι ένα 9 - 50% αυτών που πάσχουν με μυϊκή δυστροφία, πεθαίνουν από καρδιακή ανεπάρκεια, εφόσον και η καρδιά είναι ένα μυς.

Αιμορροφιλία

Είναι συγγενής αιμορραγική πάθηση και μεταβιβάζεται με τον αυτοτελή φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομησης (εικόνα 8). Οφείλεται στην έλλειψη του παράγοντα VIII ο οποίος λέγεται και αντιαιμορροφιλική σφαιρίνη [28]. Το γονίδιο που ρυθμίζει την παραγωγή του παράγοντα VIII βρίσκεται στο χρωματόσωμα X. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μεταβιβάζουν το παθογόνο γονίδιο οι γυναίκες αλλά να αρρωσταίνουν μόνο οι άνδρες. Αυτό συμβαίνει γιατί οι γυναίκες έχουν φυλετικό χρωματόσωμα του τύπου XX άρα κι αν ακόμα υπάρχει ένα παθογόνο γονίδιο το υγιές γονίδιο επικρατεί και έτσι γίνεται η παραγωγή του παράγοντα VIII.



Εικόνα 8: Τρόπος κληρονομικότητας της αιμοροφιλίας [28].

Αντίθετα σε έναν άνδρα το φυλετικό χρωματόσωμα είναι του τύπου XY. Έτσι αν το γονίδιο που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα είναι παθογόνο δεν υπάρχει φυσιολογικό γονίδιο για να γίνει η παραγωγή του παράγοντα VIII. Στην σπάνια περίπτωση που μία γυναίκα θα έχει και τα δύο γονίδια παθογόνα το έμβρυο πεθαίνει και έτσι δεν γεννιέται ομόζυγη γυναίκα.

Στον όρο αιμορροφιλία λοιπόν περιλαμβάνονται όλες οι κληρονομικές διαταραχές που αφορούν την έλλειψη παραγόντων πήξης [29]. Έτσι, διακρίνουμε την αιμορροφιλία A (έλλειψη του παράγοντα VIII) και την αιμορροφιλία B (έλλειψη του παράγοντα IX). Η ανά τον κόσμο συχνότητα της αιμορροφιλίας εκτιμάται μεταξύ 1:5.000 έως 1:10.000 άνδρες, ενώ η σχέση μεταξύ αιμορροφιλίας A και B είναι 4:1 και δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές, εθνικές ή γεωγραφικές.

Η αιμορροφιλία A έχει συχνότητα 1:1.000 άνδρες και αποτελεί την πιο συχνή συγγενή διαταραχή της πήξης. Η βιολογική διαταραχή της νόσου συνίσταται στην μείωση του παράγοντα VIII της πήξης. Και η κλινική συνδρομή είναι ανάλογη του βαθμού της έκπτωσης του παράγοντα αυτού. Έτσι σε ποσοστό του παράγοντα <2% (που παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων), οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι βαριές: αυτόματες αιμορραγίες στις αρθρώσεις, τους μύς και τα εσωτερικά όργανα.

Σε ποσοστό 2-10% (30% των περιπτώσεων), σπανιότερα αυτόματες αιμορραγίες, συνήθως μετά από τραυματισμό. Τέλος σε ποσοστό του παράγοντα 10-30%, αιμορραγία παρατηρείται μόνο μετά από τραυματισμό ή εγχείρηση.

Από τις εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν, οι πιο συχνές και σοβαρές για την δραστηριότητα του αρρώστου, είναι τα αίμαθρα, γιατί τον καθλώνουν για μακρό διάστημα πολλές φορές και μάλιστα στην νεαρά, την μαθητική συνήθως ηλικία και γιατί σε ένα ποσοστό περιπτώσεων καταλείπουν μονιμότερη δυσλειτουργία των αρθρώσεων.

Συχνές είναι και οι αιμορραγίες στους μύς. Από αυτές σημαντικότερη μπορεί να θεωρηθεί η αιμορραγία στην περιοχή του ψοΐτη μυός, γιατί πολλές φορές οδηγεί σε νευροπάθεια, από πίεση του νεύρου, με σχετικές κλινικές εκδηλώσεις πόνο, υπαισθησία κλπ. Λιγότερο συχνή εκδήλωση είναι η αιματοουρία, συνήθως ανώδυνη, αλλά πολύ ενοχλητική για τον άρρωστο. Βαρύτερη για τις συνέπειες της είναι η αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, με πιο συνήθη αιτία το έλκος του δωδεκαδακτύλου.

Αιμορραγία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στους αρρώστους αυτούς, παρατηρείται ευτυχώς σπανιότερα και συνήθως μετά από τοπική βία [30]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αιμορραγίες στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα. Η αιμορραγία της γλώσσας δύσκολα αντιμετωπίζεται λόγω της αναγκαστικής κινητικότητας του οργάνου, αλλά και της αυξημένης τοπικής ινωδόλυσης από τον σίελο, ενώ η αιμορραγία στον φάρυγγα, μπορεί επεκτεινόμενη μέσω των ιστών, να οδηγήσει σε απόφραξη της αεροφόρου οδού.

Η απουσία ή η έλλειψη δραστικότητας του παράγοντα IX οδηγεί σε αιμορροφιλία B. Η νόσος κληρονομείται κατά τον υπολειπόμενο φυλετικό τύπο. Ανάλογα με τη δραστικότητα του παράγοντα IX, η αιμορροφιλία B διακρίνεται σε σοβαρή <1%, μέτρια 1- 5% και ελαφρά 5- 50% της δραστικότητας.

Η σοβαρή αιμορροφιλία B (δραστικότητα παράγοντα IX <1%) χαρακτηρίζεται από αίμαθρα, αιμορραγία εν τω βάθει ιστών, υπερβολική αιμορραγία μετά από τραυματισμό και εκχυμώσεις. Τα νεογνά εμφανίζουν χαμηλή δραστικότητα παράγοντα IX ($\geq 20\%$), η οποία επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 6 μήνες.

Οι φυσικές, ψυχολογικές και επαγγελματικές επιπτώσεις της νόσου, καθώς και οι παρενέργειες της θεραπείας υποκαταστάσεως είναι παρόμοιες με εκείνες της αιμορροφιλίας A. Η ταξινόμησή της βασίζεται στην κλινική βαρύτητα και συσχετίζεται αδρά με το επίπεδο της πηκτικής δράσεως του F IX.

Σύνδρομο Εύθραυστου X

Είναι η συχνότερα κληρονομούμενη μορφή διανοητικής καθυστέρησης [31]. Κατά το σύνδρομο αυτό παρατηρείται ένα χρωμοσωμικό θραύσμα σε συγκεκριμένη περιοχή του X χρωμοσώματος. Το σύνδρομο αυτό απαντά σε 1 ανά 2000 αρσενικά άτομα, αριθμεί το 5% των αρένων με διανοητική καθυστέρηση και εμφανίζει μια εύθραυστη περιοχή στη θέση q27,3 του X χρωμοσώματος. Η συχνότητα στα θηλυκά είναι 1 στα 2500 και εμφανίζουν μέτρια διανοητική καθυστέρηση.

Η Fragile X μετάλλαξη συνίσταται σε μια αύξηση του μεγέθους στην 5'-μη μεταφραστική περιοχή στο γονίδιο FMR-1. Στην περιοχή αυτή βρίσκεται μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία ενός CGG τρινουκλεοτιδίου. Ένα φυσιολογικό άτομο έχει 10-50 αντίγραφα αυτής της επαναλαμβανόμενης τριπλέτας. Στην περίπτωση που έχουμε από 200 και πάνω αντίγραφα αυτής της τριπλέτας έχουμε πλήρη μετάλλαξη. Η ενδιάμεση κατάσταση από 50-200 αντίγραφα ορίζεται ως προμετάλλαξη. Υπάρχει κίνδυνος η προμετάλλαξη αυτή να υποστεί αύξηση κατά τη διάρκεια της μείωσης, οπότε στους απογόνους να εμφανιστεί η μετάλλαξη⁴².

Χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού καθυστέρηση κινητικών, αλλά κυρίως λεκτικών δεξιοτήτων, γνωσιακές διαταραχές, αυτιστική συμπεριφορά, διαταραχές του θυμικού με υπερκινητικότητα, παρορμητισμό και επιθετική συμπεριφορά. Οι ασθενείς με το σύνδρομο του εύθραυστου X παρουσιάζουν ιδιόμορφο προσωπείο με μεγάλο μέτωπο, μακρύ και στενό πρόσωπο, προεξέχοντα μεγάλα αυτιά, προγναθισμό, υπερελαστικότητα αρθρώσεων, ενώ στα αγόρια παρατηρείται αυξημένο μέγεθος γονάδων (μακροορχιδισμός).

Εξαιτίας της φυλοσύνδετης μορφής του, το σύνδρομο έχει ηπιότερο φαινότυπο στα κορίτσια, όπου κυριαρχούν οι γνωσιακές και οι διαταραχές του θυμικού και το οριακό πνευματικό πηλίκιο.

6. ΑΛΛΑ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αυτοσωμική Επικρατής

Η γενετική διαταραχή προκειμένου να εκδηλωθεί στο άτομο αρκεί να εντοπίζεται σε ένα από τα δύο χρωμοσώματα του, είτε σε αυτό της πατρικής ή της μητρικής προέλευσης [32]. Παραδείγματα τέτοιων γενετικών ασθενειών είναι η *αχονδροπλασία* ή *νανισμός* που χαρακτηρίζεται από ατελή ανάπτυξη των οστών και

το σύνδρομο *Marfan*, μία διαταραχή του συνδετικού ιστού που προκαλεί αύξηση των μακρών οστών και διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας.

Αυτοσωμική υπολειπόμενη

Η γενετική διαταραχή προκειμένου να εκδηλωθεί στο άτομο πρέπει να εντοπίζεται και στα δύο χρωμοσώματα του ζεύγους, δηλαδή και σε αυτό της πατρικής και της μητρικής προέλευσης. Σε αυτήν την περίπτωση ένα έμβρυο έχει πιθανότητα 25% να πάσχει. Παραδείγματα τέτοιων ασθενειών είναι η κυστική ίνωση (ασθένεια που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση βλέννας στους πνεύμονες και παγκρεατική δυσλειτουργία) και η δρεπανοκυτταρική αναιμία (ανώμαλης μορφολογίας ερυθρά αιμοσφαίρια).

7. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Ορισμένες συγγενείς ανωμαλίες δεν έχουν σαν βάση μία μονογονιδιακή αλλαγή ή μία χρωμοσωμική ανωμαλία αλλά στην εκδήλωσή τους συνεισφέρουν η συνδυαστική δράση περισσότερων του ενός γονιδίων και η επίδραση του περιβάλλοντος, δυσχεραίνοντας τη διερεύνηση του τρόπου κληρονόμησής τους, όπως π.χ. οι καρδιακές ανωμαλίες, οι σχιστίες και οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα.

8. ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΑ

Αρκετές ανωμαλίες εμβρύων οφείλονται στην επίδραση τερατογόνων κατά το πρώτο τρίμηνο κύησης όταν λαμβάνει χώρα η οργανογένεση. Γνωστά παραδείγματα τερατογόνων είναι [33]:

- Φάρμακα
- Αλκοόλ
- Υψηλά επίπεδα ραδιενέργειας
- Βαρέα μέταλλα
- Μολυσματικοί παράγοντες π.χ. ιοί (ιός της ερυθράς, ερπητοϊοί), τοξόπλασμα κ.α.

Οι γενετικές διαταραχές που αναφέρθηκαν στην πλειοψηφία τους θα αποτελέσουν τον λόγο αυτόματης διακοπής μίας κύησης είτε στην καλύτερη περίπτωση εμφάνισης υπερηχογραφικών ευρημάτων κατά τη διάρκειά της.

ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της ανασκοπικής αυτής μελέτης είναι το screening χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην κύηση, οι επεμβατικοί και οι μη επεμβατικοί τρόποι ανίχνευσης αυτών καθώς και τα ποσοστά επιτυχίας και επιπλοκών για κάθε έναν από τους τρόπους screening.

Μελετήθηκαν 8 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PUBMED, WebMD, Wikipedia, EMBASE, embio, Medlab, American Society of Obstetrics-Gynecology, MedLine.

Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά, όπως: προγεννητικός έλεγχος, μη επεμβατικός, επεμβατικός, επιπλοκές, κύηση. Από την ανασκόπηση προέκυψαν: 67 βιβλιογραφικές αναφορές (63 αγγλικής και 4 ελληνικής βιβλιογραφίας).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Προγεννητικός έλεγχος γενετικών ανωμαλιών

Παγκοσμίως, εκατομμύρια άνθρωποι φέρουν γενετικές ανωμαλίες με επικρατή ή αυτοσωμικό χαρακτήρα που ενδέχεται να προκαλέσουν την εκδήλωση σε νεαρή ηλικία είτε αργότερα μίας σοβαρής ασθένειας [34]. Σήμερα καταγράφονται στις βάσεις δεδομένων περισσότεροι από 4,600 φαινότυποι που έχουν τη βάση τους σε μία γενετική διαταραχή, ενώ το 0.17% του ανθρώπινου πληθυσμού είναι φορείς μίας ισοζυγισμένης μετάθεσης που συχνά όταν κληρονομείται αποτελεί την αιτία υπογονιμότητας, επαναλαμβανόμενων αποβολών ή σοβαρών διαταραχών στην παιδική ηλικία.

Επιπρόσθετα, το ρίσκο να συμβεί μία αποβολή κατά την διάρκεια μίας κύησης αυξάνει με την ηλικία της μητέρας και τα τελευταία 40 έτη η ηλικία των γυναικών που γίνονται μητέρες αυξάνει σταδιακά στις δυτικές κοινωνίες. Υπολογίζεται ότι 2-3% των κυήσεων θα φέρει μία ή περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες, το οποίο αναλογεί στο 21% περίπου των περιγεννητικών και νεογνικών θανάτων καθώς επίσης ευθύνεται για δυσλειτουργία και θνησιμότητα σε μεγαλύτερη ηλικία.

Ενδείξεις

Οι επεμβατικές μέθοδοι, προγεννητικού ελέγχου γίνονται συνήθως σε κυήσεις που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου κατόπιν ενδείξεων [35]. Εντούτοις, θα πρέπει να σημειωθεί ότι για το γενικό πληθυσμό η πιθανότητα εμφάνισης χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε νεογνά είναι 1/120 γεννήσεις.

Στις μέρες μας όμως καθώς οι επεμβατικές μέθοδοι έχουν εξελιχθεί οι πιθανότητες επιπλοκών για την έγκυο ή το έμβρυο είναι πολύ μικρές. Οι ενδείξεις για τη διενέργεια επεμβατικής μεθόδου προγεννητικού ελέγχου είναι οι εξής [36]:

- Η ηλικία της μητέρας, κυρίως όταν είναι σε «προχωρημένη» αναπαραγωγική ηλικία >35 ετών. Σημειώνεται πως ο κίνδυνος για εμφάνιση του συνδρόμου Down (τρισωμία 21) αυξάνεται όσο αυξάνει η ηλικία της μητέρας.
- Υπερηχογραφικά ευρήματα, όπως αυξημένη αυχενική διαφάνεια, υποπλαστικό ρινικό οστό, καρδιακές ανωμαλίες, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR) ή διαταραχές στην ποσότητα του αμνιακού υγρού, διαφορά ανατομικά ευρήματα όπως λαγόχειλο κ.α.
- Ενδείξεις στον βιοχημικό προγεννητικό έλεγχο του 1ου και 2ου τριμήνου.
- Οικογενειακό ιστορικό με ύπαρξη γνωστής χρωμοσωμικής ανωμαλίας.
- Προηγούμενη κύηση με παθολογικά ευρήματα στον καρυότυπο του εμβρύου.

- Όταν κάποιος από τους δύο γονείς είναι φορέας δομικής ισοζυγισμένης χρωμοσωμικής μετάθεσης ή άλλης χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Από το 1970 αποδείχθηκε πως εγκυμονούσες γυναίκες άνω των 35 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία [37]. Είναι πλέον σαφές ότι ο κίνδυνος γέννησης εμβρύου με χρωμοσωμική ανωμαλία αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας της εγκύου.

Πλεονεκτήματα

Προκειμένου να αποφευχθεί η μεταβίβαση στο έμβρυο παθολογικών γενετικών διαταραχών και να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση γενετικών ανωμαλιών σε αυτό, παρέχεται στις έγκυες γυναίκες ο προγεννητικός έλεγχος, ο οποίος [38]:

- Προετοιμάζει τους γονείς για την γέννηση ή τον ενδομήτριο θάνατο ενός άρρωστου παιδιού.
- Εξασφαλίζει την κατάλληλη παρακολούθηση του εμβρύου και την καλύτερη δυνατή έκβαση της εγκυμοσύνης για τη μητέρα και το έμβρυο.
- Συνεισφέρει στην λήψη της απόφασης σχετικά με το χρόνο, την τοποθεσία και τον τρόπο της γέννησης.
- Επιτρέπει την θεραπεία του εμβρύου εντός της μήτρας.
- Παρέχει στους γονείς την επιλογή της διακοπής μία παθολογικής κύησης.

Προϋποθέσεις

Προτού η έγκυος γυναίκα ή το ζευγάρι προβεί σε κάποια εξέταση προγεννητικού ελέγχου οφείλει να ενημερωθεί για τους περιορισμούς και τις δυνατότητες της κάθε εξέτασης και να κατανοήσει τη διαφορά ανάμεσα σε μία διαγνωστική εξέταση που αφορά το έμβρυο που κυοφορεί και μία δοκιμή ελέγχου (screening test) που βασίζεται σε μελέτες του πληθυσμού.

Πρέπει να είναι ενήμερη ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποτελεί εγγύηση ότι το έμβρυο δεν πάσχει από κάποιου είδους ανωμαλία [39]. Απαιτείται μία λεπτομερής και αμερόληπτη γραπτή ενημέρωση και συμβουλευτική της γυναίκας σχετικά. Οι διαγνωστικές εξετάσεις που παρέχονται σε προγεννητικό επίπεδο οφείλουν να πληρούν τα εξής κριτήρια:

- Πρέπει να μπορούν να επιβεβαιώνουν ή να αποκλείουν την πιθανή παθολογική διάγνωση
- Να είναι ασφαλείς για τη μητέρα και το έμβρυο

- Να έχουν ευαισθησία και ειδικότητα σχεδόν 100%
- Οι επιπλοκές των γενετικών ανωμαλιών που καλούνται να διαγνώσουν να είναι τόσο σοβαρές που να δικαιολογούν τους κινδύνους της εξέτασης.

Μη επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου

A) Υπερηχογραφήματα 1ου, 2ου και 3ου τριμήνου της κύησης.

Το υπερηχογράφημα ανήκει στις μη επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους και επιτυγχάνεται με τη χρήση ηχητικών κυμάτων πολύ υψηλής συχνότητας, δηλαδή τους υπερήχους και χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της φυσιολογικά εξελισσόμενης ενδομήτριας κύησης [40].

Κατά τη διάρκεια της κύησης ο πρώτος υπέρηχος γίνεται την 6η με 11η εβδομάδα κύησης για να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή μη της εγκυμοσύνης με την παρουσία ή όχι του εμβρυϊκού σάκου, για τη διάγνωση μονήρους ή πολύδυμης κύησης, με βάση το κεφαλουριαίο μήκος του εμβρύου, για τον υπολογισμό της ηλικίας της κύησης, όπως και για την ανίχνευση της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας.

Ακολουθεί ο υπέρηχος Α επιπέδου, που πραγματοποιείται κατά την 11η με 13η εβδομάδα κύησης για την μέτρηση της *αυχενικής διαφάνειας* (NT, Nuchal Translucency), δηλαδή της συγκέντρωσης υποδόριου υγρού στην περιοχή του αυχένα του εμβρύου, ενώ γίνεται και έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου και των μορφολογικών χαρακτηριστικών του προσώπου του δηλαδή, τη μέτρηση του ρινικού οστού, τη μέτρηση των δακτύλων, την μέτρηση του μηριαίου οστού, το μήκος της άνω γνάθου, το κεφαλουριαίο μήκος (εικόνα 9).



Εικόνα 9: Υπέρηχος αυχενικής διαφάνειας [40].

Σε όσα έμβρυα βρεθεί να έχουν αυξημένη ποσότητα υποδόριου υγρού στην περιοχή του αυχένα σε συνδιασμό με διάφορα υπερηχογραφικά ευρήματα, συνιστάται να γίνει περαιτέρω έλεγχος για την πιθανότητα παρουσίας συνδρόμου Down ή κάποιας άλλης χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Η αξιοπιστία της μεθόδου στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ανέρχεται σε ποσοστό 90% ενώ υπάρχει και ένα ποσοστό της τάξεως του 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων [41]. Τα ευρήματα αυτού του υπερηχογραφικού ελέγχου σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας, το βάρος της και το αποτέλεσμα από την μέτρηση δύο βιοχημικών δεικτών στο αίμα της εγκύου PAPP-A και β-hCG δίνουν τη συνδυασμένη στατιστική πιθανότητα το έμβρυο να πάσχει από τρισωμία 21 ή άλλη χρωμοσωμική ανωμαλία.

Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης πραγματοποιείται ο υπερηχογραφικός έλεγχος **B' επιπέδου** κατά την 21η έως την 24η εβδομάδα κύησης που κατέχει βασικό ρόλο στον έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου στον οποίο πρέπει να υποβάλλονται όλες οι εγκυμονούσες από εξειδικευμένο στην Εμβρυομητρική Ιατρική Μαιευτήρα Γυναικολόγο με χρήση κατάλληλου εξοπλισμού για να μελετηθούν λεπτομερώς η ανατομία του εμβρύου για τον έλεγχο της ύπαρξης συγγενών ανωμαλιών, σκελετικών ανωμαλιών, καρδιολογικών ανωμαλιών, νεφρικών ανωμαλιών, ανωμαλίες στη διάπλαση του εγκεφάλου.

Γίνεται εκτενής υπερηχογραφικός έλεγχος σε περίπτωση αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων του εμβρύου. Ο σκοπός του πληθυσμιακού αυτού ελέγχου είναι η πιθανή εντόπιση υφιστάμενων ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου, ώστε να δοθεί εν συνεχεία στους γονείς η δυνατότητα κατάλληλης συμβουλευτικής.

Τέλος, ακολουθεί το υπερηχογράφημα ανάπτυξης (**Doppler**), το οποίο δύναται να γίνει κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης από την 24η έως την 40η εβδομάδα κύησης και μελετά την ανάπτυξη και θρέψη του εμβρύου.

B) Έλεγχος Βιοχημικών δεικτών

Γίνεται στον ορό του μητρικού αίματος κατά το 1ο και 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και προσδιορίζονται βιοχημικοί δείκτες που μεταβάλλονται στο αίμα της εγκύου κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης [42]. Με την μέτρηση αυτών των δεικτών

μπορούμε να εξάγουμε χρήσιμες πληροφορίες για την υγεία του εμβρύου ώστε να αποφασισθεί αν χρειάζεται να γίνει περαιτέρω επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος ή όχι.

Ο έλεγχος βιοχημικών δεικτών, παρέχει μόνο ενδείξεις (screening test) για πιθανή παθολογία του εμβρύου για αυτό επί θετικών παθολογικών ενδείξεων απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με επεμβατικές μεθόδους. Τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών σε συνδυασμό με την ηλικία της εγκύου, το βάρος της εγκύου και την ακριβή εβδομάδα κύησης μπορούν να προσδιορίσουν τον κίνδυνο να φέρει το έμβρυο κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία (όπως τρισωμία 21, τρισωμία 18, τρισωμία 13, σύνδρομο Turner) είτε κάποια βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως είναι η ανεγκεφαλία και η δισχιδής ράχη.

Αυτοί οι βιοχημικοί δείκτες είναι [43]:

- Η σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη πλάσματος-A (PAPP-A) είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο παραγόμενο από το πλακούντα. Η μέτρηση της γίνεται με την αιμοληψία της εγκύου κατά την 11η με 13η εβδομάδα κύησης, (1ο τρίμηνο της κύησης) την ίδια ημέρα που γίνεται και η υπερηχογραφική εξέταση για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας του εμβρύου.
- Η ελεύθερη β-χοριακή γοναδοτροπίνη (free β-hCG), μπορεί να μετρηθεί κατά το 1ο αλλά και στο 2ο τρίμηνο της κύησης και παράγεται από τον πλακούντα.
- Η μητρική ελεύθερη οιστριόλη (uE3) παράγεται από τον πλακούντα και δύναται να μετρηθεί και στα τρία τρίμηνα της κύησης και ανάλογα με τις τιμές που προκύπτουν εξάγονται τα απαιτούμενα συμπεράσματα για την υγεία του εμβρύου, σύμφωνα πάντα με την εβδομάδα της κύησης κατά την οποία μετρήθηκε.
- Η ινχμπίνη-A (DIA) μετριέται μετά την 13η εβδομάδα κύησης.
- Η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (a-FP), η οποία παράγεται από το λεκιθικό σάκο και το εμβρυϊκό ήπαρ και εκκρίνεται στον εμβρυϊκό ορό από όπου διέρχεται στο αμνιακό υγρό και καταλήγει στη μητρική κυκλοφορία [44]. Στο μητρικό αίμα η συγκέντρωση της αυξάνεται σημαντικά μεταξύ 10ης-32ης εβδομάδας. Στο αμνιακό υγρό η μέγιστη τιμή της παρατηρείται την 13η εβδομάδα. Μέτρηση της a-FP στο μητρικό ορό γίνεται τη 16η-18η εβδομάδα όπου με ευαισθησία μεθόδου της τάξεως του 62% έως 67% μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανότητα ύπαρξης του συνδρόμου Down. Καθώς και βλαβών του κεντρικού νευρικού σωλήνα.

Υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις εκτός από τις παραπάνω που η α-FP ανιχνεύεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στη μητρική κυκλοφορία όπως:

- Σε περιπτώσεις ανεπάρκειας του εμβρυϊκού ήπατος,
- Σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου,
- Σε περιπτώσεις που το βάρος της κυοφορούσας είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από το επιθυμητό,
- Σε περιπτώσεις δίδυμης ή πολύδυμης κύησης,
- Εξαιτίας λανθασμένου υπολογισμού της ηλικίας της κύησης.

Η υπερηχογραφική εξέταση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης (όπως έχει ήδη αναφερθεί) με το συνδυασμό της μητρικής ηλικίας, και των βιοχημικών δεικτών ελεύθερη β-hCG και της PAPP-A δίνουν μια εκτίμηση για την πιθανότητα εμφάνισης ανωμαλιών στο έμβρυο με ποσοστό ανίχνευσης που αγγίζει το 89% και ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που ανέρχονται σε ποσοστό 5%.

Σημειώνεται ότι, σε κυήσεις με τρισωμία 21, η συγκέντρωση στον ορό της μητέρας της ελεύθερης β-hCG είναι υψηλότερη από ότι σε φυσιολογικές κυήσεις, ενώ η PAPP-A είναι χαμηλότερη, ενώ στις τρισωμίες 18 και 13, η ελεύθερη β-hCG και η PAPP-A είναι ελαττωμένες.

Τριπλό και τετραπλό τεστ

Ο έλεγχος ανατομίας του εμβρύου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης δεν υποκαθιστά το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας ως προς την αξία του στον πληθυσμιακό έλεγχο για το σύνδρομο Down και άλλες τρισωμίες [45]. Εάν η έγκυος δεν υποβληθεί στον πρώτο πληθυσμιακό προγεννητικό έλεγχο, τότε θα πρέπει να ακολουθήσει το **‘τριπλό τεστ’**, μεταξύ 15ης – 20ης εβδομάδας κύησης (ιδανικά μεταξύ της 16ης και 18ης εβδομάδας) της κύησης, κατά το οποίο η μέτρηση της ελεύθερης βχοριακής γοναδοτροπίνης (free β-hCG) σε συνδυασμό με την μέτρηση της ελεύθερης οιστριόλης (uE3) και της η α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-FP) δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για την πιθανή παρουσία τρισωμίας του εμβρύου.

Οι τρεις βιοχημικοί δείκτες που συνθέτουν το τριπλό τεστ (alpha test) συναρτήσει με την ηλικία της μητέρας και ένα υπερηχογράφημα ανάπτυξης του εμβρύου, κατά το οποίο γίνεται ο προσδιορισμός της ηλικίας της κύησης (με βάση την αμφιβρεγματική διάμετρο της κεφαλής του εμβρύου, BPD) είναι: – η α-εμβρυϊκή

πρωτεΐνη (a-FP), – η ελεύθερη οιστριόλη (uE3) και – η ελεύθερη β χοριακή γοναδοτροπίνη (free β-hCG).

Αν σε αυτές προστεθεί και η ινχιμπίνη Α τότε προκύπτει το **τετραπλό τεστ** το οποίο θεωρείται το πιο αποτελεσματικό τεστ για τον εντοπισμό του συνδρόμου Down ή και άλλης χρωμοσωμικής ανωμαλίας ή βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης μεταξύ 15ης και 22ης εβδομάδας (ιδανικά μεταξύ της 16ης και 18ης εβδομάδας) της κύησης [46].

Και για τις δυο αυτές μεθόδους, το τριπλό τεστ (alpha test) και το τετραπλό τεστ, τα αποτελέσματα εξάγονται από τον μέσο όρο των τιμών των βιοχημικών δεικτών, την εμβρυϊκή ηλικία και το βάρος της μητέρας, τα οποία χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του πιθανού κινδύνου του εμβρύου να φέρει κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία.

Η ακρίβεια του τριπλού τεστ (alpha test) για βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος κυμαίνεται γύρω στο 90% ενώ σε ενδείξεις για χρωμοσωμικές ανωμαλίες η ακρίβεια του κυμαίνεται γύρω στο 65%. Υπάρχουν όμως και ψευδώς θετικά αποτελέσματα που ανέρχονται στο 5%-10% [47]. Το τετραπλό τεστ ανιχνεύει το σύνδρομο Down (τρισωμία 21), με ακρίβεια της τάξεως του 81,5%, αλλά και με την παρουσία ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που ανέρχονται στο 6,9%. Όταν όμως συνδυαστεί και με την εφαρμογή υπερηχογραφημάτων (μέτρηση αυχενικής διαφάνειας), τότε το ποσοστό ακρίβειας της μεθόδου για την ανίχνευση του συνδρόμου Down (τρισωμία 21), αυξάνεται στο 90% και μειώνεται αντίστοιχα το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στο 3,1%.

Επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου

Οι επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου εφαρμόζονται για τη διάγνωση μεγάλου αριθμού μονογονιδιακών νοσημάτων, όπως αιμοσφαιρινοπάθειες, κυστική ίνωση, νευρομυϊκά νοσήματα καθώς και για τον έλεγχο χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου [48].

Η λήψη του υλικού που δύναται να εξετασθεί με αυτές τις μεθόδους θα πρέπει να γίνεται από έναν έμπειρο γυναικολόγο ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών της κύησης και το δείγμα μπορεί να προκύψει, δείγμα έπειτα από λήψη χοριακών λαχνών (τροφοβλάστη, CVS) ή από αμνιοπαρακέντηση (αμνιακό υγρο).

Λήψη χοριακών λαχνών (Τροφοβλάστη, CVS, Chorionic Villus Sampling)

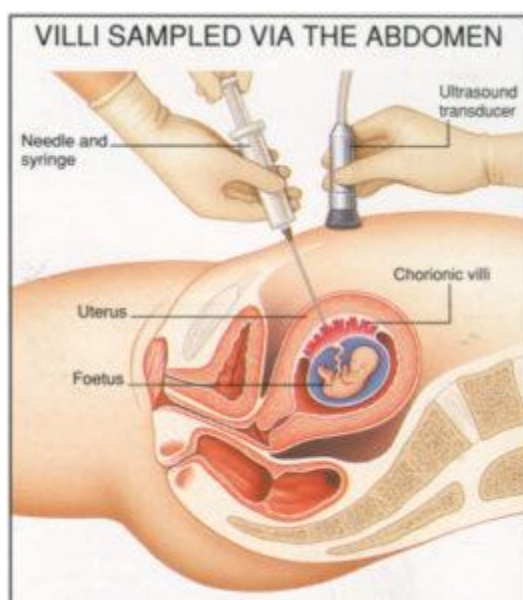
Πραγματοποιείται κατά την 10η με 14η εβδομάδα κύησης[49]. Η λήψη τροφοβλάστης γίνεται από την 10η εβδομάδα της εγκυμοσύνης έως και την 14η εβδομάδα. Πρώτη αναφορά έγινε το 1968 από τον Mohr αλλά επίσημα άρχισε να πραγματοποιείται μετά το 1980.

Οι χοριακές λάχνες αποτελούν μικρές προεκβολές του πλακούντα και έχουν κύτταρα, που περιέχουν το ίδιο γενετικό υλικό με το έμβρυο, αφού προέρχονται από το ίδιο αρχικό γονιμοποιημένο ωάριο. Κατά τον πολλαπλασιασμό αυτού κάποια κύτταρα διαφοροποιούνται για να σχηματίσουν τους ιστούς του εμβρύου και αποτελούν την κυτταροτροφοβλάστη ή εμβρυοβλάστη, ενώ άλλα σχηματίζουν τον πλακούντα και λέγονται συγκυτιοτροφοβλάστη ή ενίοτε απλά "τροφοβλάστη".

Τα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης διαιρούνται πολύ γρήγορα και κατά συνέπεια μπορούν χρησιμοποιηθούν για χρωμοσωμική ανάλυση, χωρίς να καλλιεργηθούν. Ο κίνδυνος αποβολής εξαιτίας της μεθόδου είναι 0,5%- 1%.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι γίνεται νωρίτερα από την αμνιοπαρακέντηση, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και επιτρέπει την νωρίτερη διάγνωση κάποιας ανωμαλίας. Το μειονέκτημα της είναι ότι δεν είναι πάντα δυνατή η εκτέλεση της λήψης λόγω ανατομικών συνθηκών (θέση μήτρας, θέση πλακούντα, σωματική διάπλαση της εγκύου).

Η λήψη τροφοβλάστης συνίσταται να εκτελείται μετά την 10η εβδομάδα διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για ανωμαλίες των άκρων του εμβρύου. Η βιοψία της τροφοβλάστης ή αλλιώς η βιοψία των χοριακών λαχνών είναι η επεμβατική προγεννητική μέθοδος κατά την οποία λαμβάνεται τροφοβλαστικός ιστός διακοιλιακά ή διατραχηλικά (εικόνα 10). Η διακοιλιακή προσπέλαση θεωρήθηκε μια καλή μέθοδος λήψης τροφοβλάστης στις πρώτες εβδομάδες της κύησης με ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων, υψηλά ποσοστά επιτυχίας περίπου 99,5% και δυνατότητα λήψης επαρκούς και αξιόπιστης ποσότητας



δείγματος.

Εικόνα 10: Διακοιλική λήψη χοριακών λαχνών [49].

Υπάρχουν όμως και ορισμένοι περιορισμοί ως προς την εφαρμογή της μεθόδου όπως για παράδειγμα η ύπαρξη ινομυωμάτων στη μήτρα της εγκύου που βρίσκονται σε τέτοια θέση (συνήθως στο πρόσθιο τοίχωμα) και έχουν τέτοιο μέγεθος που θα έκαναν αδύνατη ή πολύ τραυματική την προσπάθεια λήψης, επίσης εξαιτίας ανατομικών δυσκολιών της εγκύου όπως, στις περιπτώσεις οπίσθιας θέσης του πλακούντα με έντονη οπίσθια κλίση και κάμψη της μήτρας, καθώς και λόγω παχυσαρκίας της εγκύου.

Σε αυτές τις περιπτώσεις επιλέγεται η διατραχηλική λήψη, η οποία με τη σειρά της δεν συνίσταται σε περιπτώσεις στένωσης του τραχηλικού στομίου της μήτρας, πρόσφατη κοιλική αιμορραγία και σε περιπτώσεις έντονης φλεγμονής του τραχήλου της μήτρας (τραχηλίτιδα).

Κατά την διαδικασία της λήψης τροφοβλάστης εισάγεται διακοιλιακά μια ειδική βελόνα στην περιοχή των λαχνών του χορίου ή προωθείται διατραχηλικά ένας ειδικός εύκαμπτος καθετήρας στην ίδια περιοχή του χορίου (ανάλογα με την μέθοδο που έχει επιλεγεί να γίνει) και αναρροφάται τροφοβλαστικός ιστός 5-10mg υπό την καθοδήγηση πάντοτε των υπερήχων. Στις δύο αυτές τεχνικές βιοψίας τροφοβλάστης αλλά κυρίως στην περίπτωση της διατραχηλικής τεχνικής, υπάρχει ο κίνδυνος για λοίμωξη, πρόκληση αιμορραγίας ή ακόμα και αποκόλλησης του πλακούντα για αυτό και προτιμάται λιγότερο.

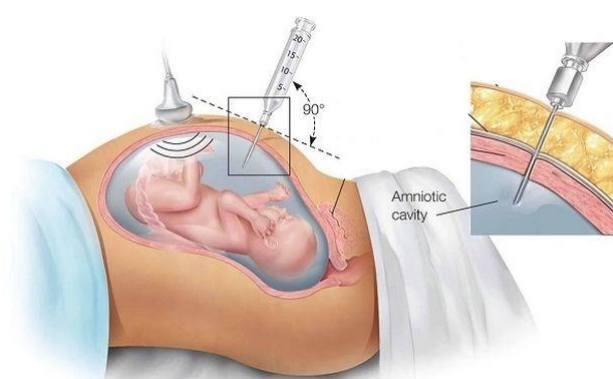
Αμνιοπαρακέντηση

Πραγματοποιείται κατά την 15η με 22η εβδομάδα κύησης. Αμνιοπαρακέντηση έγινε για πρώτη φορά στη Γερμανία στις αρχές της δεκαετίας του 1880 [50]. Το αμνιακό υγρό προστατεύει και τρέφει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο όγκος του μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης (περί την 8η εβδομάδα ογκός του είναι 5ml-10ml, ενώ περίπου 250ml στην 20η εβδομάδα).

Μεταξύ άλλων, περιέχει κύτταρα που προέρχονται από το δέρμα, τη στοματοφαρυγγική κοιλότητα και το ουροποιητικό σύστημα του εμβρύου. Η αμνιοπαρακέντηση πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό μαιευτήρα γυναικολόγο που έχει μεγάλη εμπειρία σε αυτή την τεχνική, να διαθέτει υπέρηχο υψηλής ευκρίνειας και να είναι σε θέση να αντιμετωπίσει όλες τις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να συμβούν εξαιτίας της λήψης.

Δύναται να γίνει μετά από την 15η εβδομάδα μέχρι την 22η εβδομάδα αλλά και έως το τέλος της κύησης. Κατά την 15η με 16η εβδομάδα το αμνιακό υγρό βρίσκεται σε επαρκή ποσότητα και έτσι δύναται να αναρροφηθούν με ασφάλεια για την πραγματοποίηση της εξέτασης 20-30 ml.

Η λήψη του αμνιακού υγρού γίνεται με την εισαγωγή μίας λεπτής βελόνας στην κοιλιά της εγκύου που εισέρχεται στον αμνιακό σάκο, υπό συνεχή υπερηχογραφική παρακολούθηση για την λήψη του αμνιακού υγρού που περιέχει κύτταρα που προέρχονται από ιστούς του ουροποιητικού, αναπνευστικού συστήματος του εμβρύου καθώς και το δέρμα του (εικόνα 11).



Εικόνα 11: Αμνιοπαρακέντηση [50].

Ο κίνδυνος αποβολής εξαιτίας της αμνιοπαρακέντησης ανέρχεται σε ποσοστό 0,5%-1%. Εκτός από την αυτόματη αποβολή μπορεί επίσης να προκληθεί μόλυνση, τραυματισμός ή αιμορραγία του εμβρύου όπως επίσης και εκροή αμνιακού υγρού, ο κίνδυνος αυτός είναι ουσιαστικά αμελητέος και εξαρτάται από την εμπειρία του γυναικολόγου ιατρού που εκτελεί την μέθοδο. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου αποτελεί η πρόωμη διάγνωση βλαβών του εμβρύου, γεγονός που επιτρέπει έγκαιρη, παρέμβαση.

Λήψη εμβρυϊκού αίματος (PFBS, periumbilical fetal blood sampling, ομφαλιδοκέντηση)

Η λήψη δείγματος εμβρυϊκού αίματος εφαρμόζεται σχετικά σπάνια και είναι δυνατή με την ομφαλιδοκέντηση [51]. Η ομφαλιδοκέντηση είναι μία μέθοδος παρακέντησης της εμβρυϊκής κυκλοφορίας κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Η ανάλυση αυτή γίνεται μετά την 19η εβδομάδα της κύησης, κατόπιν λήψης εμβρυϊκού αίματος από την ομφαλική φλέβα, η ποσότητα του αίματός που

αναρροφάται εξαρτάται από την ένδειξη που χρήζει διάγνωση αλλά δεν ξεπερνά τα 5 ml, υπό συνεχή υπερηχογραφική παρακολούθηση εισάγεται μια λεπτή βελόνα στον ομφάλιο λώρο με σκοπό την λήψη του εμβρυϊκού αίματος για τον εκτέλεση κυτταρογενετικών ή μοριακών εξετάσεων που εξασφαλίζουν την διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή άλλων παθήσεων του εμβρύου (κυρίως καρδιολογικών παθήσεων), σε περιπτώσεις καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης (Intra Uterine Growth Restriction-IUGR) του εμβρύου, για διάγνωση αιματολογικών νοσημάτων (δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, β-θαλασσαιμίας ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες), ταυτοποίηση πιθανής μόλυνσης του εμβρύου από ιογενείς, βακτηριακές ή παρασιτικές λοιμώξεις, καθώς και προς επιβεβαίωση ή όχι ευρημάτων μωσαϊκισμού του εμβρύου που ανιχνεύθηκαν μετά από αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών.

Το ποσοστό αυτόματης αποβολής για το έμβρυο ανέρχεται σε ποσοστό 1,4% εάν η μέθοδος εφαρμοστεί πριν την 28η εβδομάδα, αλλά και μετά την 28η εβδομάδα υπάρχει ένα ποσοστό της τάξεως του 1,4% περιγεννητικού θανάτου [52]. Ωστόσο η στατιστική σύγκριση κινδύνου της ομφαλιδοκέντησης με τις άλλες επεμβατικές μεθόδους είναι δύσκολη αν και ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο από ότι φέρουν οι άλλες δυο μέθοδοι (CVS και αμνιοπαρακέντηση) καθώς τα έμβρυα που υποβάλλονται σε λήψη εμβρυϊκού αίματος (PFBS) εμφανίζουν ήδη αυξημένο κίνδυνο περιγεννητικού θανάτου.

Ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cffDNA) και μη επεμβατικός έλεγχος (NIPT)

Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT) που χρησιμοποιεί cffDNA από το πλάσμα των εγκύων γυναικών προσφέρει τεράστιες δυνατότητες ως μέθοδος ανίχνευσης της εμβρυϊκής ανευπλοειδίας [53]. Έχει γίνει ευρέως διαδεδομένο και εμπορικά διαθέσιμο από το 2011 για γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανευπλοειδίας εμβρύου ενώ η χρήση του έχει επεκταθεί και σε πληθυσμούς γενικού κινδύνου.

Ορισμένα εργαστήρια έχουν καθιερώσει διάφορες τεχνικές για τη χρήση του cffDNA ως εξέταση διαλογής για την ανευπλοειδία του εμβρύου και συγκεκριμένα για τις τρισωμίες 21 (σύνδρομο Down), 18 (σύνδρομο Edwards) και 13 (σύνδρομο Patau) καθώς και για τις ανευπλοειδίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων [54]. Όλες οι

δοκιμές έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την τρισωμία 21, ανεξάρτητα από το ποιά μοριακή τεχνική χρησιμοποιείται, ενώ οι υπόλοιπες ακολουθούν με ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό.

Η ανίχνευση της εμβρυϊκής ανευπλοειδίας με μη επεμβατικές μεθόδους είναι πολύπλοκη, καθώς το χρωμόσωμα ή η περιοχή ενδιαφέροντος εντοπίζεται τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο. Η πρώτη πολλά υποσχόμενη έκθεση μη επεμβατικού ελέγχου για την ανίχνευση ανευπλοειδίας ήταν το 2007, όπου χρησιμοποιήθηκε εμβρυϊκό mRNA στο μητρικό πλάσμα, υπολογίζοντας την αναλογία RNA:SNP, επιτρέποντας έτσι την άμεση αξιολόγηση της δοσολογίας των χρωμοσωμάτων.

Ομοίως, χρησιμοποιήθηκαν οι αναλογίες των αλληλόμορφων των αποτυπωμένων γονιδίων στο DNA του μητρικού πλάσματος για τη διάγνωση της τρισωμίας 18. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι περιορίζονται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς επειδή εξαρτώνται από την παρουσία γενετικών πολυμορφισμών σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους.

Το ελεύθερο εμβρυϊκό DNA είναι παρόν από την 5η-7η εβδομάδα κύησης και αποτελεί προϊόν τροφοβλαστικής προέλευσης (προέρχεται από αποπτωτικά κύτταρα του πλακούντα), ενώ παραμένει στην κυκλοφορία της μητέρας μόλις λίγες ώρες (ταχεία κάθαρση μετά τον τοκετό σε λιγότερο από 24 ώρες).

Δυστυχώς η ποσότητα του εμβρυϊκού DNA (cffDNA) είναι πολύ μικρή, τυπικά <1 mg/20 mL αίματος ενώ τεχνικά δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός του από το μητρικό DNA [55]. Οι τεχνικοί περιορισμοί ξεπεράστηκαν με την εφαρμογή της τεχνολογίας μαζικής και παράλληλης αλληλούχισης του γονιδιώματος (next generation sequencing) που δίνει τη δυνατότητα της ταχείας και παράλληλης αλληλούχισης των μικρών τμημάτων ελεύθερου εμβρυϊκού DNA. Αυτές οι αλληλουχίες DNA που 'διαβάζονται', στη συνέχεια κατηγοριοποιούνται ανά χρωμόσωμα και συγκρίνονται με το πρότυπο ανθρώπινο γονιδίωμα. Μία χρωμοσωμική ανωμαλία εντοπίζεται όταν τα τμήματα DNA που καταμετρώνται υπερβαίνουν τον αντίστοιχο αριθμό του φυσιολογικού γονιδιώματος.

Για παράδειγμα, στην περίπτωση της τρισωμίας 21 στο έμβρυο θα έχει ως αποτέλεσμα στο αίμα της μητέρας να κυκλοφορεί ένα πρόσθετο κλάσμα τμημάτων DNA με προέλευση το τρισωμικό χρωμόσωμα 21 του εμβρύου, το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί μέσω της παραπάνω τεχνολογίας.

Εμβρυϊκό κλάσμα (FF)

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την εργαστηριακή απόδοση του NIPT που βασίζεται στο cfDNA είναι το εμβρυϊκό κλάσμα, το οποίο είναι το ποσοστό του ολικού cfDNA στο μητρικό πλάσμα, που προέρχεται από το έμβρυο/πλακούντα. Έτσι, το NIPT για την εμβρυϊκή τρισωμία μπορεί να θεωρηθεί ως μια «υγρή βιοψία» του πλακούντα [56]. Όσο πιο χαμηλό το FF, τόσο πιο δύσκολο είναι για το NIPT να ανιχνεύσει ένα ανευπλοειδικό έμβρυο.

Το μέσο εμβρυϊκό κλάσμα σε δείγματα που ελήφθησαν μεταξύ 10ης και 14ης εβδομάδας κύησης είναι περίπου 10%. Υπερεκτίμηση του εμβρυϊκού κλάσματος μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, ενώ υποτίμησή του μπορεί να προκαλέσει την απόρριψη των κατάλληλων δειγμάτων. Υπάρχουν διάφοροι βιολογικοί παράγοντες που μπορεί να το επηρεάσουν, όπως η ηλικία κύησης, το μητρικό βάρος, το κάπνισμα, η εμβρυϊκή ανευπλοειδία, το μέγεθος του πλακούντα καθώς επίσης το αν πρόκειται για μονήρη ή δίδυμη κύηση

➤ **Ηλικία κύησης:** Η ηλικία κύησης είναι θετικά συσχετισμένη με το εμβρυϊκό κλάσμα. Από την ηλικία των 10 έως 12,5 εβδομάδων, το εμβρυϊκό κλάσμα αυξάνεται με ρυθμό 0,44% την εβδομάδα, πριν σταθεροποιηθεί σε ένα ποσοστό του 0,083% την εβδομάδα μεταξύ 12,5 και 20 εβδομάδων κύησης. Ο ρυθμός αύξησης γίνεται αισθητά υψηλότερος απ' την 20η περίπου εβδομάδα και από εκεί και έπειτα παραμένει σταθερός.

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το FF αυξάνεται στο μέγιστο ποσοστό του 0,821% ανά εβδομάδα. Κατά μέσο όρο, μετά από περίπου 30 εβδομάδες κύησης, το εμβρυϊκό κλάσμα είναι περισσότερο από το διπλάσιο (~20%) από εκείνο που παρατηρήθηκε σε κύηση έως και 20 εβδομάδες (~9%). Η ιδανική ηλικία κύησης για την εφαρμογή του NIPT είναι από την 10η εβδομάδα και έπειτα, όπου έχουμε ένα επιθυμητό ποσοστό FF στην μητρική κυκλοφορία.

➤ **Βάρος της μητέρας:** Το BMI της μητέρας παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο ποσοστό του FF, καθώς έχει αρνητική επίδραση πάνω του. Όσο αυξάνεται το BMI, τόσο το FF μειώνεται. Αυτό συμβαίνει λόγω της πληθώρας λιποκυττάρων που βρίσκονται στην κυκλοφορία μιας γυναίκας με αυξημένο βάρος. Περίπου το 7% των γυναικών που ζυγίζουν 100 κιλά έχουν εμβρυϊκό κλάσμα <4%, το οποίο είναι το ελάχιστο όριο για την έκδοση αποτελέσματος για ορισμένα εργαστήρια. Αυτό αυξάνεται στο 50% όταν το βάρος της μητέρας φτάνει τα 160 κιλά. Έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση στο FF καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες με BMI 35 ή παραπάνω είναι ελάχιστη.

➤ **Μέγεθος του πλακούντα:** Είναι γνωστό ότι το μικρό μέγεθος του πλακούντα συσχετίζεται συνήθως με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Στην T18 οι τιμές της β-hCG και της PAPP-A είναι χαμηλές ενώ η ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου καθυστερεί. Για το λόγο αυτό, αυτή η μείωση στο εμβρυϊκό κλάσμα έχει συνδεθεί με το μικρό μέγεθος του πλακούντα.

➤ **Δίδυμες κήσεις:** Η ανάλυση του cfDNA είναι αρκετά πολύπλοκη σε δίδυμες κήσεις. Σε μονοχοριονικά δίδυμα, δεδομένου ότι τα έμβρυα με την ίδια γενετική δομή (σχεδόν πάντοτε αμότερα τα έμβρυα είναι επηρεασμένα ή φυσιολογικά ταυτόχρονα) δίνουν τα ίδια αλληλόμορφα του cfDNA στη μητρική κυκλοφορία, η αξιολόγηση του κινδύνου ανευπλοειδίας είναι παρόμοια με αυτή των μονήρων εγκυμοσύνων. Η πλειοψηφία των διχοριονικών κήσεων, από την άλλη πλευρά, είναι διζυγωτικά. Η ποσότητα cfDNA που προσφέρεται από κάθε έμβρυο στη μητρική κυκλοφορία μπορεί να διαφέρει.

Στα διχοριονικά δίδυμα, η συμβολή του κάθε εμβρύου στην συγκέντρωση του DNA στη μητρική κυκλοφορία είναι διαφορετική. Ως εκ τούτου, μπορεί να υπάρχει σύγχυση στις διαγνώσεις και μείωση της επιτυχίας των αποτελεσμάτων.

➤ **Ανευπλοειδία:** Η σχέση μεταξύ της ηλικίας κύησης και του εμβρυϊκού κλάσματος μπορεί να επηρεαστεί περαιτέρω από παράγοντες όπως το φύλο του εμβρύου και την κατάσταση της ανευπλοειδίας. Ενώ σε γενικές γραμμές δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στο FF για τα αρσενικά έναντι των θηλυκών εμβρύων σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης, η κατάσταση ανευπλοειδίας φαίνεται ότι επηρεάζει τη σχέση αυτή. Συνολικά, τα δείγματα που ταξινομούνται ως τρισωμία 21(T21) θετικά, εμφανίζουν παρόμοια εμβρυϊκά κλάσματα με τα δείγματα που ταξινομούνται ως ευπλοειδικά μέχρι και την 16η περίπου εβδομάδα κύησης. Από εκείνη την στιγμή και έπειτα, τα T21 θετικά δείγματα παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερα FFs καθ' όλη τη διάρκεια της υπόλοιπης εγκυμοσύνης.

Τα θετικά δείγματα με τρισωμία 18 (T18) έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά εμβρυϊκού κλάσματος από τα ευπλοειδικά δείγματα μέχρι και την 21η εβδομάδα κύησης, μετά την οποία παρουσιάζουν μια πολύ όμοια τάση [57]. Τα θετικά δείγματα με τρισωμία 13 (T13) ξεκινούν με το χαμηλότερο FF σε όλους τους τύπους δειγμάτων, αλλά στην 18η εβδομάδα κύησης έχουν ξεπεράσει τα ευπλοειδικά δείγματα και κατά την 20η εβδομάδα κύησης, έχουν ξεπεράσει ακόμη και τα δείγματα που είναι θετικά σε T21, με αποτέλεσμα να γίνουν ο τύπος δείγματος με το υψηλότερο FF από αυτό το σημείο μέχρι την 28η περίπου εβδομάδα κύησης.

Όσο μεγαλύτερο είναι το FF, τόσο καλύτερη είναι η ικανότητα διάκρισης ανάμεσα στις ευπλοειδείς και τις ανευπλοειδείς εγκυμοσύνες, με αποτέλεσμα τόσο καλύτερη να είναι η απόδοση της δοκιμής. Αντίθετα, αν το FF είναι πολύ χαμηλό, μια χρωμοσωμική ανωμαλία θα μπορούσε να καλυφθεί από τη συντριπτική αναλογία του ευπλοειδικού μητρικού cfDNA, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων.

Προγνωστική αξία

Η ευαισθησία και η ειδικότητα καθώς και η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου είναι >99% για την τρισωμία 21 και χαμηλότερη για τις τρισωμίες 13 και 18 [58]. Ωστόσο, επειδή η θετική προγνωστική αξία της εξέτασης εξαρτάται από την συχνότητα εμφάνισης της τρισωμίας στον πληθυσμό που ελέγχεται, δεν είναι υψηλότερη από 50–80% σε έναν τυχαία επιλεγμένο πληθυσμό εγκύων.

Συνεπώς, το NIPT δεν θεωρείται διαγνωστικό τεστ αλλά τεστ εκτίμησης της πιθανότητας που έχει μια εγκυμοσύνη να βρίσκεται στην ομάδα υψηλού ή χαμηλού ρίσκου. Συνεπώς η λήψη χοριακών λαχνών και η αμνιοπαρακέντηση συστήνονται προκειμένου να επιβεβαιωθεί μία χρωμοσωμική ανωμαλία σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος από το NIPT.

Αν και σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι οι επεμβατικοί προγεννητικοί έλεγχοι είναι πολύ ασφαλείς, ενοχοποιούνται παραδοσιακά με ένα μη αμελητέο ρίσκο αποβολής. Επιπρόσθετα, η επεμβατική διαδικασία δεν περιγράφεται σαν ιδιαίτερα ευχάριστη πάντα από την εξεταζόμενη ενώ επιπλέον απαιτεί εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

Για το λόγο αυτό οι επεμβατικές εξετάσεις δεν αποτελούν επιλογή για μεγάλης κλίμακας ελέγχους οπότε αναπτύχθηκαν τεστ ελέγχου για την ανίχνευση των εμβρυϊκών γενετικών ανωμαλιών. Το NIPT έχει υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με άλλες δοκιμασίες ελέγχου οπότε εάν εφαρμοζόταν σαν πρώτη γραμμή ελέγχου ένας αριθμός επεμβατικών εξετάσεων θα μπορούσαν να αποφεύγονται.

Φυσικά, εκτός από την αύξηση της ευαισθησίας και ειδικότητας της εξέτασης αυτής και του εύρους των γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να καλύπτει, είναι καίριας σημασίας να λάβουμε υπόψιν την γνώση και πρότερη ενημέρωση των εγκύων γυναικών, των ζευγαριών, των γυναικολόγων, των μαιών και του γενικού πληθυσμού σχετικά με τις δυνατότητες και τους περιορισμούς της καθώς εξελίσσεται.

Έχει ενδιαφέρον και σημασία να κατανοηθούν από τον ιατρικό και επιστημονικό κλάδο οι πεποιθήσεις των εγκύων απέναντι στις εξετάσεις γενετικής καθώς και όλες οι ηθικές, κοινωνικές και ανθρωποκεντρικές προεκτάσεις της εφαρμογής τους.

Αναγνώριση του φύλου

Η γνώση της γενετικής κατάστασης του εμβρύου σε μια εγκατεστημένη εγκυμοσύνη, δίνει στα ζευγάρια τη δύναμη να παίρνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις για το αγέννητο παιδί τους [59]. Η προγεννητική διάγνωση συχνά χρησιμοποιείται όταν υπάρχει ιστορικό στην οικογένεια για φυλοσύνδετο νόσημα. Τα περισσότερα φυλοσύνδετα νοσήματα οφείλονται σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις του X χρωμοσώματος. Οι νόσοι αυτοί είναι πιο διαδεδομένοι σε άρρενες, επειδή φέρουν μόνο ένα X χρωμόσωμα, ενώ στα θηλυκά λόγω του ότι έχουν XX φυλετικό χρωμόσωμα το ένα καλύπτει το άλλο σε περίπτωση μετάλλαξης.

Τα πιο κοινά φυλοσύνδετα νοσήματα είναι οι μυοπάθειες το Duchenne, οι αιμοφιλίες Α και Β, το σύνδρομο του εύθραστου X και τα σύνδρομα από ανωμαλίες φυλετικών χρωμοσωμάτων όπως σύνδρομο Turner, σύνδρομο Klinefelter, κ.α. Αν και κάθε μια ξεχωριστά είναι αρκετά σπάνια έχει υπολογιστεί ότι στο σύνολο τους είναι 5 γεννήσεις κάθε 10.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών.

Οι μέθοδοι που ήδη υπάρχουν για τον προγεννητικό έλεγχο του φύλου του εμβρύου είναι αρχικά ο υπερηχογραφικός έλεγχος μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και κατόπιν στις επιβεβαιωμένου υψηλού κινδύνου κυήσεις λήψη χοριακής λάχνης στις 13-14 βδομάδες και αμνιοπαρακέντηση μετά της 15 εβδομάδες της κύησης. Και οι δυο επεμβατικές αυτές μέθοδοι ενέχουν ένα μικρό αλλά σημαντικό κίνδυνο αποβολής 1-2%.

Σε περιπτώσεις που θα αποφασιστεί τερματισμός της κύησης λόγω κάποιου επιβεβαιωμένου νοσήματος η έγκαιρη διάγνωση θα ήταν ένα πλεονέκτημα όσον αφορά τον τρόπο που θα απομακρυνθεί το κύημα, διότι λόγω της προχωρημένης εγκυμοσύνης μετά της 15 εβδομάδες, που έχουμε τα αποτελέσματα των επεμβατικών μεθόδων, πολλές φορές η γυναίκα θα μπει σε προγραμματισμένο τοκετό ο οποίος έχει πολλές ψυχολογικές και αισθηματικές επιπλοκές.

Το ελεύθερο εμβρυϊκό Dna είναι ανιχνεύσιμο από την 5η ήδη βδομάδα μέχρι και το τέλος της κύησης. Μέχρι πρόσφατα η πιο διαδεδομένη χρήση του ελεύθερου εμβρυϊκού Dna είναι ο προσδιορισμός του εμβρυϊκού φύλου σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου για φυλοσύνδετα στο X χρωμόσωμα νοσήματα, για να μειωθούν όσο το

δυνατό λιγότερο οι επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης. Αυτό γίνεται με την επιλεκτική ενίσχυση και ανίχνευση της ακολουθίας του Y χρωμοσώματος είτε με ανίχνευση του γονιδίου SRY στο πλάσμα της εγκύου ή του γονιδίου DYS14.

Εάν το Y χρωμόσωμα δεν βρεθεί τότε έμμεσα το έμβρυο θα είναι κορίτσι. Αυτή η τεχνολογία ήδη χρησιμοποιείται σαν έλεγχος ρουτίνας σε αρκετά νοσοκομεία της Αγγλίας και έρευνες έδειξαν ότι μειώθηκαν οι επεμβατικές μέθοδοι κατά 45%.

Ανοσοποίηση λόγω ασυμβατότητας συστήματος Rh

Ανοσοποίηση λόγω ασυμβατότητας του συστήματος Rh στις περιπτώσεις RhD αρνητικής μητέρας και RhD θετικού εμβρύου θεωρείται η συχνότερη αιτία της αιμολυτικής νόσου του εμβρύου και του νεογνού [60]. Η αιμολυτική αναιμία προκαλείται από την λύση των εμβρυϊκών RhD θετικών ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα μητρικά αντί- D αντισώματα τα οποία διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, εμβρυϊκό ύδρωπα ή και ενδομήτριο θάνατο.

Εάν το έμβρυο είναι RhD αρνητικό δεν υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία. Όταν όμως το έμβρυο είναι RhD θετικό, η εγκυμοσύνη θεωρείται υψηλού κινδύνου και παρακολουθείται στενά προκειμένου να διαγνωσθεί έγκαιρα τυχόν ευαισθητοποίηση της εγκύου ή αιμολυτικής νόσου του εμβρύου – νεογνού.

Στην χώρα μας, όπως και στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, μέχρι σήμερα ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης της εγκύου αντιμετωπίζεται με την χορήγηση υπεράνοσης αντί-RhD σφαιρίνης σε όλες τις RhD αρνητικές εγκύους ανεξάρτητα από το RhD σύστημα του εμβρύου. Υπολογίζεται ότι το 40% των RhD αρνητικών εγκύων λαμβάνει άσκοπα ανοσοπροφύλαξη. Επίσης η αντί-D σφαιρίνη προέρχεται από τον ανθρώπινο ορό και παρ' όλους τους ελέγχους υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης σοβαρού νοσήματος.

Η δυνατότητα μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης του συστήματος RhD του εμβρύου γίνεται μέσω του ελεύθερου εμβρυϊκού Dna με την ανίχνευση στο πλάσμα της εγκύου πατρικής προέλευσης αλληλομόρφων του RhD γονιδίου τα οποία απουσιάζουν από το γονιδίωμα της μητέρας. Μέχρι σήμερα έχει επιτευχθεί μεγάλος αριθμός μελετών εκτίμησης της αξιοπιστίας και της ειδικότητας και στις περισσότερες περιπτώσεις ξεπερνάει το 95%.

Αντενδείξεις cfDNA

Το NIPT για τις χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες είναι μια εξαιρετική δοκιμή ελέγχου για τις κοινές χρωμοσωμικές καταστάσεις, αλλά δεν παρέχει την λεπτομέρεια και το

εύρος των γονιδιωματικών πληροφοριών που θα αποκτηθούν από τις επεμβατικές δοκιμές [61]. Προτού αποφασιστεί το NIPT ως δοκιμή ελέγχου πρέπει να εκτελείται ένας πρώιμος υπερηχογραφικός έλεγχος, καθώς έως και το 16% των γυναικών υψηλού κινδύνου θα έχει υπερηχογραφικά ευρήματα μεταξύ 10ης και 14ης εβδομάδας κύησης, κάτι που μεταβάλλει την προγεννητική συμβουλευτική, όπως διόρθωση της ηλικίας κύησης, ανίχνευση πολλαπλής εγκυμοσύνης, παλινδρόμηση εμβρύου ή δομική ανωμαλία.

Οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο μιας άτυπης ανωμαλίας (δηλαδή διαφορετικές από εκείνες που επηρεάζουν τα χρωμοσώματα 21, 18, 13, X ή Y) θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο απώλειας μιας κλινικά σημαντικής διάγνωσης, αν επιλέγεται το NIPT αντί ο έλεγχος όλου το γονιδιώματος με χρωμοσωμικές μικροσυστοιχίες. Σε αυτές συγκαταλέγονται γυναίκες που κυοφορούν έμβρυο με δομική ανωμαλία στο υπερηχογράφημα ή αυξημένες τιμές στις αναλύσεις του ελέγχου του πρώτου τριμήνου (εφόσον αυτός έχει πραγματοποιηθεί).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήρες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας για την Προγεννητική Διάγνωση (ISPD), το cfDNA τεστ δεν είναι διαγνωστικό. Χρησιμοποιείται για πληθυσμιακό έλεγχο κυήσεων υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με τη προϋπόθεση να συνοδεύεται από γενετική συμβουλευτική και τα θετικά ευρήματα να επιβεβαιώνονται με επεμβατικό έλεγχο.

Δεν ενδείκνυται σε εγκύους με μείζονες ανατομικές ανωμαλίες στον υπέρηχο, ιστορικό προηγούμενου παιδιού με γνωστές γενετικές ανωμαλίες που δεν μπορούν να ανιχνευτούν με το cfDNA καθώς και γονείς φορείς ισοζυγισμένων μεταθέσεων σε χρωμοσώματα εκτός των 21, 18 και 13.

Στη δίδυμη κύηση, όταν τα δίδυμα είναι μονοχοριονικά, είναι γενετικά ίδια μεταξύ τους, οπότε η διαχείριση είναι όπως στις μονήρεις κυήσεις, εφόσον το ποσοστό του FF είναι >4%. Στις διχοριονικές διζυγωτικές όμως, ναι μεν το ολικό FF είναι μεγαλύτερο του 4% αλλά η συνεισφορά του παθολογικού εμβρύου είναι μικρότερη από 4%, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο ψευδώς θετικού αποτελέσματος, άρα μεγάλο ποσοστό αποτυχίας της διάγνωσης. Στις δίδυμες κυήσεις, όπως και στις μονήρεις, οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αποτυχία της δοκιμής της στοχευμένης χρωμοσωμικής αλληλούχησης είναι το αυξημένο βάρος της μητέρας και η σύλληψη από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).

Το cfDNA για την ανίχνευση ανωμαλιών χρωμοσωμάτων του φύλου καθώς και για την ανίχνευση συνδρόμων από μικροελλείμματα, δεν ενδείκνυται [62]. Επίσης, σε

περιπτώσεις μωσαϊκισμού (συμπεριλαμβανομένου του περιορισμένου μωσαϊκισμού του πλακούντα), τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ανακριβή. Σε ένα ποσοστό των περιπτώσεων δεν υπάρχει επαρκές εμβρυϊκό cfDNA στο δείγμα πλάσματος της μητέρας ή υπάρχει αποτυχία δοκιμής για άλλους λόγους.

Δεν είναι γνωστό το ποσοστό των γυναικών με ανεπαρκή εμβρυϊκό cfDNA, με αποτυχημένη δοκιμασία ή ανερμηνεύσιμο αποτέλεσμα, αν θα έχει ένα ενημερωτικό επαναληπτικό αποτέλεσμα της εξέτασης. Επιπλέον, μία από τις μεθόδους διαλογής cfDNA ταξινομεί ένα ποσοστό των αποτελεσμάτων ως "μη ταξινομημένο" όταν στην πραγματικότητα έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανευπλοειδίας.

Για ορισμένες γυναίκες, ο έλεγχος με cfDNA μπορεί να μην είναι ενημερωτικός και αυτές οι ασθενείς μπορεί στη συνέχεια να χρειαστεί να εξεταστούν με επεμβατικές μεθόδους. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αποτυχίας της δοκιμής ή «no call» αποτελέσματος. Για τις γυναίκες με μεγάλη ηλικία κύησης, μπορεί να μην υπάρχει επαρκής χρόνος για μια επαναλαμβανόμενη εξέταση ελέγχου ή/και για επεμβατικές εξετάσεις.

Μέθοδοι ανάλυσης cfDNA

Η ανίχνευση της εμβρυϊκής ανευπλοειδίας με μη επεμβατικές μεθόδους είναι πολύπλοκη, καθώς το χρωμόσωμα ή η περιοχή ενδιαφέροντος εντοπίζεται τόσο στην μητέρα όσο και στο έμβρυο [63]. Η πρώτη πολλά υποσχόμενη έκθεση μη επεμβατικού ελέγχου για την ανίχνευση ανευπλοειδίας ήταν το 2007, όπου χρησιμοποιήθηκε εμβρυϊκό mRNA στο μητρικό πλάσμα, υπολογίζοντας την αναλογία RNA:SNP, επιτρέποντας έτσι την άμεση αξιολόγηση της δόσολογίας των χρωμοσωμάτων.

Ομοίως, χρησιμοποιήθηκαν οι αναλογίες των αλληλόμορφων των αποτυπωμένων γονιδίων στο DNA του μητρικού πλάσματος για τη διάγνωση της τρισωμίας 18. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι περιορίζονται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς επειδή εξαρτώνται από την παρουσία γενετικών πολυμορφισμών σε συγκεκριμένους γενετικούς τόπους.

Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές πλατφόρμες NIPT με cfDNA για ανίχνευση ανευπλοειδιών, με κυριότερες την τυχαία αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) ή μαζική παράλληλη αλληλούχηση (MPS), τη στοχευμένη (Targeted) ή χρωμοσωμο-επιλεκτική αλληλούχηση (CSS) και την αλληλούχηση βασισμένη στον πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου (SNP).

Καθώς η τεχνολογία διαδίδεται σε παγκόσμιο επίπεδο, εμφανίζονται μεταβολές στις μεθόδους προσδιορισμού αλληλουχίας και βιοπληροφορικών αλγορίθμων. Κάθε μέθοδος έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα για το κάθε κριτήριο: μήκος των περιοχών, ακρίβεια, χρόνο εκτέλεσης και απόδοση.

➤ Whole Genome Sequencing ή Massively Parallel (Shotgun) Sequencing (MPSS)

Το NIPT που βασίζεται στο WGS είναι η πρώτη μέθοδος που εισήχθη το 2011 στην κλινική πράξη μεταξύ των άλλων τεχνικών ενώ προσφέρεται ήδη από πολλές εταιρείες. Στην προσέγγιση αυτή, μικρές περιοχές (reads) τυχαία επιλεγμένων θραυσμάτων DNA στο πλάσμα αλληλουχούνται ταυτόχρονα («μαζική παράλληλη») επιτρέποντας την ταχεία αλληλούχηση εκατομμυρίων μορίων DNA σε επίπεδο ανάλυσης ενός νουκλεοτιδίου. Ουσιαστικά μόνο ένα κλάσμα από κάθε ένα θραύσμα DNA αλληλουχείται (τυπικά 36 ζεύγη βάσεων) αλλά αυτό αρκεί για να χαρτογραφηθεί ένα θραύσμα DNA σε μία μοναδική θέση στο ανθρώπινο γονιδίωμα και έτσι να αναγνωριστεί το χρωμόσωμα απ' το οποίο προέρχεται. Εάν το έμβρυο φέρει μια στατιστικά σημαντική τρισωμία, αναμένονται περισσότερα θραύσματα του τρισωμικού χρωμοσώματος σε σύγκριση με αυτά ενός διπλοειδούς.

Από το 2008 και μετά, η απόδοση της χρήσης της MPS για την ανίχνευση της εμβρυϊκής τρισωμίας 21 έχει επικυρωθεί από μια σειρά κλινικών μελετών μεγάλης κλίμακας, όμως η ανίχνευση των εμβρυϊκών τρισωμιών 13 και 18 έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πρόκληση λόγω των GC περιοχών στα εμπλεκόμενα χρωμοσώματα. Παρ' όλα αυτά, η χρήση αλγορίθμων βιοπληροφορικής έχει αποδείξει ότι επιτρέπει τη βελτιωμένη ανίχνευση των τρισωμιών αυτών.

Εάν ο αριθμός των θραυσμάτων DNA από το χρωμόσωμα 21 στο δείγμα δοκιμής είναι περισσότερο από 3SD (τυπικές αποκλίσεις) μακριά από την αναμενόμενη (δηλ. z-score >3), αυτό θεωρείται ένα αποτέλεσμα υψηλού κινδύνου για την τρισωμία 21. Με τις μεθόδους αυτές επίσης δεν μπορούν να ανιχνευθούν οι ισοζυγισμένες μεταθέσεις.

➤ Targeted ή Chromosome-Selective Sequencing (CSS)

Επειδή το MPSS δεν είναι εκλεκτικό στην χρωμοσωμική προέλευση των θραυσμάτων αλληλουχίας DNA και το χρωμόσωμα 21 αντιπροσωπεύει περίπου μόνο το 1,5% του ανθρώπινου γονιδιώματος, είναι απαραίτητη η αλληλούχηση πολλών

εκατομμυρίων θραυσμάτων ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αριθμός χρωμοσωμάτων 21. Επίσης μεγάλο μέρος των πληροφοριών που λαμβάνονται παραμένει ακρησιμοποίητο. Μια εναλλακτική λύση για το MPSS που μπορεί να ξεπεράσει αυτούς τους περιορισμούς είναι η επιλεκτική (στοχευμένη) αλληλούχηση των γενετικών τόπων μόνο από αυτά τα χρωμοσώματα που ερευνώνται.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι με την επιλεκτική ενίσχυση συγκεκριμένων περιοχών στο χρωμόσωμα 21 και 18 και την επακόλουθη ανάλυση με MPS, μια μέθοδος που αναφέρεται ως ψηφιακή ανάλυση επιλεγμένων περιοχών (Digital ANalysis of Selected Regions, DANSR), ο αριθμός των reads που απαιτείται για την αξιόπιστη ανίχνευση των εμβρυικών τρισωμιών 18 ή 21, είναι σημαντικά μικρότερος από εκείνον που απαιτείται για προσεγγίσεις με MPS ολόκληρου του γονιδιώματος, με ταυτόχρονη μείωση του κόστους αλληλούχησης καθώς και της αποθήκευσης δεδομένων.

Το ποσοστό ανίχνευσης της τρισωμίας 13 με στοχευμένη αλληλούχηση του cfDNA στο μητρικό πλάσμα, είναι χαμηλότερο από εκείνο για την ανίχνευση των τρισωμιών 21 και 18. Μία πιθανή εξήγηση του χαμηλότερου ποσοστού ανίχνευσης της τρισωμίας 13 με NIPT σε σύγκριση με την τρισωμία 21 είναι ότι στις εγκυμοσύνες με έμβρυα με τρισωμία 13, υπάρχει περιορισμένος μωσαϊκισμός του πλακούντα με υψηλό ποσοστό κυττάρων που είναι δυσωμικά ενώ στην τρισωμία 21 όλα τα κύτταρα του πλακούντα είναι πάντα τρισωμικά.

➤ Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Τα SNPs είναι φυσιολογικές γενετικές παραλλαγές που εμφανίζονται σε >1% του πληθυσμού και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση μεταξύ δύο ατόμων. Η εφαρμογή της ανάλυσης των SNP στο NIPT με βάση το cfDNA βοηθά να προσδιοριστεί η διαφορά στο DNA μεταξύ γονέα και παιδιού, καθώς και οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων.

Στο NIPT που βασίζεται στα SNPs, το DNA εξάγεται ξεχωριστά από το μητρικό πλάσμα (που περιέχει μικτό μητρικό και εμβρυϊκό cfDNA) και από τα μητρικά λευκοκύτταρα (καθαρό μητρικό κυτταρικό DNA) μέσω της multiplex PCR [64]. Στη συνέχεια αξιολογούνται περίπου 19.488 SNPs και καθορίζονται οι σχετικές ποσοτικές συνεισφορές του μητρικού και του εμβρυϊκού DNA στο μητρικό πλάσμα.

Έπειτα ο εμβρυϊκός γονότυπος συμπεραίνεται συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της αλληλούχησης των μητρικών λευκοκυττάρων με το πλάσμα. Δεδομένου ότι μια

μητέρα περνά ένα χρωμόσωμα από κάθε ζευγάρι χρωμοσωμάτων στα παιδιά της, η χρωμοσωμική κατάσταση μπορεί να ταξινομηθεί ως μονοσωμία (μόνο ένα αντίγραφο από τη μητέρα ή τον πατέρα), φυσιολογική/δυσωμία (ένα αντίγραφο από κάθε γονέα), τρισωμία (επιπλέον αντίγραφο απ'τον έναν ή τον άλλον), ή μονογονεϊκή δισωμία (και τα δύο αντίγραφα από τη μητέρα ή τον πατέρα).

Συγκρίνοντας τις κατανομές των παρατηρούμενων SNP στο πλάσμα με αυτές που αναμένονται, μπορεί να ταυτοποιηθεί ο πιθανότερος γονότυπος του εμβρύου. Ως εκ τούτου η μέθοδος που βασίζεται στα SNPs διαφέρει από τις μεθόδους MPS και CSS, καθώς ξεχωρίζει τις μητρικές από τις εμβρυϊκές πηγές DNA ενώ μπορεί να ενσωματώσει την πατρική πληροφορία.

Ανακριβή αποτελέσματα

Όπως προαναφέρθηκε, το NIPT έχει αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση των πιο συνηθισμένων τρισωμιών και λίγο μικρότερη για την μονοσωμία X. Τα στατιστικά στοιχεία απόδοσης επιβεβαιώνουν ότι πρόκειται για έναν έλεγχο με πολύ μεγάλη ακρίβεια [65]. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να θεωρηθεί διαγνωστικός. Οι λόγοι για τους οποίους μπορεί να υπάρχουν ανακριβή αποτελέσματα είναι βιολογικοί, τεχνικοί ή/και άγνωστοι. Οι κυριότεροι είναι:

- Βιολογικοί παράγοντες
- Περιορισμένος μωσαϊκισμός του πλακούντα (CPM).

Ο περιορισμένος μωσαϊκισμός του πλακούντα συμβαίνει όταν ο πλακούντας εμφανίζει μια χρωμοσωμική ανωμαλία, αλλά το έμβρυο είναι χρωμοσωμικά φυσιολογικό. Είναι η πιο συνηθισμένη αιτία ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων του NIPT και συμβαίνει συχνότερα για την T13 και την μονοσωμία X σε σχέση με την T18 ή την T21.

- Μωσαϊκισμός του πλακούντα

Σπάνια, ο μωσαϊκισμός του πλακούντα μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση, τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα είναι κατά κύριο λόγο φυσιολογικά ενώ το έμβρυο έχει χρωμοσωμική ανωμαλία.

- Δίδυμη κύηση με παλινδρόμηση ενός εμβρύου («vanishing twin»)

Η παρουσία ενός «εξαφανισμένου δίδυμου» στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα του NIPT όταν το «εξαφανισμένο» δίδυμο είναι τρισωμικό.

- Μητρικός μωσαϊκισμός
- Μητρική κακοήθεια

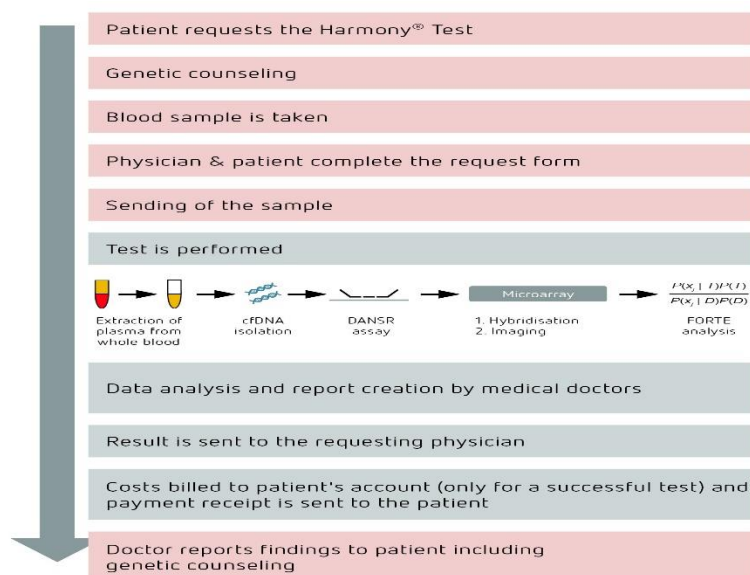
Η μητρική κακοήθεια αποτελεί μια σπάνια αιτία των ανακριβών αποτελεσμάτων NIPT που δεν αντικατοπτρίζουν τον εμβρυϊκό καρύοτυπο. Το cfDNA προέρχεται κυρίως από αποπτωτικά λευκά αιμοσφαίρια και τυπικά αντανακλά την χρωμοσωμική κατάσταση του δότη του. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένας γενετικά διαφορετικός πληθυσμός κυττάρων που φιλοξενείται στο ίδιο άτομο μπορεί να συνεισφέρει στο ολικό cfDNA, όπως στην περίοδο της κύησης.

Εμπορικά διαθέσιμα τεστ NIPT

Το NIPT που βασίζεται στο cfDNA για ανευλοειδίες με τη χρήση προσεγγίσεων NGS είναι η πρώτη μέθοδος NIPT που εμφανίστηκε στην κλινική πρακτική και ανιχνεύει την τρισωμία με υψηλή ακρίβεια [66]. Μέσω της συνεχούς ανάπτυξης και βελτίωσης των αλγορίθμων για την αλληλούχηση και την ανάλυση των δεδομένων, πολλά εμπορικά τεστ είναι τώρα διαθέσιμα και μερικά παρουσιάζονται παρακάτω.

1. **MaterniT21 PLUS (Sequenom Laboratories).** Τον Οκτώβριο του 2011, το τεστ MaterniT21 PLUS, που αναπτύχθηκε από τα εργαστήρια της Sequenom, εμφανίστηκε στην αγορά. Πρόκειται για ένα τεστ που ανιχνεύει χρωμοσωμικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων 21, 18 και 13 σε μονήρεις και πολλαπλές κυήσεις από το μητρικό αίμα. Η ευαισθησία της εξέτασης MaterniT21 PLUS κυμαίνεται από 99,1% για την τρισωμία 21, >99,9% για την τρισωμία 18 και 91,7% για την τρισωμία 13, διατηρώντας έναν ρυθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων πολύ χαμηλό.
2. **Verify (Illumina Laboratories).** Τον Μάρτιο του 2012, η Verinata Health άρχισε να προσφέρει το προγεννητικό τεστ Verifi σε παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ. Η δοκιμή Verifi ανιχνεύει τις τρισωμίες 21, 18 και 13 από ένα μόνο δείγμα αίματος της μητέρας και ενδείκνυται για έγκυες γυναίκες με μονογονεϊκή κύηση από την 10η εβδομάδα και με υψηλό κίνδυνο για ανευλοειδισμό του εμβρύου. Οι ευαισθησίες είναι >99,9, 97,4 και 87,5% για τις τρισωμίες 21, 18 και 13, αντίστοιχα, ενώ οι ειδικότητες είναι όλες πάνω από 99,6%.
3. **Harmony (Ariosa).** Τον Μάιο του 2012, το προγεννητικό τεστ Harmony διατέθηκε στην αγορά από την Ariosa Diagnostics (η οποία ανήκει πλέον στην Roche) (εικόνα 12). Η δοκιμή στηρίχθηκε σε μια ιδιόκτητη στοχευμένη MPS δοκιμασία, που ονομάστηκε «ψηφιακή ανάλυση επιλεγμένων περιοχών» (DANSR),

η οποία αναλύει μικρά θραύσματα DNA από συγκεκριμένα χρωμοσώματα της μητέρας και του εμβρύου που κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα για να παράσχουν



ακριβή αποτελέσματα. Όσο υψηλότερο είναι το ποσοστό του FF, τόσο μεγαλύτερη εμπιστοσύνη υπάρχει στο αποτέλεσμα.

Εικόνα 12: Harmony test [66].

4. **Panorama (Natera).** Το 2013, η Natera άρχισε να προσφέρει αυτό το τεστ NIPT για την ανίχνευση της τρισωμίας 21, 13, 18, της εμβρυϊκής μονοσωμίας X, της τριπλοειδίας και, εάν ζητηθεί, το εμβρυϊκό φύλο στις μονήρεις εγκυμοσύνες. Το Panorama τεστ είναι το μόνο εμπορικά διαθέσιμο NIPT που αναλύει SNPs για τον προσδιορισμό του αριθμού αντιγράφων των χρωμοσωμάτων.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μεθόδου

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου εξέτασης με το ελεύθερο εμβρυϊκό Dna είναι τα εξής [67]:

- Δεν υπάρχει κίνδυνος αποβολής του εμβρύου, σε αντίθεση με τις επεμβατικές προγεννητικές μεθόδους που υπάρχει ένα 1% ποσοστό αποβολής, γιατί πραγματοποιείται με μια απλή αιμοληψία από την έγκυο.
- Επιτρέπει την πρωιμότερη διάγνωση λόγω του ότι το ελεύθερο εμβρυϊκό Dna κυκλοφορεί και ανιχνεύεται στο αίμα της μητέρας από την 5η κιάλας εβδομάδα της κύησης.

- Παρέχει έγκαιρη διάγνωση του φύλου από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης για τον καλύτερο και αποτελεσματικότερο έλεγχο φυλοσύνδετων νοσημάτων.
- Ο πρωιμότερος έλεγχος αφαιρεί σημαντικό άγχος από τους γονείς, που επιθυμούν να γνωρίζουν έγκαιρα τις πιθανές επιπλοκές στην κύηση για το έμβρυο.
- Επί θετικών αποτελεσμάτων παρέχεται στους γονείς περισσότερος χρόνος για τη λήψη σωστών αποφάσεων όσο αφορά την έκβαση της εγκυμοσύνης

Κάποια μειονεκτήματα παρουσιάζονται κατά την εφαρμογή της μεθόδου εξέτασης με το ελεύθερο εμβρυϊκό Dna όσον αφορά χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, παρόλο που η διαγνωστική ευαισθησία όσον αφορά την τρισωμία 21 έχει φτάσει στο 99% με ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 1% και λιγότερο, υπάρχουν ακόμα κάποια πράγματα να ληφθούν υπ' όψιν:

- Έως σήμερα, ενώ εύλογο ποσό μελετών υποστηρίζουν την χρησιμότητα της μη επεμβατικής αυτής μεθόδου σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για την αναγνώριση τρισωμιών, καμία μελέτη δεν έχει αναφερθεί στην σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας εάν αυτή η μέθοδος καθιερωθεί στον μη επεμβατικό έλεγχο στην μαιευτική προγεννητική φροντίδα κάθε κύησης.
- Το πεδίο της μέχρι τώρα έρευνας είναι σε ήδη υψηλού κινδύνου κυήσεις για θετικές από τον υπερηχογραφικό έλεγχο για τρισωμίες ή λόγω μεγάλης ηλικίας της εγκύου. Η εφαρμογή της μεθόδου σε κανονικές κυήσεις αξιολογείται αυτή τη στιγμή σε εν εξελίξει μελέτες.
- Για χρωμοσωμικές ανωμαλίες εκτός από την τρισωμία 21 και 18,η μέθοδος μπορεί να οδηγήσει σε ένα σημαντικό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για την τρισωμία 13 και φυλοσύνδετες στο X χρωμόσωμα χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρόλο που περιλαμβάνονται στον ήδη υπάρχον χρωμοσωμικό προγεννητικό έλεγχο. Έτσι ο συμβατικός μέχρι τώρα έλεγχος με υπερηχογράφημα και αμνιοπαρακέντηση αποδεικνύεται προς το παρόν πιο ασφαλής μέθοδος όσον αφορά τα διαγνωστικά αποτελέσματα.
- Οι έρευνες όσον αφορά την δίδυμη κύηση προς το παρόν είναι ανεπαρκής. Το κόστος της εξέτασης προς το παρόν είναι πολύ μεγαλύτερο από το κόστος της ήδη επεμβατικής και μη προγεννητικής διάγνωσης, και δεν καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

- Από τη στιγμή που η εξέταση δεν ανιχνεύει ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, ο υπερηχογραφικός έλεγχος και ο έλεγχος της α-φετοπρωτεΐνης είναι αναγκαίοι στο δεύτερο τρίμηνο.
- Οι επιστημονικές κοινότητες δεν συστήνουν ακόμα την εξέταση στο γενικό πληθυσμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο προγεννητικός έλεγχος είναι ένα αναπόσπαστο κομμάτι της παρακολούθησης της κύησης και μια ιδιαίτερα σημαντική επιλογή για όλα τα ζευγάρια που περιμένουν το ευχάριστο γεγονός της γέννησης του παιδιού τους. Οι πληροφορίες που παρέχονται από τον προγεννητικό έλεγχο, έχουν σαν σκοπό να βοηθήσουν στη σωστή ενημέρωση, στη συμβουλευτική και στη λήψη αποφάσεων για πιθανή ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης του εμβρύου. Με τον προγεννητικό έλεγχο σκοπεύουμε να ελέγξουμε αν οι γονείς είναι φορείς κάποιου νοσήματος που θα μπορούσε να κληρονομηθεί στο παιδί, να διακρίνουμε έμβρυα που είναι ύποπτα για κάποιο χρωμοσωμικό σύνδρομο ώστε στη συνέχεια να αποκλείσουμε (ή να βεβαιώσουμε) την παρουσία του καθώς και να διαγνώσουμε συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου που δεν σχετίζονται με σύνδρομο.

Το screening είναι μια πτυχή της προγεννητικής φροντίδας, που εστιάζει στην ανίχνευση προβλημάτων σχετιζόμενων με την κύηση σε όσο το δυνατόν νωρίτερο στάδιο. Ο έλεγχος αποτελείται από μια σειρά εξετάσεων, που γίνονται στην αρχή της εγκυμοσύνης με στόχο την εξασφάλιση της καλής υγείας του εμβρύου αλλά και της μητέρας. Οι τρόποι με τους οποίους γίνεται ο έλεγχος είναι είτε επεμβατικοί είτε μη επεμβατικοί.

Η έρευνα στην προγεννητική διάγνωση τα τελευταία χρόνια έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη μιας γρήγορης, ασφαλούς και με ακρίβεια μεθόδου διαφορετικής από τις εφαρμοζόμενες επεμβατικές και μη επεμβατικές, διότι οι μεν επεμβατικές μέθοδοι ενέχουν ιατρογενείς κινδύνους απώλειας του εμβρύου και είναι χρονοβόρες, οι δε μη επεμβατικές μέθοδοι (η ορολογική δοκιμασία μαζικού ελέγχου και το υπερηχογράφημα του εμβρύου) έχουν μια υψηλή ψευδώς θετική διαγνωστική τιμή.

Συγχρόνως, γίνονται προσπάθειες για την εισαγωγή καινούριων μοριακών μεθόδων ανάλυσης του γενετικού υλικού του εμβρύου στην προγεννητική διάγνωση ρουτίνας, με σκοπό την μείωση του χρόνου αναμονής από την επεμβατική λήψη βιολογικού υλικού από το έμβρυο, μέχρι την διάγνωση συγκεκριμένων ανωμαλιών του εμβρύου όπως είναι οι χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες. Παρά το γεγονός ότι με τη χρήση των νέων αυτών μεθόδων, μειώνεται δραματικά ο χρόνος που απαιτείται για την ανάλυση του εμβρυϊκού γενετικού υλικού, εντούτοις, το βασικό πρόβλημα του κινδύνου απώλειας του εμβρύου εξαιτίας της επεμβατικής λήψης βιολογικού υλικού από το έμβρυο παραμένει.

Ο επεμβατικός έλεγχος γίνεται με τη λήψη τροφοβλάστης (CVS) κατά την 11η-14η εβδομάδα της κύησης, όπου μέσω μιας λεπτής βελόνας που εισάγεται στη μήτρα,

λαμβάνεται ένα μικρό δείγμα από τον πλακούντα ή με την αμνιοπαρακέντηση κατά τη 16η-18η εβδομάδα, όπου μέσω της βελόνας λαμβάνεται αμνιακό υγρό. Το δείγμα από τις επεμβατικές αυτές μεθόδους αποστέλλεται για χρωμοσωμική – γενετική ανάλυση. Οι επεμβατικές μέθοδοι συνδέονται με πολύ μικρή αύξηση της πιθανότητας αποβολής κατά τις ημέρες που ακολουθούν τη διαδικασία, σε ένα ποσοστό 0,01%-0,07%.

Ο στόχος της έρευνας στην προγεννητική διάγνωση είναι να εκμηδενίσει τον κίνδυνο της απώλειας του εμβρύου, παρακάμπτοντας την επεμβατική λήψη βιολογικού υλικού από το έμβρυο η οποία ενέχει τον κίνδυνο αποβολής του εμβρύου. Για να πραγματοποιηθεί αυτός ο στόχος είναι απαραίτητη η παροχή, σε όλες της εγκύους γυναίκες, μιας σίγουρης μη επεμβατικής ανιχνευτικής διαδικασίας, η οποία θα έχει μεγάλα ποσοστά επιτυχίας. Η αποκρυπτογράφιση του ανθρώπινου γονιδιώματος, προσφέρει νέα γνώση και εργαλεία για την προσπάθεια αυτή. Η βασική έως τώρα προσέγγιση προς αυτή την κατεύθυνση αφορά κυρίως τον εντοπισμό και την απομόνωση εμβρυϊκών κυττάρων από τη μητρική κυκλοφορία. Οι περισσότερες έρευνες επικεντρώνονται στο ελεύθερο εμβρυϊκό Dna που κυκλοφορεί στο μητρικό πλάσμα.

Η μεθοδολογία μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (NIPT) με ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cfDNA), σε δείγμα μητρικού αίματος, μπορεί να αυξήσει σημαντικά το ποσοστό ανίχνευσης των εμβρύων με τρισωμία 21 και να μειώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Φαίνεται να προσφέρει μία καλή λύση για τις γυναίκες, αλλά και για τους επαγγελματίες υγείας, στη διαχείριση των «ενδιαμέσου» κινδύνου περιπτώσεων.

Στόχος είναι να μειωθεί το κόστος και οι ενέργειες στην κύηση σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει κίνδυνος μέσα από την σωστή διάγνωση των νοσημάτων που προκύπτουν σε μια εγκυμοσύνη. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και είναι θέμα χρόνου να εφαρμοστούν στον έλεγχο ρουτίνας της κύησης. Με απώτερο σκοπό την μείωση των γεννήσεων νεογνών με τρισωμίες, σύνδρομα σχετιζόμενα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες φυλοσύνδετου χαρακτήρα κ.ά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή – Σκοπός: Ο προγεννητικός έλεγχος (screening) είναι μια πτυχή της προγεννητικής φροντίδας, που εστιάζει στην ανίχνευση προβλημάτων σχετιζόμενων με την κύηση σε όσο το δυνατόν νωρίτερο στάδιο. Στην παρούσα εργασία με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση των μεθόδων screening χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην κύηση με ιδιαίτερη έμφαση στον ταχέως εξελισσόμενο μη επεμβατικό έλεγχο χωρίς να παραλειφθούν οι κλασικές – και σε κάποιες περιπτώσεις αναγκαίες – μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό της εργασίας εκμαιεύτηκε από τη Διεθνή, την Ελληνική βιβλιογραφία και αρθρογραφία αλλά και από το Διαδίκτυο κάνοντας χρήση επίσημα αναγνωρισμένων πηγών.

Συμπεράσματα: Ο προγεννητικός έλεγχος αποτελείται από μια σειρά εξετάσεων, που γίνονται στην αρχή της κύησης με στόχο την εξασφάλιση της καλής υγείας του εμβρύου αλλά και της μητέρας. Οι τρόποι με τους οποίους γίνεται ο έλεγχος είναι είτε επεμβατικοί είτε μη επεμβατικοί. Συγχρόνως, γίνονται προσπάθειες για την εισαγωγή καινούριων μοριακών μεθόδων ανάλυσης του γενετικού υλικού του εμβρύου στην προγεννητική διάγνωση ρουτίνας με στόχος να μειωθεί το κόστος και οι ενέργειες στην κύηση σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει κίνδυνος μέσα από την σωστή διάγνωση των νοσημάτων που προκύπτουν σε μια εγκυμοσύνη.

Λέξεις - κλειδιά: προγεννητικός έλεγχος, μη επεμβατικός, επεμβατικός, επιπλοκές, κύηση κ.ά.

ABSTRACT

Introduction - Purpose: Prenatal screening is an aspect of prenatal care that focuses on detecting pregnancy-related problems at the earliest possible stage. In the present work, based on the systematic citation and processing of modern bibliographic reports, a brief review of the methods of screening chromosomal abnormalities in pregnancy is attempted, with particular emphasis on rapidly evolving non-invasive intravenous examination without omitting classical - and in some cases forced.

Material - Method: The material of the work was extracted from International, Greek bibliography and articles but also from the Internet using officially recognized sources.

Conclusions: Prenatal testing consists of a series of tests, which are performed at the beginning of pregnancy in order to ensure the good health of the fetus and the mother. The ways in which the test is performed are either invasive or non-invasive. At the same time, efforts are being made to introduce new molecular methods of analyzing the genetic material of the fetus in the prenatal routine diagnosis in order to reduce costs and actions in pregnancy in cases where there is no risk through proper diagnosis of diseases that occur in a pregnancy.

Keywords: prenatal testing, non-invasive, invasive, complications, pregnancy, etc.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abramowicz, J. S. (2013). Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 37(5), 295–300.
2. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D’Antonio F. (2015). Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45:16–26.
3. Alfirevic Z., Navaratnam K., Mujezinovic F. (2017). Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Review) (9).
4. Ashoor, G., Syngelaki, A., Wagner, M., Birdir, C., & Nicolaides, K. H. (2012). Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(4), 322.e1–322.e5.
5. Ashoor, G., Syngelaki, A., Wang, E., Struble, C., Oliphant, A., Song, K., & Nicolaides, K. H. (2012). Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(1), 21–25.
6. Bayindir, B., Dehaspe, L., Brison, N., Brady, P., Ardui, S., Kammoun, M., Vermeesch, J. R. (2015). Noninvasive prenatal testing using a novel analysis pipeline to screen for all autosomal fetal aneuploidies improves pregnancy management. *European Journal of Human Genetics*, 23(10), 1286–1293.
7. Benn, P., Borrell, A., Chiu, R. W. K., Cuckle, H., Dugoff, L., Faas, B., Yaron, Y. (2015). Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenatal Diagnosis*, 35(8), 725–734.
8. Wright D, Syngelaki A, Bradburi I, Akolekar R, Nicolaides KH: First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:118–126.
9. ACOG Committee on Practice Bulletins, authors. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*. 2007;109:217–227.

10. Δαβάνος Νικόλαος. Συμβολή στη μοριακή προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδιών και φύλου με χρήση της μεθόδου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης. Πάτρα. 2007 ; 6 :54-61.
11. Kolialexi A, Tounta G, Mavrou A. Non-invasive fetel RhD genotyping from maternal blood. Expert review of Molecular Diagnostics. 2010 ; 10(3):285-296.
12. Γραμματικάκης Ιωάννης, Ευαγγελινάκης Νικόλαος, Σαλαμαλέκης Γεώργιος, Κασσάνος Δημήτριος. Βιοχημικοί δείκτες πρόγνωσης προεκλαμψίας. Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής. 2009; 1:47-55.
13. Shifana Lalani, William Lau. Non- invasive prenatal diagnosis- A new Era. University of British Columbia. 2013; 4(2):29-31 68.
14. Gekas J, Langlois S, Ratvisky V, Audiber F, Gradus D, Haidar H, Rousseau F. Identification of trisomy 18, trisomy 13 and Down syndrome from maternal plasma: the application. Clin Gen. 2014; 7:127-131 69.
15. Βούλα Βελισσαρίου. Προγεννητική διάγνωση χρωμοσωματικών ανωμαλιών του εμβρύου. BioHealth. 2012; 1: 23-31.
16. Beulen, L., Faas, B. H. W., Feenstra, I., van Vugt, J. M. G., & Bekker, M. N. (2017). Clinical utility of non-invasive prenatal testing in pregnancies with ultrasound anomalies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(6), 721–728.
17. Bianchi, D. W., Lamar Parker, R., Wentworth, J., Madankumar, R., Saffer, C., Das, A. F., Sehnert, A. J. (2014). DNA Sequencing Versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 69(6), 319–321.
18. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, (2014). DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *New England Journal of Medicine*, 371(6), 577–578.
19. Bianchi, D. W., Parsa, S., Bhatt, S., Halks-Miller, M., Kurtzman, K., Sehnert, A. J., & Swanson, A. (2015). Fetal Sex Chromosome Testing by Maternal Plasma DNA Sequencing. *Obstetrics & Gynecology*, 125(2), 375–382.
20. Brison, N., van den Bogaert, K., Dehaspe, L., van den Oever, J. M. E., Janssens, K., Blaumeiser, B., Vermeesch, J. R. (2017). Accuracy and Clinical Value of Maternal Incidental Findings During Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidies. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(8), 469–470.
21. Chan, N., Smet, M.-E., Sandow, R., da Silva Costa, F., & McLennan, A. (2017). Implications of failure to achieve a result from prenatal maternal serum cell-

free DNA testing: a historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*,125(7), 848–855.

22. Gerson KD, O'Brien BM: Cell-Free DNA: Screening for Single-Gene Disorders and Determination of Fetal Rhesus D Genotype. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(1):27-39.

23. Yaron Y, Jani J, Schmid M, Oepkes D: Current Status of Testing for Microdeletion Syndromes and Rare Autosomal Trisomies Using Cell-Free DNA Technology. *Obstet Gynecol* 2015;126(5):1095-9.

24. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaides KH: Analysis of cellfree DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:156– 173.

25. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G: Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened firsttrimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:374.e1–e6.

26. Syngelaki A, Pergament E, Homfray T, Akolekar R, Nicolaides KH: Replacing the combined test by cell-free DNA testing in screening for trisomies 21, 18 and 13: impact on the diagnosis of other chromosomal abnormalities. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:174–184.

27. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil MM, Quezada MS, Zinevich Y: Prenatal detection of triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:212–217.

28. Chen, K. M., White, K., Shabbeer, J., & Schmid, M. (2018). Maternal age trends support uptake of non-invasive prenatal testing (NIPT) in the low-risk population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–4.

29. Cho E. (2015). Whole genome sequencing based noninvasive prenatal test. *J Genet Med*, 12(2):61-65.

30. Chudova DI, Sehnert AJ, Bianchi DW. (2016). Copy-number variation and false positive prenatal screening results. *N Engl J Med*, 375:97–8.

31. Committee on Genetics Society for Maternal–Fetal Medicine (2015). Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 126 (3),e31-e37.

32. Committee on Genetics Society for Maternal–Fetal Medicine (2016). Screening for Fetal Aneuploidy. *Practice Bulletin No. 163. Obstetrics & Gynecology*,127(5), e123– e137.

33. Committee Opinion No. 545. (2012). Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstetrics & Gynecology*, 120(6), 1532–1534.
34. Curnow, K. J., Wilkins-Haug, L., Ryan, A., Kırkızlar, E., Stosic, M., Hall, M. P., Gross, S. J. (2015). Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a singlenucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal test. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(1), 79.e1–79.e9.
35. Dan, S., Wang, W., Ren, J., Li, Y., Hu, H., Xu, Z., Zhang, X. (2012). Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11 105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenatal Diagnosis*, 32(13), 1225–1232.
36. Dar, P., Curnow, K. J., Gross, S. J., Hall, M. P., Stosic, M., Demko, Z., Benn, P. (2014). Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(5), 527.e1–527.e17.
37. Dar, P., Curnow, K. J., Gross, S. J., Hall, M. P., Stosic, M., Demko, Z., Benn, P. (2014). Clinical experience and follow-up with large scale single-nucleotide polymorphism–based noninvasive prenatal aneuploidy testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(5), 527.e1–527.e17.
38. Devers, P. L., Cronister, A., Ormond, K. E., Facio, F., Brasington, C. K., & Flodman, P. (2013). Noninvasive Prenatal Testing/Noninvasive Prenatal Diagnosis: the Position of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 22(3), 291–295.
39. Dharajiya, N. G., Grosu, D. S., Farkas, D. H., McCullough, R. M., Almasri, E., Sun, Y., Ehrich, M. (2017). Incidental Detection of Maternal Neoplasia in Noninvasive Prenatal Testing. *Clinical Chemistry*, 64(2), 329–335.
40. Duhig K.E., Myers J., Seed P.T., Sparkes J., Lowe J., Hunter R.M., Shennan A.H. , Chappell L.C. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge clusterrandomised controlled trial. *Lancet*, 393: 1807–18.
41. Ferres, M., Hui, L., & Bianchi, D. (2014). Antenatal Noninvasive DNA Testing: Clinical Experience and Impact. *American Journal of Perinatology*, 31(07), 577–582.

42. Fiorentino, F., Bono, S., Pizzuti, F., Mariano, M., Polverari, A., Duca, S., Spinella, F. (2016). The importance of determining the limit of detection of non-invasive prenatal testing methods. *Prenatal Diagnosis*, 36(4), 304–311.
43. Flowers, N., Kelley, J., Sigurjonsson, S., Bruno, D. L., & Pertile, M. D. (2015). Maternal mosaicism for a large segmental duplication of 18q as a secondary finding following non-invasive prenatal testing and implications for test accuracy. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 986–989.
44. Fung, W. L. A., Butcher, N. J., Costain, G., Andrade, D. M., Boot, E., Chow, E. W. C., Bassett, A. S. (2015). Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*, 17(8), 599–609.
45. Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. (2013). Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenatal Diagnosis*, 33:569-74.
46. Gabriel, J.L., & Diskin, L. (2018). Prenatal Testing in Low-Risk Populations: A US Perspective. *Clinical Ethics At the Crossroads of Genetic and Reproductive Technologies*, 313–334.
47. Gazdarica, J., Hekel, R., Budis, J., Kucharik, M., Duris, F., Radvanszky, J., Szemes, T. (2019). Combination of Fetal Fraction Estimators Based on Fragment Lengths and Fragment Counts in Non-Invasive Prenatal Testing. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3959.
48. Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2014). Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 35(3):204-11.
49. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. (2017). Analysis of cellfree DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50:302–14.
50. Gil, M. M., Quezada, M. S., Revello, R., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2015). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(3), 249–266.
51. Goldwasser T., & Klugman S. (2018). Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertility and Sterility*, 109(2):195-200.
52. Grande, M., Jansen, F. A. R., Blumenfeld, Y. J., Fisher, A., Odibo, A. O., Haak, M. C., & Borrell, A. (2015). Genomic microarray in fetuses with increased

nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46(6), 650–658.

53. Grati, F. R., Bajaj, K., Malvestiti, F., Agrati, C., Grimi, B., Malvestiti, B., Ferreira, J. C. P. (2015). The type of fetoplacental aneuploidy detected by cfDNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 994–998.

54. Grati, F. R., Malvestiti, F., Ferreira, J. C. P. B., Bajaj, K., Gaetani, E., Agrati, C., Simoni, G. (2014). Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genetics in Medicine*, 16(8), 620–624.

55. Gregg, A. R., Skotko, B. G., Benkendorf, J. L., Monaghan, K. G., Bajaj, K., Watson, M. S. (2016). Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 18(10), 1056–1065.

56. Gross, S. J., Stosic, M., McDonald-McGinn, D. M., Bassett, A. S., Norvez, A., Dhamankar, R., Benn, P. (2016). Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47(2), 177–183.

57. Helgeson, J., Wardrop, J., Boomer, T., Almasri, E., Paxton, W. B., Saldivar, J. S., McCullough, R. M. (2015). Clinical outcome of subchromosomal events detected by whole-genome noninvasive prenatal testing. *Prenatal Diagnosis*, 35(10), 999–1004.

58. Hochstenbach, R., Elferink, M.G., van Zon, P.H.A., Lichtenbelt, K.D., van Harssel, J., Schuring-Blom, H., & Page-Christiaens, G.C.M.L. (2018). Discordant NIPT result in a viable trisomy-21 pregnancy due to prolonged contribution to cfDNA by a demised trisomy-14 cotwin. *Clinical Case Reports*, 6(5): 788–791.

59. Hu, P., Liang, D., Chen, Y., Lin, Y., Qiao, F., Li, H., Xu, Z. (2019). An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: a feasibility study. *Journal of Translational Medicine*, 17(1):124.

60. Kirbas A., Daglar K., Danisman N. (2016). Non-Invasive Prenatal Testing for Aneuploidy: A Review of the Literature. *Medicine Science*, 5:195-209.

61. Kolialexi, A., Tsangaris, G. T., Sifakis, S., Gourgiotis, D., Katsafadou, A., Lykoudi, A., Papantoniou, N. (2017). Plasma biomarkers for the identification of

women at risk for early-onset preeclampsia. *Expert Review of Proteomics*, 14(3), 269–276.

62. Kunwoo, K. (2015). Advantages of the single nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *J Genet Med*, 12(2):66-71.

63. McKanna, T., Ryan, A., Krinshpun, S., Kareht, S., Marchand, K., Grabarits, C., Benn, P. (2018). Fetal fraction-based risk algorithm for non-invasive prenatal testing: screening for trisomy 13, 18, and triploidy in women with low cell-free fetal DNA. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.

64. Norwitz, E. R., McNeill, G., Kalyan, A., Rivers, E., Ahmed, E., Meng, L., Hedriana, H. L. (2019). Validation of a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Non-Invasive Prenatal Test in Twin Gestations: Determination of Zygosity, Individual Fetal Sex, and Fetal Aneuploidy. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 937.

65. Qiao, L., Zhang, Q., Liang, Y., Gao, A., Ding, Y., Zhao, N., Zhang, W., Li, H., Wang, T. (2019). Sequencing of short cfDNA fragments in NIPT improves fetal fraction with higher maternal BMI and early gestational age. *American Journal of Translational Research*, 11(7):4450-4459.

66. Rolnik DL, Yong Y, Lee TJ, Tse C, McLennan AC, da Silva Costa F. (2018). Influence of Body Mass Index on Fetal Fraction Increase With Gestation and CellFree DNA Test Failure. *Obstet Gynecol*, 132(2):436-443.

67. Sacco, A., Hewitt, H., & Pandya, P. (2019). Women's choices in non-invasive prenatal testing for aneuploidy screening: results from a single centre prior to introduction in England. *Archives of Disease in Childhood*, archdischild–2019–317031.