

Το Υπερηχογράφημα 11–13⁺⁶ εβδομάδων

Κύπρος Η. Νικολαΐδης
Αθηνά Π. Σούκα, Χαρά Σκέντου

**Το Υπερηχογράφημα
11–13⁺⁶ εβδομάδων**

Fetal Medicine Foundation, London 2004

***Αφιερωμένο
στον Ηρόδοτο και στη Δέσποινα***

Περιεχόμενα

Εισαγωγή

- 1. Ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης**
Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides 7
Διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών 7
Δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για
χρωμοσωμικές ανωμαλίες 12
Εξατομικευμένος σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές
ανωμαλίες 15
Πάχος αυχενικής διαφάνειας 24
Στάση των γυναικών όσον αφορά τις δοκιμασίες
διαλογής πληθυσμού στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο
της κύησης 51
- 2. Υπερηχογραφικά σημεία χρωμοσωμικών ανωμαλιών**
Victoria Heath, Kypros Nicolaides 55
Υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου 55
Υπερηχογράφημα δεύτερου τριμήνου 70
- 3. αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο**
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros
Nicolaides 87
Έκβαση εμβρύων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια . . . 88
Ανωμαλίες σχετιζόμενες με αυξημένη αυχενική
διαφάνεια 90
Παθοφυσιολογία αυξημένης αυχενικής διαφάνειας 96
Αντιμετώπιση κυήσεων με αυξημένη αυχενική
διαφάνεια 107
- 4. Πολύδυμη κύηση**
Neil Sebire, Kypros Nicolaides 115
Συχνότητα και επιδημιολογία 116
Καθορισμός της ζυγωτίας και της χοριονικότητας 117
Χοριονικότητα και επιπλοκές κύησης 119
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε πολύδυμες κυήσεις . . . 128

Εισαγωγή

Το 1866 ο Langdon Down παρατήρησε ότι κοινά χαρακτηριστικά των ασθενών με τρισωμία 21 είναι ότι το δέρμα τους υπολείπεται σε ελαστικότητα, δίνοντας την εντύπωση ότι έχει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με το σώμα, και το επίπεδο πρόσωπο με τη μικρή μύτη. Το 1990 έγινε αντιληπτό ότι η περίσσεια δέρματος των ασθενών με σύνδρομο Down μπορεί να ανιχνευθεί υπερηχογραφικά ως αύξηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής. Το πάχος της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας στο υπερηχογράφημα της 11^{ης}–13^{ης}+6 εβδομάδας κύησης μπορεί να συνδυαστεί με την ηλικία της μητέρας ώστε να παρέχει μια αποτελεσματική μέθοδο διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21. Για ένα ποσοστό επεμβατικού ελέγχου της τάξης του 5%, περίπου το 75% των τρισωμικών κυήσεων μπορούν να ανιχνευθούν. Επιπλέον, όταν λαμβάνονται υπόψη η ελεύθερη β-hCG και η σχετιζόμενη με την κύηση πρωτεΐνη-A του πλάσματος (PAPP-A) στον ορρό της μητέρας κατά την 11^η–13^η+6 εβδομάδα, το ποσοστό ανίχνευσης των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι 85–90%. Το 2001 βρέθηκε ότι στο 60–70% των εμβρύων με τρισωμία 21 το ρινικό οστό δεν είναι ορατό στο υπερηχογράφημα της 11^{ης}–13^{ης}+6 εβδομάδας και η εξέταση του ρινικού οστού κατά το υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου σε συνδυασμό με τους βιοχημικούς δείκτες μπορεί να αυξήσει το ποσοστό ανίχνευσης σε περισσότερο από 95%.

Επιπρόσθετα, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια, εκτός από το ρόλο της στην εκτίμηση του κινδύνου για τρισωμία 21, μπορεί να ανιχνεύσει ένα σημαντικό τμήμα άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών και σχετίζεται με μείζονες ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων καθώς και με ένα ευρύ φάσμα γενετικών συνδρόμων.

Άλλα οφέλη της υπερηχογραφικής εξέτασης της 11^{ης}–13^{ης}+6 εβδομάδας περιλαμβάνουν την επιβεβαίωση της βιωσιμότητας του εμβρύου, τον ακριβή υπολογισμό της ηλικίας κύησης, την πρώιμη ανίχνευση μείζονων εμβρυϊκών ανωμαλιών και τη διάγνωση των πολυδύμων κυήσεων. Ο πρώιμος έλεγχος επίσης παρέχει αξιόπιστο καθορισμό της χοριονικότητας, η οποία είναι ο βασικός καθοριστικός παράγοντας της έκβασης των πολυδύμων κυήσεων.

Όπως γίνεται με την εισαγωγή κάθε νέας τεχνολογίας στην κλινική πράξη, είναι σημαντικό, όσοι αναλαμβάνουν τον υπερηχογραφικό έλεγχο στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένοι και τα αποτελέσματά τους να υποβάλλονται σε ενδελεχή έλεγχο (audit). Το Ίδρυμα Εμβρυϊκής Ιατρικής (Fetal Medicine Foundation) έχει εισάγει μια διαδικασία εκπαίδευσης και πιστοποίησης ώστε να βοηθήσει στην εγκαθίδρυση υψηλού επιπέδου ελέγχου σε διεθνή κλίμακα. Το Πιστοποιητικό Ικανότητας για το υπερηχογράφημα στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες χορηγείται σε εκείνους τους υπερηχογραφιστές που είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν την εξέταση του εμβρύου σε ικανοποιητικό επίπεδο και που μπορούν να επιδείξουν καλή γνώση των διαγνωστικών χαρακτηριστικών και ικανότητα διαχείρισης των ανωμαλιών που ανιχνεύονται με τον έλεγχο αυτό.

1

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Το 1866 ο Langdon Down ανέφερε ότι σε άτομα με τρισωμία 21, το σύνδρομο που τελικά φέρει το όνομά του, το δέρμα εμφανίζεται να έχει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με το σώμα, η μύτη είναι μικρή και το πρόσωπο είναι επίπεδο. Την τελευταία δεκαετία έχει καταστεί δυνατό να παρατηρήσουμε τις ανωμαλίες αυτές με υπερηχογραφική εξέταση κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής.

Περίπου 75% των εμβρύων με τρισωμία 21 έχουν αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ) και σε 60–70% το ρινικό οστό απουσιάζει (Εικόνα 1 και 2).

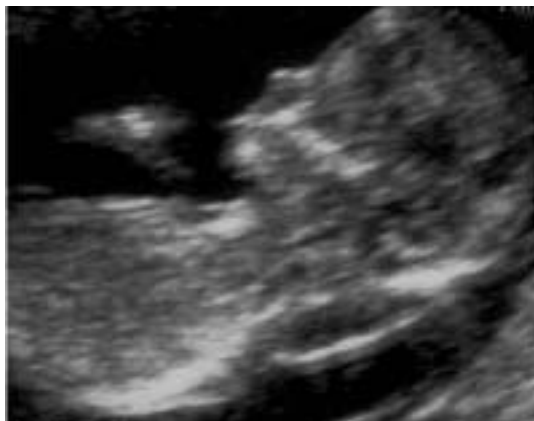
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Μη επεμβατική διάγνωση

Τα τελευταία 30 χρόνια, εκτεταμένη έρευνα στοχεύει στην ανάπτυξη μιας μη επεμβατικής μεθόδου προγεννητικής διάγνωσης βασιζόμενης στην απομόνωση και εξέταση εμβρυϊκών κυττάρων ευρισκόμενων στη μητρική κυκλοφορία. Περίπου το 1 στα 1000–10.000.000 εμπυρήνων κυττάρων της μητρικής κυκλοφορίας είναι εμβρυϊκής προέλευσης. Η αναλογία



Εικόνα 1. Έμβρυο με υποδόρια συλλογή υγρού στον αυχένα.



Εικόνα 2. Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου 12 εβδομάδων με τρισωμία 21, με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και απουσία ρινικού ιστού.

αυτή των εμβρυϊκών κυττάρων μπορεί να αυξηθεί σε περίπου 1 στα 10–100 με τεχνικές όπως η μαγνητική ταξινόμηση κυττάρων (magnetic cell sorting ή MACS) ή η ενεργοποιούμενη με φθορισμό ταξινόμηση κυττάρων (fluorescence activated cell sorting ή FACS) μετά από προσκόλληση μαγνητικά σεσημασμένων ή φθοριζόντων αντισωμάτων σε ειδικά αντιγόνα

επιφανείας των εμβρυϊκών κυττάρων αντίστοιχα. Το δείγμα που προκύπτει είναι ακατάλληλο για την παραδοσιακή κυτταρογενετική ανάλυση επειδή είναι ακόμα αρκετά μολυσμένο με μητρικά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά, με τη χρήση ειδικών για τα χρωμοσώματα DNA-ανιχνευτών και της φθορίζουσας *in situ* υβριδοποίησης (FISH), είναι δυνατόν να υποψιαστούμε εμβρυϊκή τρισωμία από την παρουσία πυρήνων τριπλού σήματος σε κάποια από τα κύτταρα της μητρικής κυκλοφορίας της εμπλουτισμένης με εμβρυϊκά κύτταρα.

Με βάση την τρέχουσα διαθέσιμη τεχνολογία, η εξέταση των εμβρυϊκών κυττάρων στο περιφερικό μητρικό αίμα είναι πιο πιθανό να βρει εφαρμογή ως μέθοδος για εκτίμηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρά ως μη επεμβατική προγεννητική διαγνωστική μέθοδος. Η ευαισθησία αυτής της μεθόδου είναι συγκρίσιμη με τη δοκιμασία διαλογής με βιοχημικούς δείκτες στον ορρό της μητέρας. Παρ' όλα αυτά, σε αντίθεση με τους βιοχημικούς δείκτες, που είναι σχετικά εύκολο να εφαρμοστούν ως μέθοδος μαζικού ελέγχου του πληθυσμού, η ανάλυση των εμβρυϊκών κυττάρων από το μητρικό αίμα είναι εργώδης και απαιτεί υψηλώς εκπαιδευμένα άτομα. Ο βαθμός στον οποίον οι τεχνικές εμπλουτισμού εμβρυϊκών κυττάρων θα μπορούσαν να βελτιωθούν, ώστε να επιτύχουμε μια καλύτερη συγκομιδή κυττάρων, και να αυτοματοποιηθούν ώστε να επιτρέψουν ταυτόχρονη ανάλυση μεγάλου αριθμού δειγμάτων απομένει να αποδειχθεί.

Πρόσφατα, το ενδιαφέρον εστιάζεται στην παρουσία ελευθέρου κυττάρων εμβρυϊκού DNA στο μητρικό πλάσμα και στη δυνατότητα να ποσοτικοποιήσουμε τη συγκέντρωση άρρενος εμβρυϊκού DNA σε κηύσεις με άρρενα έμβρυα χρησιμοποιώντας αληθινού χρόνου

ποσοτική PCR (real-time quantitative PCR). Υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις σχετικά με τη συγκέντρωση ελεύθερου κυττάρων εμβρυϊκού DNA στις κυήσεις με τρισωμία 21, με μερικές μελέτες να αναφέρουν ότι τα επίπεδα είναι αυξημένα ενώ άλλες να μην αναδεικνύουν σημαντική διαφορά σε σχέση με τις χρωμοσωμικά φυσιολογικές εγκυμοσύνες. Ο βαθμός στον οποίο το ελεύθερο κυττάρων εμβρυϊκό DNA θα γίνει άλλος ένας δείκτης του μητρικού πλάσματος στον έλεγχο για τρισωμία 21 αναμένεται να αποδειχθεί.

Μη επεμβατική διάγνωση

- Η εξέταση εμβρυϊκών κυττάρων από το μητρικό περιφερικό αίμα είναι πιο πιθανό να βρει εφαρμογή ως μια μέθοδος για εκτίμηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών, παρά ως μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση.
- Υπάρχει αντικρουόμενη βιβλιογραφία σχετικά με τη συγκέντρωση ελεύθερου κυττάρων εμβρυϊκού DNA στις κυήσεις με τρισωμία 21.

Επεμβατική διάγνωση

Αμνιοπαρακέντηση

Υπάρχει μόνο μια τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε τους κινδύνους της αμνιοπαρακέντησης με μάρτυρες που υπεβλήθησαν μόνο σε υπερηχογράφημα. Στη μελέτη αυτή, 4606 υγιείς γυναίκες χαμηλού κινδύνου, από 25 ως 34 ετών, και 14–20 εβδομάδων κύησης τυχαιοποιήθηκαν είτε προς αμνιοπαρακέντηση είτε προς υπερηχογραφική εξέταση (Tabor et al 1986). Η συνολική εμβρυϊκή απώλεια στις γυναίκες που υπεβλήθησαν σε αμνιοπαρακέντηση ήταν 1% πιο υψηλή σε σχέση με τις μάρτυρες. Η μελέτη ανέφερε

επίσης ότι η αμνιοπαρακέντηση σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονίας.

Η αμνιοπαρακέντηση είναι δυνατή στις 10–14 εβδομάδες κύησης. Παρ' όλα αυτά, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι μετά την πρώιμη αμνιοπαρακέντηση στο πρώτο τρίμηνο, το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας είναι περίπου 2% υψηλότερο και η επίπτωση ραιβοϊπποποδίας κατά 1.6% υψηλότερη σε σχέση με τη βιοψία χοριακών λαχνών στο πρώτο τρίμηνο και την αμνιοπαρακέντηση στο δεύτερο τρίμηνο.

Βιοψία χοριακής λάχνης

Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας μετά από διακοιλιακή λήψη τροφοβλάστης είναι ίδιο με τη απώλεια μετά από αμνιοπαρακέντηση δευτέρου τριμήνου. Υπάρχει αντιγνωμία ως προς το αν το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας μετά από διατραχηλική βιοψία είναι υψηλότερο ή όχι.

Είναι πιθανό ότι σε κέντρα με πείρα στις καθοδουόμενες υπερηχογραφικά επεμβατικές τεχνικές, οι κίνδυνοι της αμνιοπαρακέντησης και της βιοψίας χοριακών λαχνών, ανεξαρτήτως της οδού, να είναι οι ίδιοι.

Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη βιοψία χοριακών λαχνών πριν τις 10 εβδομάδες κύησης και ακρωτηριασμού των άκρων, μικρογλωσσίας και μικρογναθίας. Είναι επομένως υποχρεωτικό η βιοψία χοριακών λαχνών να πραγματοποιείται μετά τις 11 εβδομάδες από κατάλληλα εκπαιδευμένους γιατρούς.

Επεμβατικός έλεγχος

- Η διάγνωση χρωμοσωμικών εμβρυικών ανωμαλιών απαιτεί επεμβατικό έλεγχο
- Ο κίνδυνος αποβολής μετά από βιοψία χοριακών λαχνών στο πρώτο τρίμηνο είναι ο ίδιος με αυτόν μετά από αμνιοπαρακέντηση στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης.
- Η αμνιοπαρακέντηση δεν πρέπει να πραγματοποιείται πριν τις 16 εβδομάδες.
- Η βιοψία χοριακών λαχνών δεν πρέπει να πραγματοποιείται πριν τις 11 εβδομάδες.
- Οι επεμβατικές τεχνικές πρέπει να πραγματοποιούνται από κατάλληλα εκπαιδευμένους και πεπειραμένους ιατρούς.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΛΟΓΗΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Στον προγεννητικό έλεγχο για τρισωμία 21, ο όρος ποσοστό θετικού αποτελέσματος (screen positive rate) χρησιμοποιείται εναλλακτικά με τον όρο ποσοστό επεμβατικού ελέγχου (invasive testing rate) επειδή οι περισσότερες γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία διαλογής (screening test) υποβάλλονται σε επεμβατικό έλεγχο, και με τον όρο ποσοστό ψευδώς θετικού αποτελέσματος (false positive rate, FPR) επειδή η μεγάλη πλειοψηφία των εμβρύων σε αυτήν την ομάδα είναι φυσιολογικά.

Η πρώτη μέθοδος διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21, που εισήχθη στα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 70, βασίστηκε στη συσχέτιση της τρισωμίας 21 με την αυξημένη ηλικία της μητέρας. Ο κίνδυνος αποβολής μετά από αμνιοπαρακέντηση, σε συνδυασμό με το οικονομικό κόστος, σήμαινε ότι η προγεννητική διάγνωση δε θα μπορούσε να προσφέρεται σε όλες

τις εγκύους. Έτσι, η αμνιοπαρακέντηση προσφέρθηκε αρχικά μόνο σε γυναίκες μεγαλύτερες των 40 ετών. Σταδιακά, καθώς η εφαρμογή της αμνιοπαρακέντησης έγινε ευρύτερη και φάνηκε να είναι «ασφαλής», η ομάδα «υψηλού κινδύνου» επαναπροσδιορίστηκε ώστε να συμπεριλάβει γυναίκες με ελάχιστο όριο ηλικίας τα 35 έτη. Αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούσε τότε το 5% των εγκύων γυναικών .

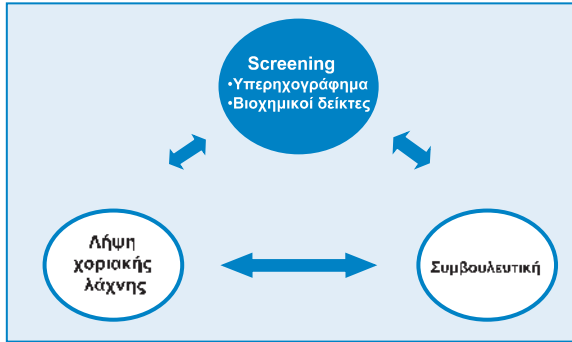
Τα τελευταία 30 χρόνια, δύο δογματικές τακτικές έχουν προκύψει σε ότι αφορά στις δοκιμασίες διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η πρώτη, κυρίως παρατηρούμενη σε χώρες με ιδιωτικό σύστημα υγείας, παραμένει πιστή στο δόγμα των 35 χρόνων ή αναλόγου κινδύνου. Μια και η μέση ηλικία της μητέρας έχει αυξηθεί στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, αυτή η ομάδα αποτελεί τώρα πια το 15% των κυήσεων. Η δεύτερη τακτική, η οποία ισχύει σε χώρες με εθνικό σύστημα υγείας, εφαρμόζει το δόγμα της προσφοράς επεμβατικού ελέγχου στο 5% των γυναικών με τον υψηλότερο κίνδυνο. Τα τελευταία 20 χρόνια, η ηλικία-όριο για επεμβατικό έλεγχο έχει αυξηθεί από τα 35 στα 38 έτη. Στη δοκιμασία διαλογής με βάση την ηλικία της μητέρας με όριο τα 38 έτη, 5% του πληθυσμού ταξινομείται ως ομάδα υψηλού κινδύνου, με την ομάδα αυτή να περιλαμβάνει το 30% των νεογνών με τρισωμία 21.

Στα τέλη της δεκαετίας του 80, εισήχθη μια νέα μέθοδος διαλογής πληθυσμού η οποία λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την ηλικία της μητέρας αλλά και τη συγκέντρωση διαφόρων εμβρυοπλακουντιακών προϊόντων στην κυκλοφορία της μητέρας. Στις 16 εβδομάδες κύησης, οι μέσες συγκεντρώσεις στο μητρικό αίμα της α-εμβρυϊκής σφαιρίνης (AFP), της ελεύθερης οιστριόλης

(uE3), της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (ελεύθερου κλάσματος και ελεύθερης β-υπομονάδας) και της ινχιμπίνης A σε κυήσεις με τρισωμία 21 είναι αρκετά διαφορετικές από ότι στις φυσιολογικές κυήσεις ώστε να επιτρέπουν τη χρήση συνδυασμών κάποιων από όλες αυτές τις ουσίες στην επιλογή της ομάδας υψηλού κινδύνου. Αυτή η μέθοδος διαλογής είναι πιο αποτελεσματική από την ηλικία της μητέρας, και, για το ίδιο ποσοστό επεμβατικού ελέγχου (περίπου 5%), μπορεί να ανιχνεύσει το 50–75% των εμβρύων με τρισωμία 21.

Στη δεκαετία του 90, εισήχθη η δοκιμασία διαλογής με το συνδυασμό της μητρικής ηλικίας και της αυχενικής διαφάνειας στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες. Αυτή η μέθοδος έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει το 75% των προσβεβλημένων εμβρύων για ποσοστό θετικού αποτελέσματος (screen positive rate) της τάξης του 5%. Στη συνέχεια, η ηλικία της μητέρας συνδυάστηκε με την αυχενική διαφάνεια και τους βιοχημικούς δείκτες του ορού της μητέρας (ελεύθερη β-hCG, PAPP-A) στο πρώτο τρίμηνο για να ανιχνεύσει το 85–90% των προσβεβλημένων εμβρύων. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη νέων τεχνικών βιοχημικού ελέγχου, μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη του δείγματος, κατέστησε δυνατή την εισαγωγή των ιατρικών εκτίμησης του κινδύνου σε ένα χρόνο (One-Stop Clinics for Assessment of Risk, OSCAR) (Εικόνα 3).

Το 2001, βρέθηκε ότι σε ένα 60–70% των εμβρύων με τρισωμία 21, το ρινικό οστό δεν είναι ορατό υπερηχογραφικά στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι το εύρημα αυτό μπορεί να αυξήσει το ποσοστό ανίχνευσης σε περισσότερο από 95% (Πίνακας 1).



Εικόνα 3. Εκτίμηση του κινδύνου για χρωμοσωμιακές ανωμαλίες μπορεί να επιτευχθεί με συνδυασμό μητρικής ηλικίας, υπερηχογραφικής εξέτασης με μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας και εκτίμηση της παρουσίας ή απουσίας του ρινικού οστού και μέτρηση των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας (ελεύθερης β-hCG and PAPP-A) σε ένα χρόνο (one stop clinic) στις 11–13^{εβ} εβδομάδες κύησης. Μετά από ενημέρωση η ασθενής μπορεί να αποφασίσει εάν θέλει να προχωρήσει σε επέμβαση για έλεγχο του καρυοτύπου του εμβρύου, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με λήψη τροφοβλάστης κατά την ίδια επίσκεψη.

ΕΙΔΙΚΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΘΕΝΗ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Κάθε γυναίκα έχει ένα κίνδυνο το έμβρυο/νεογνό της να έχει μια χρωμοσωμική ανωμαλία. Προκειμένου να υπολογιστεί ο ατομικός κίνδυνος, είναι απαραίτητο να λάβουμε υπόψη το βασικό κίνδυνο της ασθενούς ή κάποιον *a priori* κίνδυνο, ο οποίος εξαρτάται από την ηλικία της μητέρας και την ηλικία κύησης και να τον πολλαπλασιάσουμε με μια σειρά παραγόντων ή λόγων πιθανότητας, οι οποίοι εξαρτώνται από τα αποτελέσματα μιας σειράς από δοκιμασίες διαλογής (screening), διενεργουμένων κατά τη διάρκεια της κύησης, προκειμένου να καθορίσουμε τον ειδικό κίνδυνο για την κάθε ασθενή.

Ο λόγος πιθανότητας για μια δεδομένη υπερηχογραφική ή βιοχημική μέτρηση υπολογίζεται διαιρώντας το

Πίνακας 1. Σύγκριση του ποσοστού ανίχνευσης (ΠΑ) διαφορετικών μεθόδων διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21, για ψευδώς θετικά αποτελέσματα της τάξεως του 5%. Στον προγεννητικό πληθυσμιακό έλεγχο, ο όρος ποσοστό θετικού αποτελέσματος (screen positive rate) χρησιμοποιείται εναλλακτικά με τον όρο ποσοστό επεμβατικού ελέγχου (invasive testing rate) επειδή οι περισσότερες γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία διαλογής (screening test) υποβάλλονται σε επεμβατικό έλεγχο, και με τον όρο ποσοστό ψευδώς θετικού αποτελέσματος (false positive rate, FPR) επειδή η μεγάλη πλειοψηφία των εμβρύων σε αυτήν την ομάδα είναι φυσιολογικά.

Μέθοδοι διαλογής πληθυσμού	ΠΑ (%)
Μητρική ηλικία (ΜΗ)	30
ΜΗ και βιοχημικοί δείκτες στις 15–18 εβδομάδες	50–70
ΜΗ και εμβρυϊκή αυχενική διαφάνεια (ΑΔ) στις 11–13 ⁺⁶ εβδομάδες	70–80
ΜΗ, εμβρυϊκή ΑΔ, ελεύθερη β-hCG και PAPP-A στον ορό της μητέρας στις 11–13 ⁺⁶ εβδομάδες	85–90
ΜΗ, εμβρυϊκή ΑΔ και ρινικό οστό (ΡΟ) στις 11–13 ⁺⁶ εβδομάδες	90
ΜΗ, εμβρυϊκή ΑΔ, ΡΟ, ελεύθερη β-hCG και PAPP-A στον ορό της μητέρας στις 11–13 ⁺⁶ εβδομάδες	95

hCG: ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A

ποσοστό των χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων με το ποσοστό των φυσιολογικών εμβρύων με τη συγκεκριμένη μέτρηση.

Κάθε φορά που διενεργείται η συγκεκριμένη εξέταση, ο *a priori* κίνδυνος πολλαπλασιάζεται με το λόγο πιθανότητας της εξέτασης ώστε να υπολογιστεί ο νέος κίνδυνος, ο οποίος τότε γίνεται ο *a priori* κίνδυνος για την επόμενη εξέταση (Snijders and Nicolaides 1996). Αυτή η διαδοχική δοκιμασία διαλογής (sequential screening) δημιουργεί την ανάγκη οι διαφορετικές δοκιμασίες να είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Αν οι δοκιμασίες δεν είναι ανεξάρτητες τότε πιο πολύπλοκες τεχνικές,

συμπεριλαμβανομένης της πολυπαραγοντικής στατιστικής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να υπολογίσουμε το συνδυασμένο λόγο πιθανότητας. Με την εισαγωγή της OSCAR, η διαδοχική δοκιμασία διαλογής μπορεί να επιτευχθεί εξ ολοκλήρου σε μια συνεδρία, περίπου στις 12 εβδομάδες κύησης (Εικόνα 3).

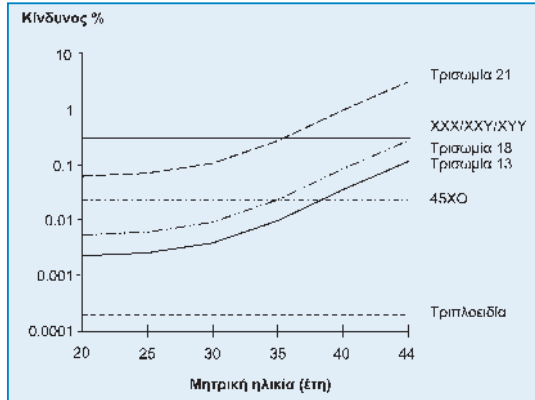
διαδοχική δοκιμασία διαλογής (sequential screening)

- Κάθε γυναίκα έχει κίνδυνο το έμβρυο να έχει μια χρωμοσωμική ανωμαλία
- Ο βασικός κίνδυνος ή ο a priori κίνδυνος εξαρτάται από την ηλικία της μητέρας και της κύησης.
- Ο ατομικός κίνδυνος υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον a priori κίνδυνο με μια σειρά λόγων πιθανότητας, οι οποίοι εξαρτώνται από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών διαλογής που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Κάθε φορά που διενεργείται μια δοκιμασία, ο a priori κίνδυνος πολλαπλασιάζεται με το λόγο πιθανότητας της δοκιμασίας ώστε να υπολογιστεί ένας νέος κίνδυνος, ο οποίος στη συνέχεια γίνεται ο a priori κίνδυνος της επόμενης δοκιμασίας.

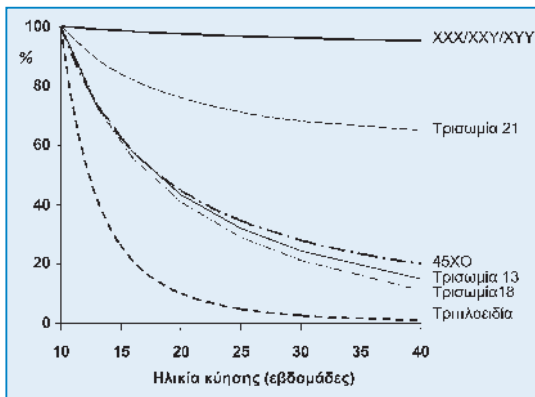
Ηλικία της μητέρας και ηλικία κύησης

Ο κίνδυνος για πολλές από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνει με την ηλικία της μητέρας (Εικόνα 4). Επιπλέον, επειδή τα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία είναι πιο πιθανό να πεθάνουν ενδομητρίως, ο κίνδυνος ελαττώνεται με την ηλικία κύησης (Εικόνα 5).

Οι εκτιμήσεις του κινδύνου για τρισωμία 21 σε σχέση με την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση βασίζονται σε μελέτες που διενεργήθηκαν πριν την εισαγωγή της προγεννητικής διάγνωσης (Hecht and Hook 1994).



Εικόνα 4. Σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βάση τη μητρική ηλικία.



Εικόνα 5. Σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βάση την ηλικία κύησης. Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν το σχετικό κίνδυνο σε σχέση με αυτόν στις 10 εβδομάδες κύησης.

Τα τελευταία 15 χρόνια, με την εισαγωγή του ελέγχου των βιοχημικών δεικτών στον μητρικό ορό και της δοκιμασίας διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με το υπερηχογράφημα σε διαφορετικά στάδια της εγκυμοσύνης, έγινε απαραίτητο να καθοριστούν ειδικοί για την ηλικία της μητέρας και την ηλικία της κύησης

κίνδυνοι για χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Snijders et al 1995, 1999). Οι εκτιμήσεις αυτές προέκυψαν από τη σύγκριση της επίπτωσης της τρισωμίας 21 κατά τη γέννηση με την επίπτωση κατά την αμνιοπαρακέντηση δευτέρου τριμήνου ή την βιοψία χοριακών λαχνών πρώτου τριμήνου σε γυναίκες ίδιας ηλικίας.

Η συχνότητα αυτόματου εμβρυϊκού θανάτου στην τρισωμία 21 ανάμεσα στις 12 εβδομάδες (οπότε και πραγματοποιείται το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας) και τις 40 εβδομάδες είναι περίπου 30% και ανάμεσα στις 16 εβδομάδες (οπότε και πραγματοποιείται ο έλεγχος των βιοχημικών δεικτών του μητρικού ορού του δευτέρου τριμήνου) και τις 40 εβδομάδες είναι περίπου 20%.

Παρόμοιες μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για να παράγουν εκτιμήσεις των κινδύνων για άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ο κίνδυνος για τρισωμία 18 και 13 αυξάνει με τη μητρική ηλικία και ελαττώνεται με την ηλικία κύησης. Η συχνότητα αποβολής και ενδομητρίου θανάτου ανάμεσα στις 12 και τις 40 εβδομάδες είναι περίπου 80%. Το σύνδρομο Turner οφείλεται συνήθως σε απώλεια του πατρικού X χρωμοσώματος και, κατά συνέπεια, η συχνότητα της σύλληψης 45,X0 εμβρύων, αντίθετα με αυτή των τρισωμιών, δε σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας. Η επίπτωση είναι περίπου 1 στις 1500 κυήσεις στις 12 εβδομάδες, 1 στις 3000 στις 20 εβδομάδες και 1 στις 4000 στις 40 εβδομάδες. Για τις άλλες σχετιζόμενες με το φύλο χρωμοσωμικές ανωμαλίες (47XXX, 47XXY, 47XYY) δεν υπάρχει σημαντική αλλαγή με την ηλικία της μητέρας και, μια και η συχνότητα του ενδομητρίου θανάτου δεν είναι υψηλότερη σε σχέση με τα φυσιολογικά χρωμοσωμικά έμβρυα, η συνολική επίπτωση (περίπου 1 στα 500)

δεν ελαττώνεται με την ηλικία κύησης. Η πολυπλοειδία επηρεάζει περίπου το 2% των αναγνωρισμένων κυήσεων αλλά έχει μεγάλη θνησιμότητα και έτσι δεν παρατηρείται συχνά σε γεννήσεις ζώντων. Η επίπτωση στις 12 και στις 20 εβδομάδες κύησης είναι 1 στις 2000 και 1 στις 250.000 αντίστοιχα.

Επίδραση της ηλικίας της μητέρας και της ηλικίας κύησης στον κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας

- Ο κίνδυνος των τρισωμιών αυξάνει με την ηλικία της μητέρας.
- Ο κίνδυνος για σύνδρομο Turner και τριπλοειδία δεν αλλάζει με την ηλικία της μητέρας.
- Όσο πιο μικρή η ηλικία κύησης, τόσο πιο υψηλός ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Οι πιθανότητες εμβρυϊκού θανάτου στην τρισωμία 21 μεταξύ 12^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας είναι περίπου 30% και μεταξύ 16^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας εβδομάδας είναι περίπου 20%
- Στις τρισωμίες 13 και 18 και στο σύνδρομο Turner, η συχνότητα εμβρυϊκού θανάτου ανάμεσα στις 12 και τις 40 εβδομάδες είναι περίπου 80%

Προηγούμενο ιστορικό παθολογικής κύησης

Ο κίνδυνος για τρισωμίες στις γυναίκες που είχαν ήδη ένα προηγούμενο έμβρυο ή νεογνό με τρισωμία είναι υψηλότερος από αυτόν που αναμένεται βάσει της ηλικίας τους. Σε γυναίκες που είχαν ήδη μία με τρισωμία 21, ο κίνδυνος υποτροπής στην επόμενη εγκυμοσύνη είναι 0.75% υψηλότερος σε σχέση με τον αναμενόμενο για την ηλικία της μητέρας και την ηλικία της κύησης. Έτσι, για μια γυναίκα ηλικίας 35 χρόνων που είχε ήδη ένα νεογνό με τρισωμία 21, ο κίνδυνος στις 12 εβδομάδες αυξάνει από 1 στα 249 (0.40%) σε

Πίνακας 2. Εκτιμώμενος κίνδυνος για τρισωμία 21, 18 and 13 (1/αριθμό που δίδεται στον πίνακα) σε σχέση με την μητρική ηλικία και την ηλικία κύησης.

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

1 στα 87 (1.15%) και, για μια γυναίκα 25 χρόνων, από 1 στα 946 (0.106%) σε 1 στα 117 (0.856%).

Ο πιθανός μηχανισμός για τον αυξημένο αυτό κίνδυνος είναι ότι ένα μικρό ποσοστό των ζευγαριών (λιγότερο από 5%) με μία ήδη παθολογική κύηση έχουν γονεϊκό μωσαϊκισμό ή ένα γενετικό ελάττωμα που παρεμβαίνει στη φυσιολογική διαδικασία του διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων, οπότε, σε αυτήν την ομάδα, ο κίνδυνος της υποτροπής αυξάνει σημαντικά. Στην πλειοψηφία των ζευγαριών (περισσότερο από 95%) ο κίνδυνος υποτροπής δεν αυξάνεται. Οι υπάρχουσες ενδείξεις οδηγούν στο ότι η υποτροπή είναι ειδική για το χρωμόσωμα και επομένως, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο πιθανός μηχανισμός είναι ο γονεϊκός μωσαϊκισμός.

Υποτροπή χρωμοσωμικών ανωμαλιών

- Αν μια γυναίκα έχει ένα προηγούμενο έμβρυο/νεογνό με τρισωμία, ο κίνδυνος στην επόμενη κύηση είναι κατά 0.75% υψηλότερος σε σχέση με τον a priori κίνδυνό της.
- Η υποτροπή είναι ειδική για το χρωμόσωμα.

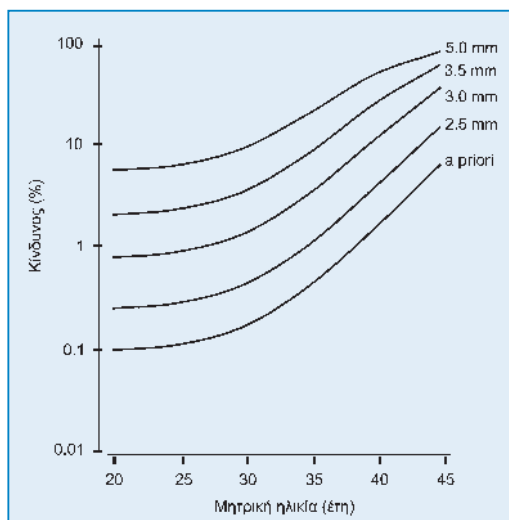
Εμβρυϊκή αυχενική διαφάνεια

Η εμβρυϊκή αυχενική διαφάνεια (ΑΔ) αυξάνει με την ηλικία κύησης (κεφαλουραίο μήκος). Σε ένα έμβρυο με δεδομένο κεφαλουραίο μήκος, κάθε μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας αντιπροσωπεύει ένα λόγο πιθανότητας ο οποίος πολλαπλασιάζεται με τον a priori εξαρτώμενο από την ηλικία της μητέρας και την ηλικία της κύησης κίνδυνος ώστε να υπολογιστεί ο νέος κίνδυνος. Όσο μεγαλύτερη είναι η αυχενική διαφάνεια τόσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος πιθανότητας και επομένως τόσο μεγαλύτερος γίνεται ο νέος

κίνδυνος. Αντιθέτως, όσο μικρότερη είναι η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, τόσο μικρότερος γίνεται ο λόγος πιθανότητας και επομένως, τόσο μικρότερος ο νέος κίνδυνος (Εικόνα 6).

Ρινικό οστό και άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες πρώτου τριμήνου

Κατά την υπερηχογραφική εξέταση στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης το ρινικό οστό δεν είναι ορατό στο 60–70% των εμβρύων με τρισωμία 21 και περίπου στο 2% των χρωμοσωμικά φυσιολογικών εμβρύων. Ανωμαλίες στην κυματομορφή της ταχύτητας ροής στο φλεβώδη πόρο παρατηρούνται στο 80% των εμβρύων με τρισωμία 21 και στο 5% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων.



Εικόνα 6. Σχετικός κίνδυνος τρισωμίας 21 με βάση την ηλικία της μητέρας στις 12 εβδομάδες κύησης (a priori) και η επίδραση της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ).

Παρομοίως, η επίπτωση άλλων υπερηχογραφικών δεικτών, όπως ο εξόμφαλος, η μεγακύστη, και η μονήρης ομφαλική αρτηρία είναι υψηλότερη στα έμβρυα με τρισωμία 21 σε σχέση με τα φυσιολογικά έμβρυα. Καθένας από αυτούς τους δείκτες σχετίζεται με ένα λόγο πιθανότητας, ο οποίος μπορεί να πολλαπλασιαστεί με έναν a priori κίνδυνο ώστε να υπολογιστεί ο νέος κίνδυνος.

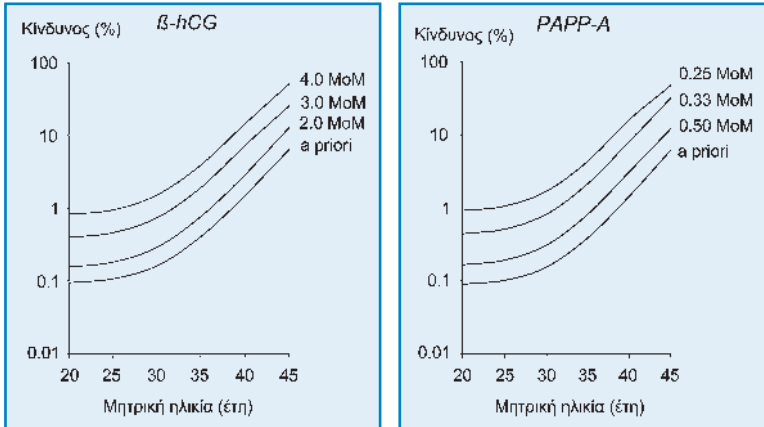
Οι βιοχημικοί δείκτες του ορού της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο

Το επίπεδο της ελεύθερης β-hCG στο αίμα της μητέρας φυσιολογικά ελαττώνεται με την ηλικία κύησης. Σε κύησεις με τρισωμία 21 η ελεύθερη β-hCG είναι αυξημένη. Το επίπεδο της PAPP-A στο αίμα της μητέρας αυξάνει φυσιολογικά με την ηλικία κύησης ενώ στην τρισωμία 21 είναι ελαττωμένο. Για μια δεδομένη κύηση, κάθε τιμή β-hCG και PAPP-A αντιπροσωπεύει ένα λόγο πιθανότητας ο οποίος πολλαπλασιάζεται με τον a priori κίνδυνο ώστε να υπολογιστεί ο νέος κίνδυνος. Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της β-hCG και όσο χαμηλότερα τα επίπεδα της PAPP-A τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος για τρισωμία 21 (Εικόνα 7).

ΠΑΧΟΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Κυστικό ύγρωμα, οίδημα αυχενικής πτυχής και αυχενική διαφάνεια

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης η παθολογική συσσώρευση υγρού στον



Εικόνα 7. Ο βασικός (α priori) κίνδυνος τρισωμίας 21 με βάση την ηλικία της μητέρας στις 12 εβδομάδες κύησης και η επίδραση της ελεύθερης β-hCG (αριστερά) και της PAPP-A (δεξιά) στον όρο της μητέρας.

αυχένα του εμβρύου μπορεί να χαρακτηριστεί ως αυχενικό κυστικό ύγρωμα ή οίδημα της αυχενικής πτυχής. Σε περίπου 75% των εμβρύων με κυστικό ύγρωμα υπάρχει χρωμοσωμική ανωμαλία και στο 95% των περιπτώσεων η ανωμαλία αυτή είναι το σύνδρομο Turner. Το οίδημα της αυχενικής πτυχής έχει διαφορετική αιτιολογία. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανευρίσκονται σε περίπου 1/3 των εμβρύων και στο 75% των περιπτώσεων η ανωμαλία είναι τρισωμία 21 ή 18. Το οίδημα επίσης σχετίζεται με εμβρυϊκές καρδιαγγειακές και πνευμονικές ανωμαλίες, σκελετικές δυσπλασίες, συγγενείς λοιμώξεις, μεταβολικές και αιματολογικές διαταραχές. Συμπερασματικά, η πρόγνωση για χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα με οίδημα αυχενικής πτυχής είναι πτωχή.

Στο πρώτο τρίμηνο ο όρος αυχενική διαφάνεια χρησιμοποιείται αδιακρίτως από το εάν το υγρό περιέχεται εντός διαφραγμάτων ή όχι και το εάν είναι

εντοπισμένο στον αυχένα ή περικλείει όλο το έμβρυο. Κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, η αυχενική διαφάνεια συνήθως υποχωρεί ενώ σε μερικές περιπτώσεις εξελίσσεται είτε σε οίδημα αυχενικής πτυχής είτε σε κυστικό ύγρωμα με ή χωρίς γενικευμένο ύδρωπα. Η υπερηχογραφική εμφάνιση της βλάβης δε μπορεί να προβλέψει ούτε την ύπαρξη χρωμοσωμικών ανωμαλιών ούτε την πρόγνωση.

Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια σχετίζεται με τρισωμία 21, σύνδρομο Turner και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως επίσης και με πολλές εμβρυϊκές ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα. Η εμφάνιση αυτών των ανωμαλιών σχετίζεται περισσότερο με το πάχος παρά με την εμφάνιση της αυχενικής διαφάνειας. Επιπλέον, τα αποτελέσματα μιας μέτρησης είναι δυνατόν να τυποποιηθούν και να αναλυθούν, ενώ αυτό δεν είναι εφικτό για την υποκειμενική εμφάνιση.

Αυχενική διαφάνεια-ορισμός

- Αυχενική διαφάνεια είναι η υπερηχογραφική εμφάνιση της υποδόριας συσσώρευσης υγρού πίσω από τον εμβρυϊκό αυχένα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης
- Ο όρος διαφάνεια χρησιμοποιείται, ανεξάρτητα από το εάν το υγρό βρίσκεται εντός διαφραγμάτων ή όχι και από το εάν περιορίζεται στον αυχένα ή περικλείει όλο το έμβρυο
- Η εμφάνιση χρωμοσωμικών ή άλλων ανωμαλιών σχετίζεται με το μέγεθος παρά με την εμφάνιση της αυχενικής διαφάνειας
- Κατά την διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, το υγρό συνήθως υποχωρεί αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, εξελίσσεται είτε σε οίδημα αυχενικής πτυχής είτε σε κυστικό ύγρωμα με ή χωρίς γενικευμένο ύδρωπα.

Μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας

Η ικανότητα επίτευξης μιας αξιόπιστης μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας εξαρτάται από την κατάλληλη εκπαίδευση και την πειθαρχία σε μια συγκεκριμένη τεχνική με σκοπό την επίτευξη ομοιόμορφων αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών υπερηχογραφιστών.

Κύηση και κεφαλουραίο μήκος

Η ιδανική ηλικία κύησης για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι μεταξύ 11 και 13 εβδομάδων και 6 ημερών. Το ελάχιστο κεφαλουραίο μήκος θα πρέπει να είναι 45 mm και το μέγιστο 84 mm.

Υπάρχουν δύο λόγοι επιλογής των 11 εβδομάδων σαν το κατώτερο όριο κύησης για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. Πρώτον, η εφαρμογή της δοκιμασίας διαλογής προϋποθέτει την ύπαρξη μιας διαγνωστικής μεθόδου και η λήψη τροφοβλάστης πριν τις 11 εβδομάδες σχετίζεται με εγκάρσια ελλείμματα των άκρων. Δεύτερον, πολλές μείζονες εμβρυϊκές ανωμαλίες μπορούν να διαγνωστούν στο υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας, με την προϋπόθεση της ελάχιστης ηλικίας κύησης των 11 εβδομάδων. Για παράδειγμα, η διάγνωση ή ο αποκλεισμός της ακρανίας και κατά συνέπεια της ανεγκεφαλίας, δεν μπορεί να γίνει πριν τις 11 εβδομάδες επειδή η υπερηχογραφική επιβεβαίωση της οστεοποίησης του εμβρυϊκού κρανίου δεν είναι αξιόπιστη πριν από αυτή την ηλικία κύησης. Η εξέταση της εικόνας των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων είναι δυνατή μόνο μετά τις 10 εβδομάδες. Στις 8–10 εβδομάδες όλα τα έμβρυα παρουσιάζουν εγκολεασμό του εντέρου που γίνεται ορατός σαν μια υπερηχογενής μάζα στην βάση

του ομφαλίου λώρου και συνεπώς δεν είναι ασφαλές να διαγνωστεί ή να αποκλειστεί ο εξόμφαλος σε αυτή την ηλικία. Η εμβρυϊκή ουροδόχος κύστη είναι ορατή μόνο σε 50% των εμβρύων στις 10 εβδομάδες, σε 80% στις 11 εβδομάδες και σε όλα τα έμβρυα στις 12 εβδομάδες.

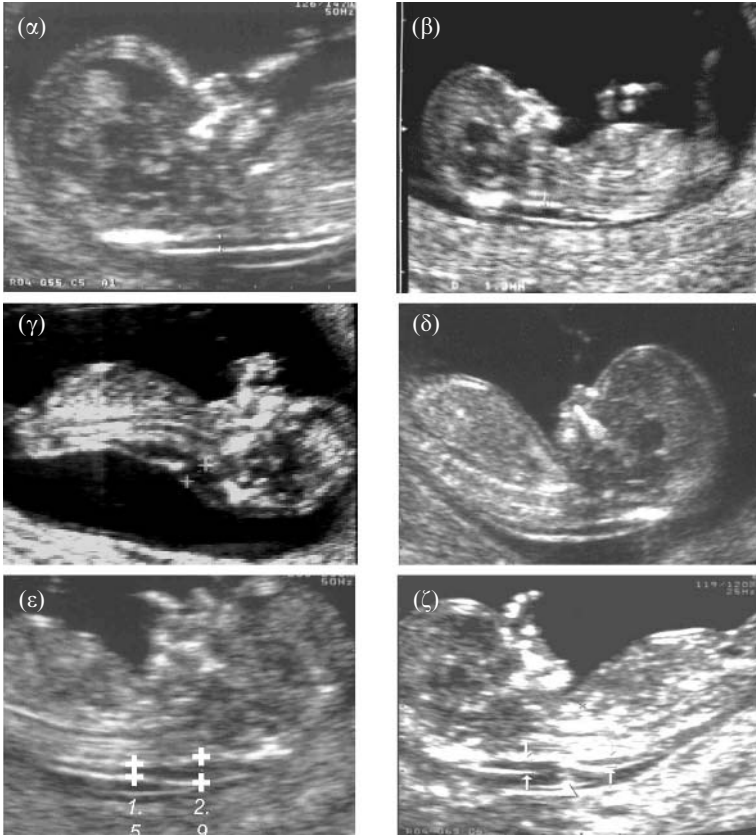
Οι λόγοι επιλογής των 13 εβδομάδων και 6 ημερών ως το ανώτερο όριο είναι:

α) να έχουν οι γυναίκες με ανώμαλα έμβρυα την επιλογή διακοπής στο πρώτο παρά στο δεύτερο τρίμηνο, β) η πιθανότητα εμφάνισης παθολογικής συλλογής υγρού στον αυχένα σε χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα είναι μικρότερη στις 14–18 εβδομάδες παρά πριν τις 14 εβδομάδες, και γ) η επιτυχία λήψης της μέτρησης στις 10–13 εβδομάδες είναι 98–100%, ενώ πέφτει στο 90% στις 14 εβδομάδες επειδή το έμβρυο γίνεται κάθετο κάνοντας πιο δύσκολη τη λήψη της κατάλληλης εικόνας.

Εικόνα και μετρήσεις

Για την μέτρηση της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας το μηχάνημα υπερήχων πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης με λειτουργία video-loop και δείκτες με δυνατότητα δεκαδικών μετρήσεων. Η αυχενική διαφάνεια μπορεί να μετρηθεί επιτυχώς με διακοιλιακό υπερηχογράφημα σε περίπου 95% των περιπτώσεων, ενώ στις υπόλοιπες είναι απαραίτητο να γίνει διακολπικό υπερηχογράφημα. Τα αποτελέσματα της διακοιλιακής και διακολπικής εξέτασης είναι παρόμοια.

Μόνο η κεφαλή και το ανώτερο τμήμα του θώρακα του εμβρύου θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην εικόνα για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας



Εικόνα 8. Υπερηχογραφικές εικόνες εμβρύων 12 εβδομάδων. Σε όλες τις εικόνες υπάρχει καλή οβελιαία τομή του εμβρύου. Η εικόνα α είναι κατάλληλη για μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ) γιατί μόνο η κεφαλή και το ανώτερο τμήμα του θώρακα του εμβρύου περιλαμβάνονται και η αυχενική μεμβράνη, η οποία είναι λεπτή, είναι ορατή ξεχωριστά από την αμνιακή μεμβράνη. Στην εικόνα β η μεγέθυνση είναι πολύ μικρή για ακριβή μέτρηση της ΑΔ. Στην εικόνα γ ο αυχένος του εμβρύου είναι σε υπερέκταση και στην δ σε κάμψη. Στην εικόνα ε πρέπει να ληφθεί η μέγιστη μέτρηση της ΑΔ. Στην εικόνα ζ υπάρχει περιτύλιξη ομφαλίου λώρου. Στην περίπτωση αυτή η ΑΔ θα πρέπει να μετρηθεί εκατέρωθεν του ομφαλίου λώρου και ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του κινδύνου.

(Εικόνα 8α). Η μεγέθυνση θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη και πάντα τόσο ώστε κάθε μικρή

μετακίνηση των δεικτών να προκαλεί αλλαγή 0.1 mm στη μέτρηση. Στη μεγέθυνση της εικόνας, πριν ή μετά το πάγωμα, είναι σημαντικό να ελαττώσουμε το gain. Έτσι αποφεύγεται το λάθος της τοποθέτησης των δεικτών στην θολή άκρη της γραμμής, προκαλώντας υποεκτίμηση της αυχενικής μέτρησης.

Πρέπει να ληφθεί μια καλή οβελιαία τομή του εμβρύου, όπως για τη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους, και η αυχενική διαφάνεια να μετρηθεί με το έμβρυο σε ουδέτερη στάση. Όταν ο εμβρυϊκός αυχέννας είναι σε υπερέκταση η μέτρηση μπορεί να αυξηθεί κατά 0.6 mm ενώ όταν ο αυχέννας είναι σε κάμψη, η μέτρηση μπορεί να ελαττωθεί κατά 0.4 mm.

Προσοχή πρέπει να δοθεί στην διάκριση μεταξύ του εμβρυϊκού δέρματος και της αμνιακής μεμβράνης επειδή, σε αυτή την ηλικία κύησης, και οι δυο δομές εμφανίζονται ως λεπτές μεμβράνες (Εικόνα 8α). Αυτό επιτυγχάνεται περιμένοντας μια αυτόματη εμβρυϊκή κίνηση μακριά από την αμνιακή μεμβράνη. Εναλλακτικά το έμβρυο απομακρύνεται από το άμνιο εάν ζητήσουμε από τη μητέρα να βήξει ή χτυπώντας ελαφρά την κοιλιά της.

Το μέγιστο πάχος της διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να μετράται (Εικόνα 8ε). Οι δείκτες πρέπει να τοποθετούνται πάνω στις γραμμές που ορίζουν την αυχενική διαφάνεια ενώ το κέντρο του δείκτη πρέπει να είναι μόλις ορατό καθώς συγχωνεύεται με την άσπρη γραμμή του ορίου και όχι να βρίσκεται μέσα στο αυχενικό υγρό. Κατά την διάρκεια της εξέτασης πάνω από μια μετρήσεις πρέπει να λαμβάνονται και η μέγιστη να καταγράφεται.

Ο ομφάλιος λώρος μπορεί να βρίσκεται γύρω από τον εμβρυϊκό αυχένα σε 5–10% των περιπτώσεων και αυτό το εύρημα μπορεί να παράγει μια ψευδώς αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι μετρήσεις πάνω και κάτω από τον λώρο είναι διαφορετικές και, στον υπολογισμό του κινδύνου, είναι πιο σωστό να χρησιμοποιείται ο μέσος όρος των δυο μετρήσεων (Εικόνα 8ζ).

Η εθνικότητα, ο τόκος ή η κύηση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η σύλληψη με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η κοιλιακή αιμόρροια κατά την αρχή της εγκυμοσύνης και το φύλο του εμβρύου, δεν φαίνεται να επιδρούν κλινικά στις μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας

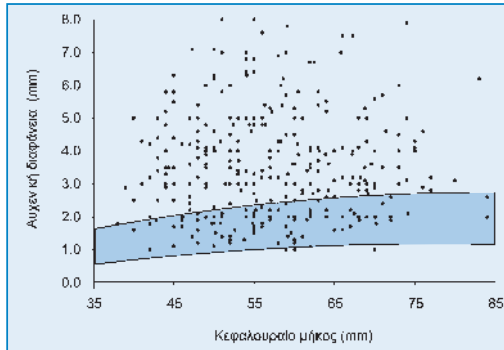
Οι διαφορές στις μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας μεταξύ του ίδιου (intra-observer) ή διαφορετικών (inter-observer) χειριστών είναι λιγότερο από 0.5 mm στο 95% των περιπτώσεων.

Απόκλιση των μετρήσεων από το φυσιολογικό

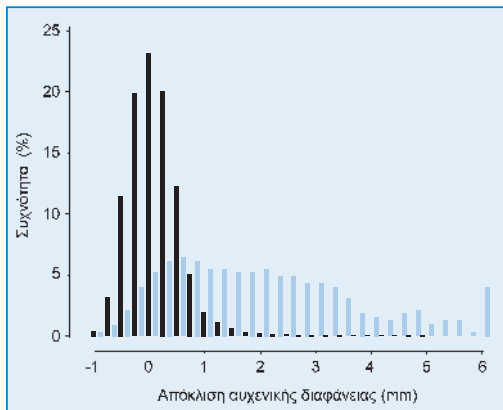
Η εμβρυϊκή αυχενική διαφάνεια αυξάνει με το κεφαλουραίο μήκος και έτσι είναι βασικό να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία κύησης για να πούμε ότι μία δεδομένη μέτρηση είναι αυξημένη. Σε μία έρευνα σε 96127 κυήσεις, η μέση και 95^η εκατοστιαία θέση σε κεφαλουραίο μήκος 45 mm ήταν 1,2 και 2,1 ενώ οι αντίστοιχες τιμές σε κεφαλουραίο μήκος 84 mm ήταν 1,9 και 2,7 (Snijders et al 1998).

Στη δοκιμασία διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ο κίνδυνος της κάθε ασθενούς προκύπτει πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο, που προκύπτει από την ηλικία της μητέρας και την ηλικία της κύησης, με

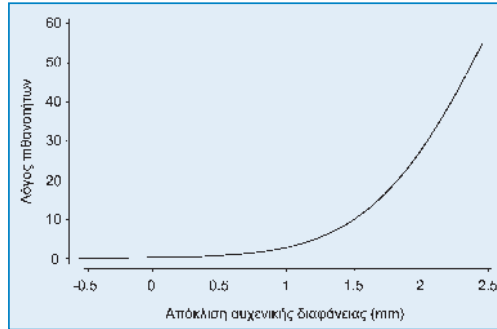
ένα λόγο πιθανότητας που εξαρτάται από τη διαφορά (Delta value σε mm) της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας από την φυσιολογική μέση τιμή για το ίδιο κεφαλουραίο μήκος (Εικόνες 9–11).



Εικόνα 9. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας σε 326 έμβρυα με τρισωμία 21 απεικονιζόμενη σε σχέση με τις καμπύλες των φυσιολογικών τιμών για το κεφαλουραίο μήκος (95η και 5η εκατοστιαία θέση) χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων.



Εικόνα 10. Η κατανομή του πάχους της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας εκφραζόμενη σε απόκλιση από τη φυσιολογική μέση τιμή για το κεφαλουραίο μήκος σε χρωμοσωμικά φυσιολογικά έμβρυα (μαύρες ράβδοι) και σε 326 έμβρυα με τρισωμία 21 (γαλάζιες ράβδοι).



Εικόνα 11. Λόγοι Πιθανότητας τρισωμίας 21 σε σχέση με την απόκλιση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας από τη φυσιολογική μέση τιμή για το κεφαλουραίο μήκος.

Στις δοκιμασίες διαλογής πληθυσμού με βιοχημικούς δείκτες του ορού της μητέρας έχει χρησιμοποιηθεί μια διαφορετική προσέγγιση για να ληφθεί υπ' όψη η σχετική μεταβολή των δεικτών ανάλογα με την ηλικία κύησης. Με αυτή τη μέθοδο οι μετρηθείσες συγκεντρώσεις των ουσιών μετατρέπονται σε πολλαπλάσια της μέσης τιμής (MoM) φυσιολογικών κυήσεων της ίδιας ηλικίας. Ουσιαστικά χρησιμοποιούνται οι καμπύλες κατανομής του Gauss του \log_{10} (ΑΔ MoM) σε κυήσεις με τρισωμία 21 και φυσιολογικές κυήσεις και τα ύψη των δύο κατανομών για συγκεκριμένο MoM, το πηλίκο των οποίων είναι ο λόγος πιθανότητας για τρισωμία 21, για να τροποποιηθεί ο βασικός (a priori) κίνδυνος που βασίζεται στην ηλικίας της μητέρας και να καθοριστεί ο ατομικός κίνδυνος της ασθενούς.

Στη δοκιμασία διαλογής με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας η προσέγγιση με την μέθοδο Delta παρέχει ακριβή κίνδυνο για την ασθενή (Spencer et al 2003). Αντίθετα, η προσέγγιση με MoM κρίθηκε ακατάλληλη, επειδή καμία από τις τρεις βασικές υποθέσεις που υποστηρίζουν την μέθοδο δεν είναι έγκυρη. Πρώτον,

στο φυσιολογικό πληθυσμό οι κατανομές της ΑΔ MoM και του \log_{10} (ΑΔ MoM) δεν είναι κανονικές κατανομές κατά Gauss, δεύτερον, οι σταθερές αποκλίσεις (SD) δεν παραμένουν σταθερές σε σχέση με την ηλικία κύησης, και τρίτον η μέση τιμή των MoM σε κυήσεις με τρισωμία 21 δεν είναι σε σταθερή αναλογία με τη μέση τιμή των φυσιολογικών κυήσεων. Η προσέγγιση με MoM έχει ως αποτέλεσμα να δίδεται στις γυναίκες ένας υπερτιμημένος κίνδυνος τρισωμίας στις 11 εβδομάδες και ένας σημαντικά υποτιμημένος κίνδυνος στις 13 εβδομάδες.

Αυχενική διαφάνεια-μέτρηση

- Η ηλικία κύησης πρέπει να είναι 11–13⁺⁶ εβδομάδες και το κεφαλουραίο μήκος πρέπει να είναι 45–84 mm.
- Πρέπει να λαμβάνεται μια μέση οβελιαία τομή του εμβρύου και η αυχενική διαφάνεια πρέπει να μετράται με το έμβρυο σε ουδέτερη στάση.
- Μόνο η κεφαλή και το άνω τμήμα του θώρακα του εμβρύου πρέπει να περιλαμβάνονται στην εικόνα. Η μεγέθυνση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη και πάντα τέτοια ώστε η παραμικρή μετακίνηση των δεικτών να προκαλεί αλλαγή της τάξεως του 0.1 mm μόνο στη μέτρηση.
- Το μέγιστο πάχος της υποδόριας διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να μετράται. Προσοχή πρέπει να δίδεται στο να ξεχωρίζει το εμβρυϊκό δέρμα από το άμνιο.
- Οι δείκτες πρέπει να τοποθετούνται στις γραμμές που ορίζουν την αυχενική διαφάνεια ενώ το κέντρο του δείκτη θα πρέπει να είναι μόλις ορατό καθώς θα συγχωνεύεται με τη λευκή γραμμή του ορίου και να μην βρίσκεται μέσα στο αυχενικό υγρό.
- Κατά τη διάρκεια της εξέτασης παραπάνω από μια μετρήσεις πρέπει να λαμβάνονται και η μεγαλύτερη να καταγράφεται.

Εκπαίδευση και ποιοτική εκτίμηση των μετρήσεων αυχενικής διαφάνειας

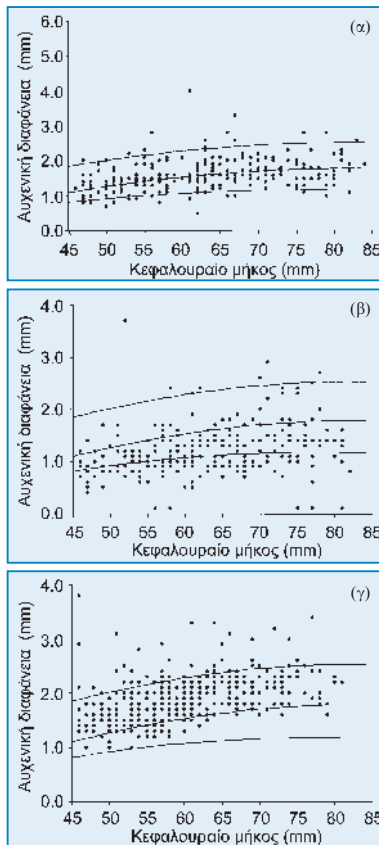
Η κατάλληλη εκπαίδευση των υπερηχογραφιστών και η συνεπής εφαρμογή μιας συγκεκριμένης τεχνικής για τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι βασικές προϋποθέσεις για την σωστή κλινική πράξη. Επιπλέον, η επιτυχία ενός προγράμματος διαλογής πληθυσμού προϋποθέτει απαραίτητως την παρουσία ενός συστήματος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και συνεχούς εκτίμησης της ποιότητας των εικόνων.

Όλοι οι χειριστές που εκτελούν εμβρυϊκά υπερηχογραφήματα θα πρέπει να είναι ικανοί να μετρήσουν αξιόπιστα το κεφαλουραίο μήκος και να λάβουν την κατάλληλη οβελιαία τομή της εμβρυϊκής σπονδυλικής στήλης. Αυτοί οι υπερηχογραφιστές είναι εύκολο, μέσα σε λίγες ώρες, να αποκτήσουν την ικανότητα μέτρησης του πάχους της αυχενικής διαφάνειας. Επιπλέον, η ικανότητα μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και λήψης αναπαραγωγίμων αποτελεσμάτων βελτιώνεται με την εκπαίδευση. Καλά αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από 80 διακοιλιακά και 100 διακολπικά υπερηχογραφήματα.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνεχής έλεγχος των εικόνων και της κατανομής των μετρήσεων είναι βασικός για την εκτίμηση της ποιότητας ενός κέντρου και είναι επίσης χρήσιμος στην αναγνώριση συγκεκριμένων υπερηχογραφιστών των οποίων τα αποτελέσματα αποκλίνουν από τη μέση επίδοση. Η απόκλιση των μετρήσεων μεταξύ διαφορετικών χειριστών ελαττώνεται σημαντικά μετά την βασική φάση εκμάθησης και μετά από επικοινωνία και

ενημέρωση για την κατανομή των μετρήσεών τους και την ποιότητα των εικόνων τους.

Το Fetal Medicine Foundation (FMF), ένας επίσημα κατοχυρωμένος φιλανθρωπικός οργανισμός στο Ηνωμένο Βασίλειο, έχει καθιερώσει μια διαδικασία εκπαίδευσης και κατοχύρωσης της ποιότητας για την κατάλληλη εισαγωγή του προγράμματος διαλογής



Εικόνα 12. Κατανομή της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας. Στο (α) η κατανομή είναι καλή, στο (β) υπάρχει υποεκτίμηση των μετρήσεων και στο (γ) υπάρχει υπερεκτίμηση των μετρήσεων.

πληθυσμού με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στην κλινική πράξη.

Η εκπαίδευση βασίζεται σε θεωρητικά μαθήματα, πρακτική διδασκαλία λήψης της κατάλληλης εικόνας και σωστής μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και υποβολή μιας σειράς εικόνων (logbook). Οι εικόνες αυτές εξετάζονται για να διαπιστωθεί αν η μεγέθυνση είναι κατάλληλη, η τομή από το έμβρυο είναι πραγματικά οβελιαία, το κεφάλι είναι σε ουδέτερη θέση, το άμνιο φαίνεται ξεχωριστά από το αυχενικό δέρμα και οι δείκτες είναι τοποθετημένοι κατάλληλα. Η διαρκής εξασφάλιση της ποιότητας βασίζεται στον έλεγχο της κατανομής των μετρήσεων (Εικόνα 12) και την εξέταση ενός δείγματος εικόνων από κάθε υπερηχογραφιστή που ασχολείται με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.

Αυχενική διαφάνεια-εκπαίδευση και διασφάλιση της ποιότητας

- Η κατάλληλη εκπαίδευση των υπερηχογραφιστών και η πειθαρχία σε μια συγκεκριμένη τεχνική για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας είναι βασικές προϋποθέσεις για τη σωστή κλινική πράξη.
- Η επιτυχία ενός προγράμματος διαλογής πληθυσμού προϋποθέτει την παρουσία ενός συστήματος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και συνεχούς εκτίμησης της ποιότητας των εικόνων.
- Η εκπαίδευση βασίζεται σε θεωρητικά μαθήματα, πρακτική διδασκαλία λήψης της κατάλληλης εικόνας και σωστής μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και υποβολής μιας σειράς εικόνων (logbook).
- Η διαρκής εξασφάλιση της ποιότητας βασίζεται στη μελέτη της κατανομής των μετρήσεων και στην εξέταση ενός δείγματος εικόνων από κάθε υπερηχογραφιστή που ασχολείται με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.

Πάχος αυχενικής διαφάνειας και κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Το 1992 τα αποτελέσματα μελέτης, στην οποία η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε πριν από λήψη τροφοβλάστης (CVS) για εμβρυϊκό καρυότυπο, έδειξαν ότι σε ένα υψηλό ποσοστό χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων η αυχενική διαφάνεια ήταν αυξημένη (Nicolaidis et al 1992). Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια σε διάφορες άλλες μελέτες στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Έτσι, σε σύνολο 1690 ασθενών με αυξημένη αυχενική διαφάνεια από 17 μελέτες, η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν 29% (Nicolaidis 2004). Παρόλα αυτά, υπήρχαν μεγάλες διαφορές μεταξύ των μελετών στη συχνότητα εμφάνισης χρωμοσωμικών ανωμαλιών, που κυμαινόταν από 11% έως 88%, λόγω της διαφοράς στην κατανομή της ηλικίας των γυναικών στους πληθυσμούς που εξετάστηκαν και του ορισμού του παθολογικού ορίου αυχενικής διαφάνειας, με εύρος από 2 mm έως 10 mm.

Μελέτες στα μέσα της δεκαετίας του 90 κατέδειξαν ότι πρώτον, σε φυσιολογικές κυήσεις, η αυχενική διαφάνεια αυξάνεται με την ηλικία κύησης, δεύτερον, σε τρισωμία 21 και άλλες μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες η αυχενική διαφάνεια είναι αυξημένη, και τρίτον, ο κίνδυνος για τρισωμίες προκύπτει πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο από την ηλικία της μητέρας και της κύησης με ένα συντελεστή που εξαρτάται από τον βαθμό απόκλισης της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας από την αναμενόμενη φυσιολογική μέση τιμή για το συγκεκριμένο κεφαλουραίο μήκος (Nicolaidis et al 1994, Pandya et al 1995).

Υπολογίστηκε ότι, σε έναν πληθυσμό εγκύων με μέση μητρική ηλικία τα 28 έτη, χρησιμοποιώντας σαν όριο κινδύνου για τον ορισμό της ομάδας υψηλού κινδύνου το 1 στα 300, θα ανιχνεύονταν περίπου το 80% των τρισωμιών 21, με ψευδώς θετικά αποτελέσματα της τάξεως του 5%.

Αυχενική διαφάνεια-υπολογισμός του ατομικού κινδύνου κάθε ασθενούς

- Ο κίνδυνος για τρισωμίες μπορεί να προκύψει πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο, υπολογιζόμενο με βάση την ηλικία της μητέρας και την ηλικία κύησης, με το λόγο πιθανότητας με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.
- Ο λόγος πιθανότητας με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας εξαρτάται από τον βαθμό απόκλισης της μέτρησης από την φυσιολογική μέση τιμή για το συγκεκριμένο κεφαλουραίο μήκος.

Εφαρμογή της δοκιμασίας διαλογής πληθυσμού με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στην καθημερινή πράξη

Διάφορες προοπτικές παρεμβατικές μελέτες έχουν εξετάσει την εφαρμογή της δοκιμασίας διαλογής πληθυσμού με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στην καθημερινή πράξη (Nicolaidis 2004).

Σε μερικές από τις μελέτες το θετικό αποτέλεσμα καθορίστηκε με βάση συγκεκριμένη μέτρηση αυχενικής διαφάνειας ή με βάση τον υπολογιζόμενο κίνδυνο όπως προέκυψε από την ηλικία της μητέρας και την απόκλιση της αυχενικής διαφάνειας από τη φυσιολογική μέση τιμή για το κεφαλουραίο μήκος.

Τα σημαντικά ευρήματα των μελετών αυτών είναι ότι, πρώτον, η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε επιτυχώς σε περισσότερες από 99% των περιπτώσεων, δεύτερον, υπήρχαν αναπόφευκτες διακυμάνσεις μεταξύ των μελετών στο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και στην ευαισθησία λόγω διαφορών στην κατανομή της μητρικής ηλικίας στους διαφορετικούς πληθυσμούς και στο όριο κίνδυνου που χρησιμοποιήθηκε και, τρίτον, στα συνδυασμένα δεδομένα από περισσότερες από 200.000 κυήσεις, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 900 εμβρύων με τρισωμία 21, η δοκιμασία διαλογής με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας αναγνώρισε πάνω από το 75% των εμβρύων με τρισωμία 21 και άλλες μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες με ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τάξης του 5% και η ευαισθησία ήταν περίπου 60% με ψευδώς θετικά αποτελέσματα περίπου 1% (Nicolaidis 2004).

Στην μεγαλύτερη έρευνα, που συντονίσθηκε από το FMF, 100.311 μονήρεις κυήσεις εξετάστηκαν από 306 κατάλληλα εκπαιδευμένους υπερηχογραφιστές σε 22 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου (Snijders et al 1998). Σε όλες τις περιπτώσεις μετρήθηκε η αυχενική διαφάνεια και το κεφαλουραίο μήκος και υπολογίσθηκε ο εξατομικευμένος κίνδυνος βασισμένος στη μητρική ηλικία, την ηλικία κύησης και την αυχενική διαφάνεια. Παρακολούθηση υπήρξε σε 96.127 περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων 326 με τρισωμία 21 και 325 με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Πίνακας 3). Η μέση ηλικία κύησης ήταν 12 εβδομάδες και η μέση μητρική ηλικία ήταν 31 έτη.

Ο εκτιμώμενος κίνδυνος για τρισωμία 21 ήταν 1 στα 300 ή μεγαλύτερος σε 8% των φυσιολογικών κυήσεων,

Πίνακας 3. Πολυκεντρική μελέτη που οργανώθηκε από το Fetal Medicine Foundation. Αριθμός κυήσεων με πάχος αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ) μεγαλύτερο της 95^{ης} εκατοστιαίας θέσης και εκτιμώμενο κίνδυνο τρισωμίας 21, βασιζόμενο στην ηλικία της μητέρας, το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου και τη μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας, μεγαλύτερο ή ίσο του 1 στα 300 (Snijders et al 1998).

Εμβρυϊκός καρύοτυπος	No	ΑΔ> 95 ^η Εκατοστιαία θέση	Κίνδυνος ≥ στα 300
Φυσιολογικός	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Τρισωμία 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Τρισωμία 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Τρισωμία 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
ΣύνδρομοTurner	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Τριπλοειδία	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Διάφορα*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Σύνολο	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

*Ελλείμματα, μερικές τρισωμίες, μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις, ανευπλοειδίες των χρωμοσωμάτων του φύλου

σε 82% των κυήσεων με τρισωμία 21 και σε 78% των κυήσεων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Το ποσοστό ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν 77% για ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5% (95% όρια αξιοπιστίας 72–82%).

Το θέμα του αυτόματου εμβρυϊκού θανάτου

Η δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο πρώτο, σε σχέση με το δεύτερο τρίμηνο, έχει το πλεονέκτημα της έγκαιρης προγεννητικής διάγνωσης και κατά συνέπεια τη λιγότερο τραυματική διακοπή της κύησης για όποια ζευγάρια την επιλέξουν. Ένα πιθανό μειονέκτημα είναι ότι η πρωιμότερη δοκιμασία διαλογής αναγνωρίζει και τις χρωμοσωμικά ανώμαλες κυήσεις που θα καταλήξουν ενδομητρίως.

Περίπου 30% των πασχόντων εμβρύων πεθαίνουν μεταξύ της 12^{ης} εβδομάδας και του τέλους της εγκυμοσύνης. Αυτό το θέμα, του επιλεκτικού θανάτου των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι φυσικά κάτι που αφορά όλες τις μεθόδους προγεννητικού ελέγχου, συμπεριλαμβανόμενων και των βιοχημικών δεικτών του δευτέρου τριμήνου, καθώς το ποσοστό ενδομήτριου θανάτου μεταξύ της 16^{ης} εβδομάδας και του τέλους της εγκυμοσύνης είναι περίπου 20%.

Σε μελέτες προγεννητικών μεθόδων διαλογής είναι αδύνατο να γνωρίζουμε πόσες από τις κυήσεις με τρισωμία 21 που τερματίστηκαν θα κατέληγαν σε γέννηση ζώντος νεογνού. Παρ' όλα αυτά, είναι δυνατό να υπολογίσουμε την επίδραση του προγεννητικού ελέγχου στην επίπτωση της τρισωμίας 21 στις γεννήσεις ζώντων νεογνών. Αυτό μπορεί να γίνει συγκρίνοντας τον αριθμό των γεννήσεων πασχόντων νεογνών, με τις αναμενόμενες γεννήσεις πασχόντων, όπως υπολογίζονται με βάση τη σχετική με την ηλικία της μητέρας επίπτωση της τρισωμίας 21 επί των ζώντων νεογνών και την κατανομή της μητρικής ηλικίας στον πληθυσμό. Στη δοκιμασία διαλογής πληθυσμού του FMF με το συνδυασμό της μητρικής ηλικίας και της αυχενικής διαφάνειας, το όριο κινδύνου 1 στα 300 οδήγησε σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ποσοστό 8% ενώ το ποσοστό ανίχνευσης της τρισωμίας 21 ήταν 82% (Snijders et al 1998). Υπολογίστηκε ότι η εφαρμογή της συγκεκριμένης προγεννητικής μεθόδου διαλογής ακολουθούμενη από επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους και εκλεκτική θανάτωση των πασχόντων εμβρύων, θα μείωνε την γέννηση νεογνών με τρισωμία 21 κατά 78–82%.

Αυχενική διαφάνεια-αποτελεσματικότητα της δοκιμασίας διαλογής για τρισωμία 21

- Σε προοπτικές μελέτες σε περισσότερες από 200.000 κήσεις, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 900 εμβρύων με τρισωμία 21, η δοκιμασία διαλογής πληθυσμού με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας αναγνώρισε πάνω από το 75% των εμβρύων με τρισωμία 21 και άλλες μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες για ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5%.
- Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια δεν διακρίνει ειδικά τα τρισωμικά έμβρυα που θα πεθάνουν ενδομητρίως.
- Το παρατηρούμενο ποσοστό ανίχνευσης για τρισωμία 21 χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία διαλογής με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στο πρώτο τρίμηνο είναι μόνο 2–3% μεγαλύτερο από το ποσοστό ανίχνευσης των παθολογικών κήσεων που θα κατέληγαν δυνητικά σε γέννηση ζώντος νεογνού.

Μελέτες παρατήρησης

Η ικανότητα λήψης αξιόπιστων μετρήσεων αυχενικής διαφάνειας εξαρτάται από την κατάλληλη εκπαίδευση, την πειθαρχία σε μια συγκεκριμένη τεχνική και το κίνητρο του υπερηχογραφιστή. Τα τρία αυτά στοιχεία γίνονται φανερά από τις διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ παρεμβατικών μελετών και μελετών παρατήρησης, στις οποίες ζητήθηκε από τους υπερηχογραφιστές να καταγράψουν τις μετρήσεις αυχενικής διαφάνειας αλλά να μη δράσουν επί των αποτελεσμάτων (Nicolaidis 2004). Έτσι επιτυχείς μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε παραπάνω από το 99% των περιπτώσεων στις παρεμβατικές μελέτες αλλά μόνο στο 75% στις μελέτες παρατήρησης. Επιπλέον, στις παρεμβατικές μελέτες υπήρχε αυξημένη αυχενική διαφάνεια στο 76,8% των περιπτώσεων με τρισωμία 21 και στο 4,2% των

φυσιολογικών εμβρύων, με αντίστοιχες τιμές 38,4% και 5% στις μελέτες παρατήρησης.

Στις μελέτες παρατήρησης, τα υπερηχογραφήματα συχνά γίνονταν σε ακατάλληλη ηλικία κύησης και οι υπερηχογραφιστές είτε δεν ήταν κατάλληλα εκπαιδευμένοι είτε δεν είχαν επαρκές κίνητρο να μετρήσουν σωστά την αυχενική διαφάνεια. Για παράδειγμα, σε μια από τις έρευνες, στην οποία οι υπερηχογραφιστές είχαν μόνο τον απαραίτητο χρόνο για την μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους, η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε σωστά μόνο σε 66% των περιπτώσεων (Roberts et al 1995). Σε μια άλλη έρευνα, το κεφαλουραίο μήκος ήταν μικρότερο των 33 mm σε 54% των περιπτώσεων ενώ οι υπερηχογραφιστές, στους οποίους δόθηκε χρόνος τριών λεπτών για την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, δεν μπόρεσαν να κάνουν τη μέτρηση σε 42% των περιπτώσεων (Kornman et al 1996). Αυτά τα μεθολογικά προβλήματα αναδεικνύονται εντονότερα σε μια έρευνα 47053 μονήρων κυήσεων που εξετάστηκαν στις 6–16 εβδομάδες (Wald et al 2003a). Σε 23% των ασθενών δεν πάρθηκαν έγκυρες μετρήσεις αυχενικής διαφάνειας επειδή το υπερηχογράφημα έγινε σε ακατάλληλη χρονική στιγμή ή οι υπερηχογραφιστές δεν μπόρεσαν να πάρουν την μέτρηση ή καμία από τις εικόνες δεν θεωρήθηκε αποδεκτή ποιοτικά.

Περισσότερες ενδείξεις για την διαφορά μεταξύ παρεμβατικών και μη μελετών δίδονται από τους Grossley et al (2002). Σε μια μελέτη παρατήρησης σε 17.229 κυήσεις, η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε σωστά σε 73% των περιπτώσεων. Σε επόμενη μελέτη σε περισσότερες από 2000 κυήσεις στην οποία τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος δόθηκαν στις

γυναίκες, η αυχενική διαφάνεια μετρήθηκε σωστά στο 99,8% των περιπτώσεων.

Αυχενική διαφάνεια και βιοχημικοί δείκτες της μητέρας

Οι τρισωμικές κυήσεις σχετίζονται με διαφορετικές συγκεντρώσεις διαφόρων προϊόντων της εμβρυοπλάκουντιακής μονάδας όπως η AFP, η ελεύθερη β-hCG, η uE3, η Ινχιμπίνη Α και η PAPP-A στον μητρικό ορό. Η δοκιμασία διαλογής στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, χρησιμοποιώντας την ηλικία της μητέρας και διάφορους συνδυασμούς β-hCG, AFP, uE3 και Ινχιμπίνης Α, μπορεί να ανιχνεύσει το 50–75% των κυήσεων με τρισωμία 21 με ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ποσοστό 5%. Η δοκιμασία διαλογής στο πρώτο τρίμηνο με το συνδυασμό της μητρικής ηλικίας, της ελεύθερης β-hCG και της PAPP-A ανιχνεύει περίπου 60% των παθολογικών κυήσεων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα 5%. Ωστόσο, μια βασική προϋπόθεση για τη δοκιμασία διαλογής με βιοχημικούς δείκτες είναι ο σωστός υπολογισμός της ηλικίας κύησης υπερηχογραφικά, αλλιώς η ευαισθησία ελαττώνεται κατά 10%.

Αυχενική διαφάνεια και βιοχημικοί δείκτες στο πρώτο τρίμηνο

Σε κυήσεις με τρισωμία 21 στις 12 εβδομάδες, η συγκέντρωση στον ορό της μητέρας της ελεύθερης β-hCG είναι υψηλότερη (περίπου 2 MoM) από ότι σε φυσιολογικές κυήσεις, ενώ η PAPP-A είναι χαμηλότερη (περίπου 0,5 MoM).

Η διαφορά της ελεύθερης β-hCG μεταξύ φυσιολογικής κύησης και τρισωμίας 21 αυξάνει με την πρόοδο της εγκυμοσύνης ενώ η διαφορά στην PAPP-A ελαττώνεται με την ηλικία κύησης. Αυτές οι εξαρτώμενες από την εβδομάδα κύησης διακυμάνσεις στα επίπεδα των δεικτών, η μεταξύ τους συσχέτιση και η σχέση τους με το βάρος της μητέρας πρέπει να ληφθούν υπ' όψη στην δημιουργία των αλγόριθμων κίνδυνου με σκοπό τον υπολογισμό του ακριβούς κινδύνου της ασθενούς.

Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών (ελεύθερης β-hCG ή PAPP-A), στην τρισωμία 21 ή στις φυσιολογικές κυήσεις και γ' αυτό οι υπερηχογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες μπορούν να συνδυαστούν, παρέχοντας έτσι αποτελεσματικότερη δοκιμασία διαλογής από την κάθε μέθοδο ξεχωριστά (Spencer et al 1999). Έξι προοπτικές μελέτες διαλογής πληθυσμού έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυχενικής διαφάνειας, ελεύθερης β-hCG και PAPP-A. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα από 38.804 κυήσεις, συμπεριλαμβανομένων και 182 με τρισωμία 21, ο βαθμός ανίχνευσης για τρισωμία 21, ήταν 86,3%, με 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα. (Nicolaidis 2004).

Στις τρισωμίες 18 και 13, η ελεύθερη β-hCG και η PAPP-A είναι ελαττωμένες. Στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου, η β-hCG είναι φυσιολογική και η PAPP-A ελαττωμένη. Στις προερχόμενες από τον πατέρα τριπλοειδίες, η β-hCG είναι πολύ αυξημένη, ενώ η PAPP-A είναι ελαφρώς ελαττωμένη. Οι προερχόμενες από την μητέρα τριπλοειδίες σχετίζονται με σημαντική ελάττωση των β-hCG και PAPP-A. Η

δοκιμασία διαλογής με συνδυασμό αυχενικής διαφάνειας, β -hCG και PAPP-A, μπορεί να ανιχνεύσει περίπου το 90% από όλες αυτές τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες για ποσοστό θετικού αποτελέσματος 1% επιπρόσθετα στο 5% που είναι απαραίτητο για τη δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21.

Μια σημαντική εξέλιξη στην βιοχημική ανάλυση είναι η εισαγωγή μιας νέας τεχνικής (random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission), που παρέχει αυτοματοποιημένες, ακριβείς και αναπαραγώγιμες μετρήσεις μέσα σε 30 λεπτά από την λήψη του αίματος. Αυτό έκανε δυνατό το συνδυασμό του βιοχημικού και υπερηχογραφικού ελέγχου και της ταυτόχρονης συμβουλευτικής των ζευγαριών σε μια επίσκεψη (OSCAR) (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b).

Αυχενική διαφάνεια και βιοχημικοί δείκτες στο δεύτερο τρίμηνο

Στις γυναίκες που υποβάλλονται σε βιοχημικούς δείκτες δευτέρου τριμήνου, μετά το υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας, ο βασικός κίνδυνος πρέπει να τροποποιηθεί λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της δοκιμασίας διαλογής του πρώτου τριμήνου. Προοπτικές μελέτες διαλογής, με συνδυασμό αυχενική διαφάνειας πρώτου τριμήνου και βιοχημικών δεικτών δευτέρου τριμήνου, αναφέρουν ότι, για 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα, το ποσοστό ανίχνευσης τρισωμίας 21 (85–90%) είναι παρόμοιο με τη συνδυασμένη μέθοδο (αυχενική διαφάνεια και βιοχημικοί δείκτες) του πρώτου τριμήνου (Nicolaidis 2004).

Ενοποίηση του ελέγχου πρώτου και δευτέρου τριμήνου

Χρησιμοποιώντας ένα στατιστικό μοντέλο, συνδυάστηκε η αυχενική διαφάνεια και η PAPP-A πρώτου τριμήνου με την ελεύθερη β-hCG, την uE3 και την Ινχιμπίνη Α του δευτέρου τριμήνου, και υπολογίστηκε ότι, για ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5%, το ποσοστό ανίχνευσης τρισωμίας 21 θα ήταν 94% (Wald et al 1999). Αυτός ο έλεγχος προϋποθέτει, πρώτον, την πλήρη συμμόρφωση των εγκύων γυναικών, οι οποίες θα συμμετέχουν σε μια διαδικασία δυο σταδίων με τη μεσολάβηση ενός μήνα, δεύτερον, το ότι οι γυναίκες θα δεχθούν να κάνουν μια υπερηχογραφική εξέταση χωρίς να πάρουν καμμία πληροφορία για το εάν το έμβρυο φαίνεται φυσιολογικό ή όχι, και τρίτον, ότι αποδέχονται να γίνει διάγνωση και, εάν χρειασθεί τερματισμός της κύησης, στο δεύτερο και όχι στο πρώτο τρίμηνο. Είναι λοιπόν πιθανόν ότι, παρόλο ότι οι υπολογισμοί αυτού του υποθετικού test φαίνονται αληθινοί στις προοπτικές μελέτες, δεν θα κερδίσουν ευρεία κλινική αποδοχή.

Κάποια από τα προβλήματα της εφαρμογής της ενοποιημένης μεθόδου ελέγχου γίνονται φανερά από τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής έρευνας (SURUSS), που εξέτασε τις δοκιμασίες διαλογής για τρισωμία 21 στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο (Wald et al 2003a). Ο σκοπός της έρευνας ήταν η λήψη μέτρησης αυχενικής διαφάνειας στο πρώτο τρίμηνο και η συλλογή δειγμάτων μητρικού ορού και ούρων στο δεύτερο τρίμηνο. Η παρέμβαση βασίστηκε στα ορολογικά αποτελέσματα του δευτέρου τριμήνου και όλα τα υπόλοιπα δεδομένα αναλύθηκαν αναδρομικά. Παρόλα αυτά, από τις 47.053 γυναίκες που συγκεντρώθηκαν, μόνο το 60% συμπλήρωσαν όλες τις με-

τρήσεις σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Σε αυτή την έρευνα υπήρχαν 101 έμβρυα με τρισωμία 21, ενώ ικανοποιητικές εικόνες αυχενικής διαφάνειας πάρθηκαν μόνο σε 75 από αυτά. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ενός στατιστικού μοντέλου σύμφωνα με το οποίο αναμένεται ότι για ποσοστό 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, 93% των εμβρύων με τρισωμία 21 θα μπορούσαν να ανιχνευθούν με την ενοποιημένη μέθοδο διαλογής. Παρόλα αυτά, είναι πιθανό ότι το μοντέλο αυτό είναι ανακριβές. Για παράδειγμα, η προβλεπόμενη ευαισθησία, με ποσοστό 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, ήταν 71% για το διπλό test, 77% για το τριπλό test και 83% για το τετραπλό test, ποσοστά αρκετά υψηλότερα από τα αντίστοιχα 61%, 66% και 75% που έχουν δημοσιευθεί από τους ίδιους συγγραφείς στις προοπτικές τους μελέτες (Wald et al 2003b).

Μια παρόμοια έρευνα στις ΗΠΑ (FASTER trial), ανέφερε τα ευρήματα της σε μια υποομάδα 33557 κυήσεων με πλήρη στοιχεία πρώτου και δεύτερου τριμήνου, συμπεριλαμβανομένων και 84 περιπτώσεων τρισωμίας 21 (Malone et al 2004). Υπολογίστηκε ότι, με 5,4% ψευδών θετικών αποτελεσμάτων, 90% των εμβρύων με τρισωμία 21 θα μπορούσε να ανιχνευθεί.

Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοια αποτελέσματα είναι εφικτά με τη μέθοδο διαλογής με συνδυασμό αυχενικής διαφάνειας, ελεύθερης β-hCG και PAPP-A στο πρώτο τρίμηνο (Bindra et al 2002, Spencer et al 2003b). Είναι λοιπόν βασικό στις δοκιμασίες διαλογής πληθυσμού να δοθεί προσοχή στην παροχή υψηλής ποιότητας υπερηχογραφικών και βιοχημικών υπηρεσιών για την έγκαιρη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, παρά στην ανάπτυξη θεωρητικών μοντέλων

που θα καθυστερήσουν τη διάγνωση μέχρι το δεύτερο τρίμηνο και είναι, έτσι και αλλιώς, απίθανο να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Screening με αυχενική διαφάνεια και βιοχημικούς δείκτες

- Σε κυήσεις με τρισωμία 21 στις 12 εβδομάδες, η συγκέντρωση στον ορό της μητέρας της ελεύθερης β-hCG (περίπου 2 MoM) είναι υψηλότερη από ότι σε φυσιολογικά έμβρυα ενώ η συγκέντρωση της PAPP-A είναι χαμηλότερη (περίπου 0,5 MoM).
- Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυχενικής διαφάνειας και των ορολογικών δεικτών (ελεύθερης β-hCG και PAPP-A) τόσο σε κυήσεις με τρισωμία 21 όσο και σε φυσιολογικές κυήσεις, και έτσι οι υπερηχογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες μπορούν να συνδυασθούν παρέχοντας μία αποτελεσματικότερη δοκιμασία διαλογής από την κάθε μέθοδο ξεχωριστά.
- Προοπτικές μελέτες, σε πάνω από 50000 κυήσεις, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 250 εμβρύων με τρισωμία 21, έχουν δείξει ότι η δοκιμασία διαλογής με συνδυασμό αυχενικής διαφάνειας και βιοχημικών δεικτών στο πρώτο είτε στο δεύτερο τρίμηνο, μπορεί να ανιχνεύσει το 85–90% των εμβρύων με τρισωμία 21 με ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5%.
- Στις τρισωμίες 18 και 13, η β-hCG και η PAPP-A είναι ελαττωμένες. Στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου, η β-hCG είναι φυσιολογική και η PAPP-A ελαττωμένη. Στις προερχόμενες από τον πατέρα τριπλοειδίες, η β-hCG είναι πολύ αυξημένη, ενώ η PAPP-A είναι ελαφρώς ελαττωμένη. Οι προερχόμενες από την μητέρα τριπλοειδίες σχετίζονται με σημαντικά ελαττωμένες β-hCG και PAPP-A. Η δοκιμασία διαλογής με συνδυασμό αυχενικής διαφάνειας, β-hCG και PAPP-A, μπορεί να ανιχνεύσει περίπου το 90% από όλες αυτές τις χρωμοσωμιακές ανωμαλίες για ποσοστό ψευδώς θετικών 1% επιπρόσθετα στο 5% που είναι απαραίτητο για τη δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21.

Η ΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΣΤΟ SCREENING ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Μελέτες που ερευνούν την προτίμηση των εγκύων γυναικών όσον αφορά στη μέθοδο διαλογής, αναφέρουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία προτιμά να γίνεται στο πρώτο παρά στο δεύτερο τρίμηνο. Ένα κριτικό επιχείρημα για τη δοκιμασία διαλογής στο πρώτο τρίμηνο είναι ότι κάποιες γυναίκες με αυξημένη αυχενική διαφάνεια θα έρθουν αντιμέτωπες με μια άσκοπη απόφαση για επεμβατική εξέταση και τελικά διακοπή της κύησης σε μια εγκυμοσύνη που αλλιώς θα κατέληγε σε αυτόματη έκτρωση. Σε μια επισκόπηση των προτιμήσεων των γυναικών, περίπου το 70% δήλωσαν ότι θα διάλεγαν τη μέθοδο διαλογής με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, ακόμα και αν όλες οι κυήσεις με σύνδρομο Down που ανιχνεύονταν, κατέληγαν σε έκτρωση πριν το δεύτερο τρίμηνο (Mulvey and Wallace 2000). Οι γυναίκες αυτές ήθελαν να γνωρίζουν εάν το έμβρυο που κυοφορούσαν είχε σύνδρομο Down, ανεξάρτητα από την έκβαση της κύησης. Επιπλέον, πίστευαν ότι θα ήταν καλύτερο να γνωρίζουν το αίτιο της αποβολής, εάν αυτό συνέβαινε.

Ο σεβασμός της αυτονομίας αποτελεί κεντρική αρχή της ιατρικής νομοθεσίας και ηθικής. Αυτή η ηθική αρχή υποχρεώνει τον ιατρό να εκμαιεύει και να εκτελεί την προτίμηση του ασθενούς. Συμπερασματικά, η παροχή ενός υψηλού επιπέδου προγεννητικού ελέγχου πρώτου τριμήνου, βοηθά σημαντικά την αυτονομία των εγκύων γυναικών (Chasen et al 2001).

Η συντριπτική πλειονότητα των εγκύων γυναικών προτιμά ο έλεγχος και η προγεννητική διάγνωση να γίνονται στο πρώτο, παρά στο δεύτερο τρίμηνο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.
- Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.
- Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.
- Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.
- Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.
- Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.
- Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM 2004, Abstract 1*.
- Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.
- Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patientspecific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Κάθε χρωμοσωμική ανωμαλία έχει αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά σημεία που συνθέτουν την εικόνα του συγκεκριμένου συνδρόμου. Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται τα υπερηχογραφικά ευρήματα της τρισωμίας 21 και άλλων μειζόνων χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης όλες οι μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σχετίζονται με αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας (ΑΔ) (Snidjers et al 1998). Στις τρισωμίες 21, 13 και 18 η αύξηση της ΑΔ είναι παρόμοια ενώ η μέση ΑΔ είναι περίπου 2.5 mm μεγαλύτερη από τη φυσιολογική μέση τιμή για το συγκεκριμένο κεφαλουραίο μήκος. Στο σύνδρομο Turner η μέση ΑΔ είναι περίπου 8 mm μεγαλύτερη της φυσιολογικής.

Στην τρισωμία 21, εκτός από την αυξημένη ΑΔ, παρατηρείται απουσία του ρινικού οστού σε 60–70% των εμβρύων, υποπλαστική άνω γνάθος στο 25% και 80% των εμβρύων παρουσιάζουν ανώμαλη κυματομορφή στο Doppler του φλεβώδους πόρου. Στην τρισωμία

18 υπάρχει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης από το πρώτο τρίμηνο, τάση προς βραδυκαρδία, εξόμφαλος στο 30% των εμβρύων, απουσία του ρινικού οστού στο 55% και μονή ομφαλική αρτηρία στο 75% των περιπτώσεων. Στην τρισωμία 13 παρατηρείται ταχυκαρδία σε 70% των εμβρύων περίπου και πρώιμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ενώ μεγακύστη, ολοπροσεγκεφαλία ή εξόμφαλος υπάρχουν σε περίπου 40% των περιπτώσεων. Στο σύνδρομο Turner υπάρχει ταχυκαρδία σε 50% των εμβρύων και πρώιμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Στην τριπλοϊδία υπάρχει βραδυκαρδία σε 30% των περιπτώσεων, πρώιμη ασύμμετρη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ολοπροσεγκεφαλία, εξόμφαλος ή κύστη του οπισθίου βόθρου σε περίπου 40% των εμβρύων και αλλοιώσεις τύπου μύλης στον πλακούντα σε περίπου 30% των κήσεων.

Η απουσία του ρινικού οστού στο έμβρυο

Το 1866 ο Langdon Down παρατήρησε ότι η μικρή μύτη ήταν ένα από τα χαρακτηριστικά των ατόμων με σύνδρομο Down. Ανθρωπομετρικές μελέτες έδειξαν ότι στα άτομα αυτά το ριζορίνιο είναι παθολογικά βραχύ σε 50% των περιπτώσεων (Farkas et al 2001). Αντίστοιχα, ακτινολογικές μελέτες μετά από διακοπή κύησης σε έμβρυα με σύνδρομο Down έδειξαν απουσία οστεοποίησης ή υποπλασία του ρινικού οστού σε 50% των περιστατικών. Υπερηχογραφικές μελέτες στις 15–24 εβδομάδες κύησης αναφέρουν απουσία ή βράχυνση του ρινικού οστού σε 65% των εμβρύων με σύνδρομο Down.

Το ρινικό οστό του εμβρύου μπορεί να απεικονισθεί υπερηχογραφικά στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης (Cicero et al 2001). Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ απουσίας ρινικού οστού στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες και τρισωμίας 21 καθώς και άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών (Nicolaidis 2004). Στις μελέτες αυτές σε σύνολο 15,822 εμβρύων το προφίλ εξετάστηκε επιτυχώς σε 97.4% των περιπτώσεων και το ρινικό οστό απουσίαζε σε 1.4% των φυσιολογικών εμβρύων και 69% των εμβρύων με τρισωμία 21. Ένα σημαντικό εύρημα των μελετών αυτών ήταν ότι η συχνότητα του απόντος ρινικού οστού μειωνόταν με την αύξηση του κεφαλουραίου μήκους, αυξανόταν με την αύξηση της ΑΔ και ήταν σημαντικά αυξημένη σε έμβρυα της μαύρης φυλής. Επομένως οι παράγοντες αυτοί πρέπει να ληφθούν υπόψη στον υπολογισμό του λόγου πιθανότητας (likelihood ratio) σε δοκιμασίες διαλογής πληθυσμού για σύνδρομο Down (Cicero et al 2004).

Δοκιμασία διαλογής στο πρώτο τρίμηνο με συνδυασμό υπερηχογραφίας και βιοχημικών δεικτών

Σε μία συγκριτική μελέτη 100 εμβρύων με σύνδρομο Down και 400 χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης εξετάστηκε η δυνατότητα συνδυασμού της υπερηχογραφίας για μέτρηση της ΑΔ και έλεγχο της παρουσίας του ρινικού οστού και των βιοχημικών δεικτών free β-hCG και PAPP-A στον ορό της μητέρας σαν δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21 (Cicero et al 2003). Υπολογίστηκε ότι για ποσοστό θετικού αποτελέσματος 5% (false positive

rate) η διαγνωστική δυνατότητα για σύνδρομο Down θα ήταν 97%.

Η εξέταση του ρινικού οστού

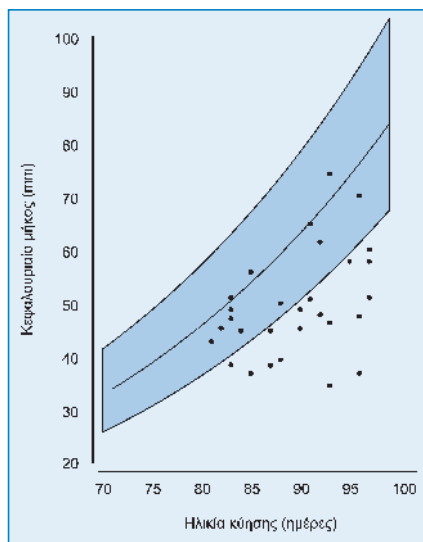
- Η ηλικία κύησης πρέπει να είναι 11–13⁺⁶ εβδομάδες και το κεφαλουραίο μήκος 45–84 mm.
- Η εικόνα πρέπει να μεγεθυνθεί τόσο ώστε μόνο το κεφάλι και το ανώτερο τμήμα του θώρακα του εμβρύου να περιλαμβάνονται στην οθόνη.
- Απεικονίζεται η μέση επιμήκης τομή του εμβρυϊκού προφίλ με την κεφαλή του υπερηχογραφικού μηχανήματος παράλληλα στην κατεύθυνση της μύτης του εμβρύου.
- Στην εικόνα της μύτης πρέπει να διακρίνονται 3 γραμμές. Η άνω γραμμή αντιπροσωπεύει την αντανάκλαση του εμβρυϊκού δέρματος και η κάτω, η οποία είναι πιο παχειά και ηχογενής από το δέρμα, το ρινικό οστό. Μία τρίτη γραμμή, σχεδόν σε συνέχεια με το δέρμα αντιπροσωπεύει την άκρη της μύτης.
- Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες το εμβρυϊκό προφίλ μπορεί να εξετασθεί επιτυχώς σε περισσότερο από 95% των περιπτώσεων.
- Στα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα η συχνότητα του απόντος ρινικού οστού είναι λιγότερο από 1% στη λευκή φυλή και περίπου 10% στη μαύρη φυλή.
- Το ρινικό οστό απουσιάζει στο 60–70% των εβρύων με τρισωμία 21, σε περισσότερο από 50% των εβρύων με τρισωμία 18 και στο 30% των εμβρύων με τρισωμία 13.
- Για ποσοστό θετικού αποτελέσματος 5%, η δοκιμασία διαλογής πληθυσμού με συνδυασμό υπερηχογραφίας για τη μέτρηση της ΑΔ και την εξέταση του ρινικού οστού και βιοχημικών δεικτών στο μητρικό αίμα (free β-hCG και PAPP-A) μπορεί δυνητικά να ανιχνεύσει περισσότερο από 95% των κυήσεων με τρισωμία 21.
- Είναι απαραίτητο οι υπερηχογραφιστές που ελέγχουν το προφίλ του εμβρύου να λάβουν κατάλληλη εκπαίδευση και πιστοποιητικό ικανότητας εκτέλεσης της εξέτασης αυτής.

Το κεφαλουραίο μήκος

Η τρισωμία 18 και η τριπλοϊδία συσχετίζονται με μέτριου βαθμού καθυστέρηση της ανάπτυξης, η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner με ήπια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ στα έμβρυα με σύνδρομο Down η ανάπτυξη είναι ουσιαστικά φυσιολογική (Εικόνα 1; Nicolaides et al 1996).

Κεφαλουραίο μήκος και χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Η τρισωμία 18 και η τριπλοϊδία σχετίζονται με μέτριου βαθμού ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.
- Η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner σχετίζονται με ήπια καθυστέρηση της ανάπτυξης.
- Στην τρισωμία 21 η ανάπτυξη είναι φυσιολογική.



Εικόνα 1. Κεφαλουραίο μήκος σε έμβρυα με τριπλοϊδία απεικονιζόμενο σε σχέση με τις καμπύλες των φυσιολογικών τιμών του κεφαλουραίου μήκους (μέση, 5^η και 95^η εκατοστιαία θέση) χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων.

Το μήκος της άνω γνάθου

Ο Langdon Down παρατήρησε ότι σε άτομα με τρισωμία 21 «το πρόσωπο είναι πεπλατυσμένο». Αυτό μπορεί οφείλεται σε υπολειπόμενη ανάπτυξη της άνω γνάθου. Ανθρωπομετρικές και υπερηχογραφικές μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο Down έδειξαν ότι η άνω γνάθος υπολείπεται σε ανάπτυξη στο 50% των περιπτώσεων (Farkas et al 2001). Η εμβρυϊκή άνω γνάθος μπορεί εύκολα να απεικονισθεί υπερηχογραφικά και να μετρηθεί στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης (Cicero et al 2004). Αφού απεικονίσουμε τη μέση επιμήκη τομή του προφίλ του εμβρύου, με ήπια στροφή της υπερηχογραφικής κεφαλής στα πλάγια βλέπουμε την άνω και κάτω γνάθο, συμπεριλαμβανομένων και του σώματος και των κονδυλοειδών αποφύσεων. (Εικόνα 2). Σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα το μήκος της άνω γνάθου αυξάνει προοδευτικά αυξανόμενης της ηλικίας κύησης κατά σχεδόν 0.1 mm για κάθε 1 mm αύξησης του κεφαλουραίου μήκους. Σε έμβρυα με τρισωμία 21 το μέσο μήκος της άνω γνάθου



Εικόνα 2. Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου 12 εβδομάδων στην οποία φαίνεται η μέτρηση του μήκους της άνω γνάθου.

είναι σημαντικά μικρότερο από τη φυσιολογική μέση τιμή κατά περίπου 0.7 mm και βρίσκεται κάτω από την 5^η εκατοστιαία θέση της φυσιολογικής κατανομής σε περίπου 25% των περιπτώσεων.

Υπάρχει ωστόσο συσχέτιση μεταξύ του μήκους της άνω γνάθου και του πάχους της ΑΔ, ενώ η άνω γνάθος είναι βραχύτερη σε έμβρυα με απόν ρινικό οστό σε σχέση με αυτά με παρουσία του ρινικού οστού, ώστε η συμβολή της μέτρησης του μήκους της άνω γνάθου σε δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21 δεν έχει καθορισθεί ακόμη. Τα έμβρυα με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν έχουν σημαντική διαφορά στο μήκος της άνω γνάθου.

Το μήκος του πτερυγίου του αυτιού

Μετά τη γέννηση τα κοντά πτερύγια των αυτιών είναι το πιο σταθερά παρατηρούμενο χαρακτηριστικό σε ασθενείς με σύνδρομο Down. Τα πτερύγια των αυτιών του εμβρύου μπορούν να απεικονισθούν υπερηχογραφικά στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης (Sacchini et al 2003). Παρ'όλο που στα έμβρυα με τρισωμία 21 το μέσο μήκος του πτερυγίου του αυτιού είναι σημαντικά μικρότερο από τη φυσιολογική μέση τιμή για την ηλικία κύησης, ο βαθμός της απόκλισης από το φυσιολογικό είναι πολύ μικρός για να επιτρέψει τη χρήση της παραμέτρου αυτής ως δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21.

Το μήκος του μηριαίου και του βραχιονίου οστού

Η τρισωμία 21 χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης η νόσος έχει συσχετισθεί με σχετική βράχυνση του μηριαίου και

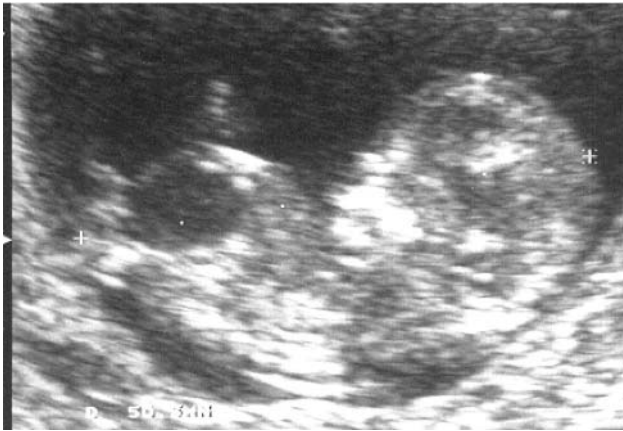
ιδιαίτερα του βραχιονίου οστού. Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης τα έμβρυα με τρισωμία 21 έχουν σημαντικά βραχύτερο μηριαίο και βραχιόνιο οστό από το φυσιολογικό για την ηλικία κύησης, αλλά ο βαθμός της απόκλισης από το φυσιολογικό είναι πολύ μικρός για να επιτρέψει τη χρήση των παραμέτρων αυτών ως δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21 (Longo et al 2004).

Μονήρης ομφαλική αρτηρία

Μονήρης ομφαλική αρτηρία παρατηρείται σε 1% των φυσιολογικών νεογνών και έχει συσχετισθεί με ανατομικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Στο πρώτο τρίμηνο οι ομφαλικές αρτηρίες μπορούν να απεικονισθούν με έγχρωμο Doppler δεξιά και αριστερά της ουροδόχου κύστης και σε συνέχεια με την είσοδο του ομφαλίου λώρου στο κοιλιακό τοίχωμα σε λοξή εγκάρσια τομή τομή στο κατώτερο τμήμα της κοιλιάς. Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης μονήρης ομφαλική αρτηρία ανευρίσκεται σε 3% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων και σε 80% των εμβρύων με τρισωμία 18 (Rebouskos et al 2003). Στα έμβρυα με μονήρη ομφαλική αρτηρία η παρατηρούμενη συχνότητα τρισωμίας 21 δεν είναι διαφορετική από την αναμενόμενη με βάση τη μητρική ηλικία και την αυχενική διαφάνεια. Αντίθετα η μονήρης ομφαλική αρτηρία συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για τρισωμία 18 κατά 7 φορές. Ωστόσο τα περισσότερα έμβρυα με τρισωμία 18 έχουν σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες και μπορούν σχετικά εύκολα να ανιχνευθούν υπερηχογραφικά στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες ή αργότερα στις 16–20 εβδομάδες κύησης, ώστε το εύρημα της μονήρους ομφαλικής αρτηρίας δεν αποτελεί *per se* ένδειξη για εμβρυϊκό καρυότυπο.

Μεγακύστη

Η ουροδόχος κύστη είναι ορατή υπερηχογραφικά στις 11 εβδομάδες σε περίπου 80% των εμβρύων ενώ στις 13 εβδομάδες σε όλα τα έμβρυα. Φυσιολογικά στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες το μήκος της ουροδόχου κύστης είναι μικρότερο από 6 mm. Μεγακύστη στο πρώτο τρίμηνο ορίζεται ως διάταση της ουροδόχου κύστης μεγαλύτερη από 7 mm και απαντάται σε 1 στις 1,500 κυήσεις περίπου (Εικόνα 3). Σε έμβρυα με διάμετρο κύστης 7–15 mm η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών, κυρίως τρισωμίας 18 και 13, είναι περίπου 20% ενώ εάν ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός, η διάταση της κύστης υποχωρεί αυτόματα σε 90% των περιπτώσεων (Liao et al 2003). Αντίθετα, στα έμβρυα με σοβαρή διάταση της κύστης μεγαλύτερη από 15 mm η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι 10%, αλλά τα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα έχουν κακή πρόγνωση και η μεγακύστη εξελίσσεται σε αποφρακτική ουροπάθεια. Η μεγακύστη σχετίζεται με



Εικόνα 3. Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου 12 εβδομάδων με μεγακύστη.

αυξημένη αυχενική διαφάνεια, η οποία παρατηρείται σε 75% των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σε 30% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων. Συνυπολογίζοντας την ηλικία της μητέρας και την αυχενική διαφάνεια, η μεγαλύτερη αυξάνει την πιθανότητα για τρισωμίας 13 ή 18 κατά 6.7.

Εξόμφαλος

Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης η συχνότητα του εξομφάλου είναι περίπου 1 στα 1,000, δηλαδή 4 φορές μεγαλύτερη από ότι στα νεογνά (Εικόνα 4). Η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, κυρίως της τρισωμίας 18, στα έμβρυα με εξόμφαλο είναι περίπου 60%, ενώ στο δεύτερο τρίμηνο είναι περίπου 30% και στα νεογνά περίπου 15%. Η πιθανότητα για τρισωμία 18 αυξάνει με τη μητρική ηλικία και, καθώς η τρισωμία αυτή έχει μεγάλη ενδομήτρια θνητότητα, η επίπτωση της μειώνεται με την πρόοδο της κύησης. Αντίθετα,



Εικόνα 4. Υπερηχογραφική εικόνα εμβρύου 12 εβδομάδων με τρισωμία 18 με εξόμφαλο και αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

τα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα με εξόμφαλο έχουν την ίδια πιθανότητα εμβρυϊκού θανάτου με τα φυσιολογικά έμβρυα. Ωστε τελικά η συχνότητα του εξομφάλου και ο σχετιζόμενος κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία της μητέρας και μειώνεται όσο προχωρά η κύηση.

Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων, πυελεκτασία και υπερηχογενείς εστίες στην καρδιά

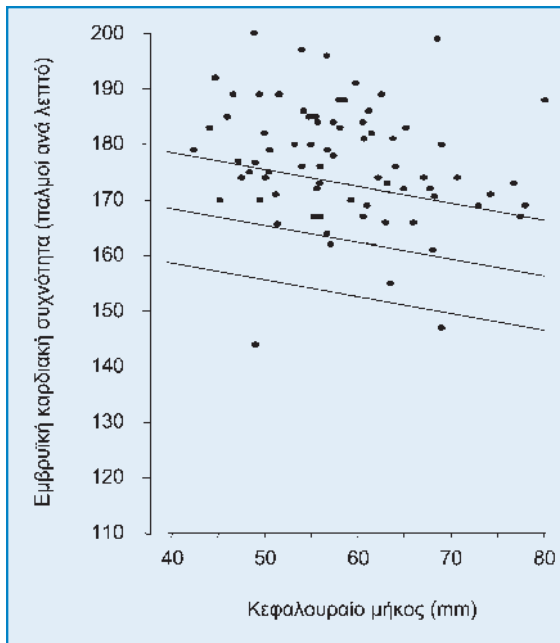
Στις 11–14 εβδομάδες η επίπτωση των κύστεων των χοριοειδών πλεγμάτων, της πυελεκτασίας και των υπερηχογενών εστιών στην καρδιά είναι 2.2, 0.9 και 0.6% αντίστοιχα (Whitlow et al 1998). Προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι, όπως και στο δεύτερο τρίμηνο, η επίπτωση των δεικτών αυτών είναι πιθανώς μεγαλύτερη στα έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ωστόσο ένας μεγάλος αριθμός χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων θα πρέπει να μελετηθεί ώστε να καταγραφεί η πραγματική επίπτωση των δεικτών αυτών και να υπολογισθεί ο λόγος πιθανότητας (likelihood ratio) για κάθε δείκτη.

Όγκος πλακούντα

Ο όγκος του πλακούντα όπως καθορίζεται στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, αυξάνει με την αύξηση του κεφαλουραίου μήκους. Στα έμβρυα με τρισωμία 21 ο όγκος του πλακούντα δεν εμφανίζει σημαντική διαφορά από τα φυσιολογικά έμβρυα, αλλά στα έμβρυα με τρισωμία 18 ο όγκος του πλάκούντα είναι σημαντικά μικρότερος.

Καρδιακή συχνότητα του εμβρύου

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η καρδιακή συχνότητα του εμβρύου αυξάνεται από περίπου 100 παλμούς/min την 5^η εβδομάδα της κύησης σε 170 παλμούς/min τη 10^η εβδομάδα και στη συνέχεια μειώνεται σε 155 παλμούς/min τη 14^η εβδομάδα. Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες, η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner συνδέονται με ταχυκαρδία, ενώ στην τρισωμία 18 και στην τριπλοϊδία υπάρχει βραδυκαρδία. (Εικόνα 5; Liao et al 2001). Στην τρισωμία 21 υπάρχει μία ήπια ταχυκαρδία. Η μέτρηση της καρδιακής συχνότητας δεν αναμένεται να



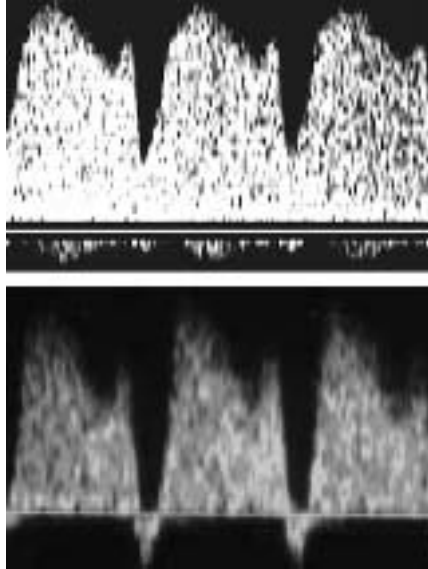
Εικόνα 5. Εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα σε έμβρυα με τρισωμία 13 απεικονιζόμενη σε σχέση με τις καμπύλες των φυσιολογικών τιμών (μέση, 5η και 95η εκατοστιαία θέση) της καρδιακής συχνότητας χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων.

βελτιώσει τη δοκιμασία διαλογής στο πρώτο τρίμηνο για τρισωμία 21, αλλά είναι μία χρήσιμη μέτρηση στη διάγνωση εμβρύων με τρισωμία 13.

Μελέτη Doppler του φλεβώδους πόρου

Ο φλεβώδης πόρος είναι ένα μοναδικό αγγείο που μεταφέρει το καλά οξυγονωμένο αίμα της ομφαλικής φλέβας μέσω του δεξιού κόλπου και του ωοειδούς τρήματος στις αριστερές κοιλότητες της καρδιάς για να οξυγονώσει κατά προτεραιότητα τα στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγεία. Η ροή του αίματος στο φλεβώδη πόρο χαρακτηρίζεται από υψηλή ταχύτητα κατά τη φάση της συστολής (κύμα S) και της διαστολής (κύμα D) των κοιλιών και από την παρουσία θετικής ροής στη φάση της συστολής των κόλπων (κύμα α). Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο με απουσία ή αναστροφή του κύματος α παρατηρείται σε καρδιακή κάμψη.

Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο (Εικόνα 6) σχετίζεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συγγενείς καρδιοπάθειες και πτωχή έκβαση της κύησης (Matias et al 1998, Borrell et al 2003). Μελέτες από εξειδικευμένα κέντρα σε περισσότερες από 5,000 κυήσεις, συμπεριλαμβανομένων 280 εμβρύων με τρισωμία 21, έδειξαν ότι στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες παρατηρείται ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο σε περίπου 80% των εμβρύων με τρισωμία 21 και 5% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων (Nicolaidis 2004). Υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ της ανώμαλης ροής στο φλεβώδη πόρο και της αυξημένης ΑΔ. Τα



Εικόνα 6. Κυματομορφή του φλεβώδους πόρου στις 12 εβδομάδες με φυσιολογική μορφή (επάνω) και παθολογική (κάτω) με αναστροφή του κύματος α.

ευρήματα αυτά συνηγορούν στο ότι η μελέτη της ροής στο φλεβώδη πόρο μπορεί να συνδυασθεί με τη μέτρηση της ΑΔ ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφίας στο πρώτο τρίμηνο σαν δοκιμασία διαλογής για το σύνδρομο Down. Ωστόσο η μελέτη του φλεβώδους πόρου είναι χρονοβόρος και απαιτεί εξειδικευμένο υπερηχογραφιστή, έτσι ώστε είναι αμφίβολο εάν επί του παρόντος είναι σκόπιμο να συμπεριληφθεί στο υπερηχογράφημα ρουτίνας του πρώτου τριμήνου. Μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα για την επανεκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με οριακά αποτελέσματα μετά από δοκιμασία διαλογής με ΑΔ και βιοχημικούς δείκτες.

Ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο παρατηρείται σε 5% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων, 80% των εμβρύων με τρισωμία 21 και 75% των εμβρύων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
- Η εξέταση της ροής στο φλεβώδη πόρο μπορεί να συνδυασθεί με τη μέτρηση της ΑΔ ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφίας στο πρώτο τρίμηνο σαν δοκιμασία διαλογής για το σύνδρομο Down. Η μελέτη του φλεβώδους πόρου είναι χρονοβόρος και απαιτεί εξειδικευμένο υπερηχογραφοστή και επομένως δεν μπορεί επί του παρόντος να συμπεριληφθεί στο υπερηχογράφημα ρουτίνας του πρώτου τριμήνου. Μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα για την επανεκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με οριακά αποτελέσματα μετά από δοκιμασία διαλογής με ΑΔ και βιοχημικούς δείκτες.

Μελέτη Doppler άλλων αγγείων

Μητριάιες αρτηρίες

Σε μελέτες με Doppler στις μητριάιες αρτηρίες στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στο δείκτη παλμικότητας (pulsatility index, PI) μεταξύ χρωμοσωμικά υγιών και ανωμαλών εμβρύων. Επομένως, η υψηλή ενδομήτρια θνησιμότητα και η ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν φαίνεται να οφείλονται σε διαταραχή της πλακουντοποίησης στο πρώτο τρίμηνο. Η μελέτη των μητριάιων αρτηριών δεν είναι χρήσιμη ως δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21.

Ομφαλική αρτηρία

Η μελέτη Doppler της ομφαλικής αρτηρίας δεν είναι χρήσιμη ως δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21. Στην τρισωμία 18 η αντίσταση στη ροή του αίματος είναι αυξημένη και σε περίπου 20% των περιπτώσεων παρατηρείται επίμονη αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής.

Ομφαλική φλέβα

Στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο η παλμική ροή στην ομφαλική φλέβα είναι ένα όψιμο σημείο σοβαρής εμβρυϊκής δυσχέρειας και συχνά παρατηρείται λίγο πριν το θάνατο του εμβρύου. Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες παλμική ροή στην ομφαλική φλέβα παρατηρείται σε 25% περίπου των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων και 90% των εμβρύων με τρισωμία 18 ή 13. Ωστόσο στα έμβρυα με τρισωμία 21 η συχνότητα παλμικής ροής στην ομφαλική φλέβα δεν είναι σημαντικά διαφορετική από ότι στα φυσιολογικά έμβρυα.

Σφαγίτιδα φλέβα και καρωτίδα αρτηρία

Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ του δείκτη παλμικότητας στη σφαγίτιδα φλέβα και την καρωτίδα αρτηρία του εμβρύου και την ΑΔ και δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ των χρωμοσωμικά ανωμάτων και υγιών εμβρύων.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΡΙΜΗΝΟΥ

Στο υπερηχογράφημα του δευτέρου όπως και στο πρώτου τρίμηνο, κάθε χρωμοσωμική ανωμαλία έχει ανιχνεύσιμες ανωμαλίες που συνθέτουν μία χαρακτη-

ριστική εικόνα του συνδρόμου (Πίνακας 1; Snijders and Nicolaidis 1996, Nicolaidis et al 1992). Επομένως, όταν ανιχνεύεται μία ανωμαλία ή ένας δείκτης στο υπερηχογράφημα ρουτίνας, συνιστάται ενδεδειγμένος έλεγχος για άλλα σημεία χρωμοσωμικών ανωμαλιών,

Πίνακας 1. Οι συχνότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε έμβρυα με διάφορους υπερηχογραφικούς δείκτες.

	Τρισωμία 21	Τρισωμία 18	Τρισωμία 13	Τριπλοϊδία	Turner
Διάταση πλαγίων κοιλιών	+	+	+	+	
Ολοπροσεγκεφαλία			+		
Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων		+			
Σύμπλεγμα Dandy-Walker		+	+		
Σχιστίες προσώπου		+	+		
Μικρογναθία		+		+	
Ρινική υποπλασία	+				
Αυχενικό οίδημα	+	+	+		
Κυστικό ύγρωμα					+
Διαφραγματοκήλη		+	+		
Καρδιακές ανωμαλίες	+	+	+	+	+
Εξόμφαλος		+	+		
Ατρησία δωδεκαδακτύλου	+				
Ατρησία οισοφάγου	+	+			
Νεφρικές ανωμαλίες	+	+	+	+	+
Βραχεία άκρα	+	+		+	+
Κλινοδακτυλία	+				
Επικαλυπτόμενα δάκτυλα		+			
Πολυδακτυλία			+		
Συνδακτυλία				+	
Ραιβοϊπποποδία		+	+	+	
Καθυστέρηση ανάπτυξης		+		+	+

Υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου: φαινότυπος χρωμοσωμικών ανωμαλιών

- Η τρισωμία 21 σχετίζεται με ρινική υποπλασία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, ενδοκαρδιακές υπερηχογενείς εστίες, ατρησία δωδεκαδακτύλου, υπερηχογενές έντερο, ήπια υδρονέφρωση, βράχυνση του μηριαίου και ιδιαίτερα του βραχιονίου οστού, κενό τύπου σανδαλιού (sandal gap) στα δάκτυλα του ποδιού και κλινοδακτυλία ή υποπλασία της μεσαίας φάλαγγας του μικρού δακτύλου του χεριού.
- Η τρισωμία 18 σχετίζεται με ανώμαλο σχήμα κρανίου τύπου φράουλας (strawberry-shaped head), κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων, απουσία του μεσολοβίου, διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής, σχιστία του προσώπου, μικρογναθία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη, ατρησία οισοφάγου, εξόμφαλο, συνήθως με σάκκο που περιέχει μόνο έντερο, μονήρη ομφαλική αρτηρία, ανωμαλίες των νεφρών, υπερηχογενές έντερο, μηνιγγομυελοκήλη, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραχεία μακρά οστά, απλασία της κερκίδας, ραιβοίπποποδια ή ανωμαλία στο άκρο πόδι τύπου rocker bottom.
- Η τρισωμία 13 σχετίζεται με ολοπροσεγκεφαλία, μικροκεφαλία, ανωμαλίες του προσώπου, συγγενείς καρδιοπάθειες, ανωμαλίες των νεφρών συχνά με διογκωμένους και υπερηχογενείς νεφρούς, εξόμφαλο και πολυδακτυλία.
- Η τριπλοϊδία πατρικής προέλευσης (τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τον πατέρα) σχετίζεται με αλλοιώσεις του πλακούντα τύπου μύλης και η κύηση σπάνια ξεπερνάει τις 20 εβδομάδες. Όταν τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τη μητέρα η εγκυμοσύνη μπορεί να φθάσει στο τρίτο τρίμηνο. Ο πλακούντας φαίνεται φυσιολογικός αλλά λεπτός και το έμβρυο εμφανίζει σοβαρή, ασύμμετρη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Συχνά συνυπάρχει ήπια διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου, συγγενείς καρδιοπάθειες, μηνιγγομυελοκήλη, συνδακτυλία και δυσπλασία των δακτύλων των κάτω άκρων τύπου «hitch-hiker».
- Το σύνδρομο Turner σχετίζεται με πάχυνση της αυχενικής πτυχής και κυστικό ύγρωμα, ήπια πλευριτική συλλογή, ασκίτη, συγγενείς καρδιοπάθειες και πεταλοειδή νεφρό, η υποψία του οποίου τίθεται υπερηχογραφικά από την εύρεση ήπιας υδρονέφρωσης άμφω.

αφού, εφόσον βρεθούν άλλες ανωμαλίες ή δείκτες, ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά. Στη περίπτωση μεμονωμένου ευρήματος η απόφαση για το αν θα πραγματοποιηθεί ή όχι επέμβαση για εμβρυϊκό καρυότυπο εξαρτάται από το εύρημα.

Διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου

Η συχνότητα της βλάβης στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 1,000. Τα αίτια περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, γενετικά σύνδρομα, ενδομήτριες λοιμώξεις και εγκεφαλική αιμορραγία αλλά σε πολλές περιπτώσεις η νόσος είναι ιδιοπαθής. Η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα έμβρυα με διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου είναι περίπου 10% και οι συχνότερες ανωμαλίες είναι τρισωμία 21,18,13 και τριπλοϊδία. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι συχνότερες στα έμβρυα με ήπια ή μέτρια διάταση των πλαγίων κοιλιών.

Ολοπροσεγκεφαλία

Η συχνότητα της βλάβης στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 10,000. Παρ'όλο που σε αρκετές περιπτώσεις οφείλεται σε χρωμοσωμική ανωμαλία ή γενετικό σύνδρομο, στην πλειοψηφία των περιστατικών το αίτιο είναι άγνωστο. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες απαντώνται στο 30% περίπου των εμβρύων με ολοπροσεγκεφαλία και οι συχνότερες είναι οι τρισωμίες 13 και 18. Η ολοπροσεγκεφαλία σχετίζεται συχνά με ένα μεγάλο εύρος ανωμαλιών της μέσης γραμμής του προσώπου. Η συχνότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι αυξημένη σε έμβρυα με ολοπροσεγκεφαλία και άλλες συγγενείς ανωμαλίες εκτός των ανωμαλιών του προσώπου, ενώ δεν αυξάνεται στα έμβρυα στα

οποία η ολοπρωσεγκεφαλία είναι το μοναδικό εύρημα ή συνυπάρχουν μόνο ανωμαλίες στο πρόσωπο.

Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων

Απαντώνται σε 2% περίπου των εμβρύων στις 16–24 εβδομάδες κύησης αλλά υποστρέφουν αυτόματα έως την 28^η εβδομάδα στο 95% των περιπτώσεων και δεν έχουν κλινική σημασία. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ιδιαίτερα τρισωμίας 18, και κύστεων των χοριοειδών πλεγμάτων. Ωστόσο, η πλειοψηφία των εμβρύων με τρισωμία 18 έχουν πολλές άλλες συγγενείς ανωμαλίες, ώστε το εύρημα των κύστεων στα χοριοειδή πλέγματα πρέπει να οδηγήσει τον υπερηχογραφιστή σε αναλυτικό έλεγχο για άλλες ανωμαλίες συμβατές με το φαινότυπο της τρισωμίας 18. Εάν οι κύστεις είναι μεμονωμένο εύρημα ο κίνδυνος για τρισωμία 18 αυξάνεται ελάχιστα.

Σύμπλεγμα τύπου Dandy-Walker

Ο όρος αυτός περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος ανωμαλιών του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας με κυστική διάταση της 4^{ης} κοιλίας και διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής. Στο σύμπλεγμα τύπου Dandy-Walker κατατάσσονται η δυσπλασία Dandy-Walker με πλήρη ή μερική έλλειψη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής, η παραλλαγή Dandy-Walker (Dandy-Walker variant) με μερική έλλειψη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας χωρίς διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής και η μεμονωμένη διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής με φυσιολογικό σκώληκα και 4^η κοιλία. Η επίπτωση της βλάβης στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 30,000. Στα

αίτια περιλαμβάνονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες, περισσότερα από 50 γενετικά σύνδρομα, συγγενείς λοιμώξεις και τερατογόνα όπως η βαρφαρίνη, αλλά μπορεί και να πρόκειται για μεμονωμένο εύρημα. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συνήθως τρισωμίες 18 και 13 και τριπλοϊδία, συνυπάρχουν σε ποσοστό περίπου 40%.

Σχιστίες του προσώπου

Λαγόχειλο ή/και λυκόστομα απαντώνται σε περίπου 1 στα 800 νεογνά, ενώ τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Περίπου 1% των νεογνών με σχιστίες έχουν χρωμοσωμική ανωμαλία ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα έμβρυα είναι 40%, κυρίως για τρισωμία 13 και 18. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο ότι οι πληθυσμοί που εξετάζονται προγεννητικά είναι προεπιλεγμένοι και συνήθως συνυπάρχουν πολλές άλλες συγγενείς ανωμαλίες.

Μικρογναθία

Η επίπτωση στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 1,000. Το εύρημα αυτό συνδυάζεται με ένα μεγάλο εύρος χρωμοσωμικών ανωμαλιών (κυρίως τρισωμία 18 και τριπλοϊδία) και γενετικών συνδρόμων. Σε δύο μελέτες σε έμβρυα με μικρογναθία, χρωμοσωμική ανωμαλία παρατηρήθηκε σε 60% των περιπτώσεων, αλλά σε όλα τα έμβρυα συνυπήρχαν άλλες συγγενείς ανωμαλίες ή/και καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Ρινική υποπλασία

Υπερηχογραφικές μελέτες στις 15–24 εβδομάδες έδειξαν ότι 65% περίπου των εμβρύων με τρισωμία

21 είχαν υποπλασία του ρινικού οστού, οριζόμενη ως μη ορατό ρινικό οστό ή μήκος ρινικού οστού μικρότερο από 2.5 mm (Sonek and Nicolaidis 2002, Cicero et al 2003). Στα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα η επίπτωση της ρινικής υποπλασίας συνδέεται με την εθνικότητα της μητέρας και είναι μικρότερη από 1% σε άτομα της λευκής φυλής και περίπου 10% σε άτομα της μαύρης φυλής. Είναι πρόωρο να κάνει κανείς υποθέσεις σχετικά με την ευαισθησία στη διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών που θα μπορούσε να επιτευχθεί με το συνδυασμό της ηλικίας της μητέρας, των βιοχημικών δεικτών στο μητρικό αίμα και την υπερηχογραφική εξέταση για έλεγχο του ρινικού οστού και άλλων υπερηχογραφικών δεικτών. Φαίνεται ωστόσο από τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία ότι η ρινική υποπλασία είναι πιθανότατα ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης για τρισωμία 21 στο δεύτερο τρίμηνο.

Διαφραγματοκλήλη

Η επίπτωση στα νεογνά είναι περίπου 1 στις 4,000 και η ανωμαλία είναι συνήθως σποραδική. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συνήθως τρισωμία 18, παρατηρούνται στο 20% των νεογνών.

Συγγενείς καρδιοπάθειες

Ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων ανευρίσκονται σε 4–7 στα 1,000 νεογνά και σε περίπου 30 στα 1,000 θνησιγενή έμβρυα. Τα αίτια των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς είναι ετερογενή και πιθανότατα τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνισή τους. Συγγενείς καρδιοπάθειες υπάρχουν σε περισσότερο από

το 90% των εμβρύων με τρισωμία 18 και 13, 50% των εμβρύων με τρισωμία 21 και 40% των εμβρύων με σύνδρομο Turner και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Μελέτες σε έμβρυα με υπερηχογραφικά διαγνωσμένες συγγενείς καρδιοπάθειες αναφέρουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε 25% των περιπτώσεων περίπου, οι συχνότερες από τις οποίες ήταν τρισωμία 21, 18, 13 και σύνδρομο Turner.

Εξόμφαλος

Η επίπτωση στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 4,000. Η βλάβη είναι συνήθως σποραδική αλλά ενίοτε αποτελεί στοιχείο γενετικού συνδρόμου. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως τρισωμία 18 και 13, ανευρίσκονται στο 30% των εμβρύων στο δεύτερο τρίμηνο και στο 15% των νεογνών. Η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι 4 φορές μεγαλύτερη εάν ο σάκκος περιέχει μόνο έντερο σε σχέση με τις περιπτώσεις που περιέχεται και ήπαρ.

Ατρησία οισοφάγου

Η επίπτωση στα νεογνά είναι περίπου 1 στα 3,000. Στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο. Η βλάβη είναι συνήθως σποραδική. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες υπάρχουν σε 3–4% των νεογνών αλλά προγεννητικά χρωμοσωμικές ανωμαλίες ανευρίσκονται σε 20% των πασχόντων εμβρύων.

Ατρησία δωδεκαδακτύλου

Η επίπτωση στα νεογνά της ατρησίας ή στένωσης του δωδεκαδακτύλου είναι περίπου 1 στα 5,000. Η

βλάβη είναι συνήθως σποραδική αν και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει κληρονομικότητα αυτοσωματικού υπολειπόμενου τύπου. Τρισωμία 21 συνυπάρχει σε ποσοστό περίπου 40%.

Ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος

Μελέτες σε έμβρυα έχουν αναδείξει τη συσχέτιση των ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι ίδια για έμβρυα με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη προσβολή των νεφρών, διάφορους τύπους ανωμαλιών των νεφρών, απόφραξη της ουρήθρας ή του ουρητήρα και ολιγάμνιο ή φυσιολογικό αμνιακό υγρό. Ωστόσο η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι διπλάσια στα θήλεα σε σχέση με τα αρρενα έμβρυα. Ο τύπος της χρωμοσωμικής ανωμαλίας σχετίζεται με τους διάφορους τύπους ανωμαλιών του ουροποιητικού. Έτσι στην ήπια υδρονέφρωση η συχνότερη ανωμαλία είναι η τρισωμία 21, ενώ στην μέτρια και σοβαρή υδρονέφρωση, τους πολυκυστικούς νεφρούς και τη νεφρική αγενεσία οι συχνότερες χρωμοσωμικές βλάβες είναι οι τρισωμίες 18 και 13.

Ανωμαλίες των άκρων

Οι τρισωμίες 21 και 18, η τριπλοϊδία και το σύνδρομο Turner σχετίζονται με ήπια βράχυνση των μακρών οστών. Η συνδακτυλία είναι χαρακτηριστικό της τριπλοϊδίας, η κλινοδακτυλία και το κενό τύπου σανδαλιού (sandal gap) στα δάκτυλα των ποδιών χαρακτηρίζουν το σύνδρομο Down, η πολυδακτυλία την τρισωμία 13 ενώ η ραιβοίπποποδία, τα επικαλυπτόμενα δάκτυλα (overlapping fingers) στα χέρια και

η ανωμαλία στο άκρο πόδι τύπου rocker bottom με την τρισωμία 18.

Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Το χαμηλό βάρος γέννησης είναι σημείο πολλών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αλλά η συχνότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας στα λιποβαρή νεογνά είναι μόνο 1% περίπου. Ωστόσο, τα στοιχεία από μελέτες σε νεογνά υποεκτιμούν τη συσχέτιση μεταξύ ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και χρωμοσωμικής βλάβης, αφού πολλά έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία καταλήγουν σε αποβολή ή ενδομήτριο θάνατο. Οι συχνότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σχετίζονται με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι η τρισωμία 18 και η τριπλοϊδία. Η μεγαλύτερη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών βρίσκεται στα έμβρυα τα οποία, εκτός από την καθυστέρηση ανάπτυξης, παρουσιάζουν ανατομικές ανωμαλίες, φυσιολογικό ή αυξημένο αμνιακό υγρό και φυσιολογικά Doppler στην ομφαλική και τις μητριάιες αρτηρίες. Ωστε η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης που οφείλεται σε χρωμοσωμική ανωμαλία παρουσιάζει διαφορετική κλινική εικόνα από την οφειλόμενη σε πλακουντιακή ανεπάρκεια, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένο αμνιακό υγρό, αυξημένες αντιστάσεις στην ομφαλική και τις μητριάιες αρτηρίες και ανακατανομή στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.

Μείζονες ανωμαλίες

Εάν στο δεύτερο τρίμηνο διαγνωσθούν υπερηχογραφικά μείζονες ανωμαλίες είναι απαραίτητο να προτείνουμε επέμβαση για καρυότυπο του εμβρύου, ακόμη και αν η ανωμαλία φαίνεται να είναι μεμονωμένη.

Εάν η ανωμαλία είναι ασύμβατη με τη ζωή ή οδηγεί σε σοβαρού βαθμού αναπηρία, όπως η ολοπροσεγκεφαλία, η επέμβαση για εμβρυϊκό καρυότυπο είναι μέρος της σειράς των εξετάσεων για να διερευνηθεί η αιτία και να καθορισθεί η πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου.

Εάν η ανωμαλία μπορεί να αντιμετωπισθεί με θεραπεία στην ενδομήτρια ζωή ή μετά τη γέννηση, όπως η διαφραγματοκήλη, είναι λογικό να γίνει επέμβαση για καρυότυπο ώστε να αποκλεισθεί χρωμοσωμική ανωμαλία, ειδικά επειδή, για τις περισσότερες μείζονες ανωμαλίες, οι συχνότερες χρωμοσωμικές βλάβες είναι τρισωμία 18 και 13.

Ελάσσονες ανωμαλίες ή δείκτες

Οι ελάσσονες ανωμαλίες ή δείκτες είναι συχνό εύρημα και συνήθως δεν σχετίζονται με αναπηρία στο νεογνό, εκτός εάν συνυπάρχει χρωμοσωμική ανωμαλία. Η διενέργεια επέμβασης για καρυότυπο σε όλες τις κήσεις στις οποίες βρίσκονται δείκτες κατά την υπερηχογραφική εξέταση θα είχε σοβαρές συνέπειες, τόσο όσον αφορά στην πιθανότητα αποβολής όσο και στην οικονομική επιβάρυνση. Η συμβουλευτική προς το ζευγάρι είναι προτιμότερο να βασίζεται στον κίνδυνο που θα υπολογίσουμε για τη συγκεκριμένη κήση με βάση την ηλικία της μητέρας και τα υπερηχογραφικά ευρήματα και όχι στην αυθαίρετη συμβουλή ότι συνιστάται επέμβαση για καρυότυπο επειδή ο κίνδυνος είναι «αυξημένος»

Ο υπολογιζόμενος κίνδυνος μπορεί να εκτιμηθεί πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο (λόγω μητρικής ηλικίας, ιστορικού προηγούμενης κήσης με χρωμο-

σωμική ανωμαλία και, εφ'όσον είναι διαθέσιμα, τα αποτελέσματα προηγούμενων εξετάσεων όπως η αυχενική διαφάνεια με ή χωρίς βιοχημικό έλεγχο) με το λόγο πιθανότητας (likelihood ratio) του συγκεκριμένου δείκτη.

Η καλύτερη διαθέσιμη στη βιβλιογραφία εκτίμηση των λόγων πιθανότητας για κάθε δείκτη τρισωμίας 21 δίνεται στον Πίνακα 2 (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002, Nicolaidis et al 2003).

Πίνακας 2. Στοιχεία από δύο μεγάλες μελέτες για την επίπτωση μειζόνων και ελασσόνων ανωμαλιών ή δεικτών στο υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου σε έμβρυα με τρισωμία 21 και φυσιολογικά έμβρυα (Nyberg et al 2001, Bromley et al 2002). Ο θετικός και αρνητικός λόγος πιθανότητας (με 95% όρια αξιοπιστίας) μπορεί να υπολογισθεί με βάση αυτά τα στοιχεία για κάθε δείκτη. Στην τελευταία στήλη φαίνεται ο λόγος πιθανότητας για κάθε δείκτη ως μεμονωμένο εύρημα.

Υπερηχογραφικός δείκτης	Τρισωμία 21	Φυσιολογικό ΛΠ	Θετικός ΛΠ	Αρνητικός μεμονωμένο εύρημα	ΛΠ για
Αυχενική πτυχή	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Βραχύ βραχιόνιο	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Βραχύ μηριαίο	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Υδροπέφρωση	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (0.79–0.91)	1.0
Ηχογενής εστία	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Υπερηχογενές έντερο	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Μειζων ανωμαλία	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

ΛΠ=λόγος πιθανότητας (likelihood ratio)

Μείζονες ή ελάσσονες ανωμαλίες ανιχνεύονται σε 75% περίπου των εμβρύων με τρισωμία 21 και σε 10–15% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων. Με βάση αυτά τα δεδομένα ο λόγος πιθανότητας για τρισωμία 21, εφόσον δεν ανιχνεύονται ανωμαλίες ή υπερηχογραφικοί δείκτες, είναι 0.30. Σε κάθε περίπτωση ο λόγος πιθανότητας υπολογίζεται διαιρώντας τη συχνότητα ενός δείκτη σε έμβρυα με τρισωμία 21 με τη συνότητα του δείκτη σε χρωμοσωμική υγιή έμβρυα. Για παράδειγμα υπερηχογενείς εσίες στην καρδιά ανευρίσκονται σε 28.2% των εμβρύων με τρισωμία 21 και σε 4.4% των φυσιολογικών εμβρύων, ώστε ο θετικός λόγος πιθανότητας είναι 6.41 (28.2/4.4) και ο αρνητικός λόγος πιθανότητας 0.75 (71.8/95.6). Όστε το εύρημα της υπερηχογενούς εστίας στην καρδιά αυξάνει το βασικό κίνδυνο κατά 6.41 φορές, αλλά η απουσία αυτού του δείκτη μειώνει τον κίνδυνο για τρισωμία 21 κατά 25%.

Η ίδια λογική ισχύει για κάθε ένα από τους 6 δείκτες στον Πίνακα 2. Έτσι σε μία 25χρονη γυναίκα που υποβάλλεται σε υπερηχογράφημα ρουτίνας στις 20 εβδομάδες ο βασικός κίνδυνος είναι περίπου 1 στα 1,000. Εάν το υπερηχογράφημα δείξει υπερηχογενή εστία στην καρδιά αλλά η αυχενική πτυχή είναι φυσιολογική, το μήκος του μηριαίου και του βραχιονίου είναι φυσιολογικά και δεν υπάρχει υδρονέφρωση, υπερηχογενές έντερο ή μείζων ανωμαλία, ο συνολικός λόγος πιθανότητας από το συνδυασμό των ευρημάτων αυτών είναι 1.1 ($6.41 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.85 \times 0.87 \times 0.79$) και επομένως ο κίνδυνος χρωμοσωμικής ανωμαλίας παραμένει περίπου στα 1 στα 1,000. Το ίδιο ισχύει εάν το μοναδικό εύρημα είναι ήπια υδρονέφρωση (λόγος πιθανότητας 1.0). Αντίθετα, εάν το έμβρυο έχει υπερηχογενή εστία στην καρδιά και

ήπια υδρονέφρωση χωρίς άλλα ευρήματα, ο συνολικός λόγος πιθανότητας είναι 8.42 ($6.41 \times 6.77 \times 0.67 \times 0.68 \times 0.62 \times 0.87 \times 0.79$), ώστε τελικά ο κίνδυνος αυξάνεται από 1 στα 1,000 σε 1 στα 119.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών στο δεύτερο τρίμηνο και της αυχενικής διαφάνειας ή των βιοχημικών δεικτών στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες. Καθώς όμως δεν υπάρχει εμφανής φυσιολογικός μηχανισμός που να δικαιολογεί μια τέτοια συσχέτιση, θεωρείται λογικό να υποθέσουμε ότι είναι ανεξάρτητες παράμετροι. Επομένως, στον υπολογισμό του κινδύνου χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε κύηση με ένα ή περισσότερους δείκτες, είναι λογικό να λάβουμε υπ'όψιν τα αποτελέσματα προηγούμενων δοκιμασιών διαλογής. Για παράδειγμα μία 32χρονη γυναίκα στις 20 εβδομάδες κύησης (βασικός κίνδυνος 1 στα 559) η οποία είχε κάνει υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο για μέτρηση της ΑΔ και ο κίνδυνός της μειώθηκε 7 φορές (σε 1 στα 3,913), θα έχει μετά τη διάγνωση υπερηχογενούς εντέρου στο υπερηχογράφημα ρουτίνας δευτέρου επιπέδου, αύξηση του κινδύνου για χρωμοσωμική ανωμαλία κατά 3 φορές σε 1 στα 1,304. Το ίδιο υπερηχογραφικό εύρημα, στην ίδια γυναίκα θα αύξανε τον κίνδυνο από 1 στα 559 σε 1 στα 186, εάν δεν είχε προηγηθεί η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας.

Υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις σε αυτή τη διαδικασία της διαδοχικής διαλογής (sequential screening), η οποία προϋποθέτει ότι τα ευρήματα των διαφόρων μεθόδων διαλογής είναι ανεξάρτητα. Έτσι το αυχενικό οίδημα και οι μείζονες συγγενείς καρδιοπάθειες δεν μπορούν να θεωρηθούν ανεξάρτητα από την αυχενική διαφάνεια στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921–6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306–10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218–23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19–22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373–9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟ

Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια (ΑΔ) είναι μία συχνή φαινοτυπική έκφραση της τρισωμίας 21 και άλλων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αλλά συσχετίζεται επίσης με ενδομήτριο θάνατο και ένα μεγάλο εύρος συγγενών ανωμαλιών, δυσμορφιών, δυσγενεσιών και γενετικών συνδρόμων. Στο κεφάλαιο αυτό συνοψίζονται τα υπάρχοντα δεδομένα για την έκβαση της κύησης σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια. Με βάση αυτά τα στοιχεία μπορεί να υπολογισθεί η πιθανότητα επιβίωσης και γέννησης υγιούς νεογνού, για κάθε ομάδα ΑΔ. Τα στοιχεία αυτά είναι χρήσιμα στη συμβουλευτική γονέων με εγκυμοσύνη με αυξημένη αυχενική διαφάνεια αλλά και στο σχεδιασμό των εξετάσεων για τον έλεγχο ενός τέτοιου εμβρύου.

Φυσιολογικά η ΑΔ αυξάνει όσο αυξάνει το κεφαλουραίο μήκος του εμβρύου (CRL). Η μέση τιμή και η 95^η εκατοστιαία θέση της ΑΔ για CRL 45 mm είναι 1.2 και 2.1 mm αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για CRL 84 mm είναι 1.9 και 2.7 mm (Snijders et al 1998). Η 99^η εκατοστιαία θέση δεν μεταβάλλεται σημαντικά με το κεφαλουραίο μήκος και είναι περίπου 3.5 mm.

Αυξημένη αυχενική διαφάνεια θεωρείται η μέτρηση ΑΔ μεγαλύτερης από την 95^η εκατοστιαία θέση και ο όρος αυτός χρησιμοποιείται ανεξάρτητα εάν η συλλογή υγρού παρουσιάζει ή όχι διαφράγματα, περιορίζεται στον αυχένα ή επεκτείνεται σε όλο το έμβρυο. Μετά τις 14 εβδομάδες η αυξημένη ΑΔ συνήθως υποχωρεί, ενίοτε όμως εξελίσσεται σε αυχενικό οίδημα ή κυστικό ύγρωμα.

ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΕ ΕΜΒΡΥΑ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΔ

Η σχέση μεταξύ της ΑΔ και της επίπτωσης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, αποβολής ή ενδομητρίου θανάτου και συγγενών ανωμαλιών συνοψίζεται στον Πίνακα 1 (Souka et al 2004). Με βάση τα στοιχεία αυτά είναι δυνατόν να υπολογισθεί για κάθε ομάδα ΑΔ η πιθανότητα επιβίωσης και γέννησης υγιούς νεογνού.

Πίνακας 1. Συσχέτιση μεταξύ ΑΔ και επίπτωσης χρωμοσωμικής ανωμαλίας, αποβολής ή ενδομητρίου θανάτου και μειζόνων συγγενών ανωμαλιών. Στην τελευταία στήλη υπολογίζεται η πιθανότητα γέννησης υγιούς νεογνού.

Αυχενική διαφάνεια	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες θάνατος	Φυσιολογικός Εμβρυϊκός	Μειζονες ανωμαλίες	Υγιές νεογνό
< 95 ^η εκ.θέση	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95-99 ^η εκ.θέση	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥ 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της ΑΔ (Πίνακας 1; Snijders et al 1998). Από τα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία περίπου 50% είχαν τρισωμία 21, 25% είχαν τρισωμία 18 ή 13, 10% είχαν σύνδρομο Turner, 5% είχαν τριπλοϊδία και 10% είχαν άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Εμβρυϊκός θάνατος

Σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα η επίπτωση του ενδομητρίου θανάτου αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας, από 1.3% για αυχενική διαφάνεια μεταξύ της 95^{ης} και 99^{ης} εκ.θέσης σε περίπου 20% για ΑΔ 6.5 mm ή περισσότερο (Πίνακας 1, Souka et al 2004, Michailidis and Economides 2001). Στην πλειοψηφία τους οι εμβρυϊκοί θάνατοι συμβαίνουν μέχρι τις 20 εβδομάδες ενώ συνήθως προηγείται εξέλιξη του αυξημένου αυχενικού υγρού σε ύδρωπα.

Συγγενείς ανωμαλίες

Ως μείζονες ορίζονται οι συγγενείς ανωμαλίες που απαιτούν χειρουργική ή φαρμακευτική αντιμετώπιση ή συνδυάζονται με ψυχοκινητική καθυστέρηση. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη ΑΔ σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση μειζόνων συγγενών ανωμαλιών. Τα συνολικά στοιχεία από 28 μελέτες σε σύνολο 6,153 χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων με αυξημένη ΑΔ έδειξαν ότι η επίπτωση των μειζόνων συγγενών ανωμαλιών ήταν 7.3% (Souka et al 2004). Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλες διαφορές, από 3% έως 50%, ανάμεσα στις διάφορες μελέτες όσον αφορά στη συχνότητα των

συγγενών ανωμαλιών, λόγω διαφορών στον ορισμό του ορίου της αυξημένης ΑΔ, που ποίκιλε από 2 mm έως 5 mm στις διάφορες μελέτες.

Η επίπτωση των μειζόνων συγγενών ανωμαλιών σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα αυξάνει με την αύξηση της ΑΔ, από 1.6% για ΑΔ μικρότερη από την 95^η εκ.θέση, σε 2.5% για ΑΔ μεταξύ της 95^{ης} και 99^{ης} εκ.θέσης και στη συνέχεια εκθετικά σε περίπου 45% για ΑΔ 6.5 mm ή περισσότερο ((Πίνακας 1; Souka et al 2004, Michailidis and Economides 2001).

Ψυχοκινητική καθυστέρηση

Μελέτες που εξέτασαν την ψυχοκινητική εξέλιξη των χρωμοσωμικά και ανατομικά υγιών εμβρύων με αυξημένη ΑΔ αναφέρουν ότι η συχνότητα ψυχοκινητικής καθυστέρησης είναι 2–4% (Souka et al 2004). Ωστόσο, η ακριβής κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς μόνο μία μελέτη είχε ομάδα ελέγχου για σύγκριση (Brady et al 1998). Οι ερευνητές αυτοί παρακολούθησαν κλινικά 89 παιδιά που είχαν στην εμβρυϊκή ζωή τους αυχενική διαφάνεια 3.5 mm ή περισσότερο και 302 παιδιά με αυχενική διαφάνεια μικρότερη από 3.5 mm στην εμβρυϊκή ζωή. Καθυστέρηση στην ψυχοκινητική εξέλιξη παρατηρήθηκε σε ένα παιδί στην κάθε ομάδα.

ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΘΕΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΔ

Ένα μεγάλο εύρος συγγενών ανωμαλιών έχει ανακοινωθεί σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και αυτά τα ευρήματα συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ανωμαλίες σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

ΑΝΩΜΑΛΙΑ

Ανωμαλία κεντρικού νευρικού συστήματος	Ανωμαλίες γαστρεντερικού συστήματος	Εμβρυϊκή αναιμία
Ανεγκεφαλία	Ατρησία δωδεκαδακτύλου	Αναιμία Blackfan-Diamond
Ανωμαλία τύπου Dandy-Walker	Ατρησία οισοφάγου	Αναιμία Fanconi
Διαστηματομελία	Απόφραξη λεπτού εντέρου	Δυσερυθροποιητική αναιμία
Διάταση πλαγίων κοιλιών	Νόσος του Crohn	Θαλασσαιμία-α
Δισχιδής ράχη		Λοίμωξη από Parvovirus B19
Εγκεφαλοκλήλη	Ουροποιογεννητικό σύστημα	
Ινιεγκεφαλία	Αμφίβολα γεννητικά όργανα	Νευρομυϊκές διαταραχές
Κρανιοσυνόστωση	Μεγακύστη	Μυοτονική δυστροφία
Ολοπρωσεγκεφαλία	Νεφρική αγενεσία	Νωτιαία μυϊκή ατροφία
Μικροκεφαλία	Πολυκυστικοί νεφροί βρεφικού τύπου	Σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας
Μακροκεφαλία	Πολυκυστικοί δυσπλαστικοί νεφροί	
Σύνδρομο Υδροληθάλου	Σύνδρομο Meckel-Gruber	Μεταβολικές διαταραχές
Σύνδρομο Joubert	Συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο	Ανεπάρκεια του ισοενζύμου A της 3-υδροξυακυλ-δεϋδρογενάσης των μακρών αλυσίδων (Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A Dehydrogenase deficiency)
Τριγωνοκεφαλία C	Υδρονέφρωση	Γαγγλιοσίδωση GM1
	Υποσπαδίας	Μουκοπολυσακχαρίδωση τύπου VII
Ανωμαλία προσώπου		Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D
Απλασία/υποπλασία γνάθου	Σκελετικές ανωμαλίες	Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann
Μικροφθαλμία	Απλασία/υποπλασία άκρων	Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz
Σύνδρομο Treacher-Collins	Ατελής Οστεογένεση	Σύνδρομο Zellweger
Σχιστία προσώπου	Αχονδρογένεση	
	Αχονδροπλασία	Άλλες νόσοι
Ανωμαλία αυχένα	Θανατηφόρος νανισμός	Αδιευκρίνιστο σύνδρομο
Κυστικό ύγρωμα	Θωρακική δυστροφία ασφυκτικού τύπου	Ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος
Λίπωμα αυχένα	Καρπιτομελικός νανισμός	Ανωμαλία προσθίου κοιλιακού τοιχώματος
	Κυφοσκολίωση	Νεογνική μυοκλωνική εγκεφαλοπάθεια
Καρδιακές ανωμαλίες	Οστεοχονδροδυσπλασία Blomstrand	Σοβαρή πνευματική καθυστέρηση
Σύνδρομο Di George	Ραιβοίπποποδία	Συγγενές λεμφοίδημα
	Σειρηνομέλια	Σύνδρομο Brachmann-de Lange
Ανωμαλίες αναπνευστικού συστήματος	Σύνδρομο βραχέων πλευρών-πολυδακτυλίας	Σύνδρομο Charge
Διαφραγματοκλήλη	Σύνδρομο Jarcho-Levin	Σύνδρομο εκτροδακτυλίας-εκτοδερμικής δυσπλασίας-λυκοστόματος (EEC syndrome)
Κυστική αδενωματώδης δυσπλασία	Σύνδρομο Nance-Sweeney	
Σύνδρομο Fryn	Σύνδρομο Roberts	
	Σύνδρομο VACTER	
Ανωμαλίες κοιλιακού τοιχώματος		
Γαστρόςχιση		
Εκστροφή κλοάκας		
Εξόμφαλος		

Η παρατηρούμενη επίπτωση κάποιων ανωμαλιών όπως ανεγκεφαλία, ολοπροσεγκεφαλία, γαστροόσχιση, ανωμαλίες των νεφρών και δισχιδής ράχη πιθανότατα δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, η επίπτωση των μειζόνων συγγενών καρδιοπαθειών, της διαφραγματοκλήλης, του συνδρόμου του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly), των σκελετικών ανωμαλιών και ορισμένων γενετικών συνδρόμων, όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, το σύνδρομο της παραμορφωτικής εμβρυϊκής ακινησίας (fetal akinesia deformation sequence), το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz και η νωτιαία μυϊκή ατροφία φαίνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και είναι επομένως πιθανό ότι υπάρχει πραγματική συσχέτιση με την αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

Συγγενείς καρδιοπάθειες

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυξημένης ΑΔ και καρδιακών ανωμαλιών τόσο σε χρωμοσωμικά ανώμαλα όσο και σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα (Hyett et al 1997, 1999). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν οκτώ μελέτες που εξετάζουν τη χρησιμότητα της ΑΔ ως δοκιμασίας διαλογής για συγγενείς καρδιοπάθειες (Souka et al 2004). Στο σύνολο των 67,256 κυήσεων που εξετάσθηκαν η επίπτωση των καρδιακών ανωμαλιών ήταν 2.4 στα 1,000. Για 5% ποσοστό θετικού αποτελέσματος, η διαγνωστική ικανότητα για συγγενείς καρδιοπάθειες ήταν 37.5%.

Σε μία μετα-ανάλυση των μελετών που χρησιμοποίησαν την αυχενική διαφάνεια ως μέθοδο διαλογής για καρδιακές ανωμαλίες, η ευαισθησία της μεθόδου ήταν 37% και 31% για όρια ΑΔ την 95^η και 99^η εκ.θέση

αντίστοιχα (Makrydimas et al 2003). Σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα η συχνότητα των συγγενών καρδιοπαθειών αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της ΑΔ από 1.6 στα 1,000 για ΑΔ μικρότερη από την 95^η εκ.θέση, σε περίπου 1% για ΑΔ 2.5–3.4 mm, 3% για ΑΔ 3.5–4.4 mm, 7% ΑΔ 4.5–5.4 mm, 20% για ΑΔ 5.5–6.4 mm και 30% για ΑΔ 6.5 mm ή περισσότερο (Souka et al 2004).

Στην κλινική πράξη τα ευρήματα αυτά σημαίνουν ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια αποτελεί ένδειξη για εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία. Οπωσδήποτε η συνολική επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών στην ομάδα των εμβρύων με αυξημένη ΑΔ (1–2%) είναι παρόμοια με αυτή σε κυήσεις διαβητικών μητέρων ή κυήσεις με ιστορικό προηγούμενου παιδιού με καρδιακή ανωμαλία, οι οποίες είναι αποδεκτές ενδείξεις για εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετοί ειδικοί στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία για να καλύψουν τη ζήτηση εάν χρησιμοποιηθεί η 95^η εκ.θέση ως όριο ΑΔ για παραπομπή για υπερηχογράφημα καρδιάς εμβρύου. Αντίθετα, αν χρησιμοποιηθεί σαν όριο η 99^η εκ.θέση, θα σημειωνόταν μόνο μία μικρή αύξηση στον αριθμό των κυήσεων που θα παραπέμπονταν, ενώ, σε αυτό το μικρό πληθυσμό, η επίπτωση των καρδιακών ανωμαλιών θα ήταν πολύ αυξημένη.

Τα ζευγάρια που διαγνώσκονται με αυξημένη ΑΔ στο πρώτο τρίμηνο δεν χρειάζεται να περιμένουν μέχρι τις 20 εβδομάδες για το υπερηχογράφημα καρδιάς του εμβρύου. Οι βελτιώσεις στην απεικονιστική ικανότητα των υπερηχογραφικών μηχανημάτων έχουν καταστήσει δυνατή τη λεπτομερή εξέταση της εμβρυϊκής καρδιάς στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Ένα εξειδικευμένο

υπερηχογράφημα στις 13 εβδομάδες μπορεί να καθυ-
συχάσει την πλειονότητα των γονέων ότι δεν υπάρχει
σοβαρή καρδιακή ανωμαλία. Στις περιπτώσεις που
υπάρχει μείζων ανωμαλία το πρώιμο υπερηχογράφημα
μπορεί είτε να θέσει τη σωστή διάγνωση, είτε να
οδηγήσει σε υποψία ώστε το έμβρυο να παρακολουθηθεί
κατάλληλα.

Η διαπίστωση ότι η αυξημένη ΑΔ δεν συνδυάζεται με
συγκεκριμένο τύπο καρδιακής ανωμαλίας έχει σημα-
ντικές συνέπειες όσον αφορά στο σχεδιασμό της
στρατηγικής της δοκιμασίας διαλογής για συγγενείς
καρδιοπάθειες. Μείζονες ανωμαλίες, όπως η τετρα-
λογία του Fallot, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων
και η ισθμική στένωση της αορτής σπάνια διαγνώσ-
κονται με την εξέταση της εικόνας των τεσσάρων
κοιλοτήτων στο υπερηχογράφημα ρουτίνας του
δευτέρου τριμήνου. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό
των εμβρύων με αυτές τις ανωμαλίες παρουσιάζει
αυξημένη ΑΔ στο πρώτο τρίμηνο. Ωστε, η αυξημένη
ΑΔ και η παθολογική εικόνα των τεσσάρων κοιλοτή-
των είναι πιθανώς συμπληρωματικές ενδείξεις για
παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο για εμβρυϊκή
υπερηχοκαρδιογραφία και οδηγούν σε σημαντική
βελτίωση της προγεννητικής διάγνωσης για συγγενείς
καρδιοπάθειες.

Ανωμαλία του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (Body stalk anomaly)

Αυτή η θανατηφόρος, σποραδική ανωμαλία διαγνώ-
σκεται σε 1 στα 10,000 έμβρυα περίπου στις 11–13⁺⁶
εβδομάδες. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμ-
βάνουν μείζονα ανωμαλία του κοιλιακού τοιχώματος,

σοβαρή κυφοσκολίωση και βραχύ ομφάλιο λώρο με μονήρη ομφαλική αρτηρία (Daskalakis et al 1997). Το άνω τμήμα του σώματος του εμβρύου βρίσκεται στην αμνιακή κοιλότητα, ενώ το κατώτερο τμήμα στο εξω-εμβρυϊκό κοίλωμα, θέτοντας την υπόνοια ότι μία πιθανή αιτία της βλάβης είναι η πρόωμη ρήξη της αμνιακής μεμβράνης, πριν την εξαφάνιση του εξω-εμβρυϊκού κοιλώματος. Παρ'όλο που η ΑΔ είναι αυξημένη σε 85% των εμβρύων, ο καρυότυπος είναι συνήθως φυσιολογικός.

Διαφραγματοκήλη

Αυξημένη ΑΔ υπάρχει σε περίπου 40% των εμβρύων με διαφραγματοκήλη, συμπεριλαμβανομένων 80% αυτών που θα καταλήξουν στη νεογνική περίοδο λόγω πνευμονικής υποπλασίας και περίπου 20% των επιζώντων (Sebire et al 1997). Είναι πιθανόν ότι, σε έμβρυα με διαφραγματοκήλη και αυξημένη ΑΔ, ο εγκολεασμός του εντέρου στη θωρακική κοιλότητα γίνεται στο πρώτο τρίμηνο και η παρατεταμένη συμπίεση των πνευμόνων οδηγεί σε πνευμονική υποπλασία. Στις περιπτώσεις διαφραγματοκήλης με καλή πρόγνωση, ο εγκολεασμός του εντέρου στη θωρακική κοιλότητα καθυστερεί πιθανώς μέχρι το δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Εξόμφαλος

Στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες η επίπτωση του εξομφάλου είναι περίπου 1 στα 1,000, ενώ η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, κυρίως τρισωμίας 18, είναι περίπου 60% (Snijders et al 1995). Αυξημένη ΑΔ παρατηρείται σε περίπου 85% των χρωμοσωμικά

ανωμάτων και 40% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων με εξόμφαλο.

Μεγακύστη

Η μεγακύστη στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες ορίζεται ως η διάταση της επιμήκους διαμέτρου της ουροδόχου κύστης στα 7 mm ή περισσότερο, που απαντάται σε 1 στις 1,500 κηύσεις περίπου. Η μεγακύστη σχετίζεται με αυξημένη ΑΔ, η οποία παρατηρείται σε 75% των εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κυρίως τρισωμία 13, και 30% περίπου των εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο (Liao et al 2003).

Γενετικά σύνδρομα

Τα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένη ΑΔ συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΜΕΝΗΣ ΑΥΧΕΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑΣ

Η ετερογένεια των νόσων που σχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια θέτει την υπόνοια ότι δεν υπάρχει ένας κοινός παθοφυσιολογικός μηχανισμός, υπεύθυνος για τη συλλογή υγρού στον αυχένα του εμβρύου. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν δυσλειτουργία της καρδιάς, φλεβική συμφόρηση στο κεφάλι και τον αυχένα, διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας, διαταραχή της απαγωγής της λέμφου, εμβρυϊκή αναιμία ή υποπρωτεϊναιμία και συγγενής λοίμωξη.

Πίνακας 3. Γενετικά σύνδρομα που έχουν αναφερθεί σε έμβρυα με αυξημένη ΑΔ.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνώσιμες ανωμαλίες
Αχονδρογένεση	ΑΥ	1 στα 40,000	Θανατηφόρος σκελετική ανωμαλία. Σοβαρού βαθμού βράχυνση των άκρων, υποπλαστικός θώρακας, υπολειπόμενη σφραγιστοποίηση των σωμάτων των σπονδύλων. Ασβεστοποίηση του κρανίου φυσιολογική στον τύπο II και υπολειπόμενη στον τύπο I.
Αχονδροπλασία*	ΑΚ	1 στα 26,000	Η διανοητική ανάπτυξη και το προσδόκιμο επιβίωσης είναι φυσιολογικά. Βραχεία άκρα, μακροκεφαλία, καθίζηση της ρινός και λάρδωση στην οσφυϊκή μοίρα συνήθως μετά τις 22 εβδομάδες.
Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων*	ΑΥ*	1 στα 5,000	Ανεπάρκεια ενζύμου της βιοσυνθετικής αλυσίδας της κορτιζόνης που οδηγεί σε υπερπαραγωγή πρόδρομων της κορτιζόνης ουσιών και ανδρικών. Αυξημένη ΑΔ, αμφίβολα γεννητικά όργανα σε θήλεα νεογνά.
Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann	Σποραδικό	1 στα 14,000	Πνευματική καθυστέρηση σε ορισμένες περιπτώσεις, που θεωρείται δευτεροπαθής λόγω επεισοδίων υπογλυκαιμίας στο νεογνό που δεν αντιμετωπίστηκαν ικανοποιητικά. Σε 5% των περιπτώσεων αναπτύσσονται όγκοι στην παιδική ηλικία, συνήθως νεφροβλάστωμα και ηπατοβλάστωμα. Τα υπερηχογραφικά σημεία περιλαμβάνουν μακροσωμία και εξόμφαλο.
Θυρακική δυστροφία ασφυκτικού τύπου	ΑΥ	1 στα 70,000	Ποικίλη πρόγνωση από νεογνικό θάνατο ως φυσιολογική επιβίωση. Υποπλαστικός θώρακας και βράχυνση των άκρων ριζοεμλικού τύπου, η οποία μπορεί να εμφανισθεί μετά τις 22 εβδομάδες.
Αναμία τύπου Blackfan-Diamond	ΑΥ,ΑΚ	1 στα 200,000	Συγγενής υποπλαστική αναμία που χρειάζεται θεραπεία με στεροειδή και μεταγγείες αίματος. Αυξημένη πιθανότητα αιματολογικής κακοήθειας, κυρίως οξείας λευχαιμίας. Ανωμαλίες στους αντιχέρους, υπερτελομερισμός, ανωμαλίες της καρδιάς, του ουροποιητικού και των γεννητικών οργάνων.
Οστεοχονδροδυσπλασία Blomstrand	ΑΥ	Σπάνια	Θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία με σοβαρή βράχυνση των άκρων, υποπλαστικό θώρακα και αυξημένη οστική πυκνότητα.
Σύνδρομο Brachmann-Cornelia de Lange	ΑΚ	1 στα 160,000	Πνευματική καθυστέρηση. Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, βραχεία άκρα, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο		Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνώσιμες ανωμαλίες
Καιμπωλική δυσπλασία	ΑΥ		1 στα 200,000	Θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία με σοβαρή βράχυνση και κύρτωση των άκρων και υποπλαστικό θώρακα.
Σύνδρομο CHARGE	Σποραδικό		Σπάνιο	Ακρωτήριο για συνδυασμό ανωμαλιών που περιλαμβάνει κολόβωμα του οφθαλμού, συγγενείς καρδιοπάθειες, ατρήσια των ρινικών χωνών, γοναδική υποπλασία, ανωμαλίες των αυτιών, καθυστέρηση της ανάπτυξης και πνευματική καθυστέρηση.
Κλειδοκρανιακή δυσπλασία	ΑΚ		Σπάνια	Φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Υποπλαστικές κλείδες και ρινικό οστό.
Σύνδρομο Di George*	Σποραδικό		1 στα 40,000	Οφείλεται σε de novo 22q11 εξάλειψη (deletion) σε 90% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από νεογνική υπασβεσταιμία, λόγω υποπλασίας των παραθυρεοειδών αδένων και επιρρέπεια σε λοιμώξεις λόγω υποπλασίας ή απλασίας του θύμου αδένα. Συνδυάζεται με ποικιλία συγγενών καρδιοπαθειών, όπως τετραλογία Fallot, διακοπτόμενο αορτικό τόξο, κοινό αρτηριακό κορμό, δεξιό αορτικό τόξο και διακοπτόμενη δεξιά υποκλειθιο αρτηρία. Κοινό ανάστημα και μαθησιακές δυσκολίες είναι συχνά.
Δυσερυθροποιητική αναιμία*	ΑΚ, ΑΥ		Σπάνια	Συγγενής αναιμία, συνηθώς ήπια. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει βαριά αναιμία στην ενδομήτριο ζωή που εκδηλώνεται ως εμβρυϊκός ύδρωπας.
Σύνδρομο εκτροδακτυλίας-εξωδερμικής δυσπλασίας-σχιστίας προσώπου	ΑΚ		Σπάνιο	Μεγάλη ποικιλία στο φαινότυπο. Σχιστία στο άκρο χέρι και πόδι, σχιστία προσώπου (λαγύχειλο ή/και λυκόστομα).
Ερυθροποιητική πορφύρα* (Νόσος του Gunther)	ΑΥ		Σπάνια	Συνηθώς εμφανίζεται στην παιδική ηλικία με σοβαρή φωτο-ευαισθησία με προοδευτικά επιδεινούμενες φωτοαλλοδεις βλάβες που συνήθως επιμολύνονται και σχηματίζουν ουλές, οστεόλυση και χρόνια αιμολυτική αναιμία. Κάποια περιστατικά εμφανίζονται στην εμβρυϊκή ζωή με ύδρωπα.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνώσιμες ανωμαλίες
Αναιμία Fanconi*	AY	1 στα 22.000	Συγγενής απλαστική αναιμία που χαρακτηρίζεται από πανκυτοπενία και χρωμοσωμική αστάθεια. Ο φαινότυπος και η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ποικίλλουν. Μπορεί να μην υπάρχουν ανωμαλίες που μπορούν να διαγνωσθούν υπερηχογραφικά.
Σύνδρομο εμβρυϊκής ακινησίας	AY	Σπάνιο	Ετερογενής ομάδα νόσων που οδηγούν σε σύνδρομο με σποραδική προσβολή αρθρώσεων οι οποίες βραδύνονται καθυλωμένες σε σύσταση. Συχνά συνδυάζεται με εμβρυϊκή μωπαθία, νευροπάθεια ή ανωμαλία του συνδετικού ιστού. Σε σοβαρές περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται ως αρθρογρύπωση και συχνά υπάρχει αυξημένη ΑΔ στο πρώτο τρίμηνο.
Σύνδρομο Fowler	AY	Σπάνιο	Παραγωγική αγγειοπάθεια του ΚΝΣ που οδηγεί σε διαταραχή της οργανογένεσης του εγκεφάλου, αποδιοργάνωση της εγκεφαλικής ουσίας και τελικά αιμορραγική νέκρωση. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν υδρανγκεφαλία και αρθρογρύπωση.
Σύνδρομο Fryn	AY	1 στα 15.000	Συνήθως θανατηφόρο. Διαφραγματοκήλη, ανωμαλίες των δακτύλων, κοντός αυχέννας με αυχενικό πτερόνιο.
GM1-γαγγλιοσίδωση*	AY	Σπάνια	Προοδευτική νευρολογική έκπτωση που οδηγεί σε πρώιμη και σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση. Οι ασθενείς καταλήγουν στα πρώτα 10 χρόνια της ζωής συνήθως από αναπνευστική λοίμωξη. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν οργανομεγαλία και γενικευμένο οίδημα.
Σύνδρομο υδροληθάλου	AY	1 στα 20,000	Θανατηφόρο. Χαρακτηρίζεται από υδροκέφαλο, αιπουσία του μεσολαβίου, σχιστία του προσώπου, μικρογναθία, πολυδακτυλία, ραβδοίτιποποδια και καρδιακές ανωμαλίες.
Υποχονδροπλασία	AK	1 στα 26,000	Παρόμοια εικόνα με την αχονδροπλασία. Χαρακτηρίζεται από νανισμό με βραχεία άκρα που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία. Στην εμβρυϊκή ζωή μπορεί να υπάρχει μακροκεφαλία και βράχυνση των άκρων.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνωσσιμες ανωμαλίες
Υποφωσφατάσια*	ΑΥ	1 στα 100,000	Διακρίνεται σε περιγεννητικό, βρεφικό, παιδικό τύπο και τύπο ενηλίκου, ανάλογα με το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων. Στην περιγεννητική μορφή υπάρχει υπολειπόμενη ασβεστοση στο κρανίο και τη σπονδυλική στήλη, βράχυνση των οστών και υποπλαστικός θώρακας.
Πολυκυστικοί δυσπλαστικοί νεφροί τύπου	ΑΥ	1 στα 10,000	Διακρίνεται σε περιγεννητικό, βρεφικό, παιδικό και εφηβικό τύπο, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων. Υπερηχογραφικά ευρήματα στην εμβρυϊκή ζωή περιλαμβάνουν ολιγάμνιο και διάγκωση και υπερηχογένεια των νεφρών.
Σύνδρομο Jarcho-Levine	ΑΥ	1 στα 500,000	Ετερογενής νόσος που χαρακτηρίζεται από σκολίωση και αποδιοργάνωση της σπονδυλικής στήλης. Διακρίνονται δύο τύποι: η σπονδυλοθωρακική δυσπλασία με υποπλαστικό θώρακα και μοιραία αναπνευστική ανεπάρκεια στην παιδική ηλικία και η σπονδυλοπλευρική δυσπλασία που οδηγεί σε αναπηρία κάποιου βαθμού αλλά οι ασθενείς επιζούν μέχρι την ενηλικίωση.
Σύνδρομο Joubert	ΑΥ	Σπάνιο	Βαρεία ψυχολογική καθυστέρηση. Μερική ή πλήρης έλλειψη του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας. Οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν στα πρώτα 5 χρόνια της ζωής. Θανατηφόρος. Μυϊκή υποτονία, καρδιομιοπάθεια, ύδρωπας.
Ανεπάρκεια του ισοενζύμου Α της 3-υδροξυισουλ-δεύδρογενάσης των μακρών αλυσίδων*	ΑΥ	Σπάνιο	
Λεμφοίδημα	ΑΚ	Σπάνιο	Υποπλασία ή απλασία των λεμφαγγείων, συνήθως στα κάτω άκρα. Διακρίνονται τρεις κλινικές μορφές, η συγγενής (νόσος του Milroy, εμφανής στη γέννηση), η εφηβική (praecox, έναρξη στην εφηβεία) και η ενηλικία (tarda, έναρξη στη μέση ηλικία) , με τη συγγενή μορφή να έχει τη βαρύτερη κλινική εικόνα. Μπορεί να μην υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα.
Σύνδρομο Meckel-Gruber	ΑΥ	1 στα 10,000	Θανατηφόρος. Η τυπική κλινική εικόνα περιλαμβάνει εγκεφαλοκλήλη, πολυκυστικούς δυσπλαστικούς νεφρούς άμφω και πολυδυσπλασία.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνωστές ανωμαλίες
Μουκοπολυσακχαρίδωση τύπου VII*	ΑΥ	Σπάνια	Πνευματική καθυστέρηση, κοντό ανάστημα, μακροκεφαλία, απώλεια ακοής, θόλωση του κερατοειδούς και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού.
Μυοτονική δυστροφία*	ΑΚ	1 στα 25,000	Η γενετική βλάβη αφορά σε επαναλαμβανόμενο τρινοκλεοτίδιο σε γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης στο χρωμόσωμα 19. Η βαρύτητα της νόσου και η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ποικίλλουν ανάλογα με τον αριθμό των αντιγράφων του τρινοκλεοτιδίου. Η μετάλλαξη μπορεί αν επιδεινώνεται προοδευτικά σε διαδοχικές γενιές, ενώ η βαρεία συγγενής μορφή της νόσου εκδηλώνεται σχεδόν αποκλειστικά σε νεογνά προσβεβλημένων μητέρων. Υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν μειωμένες εμβρυϊκές κινήσεις και πολυδράμιο στο τρίτο τρίμηνο.
Σύνδρομο Nance-Sweeney	ΑΥ	Σπάνιο	Βραχεία άκρα, ανωμαλίες των σπονδύλων, φυσιολογική πνευματική ανάπτυξη και προσδόκιμο επιβίωσης.
Συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο Φιλανδικού τύπου*	ΑΥ	1 στα 8,000 στη Φιλανδία	Νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζεται μεταμόσχευση νεφρού στα πρώτα 4 χρόνια της ζωής. Στην εμβρυϊκή ζωή μπορεί να εμφανιστεί παραδοϊκός υδρωπας.
Σύνδρομο Noonan	ΑΚ	1 στα 2,000	Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι πιθανότατα φυσιολογικό για άτομα χωρίς σοβαρή καρδιακή νόσο. Ήπια πνευματική καθυστέρηση παρατηρείται στο ένα τρίτο των περιπτώσεων περίπου. Η πλειοψηφία των περιστατικών διαγνώσκεται μετά τη γέννηση. Υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν γενικευμένο οίδημα, υδροθώρακα, πολυδράμιο και καρδιακές ανωμαλίες, όπως στένωση της πνευμονικής και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, αν και αυτές μπορεί να γίνουν εμφανείς μόνο στο τρίτο τρίμηνο.
Ατελής οστεογένεση τύπου II*	ΑΥ	1 στα 60,000	Θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία. Βράχυση των άκρων, πολλαπλά κατάγματα στις πλευρές και υπολειπόμενη ασβέστωση του κρανίου.
Σύνδρομο Perlman	ΑΥ	Σπάνιο	Παρόμοια κλινική εικόνα με το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann. Η εμβρυϊκή και νεογνική θνησιμότητα ξεπερνά το 60%, ενώ οι επιζώντες παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά πνευματικής καθυστέρησης. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν μακροσωμία και διόγκωση των νεφρών.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνωσσιμες ανωμαλίες
Σύνδρομο Roberts	AY	Σπάνιο	Συνδυάζεται με το κυτταρογενετικό εύρημα του πρόωρου διαχωρισμού και διόγκωσης του κεντρομέρους. Χαρακτηρίζεται από συμμετρικές ανωμαλίες των άκρων ποκίλης βαρύτητας (τετραφυκομέλια), σχιστίες του προσώπου, μικροκεφαλία και καθυστέρηση της ανάπτυξης.
Σύνδρομο Robinow	AY	Σπάνιο	Σκελετική ανωμαλία με βράχυνση των αντιβραχίων, προβάλλον μέτωπο, υπερτελεορισμό και ανωμαλίες των σπονδυλίων.
Σύνδρομο βραχέων πλευρών-πολυδακτυλίας	AY	Σπάνιο	Θανατηφόρος σκελετική ανωμαλία. Διακρίνονται 4 τύποι: ο τύπος I (Saldino-Noonan) χαρακτηρίζεται από στένωση των μεταφύσεων, ο τύπος II (Majewski) χαρακτηρίζεται από σχιστία του προσώπου και εκκεσημασμένη βράχυνση των κνημίων, ο τύπος III (Naumoff) χαρακτηρίζεται από διαπίλωση των μεταφύσεων και ο τύπος IV (Beemer-Langer) χαρακτηρίζεται από σχιστία στο μέσο του προσώπου, έντονη βράχυνση των πτερυγών και προπέτεια του κοιλιακού τοιχώματος με ομφαλοκήλη. Υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν βράχυνση των άκρων, υποπλαστικό θώρακα και πολυδακτυλία.
Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz*	AY	1 στα 20.000	Αυξημένη περιγεννητική και βρεφική θνησιμότητα και βραδεία πνευματική καθυστέρηση. Υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν καρδιακές ανωμαλίες, πολυδακτυλία και αμφιβλοα γεννητικά όργανα σε άρρενα έμβρυα.
Νωτιαία μυϊκή ατροφία*	AY	1 στα 7.000	Προοδευτική μυϊκή αδυναμία που οδηγεί σε θάνατο πριν τα δύο χρόνια της ζωής λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Μειωμένες εμβρυϊκές κινήσεις αναφέρονται συχνά, ενώ συνήθως τα συμπτώματα εκδηλώνονται στη γέννηση ή μέσα στους πρώτους 6 μήνες της ζωής.
Σύνδρομο Stickler	AK	1 στα 10.000	Προοδευτικά επιδευνόμενη μυωπία με εμφάνιση στην πρώτη δεκαετία της ζωής που οδηγεί σε αποκόλληση του αμφιβλαστροειδούς και τύφλωση, προοδευτική απώλεια ακοής, μαρφανοειδής φαινότυπος με φυσιολογικό ανάστημα και πρώιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις σε διάφορες αρθρώσεις. Μπορεί να μην υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα ή να υπάρχει σχιστία του προσώπου ή μικρογοναθία.

Πίνακας 3.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνωστές ανωμαλίες
α-Θαλασσαιμία*	ΑΥ	Συχνή σε μεσογειακούς και ασιατικούς πληθυσμούς	Η θέση άλφα περιέχει τις πληροφορίες για μία πολυπεπτιδική αλυσίδα, την α-αλυσίδα η οποία υπάρχει στην αιμοσφαιρίνη τύπου ενηλίκου (α2β2), την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (α2γ2) και την εμβρυοεική αιμοσφαιρίνη (α2ζ2). Φυσιολογικά υπάρχουν 4 αντίγραφα του γονιδίου άλφα. Η απουσία και των τεσσάρων αντιγράφων οδηγεί σε ομόζυγη α-θαλασσαιμία, η οποία εκδηλώνεται με εμβρυϊκό ύδρωπτα, συνήθως στο δεύτερο τρίμηνο.
Θανατηφόρος δυσπλασία*	Σποραδική	1 στα 10,000	Θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία με σοβαρή βράχυνση των άκρων, υποπλαστικό θώρακα και μεγάλο κεφάλι με προβάλλον μέτωπο.
Σύνδρομο Treacher-Collins	ΑΚ	1 στα 50,000	Φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Μικρογοναθία και ανωμαλίες των πτερυγίων των αυτιών.
Τριγωνοκεφαλία C	ΑΥ	1 στα 15,000	Τριγωνοκεφαλία, υποπλαστική μύτη, προβάλλουσα άνω γνάθος. Περίπου τα μισά από τα προσβεβλημένα άτομα πεθαίνουν στην παιδική ηλικία, ενώ τα υπόλοιπα παρουσιάζουν βραδεία πνευματική καθυστέρηση με προσδευτική μικροκεφαλία.
Σύνδρομη τύπου VACTER	Σποραδικό, ΑΥ	1 στα 6,000	Ακρωτήριο για σύνολο βλαβών που περιλαμβάνει ανωμαλίες των σπονδύλων, απουσία ορθού, καρδιακές ανωμαλίες, απουσία οισοφάγου με τραχειο-οισοφαγικό συρίγγιο, ανωμαλίες των νεφρών και υποπλασία της κερκίδας. Η πνευματική ανάπτυξη είναι συνήθως φυσιολογική και η πρόγνωση εξαρτάται από το συνδυασμό και τη βαρύτητα των βλαβών.
Ραχίτιδα ανθεκτική στη βιταμίνη D	ΑΥ	Σπάνια	Δεν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα.
Σύνδρομο Zellweger	ΑΥ	1 στα 25,000	Οι ασθενείς καταλήγουν συνήθως στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής, συνήθως λόγω λοιμώξεων που αναπτυσσονται ή ηπατικής ανεπάρκειας. Υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν υπερτελορισμό, ανωμαλίες του εγκεφάλου και της καρδιάς, ηπατομεγαλία και καθυστέρηση της ανάπτυξης.

*Γενετικά σύνδρομα στα οποία είναι δυνατός ο προγεννητικός έλεγχος με ανάλυση DNA

Παθοφυσιολογία της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας

- Δυσλειτουργία της καρδιάς
- Φλεβική συμφόρηση της κεφαλής και του αυχένα
- Διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας
- Διαταραχή της απαγωγής της λέμφου
- Εμβρυϊκή αναιμία
- Υποπρωτεϊναιμία
- Συγγενής λοίμωξη

Καρδιακή δυσλειτουργία

Βασικό στοιχείο της υπόθεσης ότι η καρδιακή ανεπάρκεια συμβάλλει στην αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι η παρατήρηση ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και ανωμαλιών της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, τόσο σε χρωμοσωμικά υγιή, όσο και σε χρωμοσωμικά ανώμαλα έμβρυα. Επιπλέον, μελέτες με Doppler έχουν δείξει ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο σε έμβρυα με χρωμοσωμικές ή/και καρδιακές ανωμαλίες και αυξημένη ΑΔ (Matias et al, 1999).

Φλεβική συμφόρηση της κεφαλής και του αυχένα

Η φλεβική συμφόρηση της κεφαλής και του αυχένα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της παγίδευσης του σώματος του εμβρύου, όπως στην ανωμαλία του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (body stalk anomaly) ή συμπίεσης του μεσοθωρακίου, όπως στη διαφραγματοκήλη ή σε σκελετικές δυσπλασίες που συνδυάζονται με υποπλαστικό θώρακα. Ωστόσο, τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις σκελετικών δυσπλασιών, όπως η ατελής οστεογένεση, άλλο εναλλακτικό ή συνυπάρχον παθογενετικό αίτιο είναι

η διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας.

Διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας

Πολλά από τα γονίδια που κωδικοποιούν τη σύνθεση των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας βρίσκονται στα χρωμοσώματα 21, 18 ή 13. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι στο δέρμα εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες έδειξαν αλλοιώσεις στη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας που πιθανόν να είναι αποτέλεσμα αυξημένης ποσότητας ορισμένων γονιδίων (von Kaisenberg et al 1998). Η αλλοιωμένη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας είναι ίσως ο μηχανισμός που ευθύνεται για την αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε πλειάδα γενετικών συνδρόμων τα οποία συνοδεύονται από διαταραχή στο μεταβολισμό του κολλαγόνου (όπως η αχονδρογένεση τύπου II, η ατελής οστεογένεση τύπου II και το σύνδρομο Nance-Sweeney), διαταραχή στους υποδοχείς του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor-όπως η αχονδροπλασία και ο θανατηφόρος νανισμός) ή διαταραχή στο μεταβολισμό των υπεροξεισωματίων (όπως το σύνδρομο Zellweger).

Διαταραχή της απαγωγής της λέμφου

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι η διάταση των σφαγιτιδικών λεμφικών σάκκων, λόγω καθυστερημένης ένωσης των λεμφικών αγγείων με το φλεβικό σύστημα ή η πρωτογενής ανώμαλη διόγκωση και πολλαπλασιασμός των λεμφαγγείων που εμπο-

δίξει την ομαλή ροή λέμφου προς τις φλέβες. Μελέτη της κατανομής των λεμφικών αγγείων στο δέρμα του αυχένα εμβρύων με σύνδρομο Turner με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους έδειξε υποπλασία των λεμφαγγείων (von Kaisenberg et al 1999). Σε χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια, ανεπαρκής παροχέτευση της λέμφου λόγω απλαστικών ή υποπλαστικών λεμφαγγείων, απαντάται στο σύνδρομο Noonan και στο συγγενές λεμφοίδημα. Σε συγγενείς νευρομυϊκές διαταραχές, όπως στα σύνδρομα της εμβρυϊκής ακινησίας, τη μυοτονική δυστροφία και τη νωτιαία μυϊκή ατροφία, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια μπορεί να προέρχεται από ανεπαρκή λεμφική παροχέτευση λόγω της μειωμένης κινητικότητας του εμβρύου.

Εμβρυϊκή αναιμία

Η εμβρυϊκή αναιμία σχετίζεται με υπερδυναμική κυκλοφορία, ενώ εμβρυϊκός ύδρωπας αναπτύσσεται όταν το έλλειμα αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερο από 7 gr/dl (Nicolaidis et al 1988). Αυτό ισχύει για εμβρυϊκό ύδρωπα ανόσου ή μη ανόσου αιτιολογίας. Ωστόσο, σε ευαισθητοποίηση στα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα, εμβρυϊκή αναιμία δεν αναπτύσσεται πριν τις 16 εβδομάδες κύησης, προφανώς διότι το εμβρυϊκό δικτυο-ενδοθηλιακό σύστημα είναι πολύ ανώριμο για να καταστρέψει τα σεσημασμένα με αντίσωμα ερυθρά αιμοσφαίρια. Έτσι, σε περιπτώσεις με ευαισθητοποίηση στα εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα δεν απαντάται αυξημένη ΑΔ. Αντίθετα, η εμβρυϊκή αναιμία που οφείλεται σε γενετικές νόσους (α-θαλασσαιμία, αναιμία Blackfan-Diamond, συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία, δυσερυθροποιητική αναιμία και αναιμία Fanconi) και

πιθανώς η αναιμία που οφείλεται σε συγγενή λοίμωξη, συσχετίζονται με αυξημένη ΑΔ.

Εμβρυϊκή λοίμωξη

Σε περίπου 10 των περιπτώσεων «ανεξήγητου» εμβρυϊκού ύδρωπα στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο, υπάρχει πρόσφατη λοίμωξη της μητέρας που έχει μολύνει και το έμβρυο. Σε κυήσεις με αυξημένη ΑΔ και φυσιολογικό καρυότυπο, μόνο το 1.5% των μητέρων έχει ορολογικά ευρήματα πρόσφατης λοίμωξης, ενώ η εμβρυϊκή λοίμωξη είναι σπανιότατη (Sebire et al 1997). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο ότι, σε κυήσεις με αυξημένη ΑΔ, η συχνότητα λοιμώξεων της ομάδας TORCH δεν υπερβαίνει αυτή του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, σε περιπτώσεις μητρικής λοίμωξης, η παρουσία αυξημένης ΑΔ στο έμβρυο δεν σηματοδοτεί την παρουσία εμβρυϊκής μόλυνσης. Όστε, χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα με αυξημένη ΑΔ δεν χρειάζονται έλεγχο για λοιμώξεις TORCH, εκτός εάν υπάρξει εξέλιξη του υγρού σε αυχενικό οίδημα στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο ή αναπτυχθεί εμβρυϊκός ύδρωπας.

Η μόνη λοίμωξη που έχει ανακοινωθεί σε συνδυασμό με αυξημένη ΑΔ είναι η λοίμωξη με παρβοϊό Β19. Στην περίπτωση αυτή η αυξημένη ΑΔ έχει αποδοθεί σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου ή εμβρυϊκή αναιμία λόγω καταστολής της αιμοποίησης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΥΗΣΕΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΔ

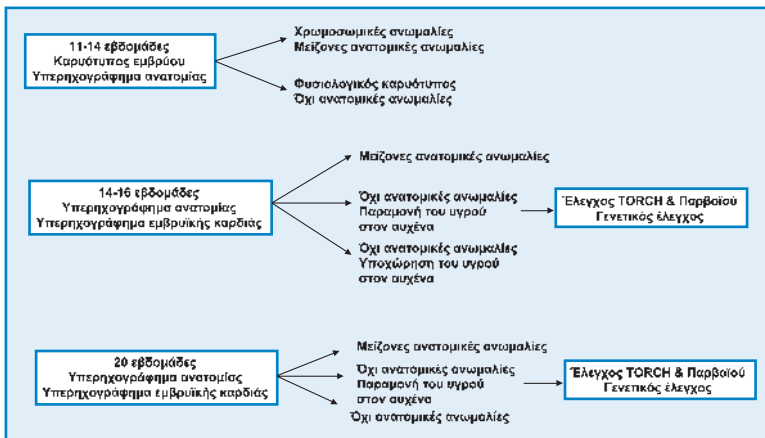
Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης ΑΔ και χρωμοσωμικών ανωμαλιών, αποβολής ή ενδομητρίου θανάτου και συχνότητας συγγενών ανωμαλιών συνοψίζεται στον

Πίνακα 1. Με βάση τα στοιχεία αυτά είναι δυνατόν να υπολογισθεί, για κάθε ομάδα ΑΔ, η πιθανότητα επιβίωσης στην ενδομήτρια ζωή και γέννησης υγιούς νεογνού χωρίς ανωμαλίες. Τα στοιχεία αυτά είναι χρήσιμα στη συμβουλευτική των γονέων σε κυήσεις με αυξημένη ΑΔ και στο σχεδιασμό της παρακολούθησης του εμβρύου (Εικόνα 1).

Αυχενική διαφάνεια μικρότερη από την 99^η εκ.θέση

Σε κυήσεις με αυχενική διαφάνεια μικρότερη από την 99^η εκατοστιαία θέση (3.5 mm) η απόφαση των γονέων για έλεγχο του καρυότυπου του εμβρύου θα βασιστεί στον υπολογιζόμενο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως προκύπτει από το συνδυασμό της ηλικίας της μητέρας, των υπερηχογραφικών ευρημάτων και των βιοχημικών αποτελεσμάτων των β-hCG και PAPP-A στον ορρό της μητέρας στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες.

Μπορούμε να καθησυχάσουμε τους γονείς ότι η πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί είναι



Εικόνα 1. Παρακολούθηση κυήσεων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

περίπου 97% εφόσον η ΑΔ είναι κάτω από την 95^η εκ.θέση και 93% εάν η ΑΔ είναι μεταξύ της 95^{ης} και 99^{ης} εκ.θέσης. Επιπλέον, πολλές ανωμαλίες μπορούν να διαγνωσθούν υπερηχογραφικά με λεπτομερή έλεγχο στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες.

Όσον αφορά στην περαιτέρω αντιμετώπιση της εγκυμοσύνης, συνιστάται αναλυτικό υπερηχογράφημα στις 20 εβδομάδες περίπου για να ελεγχθεί η ανάπτυξη του εμβρύου και να αποκλεισθούν μερζονες ανωμαλίες που διέφυγαν ή δεν ήταν δυνατόν να διαγνωσθούν στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες. Στο 4% των εμβρύων με ΑΔ μεταξύ της 95^{ης} και 99^{ης} εκ.θέσης πρέπει να γίνει προσεκτικός υπερηχογραφικός έλεγχος για να βεβαιωθούμε ότι το υγρό στον αυχένα έχει υποχωρήσει και για να ελέγξουμε την ανατομία του εμβρύου και ιδιαίτερα την καρδιά, ξέροντας ότι η συχνότητα ανατομικών ανωμαλιών είναι περίπου 2.5%, σε σχέση με το 1.6% στα έμβρυα με ΑΔ κάτω από την 95^η εκ.θέση. Η εμβρυϊκή καρδιά είναι προτιμότερο να ελεγχθεί σε εξειδικευμένο κέντρο, εφόσον αυτό είναι εφικτό.

Αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη από την 99^η εκ.θέση

Αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη από 3.5 mm απαντάται σε 1% των κυήσεων. Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι πολύ υψηλή και αυξάνεται από περίπου 20% για ΑΔ 4.0 mm σε 33% για ΑΔ 5.0 mm, 50% για ΑΔ 6.0 mm και 65% για ΑΔ 6.5 mm ή περισσότερο. Ωστε, εάν η ΑΔ είναι 3.5 mm ή περισσότερο πρέπει κατ'αρχήν να ελεγχθεί ο καρυότυπος του εμβρύου με λήψη τροφοβλάστης. Σε οικογένειες με ιστορικό γενετικών συνδρόμων στα οποία είναι διαθέσιμος προγεννητικός έλεγχος με εξέταση DNA (Πίνακας 3),

το δείγμα της τροφοβλάστης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έλεγχο του συνδρόμου. Επίσης πρέπει να γίνει αναλυτική υπερηχογραφική εξέταση του εμβρύου για να αποκλεισθούν μείζονες ανατομικές ανωμαλίες, πολλές από τις οποίες έχουν συνδυασθεί με αυξημένη ΑΔ (Πίνακας 3).

Υποχώρηση του αυχενικού υγρού

Στην ομάδα των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων με αυξημένη αυχενική διαφάνεια πρέπει να γίνει ένα αναλυτικό υπερηχογράφημα, που να περιλαμβάνει και το λεπτομερή έλεγχο της καρδιάς, στις 14–16 εβδομάδες για να ελεγχθεί η εξέλιξη του υγρού στον αυχένα και να αποκλεισθούν πολλές μείζονες ανωμαλίες. Εάν στο υπερηχογράφημα αυτό φαίνεται υποχώρηση του υγρού και δεν απεικονίζονται ανωμαλίες, μπορούμε να διαβεβαιώσουμε τους γονείς ότι οι πιθανότητες να αποκτήσουν ένα υγιές νεογνό είναι μεγαλύτερες από 95%. Η επόμενη απαραίτητη υπερηχογραφική εξέταση είναι στις 20–22 εβδομάδες για τη διάγνωση μειζόνων συγγενών ανωμαλιών αλλά και ελασσόνων βλαβών που μπορεί να συνδέονται με τα γενετικά σύνδρομα που απαριθμούνται στον Πίνακα 3. Εάν δεν υπάρχουν εμφανείς ανωμαλίες, μπορούμε να διαβεβαιώσουμε τους γονείς ότι η πιθανότητα να γεννηθεί ένα παιδί με σοβαρή ανωμαλία ή πνευματική καθυστέρηση δεν είναι κατά πάσα πιθανότητα μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού.

Εξέλιξη σε αυχενικό οίδημα

Παραμονή ανεξήγητα αυξημένου υγρού στον αυχένα στις 14–16 εβδομάδες ή εξέλιξη σε αυχενικό οίδημα ή

εμβρυϊκό ύδρωπα στις 20–22 εβδομάδες, θέτει την υποψία γενετικού συνδρόμου ή συγγενούς λοίμωξης. Η μητέρα θα πρέπει να εξετασθεί για τοξοπλάσμωση, κυττατομεγαλοϊό και παρβοϊό B19, ενώ συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου για την παρακολούθηση του οιδήματος κάθε τέσσερις εβδομάδες. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα ελέγχου DNA για κάποια γενετικά νοσήματα, όπως η νωτιαία μυϊκή ατροφία, ακόμη και αν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό.

Σε κήσεις με ανεξήγητο αυχενικό οίδημα στις 20–22 εβδομάδες οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι υπάρχει 10% πιθανότητα εξέλιξης σε ύδρωπα και περιγεννητικό θάνατο ή γέννησης παιδιού με γενετικό σύνδρομο, όπως το σύνδρομο Noonan. Η πιθανότητα ψυχοκινητικής καθυστέρησης είναι 3–5%.

- Η αυξημένη αυχενική διαφάνεια στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες είναι κοινή φαινοτυπική έκφραση χρωμοσωμικών ανωμαλιών και μεγάλου εύρους ανατομικών ανωμαλιών και γενετικών συνδρόμων.
- Η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών και κακής έκβασης της κύησης αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της ΑΔ. Ωστόσο, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές νεογνό είναι μεγαλύτερη από 90% εάν η αυχενική διαφάνεια είναι μεταξύ της 95^{ης} και 99^{ης} εκ.θέσης, περίπου 70% για ΑΔ 3.5–4.4 mm, 50% για ΑΔ 4.5–5.4 mm, 30% για ΑΔ 5.5–6.4 mm και 15% εάν η ΑΔ είναι 6.5 mm ή μεγαλύτερη.
- Η πλειοψηφία των ανατομικών ανωμαλιών που σχετίζονται με αυξημένη ΑΔ μπορεί να διαγνωσθεί υπερηχογραφικά με μία σειρά εξετάσεων μέχρι τις 14 εβδομάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternalfetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

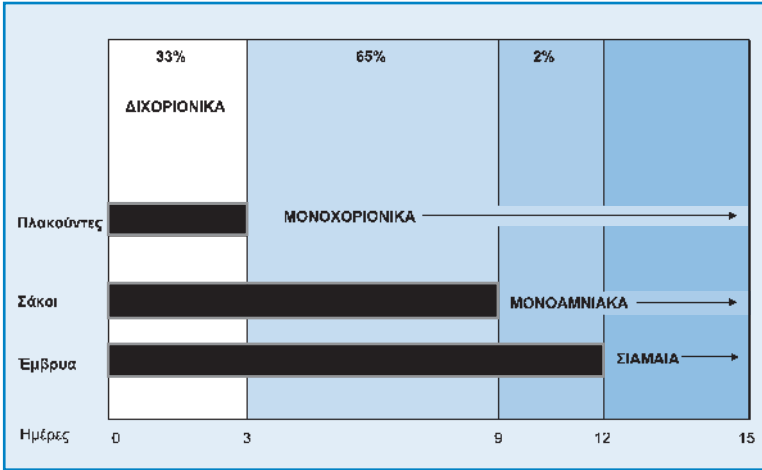
von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ

Η πολύδυμη κύηση συνήθως είναι αποτέλεσμα ωοθυλακιορρηξίας και επακόλουθης γονιμοποίησης περισσοτέρων του ενός ωοκυττάρων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις τα έμβρυα είναι γενετικά διαφορετικά (πολυζυγωτικά ή μη όμοια). Η πολύδυμη κύηση μπορεί ακόμη να είναι αποτέλεσμα της διαίρεσης μιας εμβρυϊκής μάζας σε δύο ή περισσότερα γενετικά όμοια έμβρυα (μονοζυγωτικά). Σ' όλες τις περιπτώσεις πολυζυγωτικής πολύδυμης κύησης, ο κάθε ζυγώτης αναπτύσσει το δικό του άμνιο, χόριο και πλακούντα (πολυχοριονικά). Στις μονοζυγωτικές κυήσεις μπορεί τα έμβρυα να μοιράζονται τον ίδιο πλακούντα (μονοχοριονικά), αμνιακό σάκο (μονοαμνιακά) ή ακόμη και εμβρυϊκά όργανα (συζευγμένα ή σιαμαία).

Όταν η μονήρης εμβρυϊκή μάζα διαιρείται στα δύο μέσα σε 3 ημέρες από τη γονιμοποίηση, όπως συμβαίνει στο 1/3 των μονοζυγωτικών διδύμων, κάθε έμβρυο έχει το δικό του αμνιακό σάκο και πλακούντα (διαμνιακή, διχοριονική δίδυμος κύηση) (Εικόνα 1). Όταν η διαίρεση συμβεί μετά την 3^η μέρα από τη γονιμοποίηση, υπάρχουν αγγειακές επικοινωνίες μεταξύ των δύο πλακουντιακών κυκλοφοριών (μονοχοριονική δίδυμος κύηση). Όταν η διαίρεση γίνει μετά την 9^η μέρα της γονιμοποίησης, καταλήγει σε μονοαμνιακά,



Εικόνα 1. Σε μονοχοριακά δίδυμα η διαίρεση της εμβρυϊκής μάζας κατά τις τρεις πρώτες ημέρες μετά τη γονιμοποίηση καταλήγει σε διαμνιακή διχοριακή κύηση, η διαίρεση μεταξύ 3^{ης} και 9^{ης} ημέρας καταλήγει σε διαμνιακή μονοχοριακή κύηση, η διαίρεση μεταξύ 9^{ης} και 12^{ης} ημέρας σε μονοαμνιακή μονοχοριακή κύηση και η διαίρεση μετά τη 12^η ημέρα καταλήγει σε σιαμαία δίδυμα.

μονοχοριακά δίδυμα ενώ η διαίρεση μετά τη 12^η μέρα καταλήγει σε σιαμαία έμβρυα.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η δίδυμος κύηση έχει συχνότητα περίπου 1% επί του συνόλου των κυήσεων, με τα 2/3 να είναι διζυγωτικά και το 1/3 μονοζυγωτικά έμβρυα.

Η συχνότητα των διζυγωτικών διδύμων ποικίλει ανάλογα με τη φυλετική ομάδα (έως 5 φορές πιο υψηλή σε μερικά μέρη της Αφρικής και λιγότερο από το μισό της συνήθους συχνότητας σε μέρη της Ασίας), την ηλικία της μητέρας (2% στα 35), τον τόκο (2% μετά από 4 κυήσεις) και τον τρόπο σύλληψης (20% με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας).

Η συχνότητα των μονοζυγωτικών διδύμων είναι παρόμοια σε όλες τις φυλετικές ομάδες και δεν ποικίλει με την ηλικία της μητέρας ή τον τόκο, αλλά μπορεί να είναι 2–3 φορές πιο συχνή μετά από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πιθανόν επειδή με αυτές τις μεθόδους η αρχιτεκτονική της διαφανούς ζώνης αλλάζει, με μηχανισμό που παρόλα αυτά παραμένει αβέβαιος.

Τα τελευταία 20 χρόνια η συχνότητα της δίδυμης κύησης έχει αυξηθεί. Η αύξηση αυτή είναι εντονότερη κυρίως στις διζυγωτικές κυήσεις. Εκτιμάται πως το ένα τρίτο της αύξησης της συχνότητας πολύδυμης κύησης οφείλεται στην αύξηση της μέσης ηλικίας της μητέρας, αλλά η πλειοψηφία είναι αποτέλεσμα της αυξημένης χρήσης τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΖΥΓΩΤΙΑΣ ΚΑΙ ΧΟΡΙΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η ζυγωτία μπορεί να καθοριστεί μόνο με έλεγχο του DNA. Προγεννητικά, αυτός ο έλεγχος θα απαιτούσε αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλάστης ή ομφαλοπαρακέντηση. Καθορισμός της χοριονικότητας μπορεί να γίνει υπερηχογραφικά και βασίζεται στον προσδιορισμό του εμβρυϊκού φύλου, του αριθμού των πλακούντων και των χαρακτηριστικών της μεμβράνης μεταξύ των δύο αμνιακών σάκων (Monteagudo et al 1994).

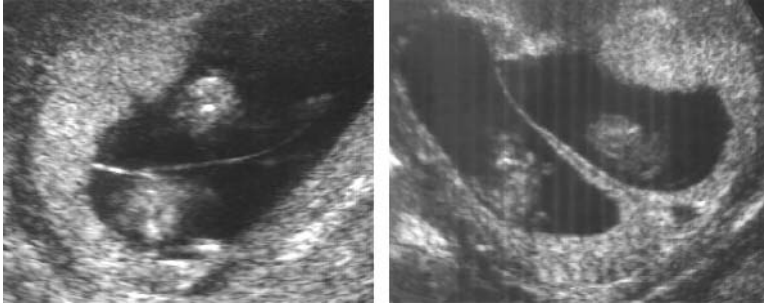
Διαφορετικού φύλου έμβρυα είναι διζυγωτικά και επομένως διχοριονικά, αλλά στα 2/3 των διδύμων κυήσεων τα έμβρυα είναι του ίδιου φύλου και μπορεί να είναι μονοζυγωτικά ή διζυγωτικά. Αντίστοιχα, αν υπάρχουν δύο ξεχωριστοί πλακούντες, η κύηση είναι διχοριονική, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

οι δύο πλακούντες είναι παρακείμενοι και υπάρχουν δυσκολίες στη διάκριση μεταξύ διχοριονικών ενωμένων και μονοχοριονικών πλακούντων.

Στα διχοριονικά δίδυμα η ενδιάμεση μεμβράνη σχηματίζεται από ένα κεντρικό στρώμα χοριονικού ιστού που βρίσκεται ανάμεσα στα δύο στρώματα άμνιου, ενώ στα μονοχοριονικά δίδυμα δεν υπάρχει χοριονικό στρώμα. Ο καλύτερος τρόπος για να καθοριστεί η χοριονικότητα είναι με υπερηχογραφική εξέταση μεταξύ 6^{ης} και 9^{ης} εβδομάδας κύησης, οπότε σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις αναγνωρίζεται παχύ διάφραγμα ανάμεσα στους δύο χοριονικούς σάκκους. Μετά τις 9 εβδομάδες το διάφραγμα αυτό σταδιακά λεπταίνει για να διαμορφώσει το χοριονικό τμήμα της ενδιάμεσης μεμβράνης, αλλά παραμένει παχύ και εύκολα αναγνωρίσιμο στη βάση της μεμβράνης σαν προβολή τριγωνικού ιστού ή σημείο λάμδα (Bessis et al 1981, Sepulveda et al 1996, 1997, Monteagudo et al 2000).

Η υπερηχογραφική εξέταση μεταξύ 11^{ης} και 13^{ης+6} εβδομάδας κύησης με βάση την εξέταση της διαχωριστικής μεμβράνης για την παρουσία ή απουσία του σημείου λάμδα (Εικόνα 2), δίνει αξιόπιστες πληροφορίες για τη διάγνωση των διχοριονικών και μονοχοριονικών κυήσεων. Με την πρόοδο της κύησης, υπάρχει παλινδρόμηση της μη λαχνωτής μοίρας του χορίου και το σημείο λάμδα γίνεται όλο και πιο δύσκολο αναγνωρίσιμο. Έτσι, στις 20 εβδομάδες μόνο ένα 85% των διχοριονικών κυήσεων εμφανίζουν το σημείο λάμδα.

Επομένως, η απουσία του σημείου λάμδα από τις 20 εβδομάδες της κύησης και μετά δεν αποτελεί στοιχείο μονοχοριονικότητας και έτσι δεν αποκλείει



Εικόνα 2. Υπερηχογραφική απεικόνιση μονοχοριακής (αριστερά) και διχοριακής (δεξιά) διδύμου κύησης στις 12 εβδομάδες. Σημειώστε ότι και στις δύο περιπτώσεις η πλακουντιακή μάζα φαίνεται μονήρης αλλά στη διχοριακή κύηση υπάρχει μία προέκταση του πλακουντιακού ιστού στη βάση της διαχωριστικής μεμβράνης δημιουργώντας το σημείο λάμδα.

την πιθανότητα διχοριονικότητας ή διζυγωτικότητας. Αντίστροφα, επειδή σε καμία από τις κύσεις που χαρακτηρίστηκε σαν μονοχοριονική στο υπερηχογράφημα μεταξύ 11 και 13⁺⁶ εβδομάδες κύησης δεν αναγνωρίστηκε το σημείο λάμδα στη συνέχεια της κύησης, η αναγνώριση του χαρακτηριστικού αυτού σε οποιοδήποτε στάδιο κύησης θεωρείται στοιχείο διχοριονικότητας.

ΧΟΡΙΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Αυτόματη έκτρωση

Στις μονήρεις κύσεις με ζων έμβρυο κατά την υπερηχογραφική εξέταση των 11–13⁺⁶ εβδομάδων, η συχνότητα αυτόματης έκτρωσης ή εμβρυϊκού θανάτου πριν τις 24 εβδομάδες είναι περίπου 1%. Η συχνότητα εμβρυϊκής απώλειας στα διχοριονικά δίδυμα είναι περίπου 2% και στα μονοχοριονικά περίπου 10% (Sebire et al 1997a). Η υψηλή αυτή θνησιμότητα των

μονοχοριονικών κυήσεων, είναι συνέπεια της πρώιμης έναρξης του συνδρόμου εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης από το ένα στο άλλο δίδυμο.

Ελάττωση της υπερβάλλουσας εμβρυϊκής απώλειας στις δίδυμες σε σχέση με τις μονήρεις κυήσεις, μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την έγκαιρη αναγνώριση των μονοχοριονικών κυήσεων με υπερηχογραφική εξέταση στις 11–13⁺⁶ εβδομάδες, στενή παρακολούθηση και κατάλληλη θεραπεία με διαχωρισμό των συγκοινωνούντων πλακουντιακών αγγείων (endoscopic laser coagulation) (Ville et al 1995, Senat et al 2004).

Περιγεννητική θνησιμότητα

Το ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας στις δίδυμες είναι περίπου 5 φορές υψηλότερο από ότι στις μονήρεις κυήσεις. Η αύξηση της θνησιμότητας, που είναι κυρίως αποτέλεσμα των επιπλοκών που σχετίζονται με την προωρότητα, είναι υψηλότερη στις μονοχοριονικές (5%) από ότι στις διχοριονικές (2%) δίδυμες κυήσεις (Sebire et al 1997a). Στα μονοχοριονικά δίδυμα μια συμπληρωματική επιπλοκή στην προωρότητα είναι και το σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο.

Σοβαρός πρόωρος τοκετός

Η πιο σημαντική επιπλοκή κάθε κύησης είναι ο πρόωρος τοκετός και ειδικά αυτός που συμβαίνει πριν την 32^η εβδομάδα. Όλα σχεδόν τα έμβρυα που γεννιούνται πριν τις 24 εβδομάδες πεθαίνουν ενώ αυτά που γεννιούνται μετά τις 32 εβδομάδες επιβιώνουν. Ο τοκετός μεταξύ 24 και 32 εβδομάδων σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα νεογνικού θανάτου και αναπηρία

του νεογνού που επιβιώνει. Στις μονήρεις κυήσεις η πιθανότητα αυτόματου τοκετού μεταξύ 24–32 εβδομάδων είναι περίπου 1%, στις διχοριονικές δίδυμες κυήσεις 5% και στις μονοχοριονικές 10% (Sebire et al 1997a).

Καθυστέρηση της αύξησης

Σε μονήρεις κυήσεις το ποσοστό νεογνών με βάρος γέννησης κάτω από την 5^η εκατοστιαία θέση είναι 5%, σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις είναι περίπου 20% ενώ σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις περίπου 30% (Sebire et al 1997a, 1998a). Επιπλέον, η πιθανότητα της υπολειπόμενης ανάπτυξης και στα δύο έμβρυα είναι περίπου 8% στα μονοχοριονικά και 2% στα διχοριονικά δίδυμα.

Στις μονήρεις κυήσεις οι κύριοι παράγοντες που καθορίζουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη είναι το γενετικό δυναμικό και η πλακουντιακή λειτουργία. Στις μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις, τόσο οι γενετικές καταβολές όσο και οι παράγοντες που καθορίζουν τη διείσδυση της τροφοβλάστης, θα πρέπει να είναι ίδιοι και για τα δύο έμβρυα. Συνεπώς, ανομοιότητα στην ανάπτυξη μεταξύ των διδύμων είναι πιθανό να αντανακλά το βαθμό της ανομοιόμορφης διάσπασης της αρχικής μονήρους μάζας κυττάρων ή το μέγεθος της ανομοιόμορφης κατανομής εμβρυϊκού αίματος διαμέσου πλακουντιακών αναστομώσεων ανάμεσα στις δύο κυκλοφορίες. Αντίθετα, αφού περίπου το 90% των διχοριονικών κυήσεων είναι διζυγωτικές, η ανομοιότητα στην ανάπτυξη μεταξύ των διδύμων είναι πιθανό να οφείλεται σε διαφορές στη γενετική ιδιοσυστασία των εμβρύων και των πλακούντων τους.

Προεκλαμψία

Η επίπτωση της προεκλαμψίας είναι περίπου 4 φορές μεγαλύτερη στη δίδυμο κύηση σε σχέση με τη μονήρη αλλά δεν είναι σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στη διχοριονική και τη μονοχοριονική κύηση (Savvidou et al 2001).

Θάνατος του ενός εμβρύου στις δίδυμες κυήσεις

Ενδομήτριος θάνατος του ενός εμβρύου σε μία δίδυμο κύηση μπορεί να συνδυάζεται με δυσμενές αποτέλεσμα για το άλλο δίδυμο, αλλά ο τύπος και ο βαθμός του κινδύνου εξαρτώνται από τη χοριονικότητα της κύησης. Στις μονήρεις κυήσεις, ο θάνατος και η κατακράτηση του εμβρύου μπορεί να σχετίζεται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη στη μητέρα. Παρόλα αυτά, στις δίδυμες κυήσεις με ένα έμβρυο νεκρό, σπάνια έχει αναφερθεί τέτοια επιπλοκή.

Ο θάνατος του ενός εμβρύου σε μια διχοριονική κύηση δεν είναι άμοιρος κινδύνων για το άλλο έμβρυο, κυρίως λόγω προώρου τοκετού, ο οποίος μπορεί να είναι συνέπεια της απελευθέρωσης κυτταροκινών και προσταγλανδινών από τον απορροφούμενο νεκρό πλακούντα. Στα διχοριονικά δίδυμα ο κίνδυνος θανάτου ή αναπηρίας σε τέτοιες περιπτώσεις είναι 5–10%, ενώ σε μονοχοριονικές κυήσεις, εκτός από τον κίνδυνο του πρόωρου τοκετού, υπάρχει τουλάχιστον 30% κίνδυνος θανάτου ή νευρολογικής αναπηρίας για το εναπομείναν δίδυμο λόγω υποτασικών επεισοδίων. Το οξύ υποτασικό επεισόδιο είναι το αποτέλεσμα της αιμορραγίας από το ζων έμβρυο προς τη νεκρή εμβρυοπλακουντιακή μονάδα (Fusi et al 1991). Η ενδομήτρια μετάγγιση αίματος στο ζων έμβρυο εντός

24 ωρών από το θάνατο του άλλου δίδυμου μπορεί να αποτρέψει το θάνατο του ζώντος.

Ανατομικές ανωμαλίες

Οι ανατομικές ανωμαλίες των εμβρύων στις δίδυμες κυήσεις μπορούν να ομαδοποιηθούν σε αυτές που συμβαίνουν και στις μονήρεις κυήσεις και σε αυτές που είναι συγκεκριμένες για δίδυμες κυήσεις και ειδικότερα μονοζυγωτικές. Κάθε ανατομική ανωμαλία μπορεί να υπάρχει μόνο στο ένα ή και στα δύο έμβρυα, ενώ, εάν πάσχουν και τα δύο έμβρυα, ο τύπος και η βαρύτητα της ανατομικής βλάβης μπορεί να διαφέρουν. Η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών ανά έμβρυο στα διζυγωτικά δίδυμα είναι ή ίδια με αυτή της μονήρους κύησης, ενώ η συχνότητα στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 2–3 φορές μεγαλύτερη (Burn et al 1991, Baldwin et al 1994). Η συμβατότητα των ανωμαλιών (δηλαδή η προσβολή και των δυο εμβρύων) δεν είναι συχνή, και απαντάται στο 10% των διχοριονικών και στο 20% των μονοχοριονικών κυήσεων.

Οι πολύδυμες κυήσεις που είναι ασύμβατες για ανατομικές ανωμαλίες μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά ή με εκλεκτική μείωση του πάσχοντος εμβρύου (Sebire et al 1997a). Σε περιπτώσεις που η ανωμαλία είναι μη θανατηφόρα αλλά μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία, οι γονείς χρειάζεται να αποφασίσουν εάν το δυνητικό μειονέκτημα ενός ανάπηρου παιδιού είναι αρκετό έτσι ώστε να τεθεί σε κίνδυνο το άλλο φυσιολογικό δίδυμο από τις επιπλοκές που συνοδεύουν την εκλεκτική μείωση. Σε περιπτώσεις που η ανωμαλία είναι θανατηφόρα, πιθανόν να είναι καλύτερο να αποφεύγεται ο κίνδυνος για το φυσιολογικό

έμβρυο από την επέμβαση, εκτός εάν η κατάσταση είναι τέτοια που να απειλείται η βιωσιμότητά του. Στην περίπτωση των διχοριονικών κυήσεων η εκλεκτική μείωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη γνωστή μέθοδο της ενδοκαρδιακής έγχυσης χλωριούχου καλίου, ενώ στις μονοχοριονικές κυήσεις η εκλεκτική μείωση απαιτεί απολίνωση των αγγείων του ομφαλίου λώρου.

Σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (TTTS)

Σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις υπάρχουν πλακουντιακές αγγειακές αναστομώσεις που επιτρέπουν την επικοινωνία των δύο εμβryoπλακουντιακών κυκλοφοριών. Αυτές οι αναστομώσεις μπορεί να είναι αρτηριο-αρτηριακές, φλεβο-φλεβικές ή αρτηριο-φλεβικές. Ανατομικές μελέτες έδειξαν ότι οι αρτηριο-φλεβικές αναστομώσεις βρίσκονται βαθιά στον πλακούντα αλλά τα τροφοδοτικά αγγεία είναι σταθερά επιφανειακά (Benirschke et al 1973). Στο 30% περίπου των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων η ανισορροπία στη ροή του αίματος διαμέσου της πλακουντιακής αρτηριο-φλεβικής επικοινωνίας από το ένα έμβryo, το δότη, στο άλλο, το δέκτη, καταλήγει στο σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο. Στις μισές περίπου περιπτώσεις αναπτύσσεται σοβαρού βαθμού σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης.

Η σοβαρή μορφή του συνδρόμου, με την ανάπτυξη υδραμνίου, εμφανίζεται στις 16–24 εβδομάδες κύησης. Τα παθολογικά υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της σοβαρής μορφής του συνδρόμου εμβryo-

εμβρυϊκής μετάγγισης είναι η εύρεση διατεταμένης ουροδόχου κύστης στον πολυουρικό δέκτη, ο οποίος βρίσκεται σε σάκο με πολυάμνιο και η «απουσία» κύστης στο ανουρικό δότη, ο οποίος βρίσκεται να είναι «κολλημένος» και ακίνητος στην άκρη του πλακούντα ή στο τοίχωμα της μήτρας, όπου συγκρατείται από τις μεμβράνες του σάκου του χωρίς αμνιακό υγρό (Εικόνα 3).

Πρώιμες ενδείξεις του συνδρόμου μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο

Τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά υποκείμενων αιμοδυναμικών αλλαγών στο σοβαρού βαθμού σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης μπορεί να εμφανισθούν από τις 11–13⁺⁶ εβδομάδες κύησης με



Εικόνα 3. Σοβαρού βαθμού σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης στις 20 εβδομάδες κύησης. Στον πολυουρικό δέκτη αναγνωρίζεται πολυάμνιο και ο ανουρικός δότης φαίνεται να είναι ακίνητος στην άκρη του πλακούντα όπου συγκρατείται από τις μεμβράνες του σάκου του χωρίς αμνιακό υγρό.

αύξηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας στο ένα ή και στα δύο έμβρυα. Στις μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις στις 11–13⁶ εβδομάδες, η επίπτωση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας σε ένα τουλάχιστον από τα έμβρυα είναι περίπου 30% σε αυτές που τελικά αναπτύσσεται TTTS, σε σχέση με 10% σε εκείνες που τελικά δεν αναπτύσσουν TTTS (Sebire et al 2000).

Άλλος πρώιμος υπερηχογραφικός δείκτης σοβαρού TTTS μπορεί να είναι η ανώμαλη doppler κυματομορφή της ροής στο φλεβώδη πόρο του διδύμου-δέκτη (Matias et al 2000). Ασυμφωνία στο κεφαλουραίο μήκος μεταξύ των διδύμων δεν είναι ενδεικτική μελλοντικής ανάπτυξης TTTS.

Μια πρώιμη εκδήλωση διαφοράς στον όγκο του αμνιακού υγρού λόγω TTTS είναι η αναδίπλωση της αμνιακής μεμβράνης μεταξύ των διδύμων (Εικόνα 4). Σε 30% περίπου των μονοχοριονικών κυήσεων στις 15–17 εβδομάδες κύησης υπάρχει αναδίπλωση της μεμβράνης και στις μισές περίπου από αυτές τις περιπτώσεις (15% του συνολικού ποσοστού) υπάρχει πρόοδος προς την κατάσταση υδραμνίου/ ανυδραμνίου του σοβαρού TTTS. Στο υπόλοιπο 15% των περιπτώσεων υπάρχει μετρίου βαθμού TTTS με μεγάλη ανισότητα στον όγκο του αμνιακού υγρού και στο μέγεθος των εμβρύων, η οποία παραμένει σε όλη τη διάρκεια της κύησης (Sebire et al 1998b).

Στα δύο τρίτα των μονοχοριονικών διδύμων κυήσεων, δεν υπάρχει αναδίπλωση της μεμβράνης και αυτές οι κυήσεις δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αυτόματη έκτρωση ή περιγεννητικό θάνατο λόγω TTTS.



Εικόνα 4. Μονοχοριονική δίδυμη κύηση στις 16 εβδομάδες με πρώιμα σημεία συνδρόμου εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης όπου φαίνεται αναδίπλωση της διαχωριστικής μεμβράνης προς το σάκο του δέκτη και αυξημένη ηχογένεια του αμνιακού υγρού στο σάκο του δέκτη.

Twin reversed arterial perfusion sequence

Η ακραία μορφή του συνδρόμου εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης παρατηρείται στο 1% των μονοχοριονικών διδύμων και είναι η ακαρδιακή δίδυμος κύηση (acardiac twinning). Η δυσπλασία αυτή έχει χαρακτηριστεί ως σύνδρομο διδύμου με ανάστροφη αρτηριακή ροή (twin reversed arterial perfusion sequence, TRAP), λόγω του ότι ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός είναι η κατάργηση της φυσιολογικής αγγειακής κυκλοφορίας και η ανάπτυξη του εμβρύου-δέκτη χάρη σε αρτηριο-αρτηριακή αναστόμωση με το άλλο δίδυμο-δότη (ή δίδυμο-αντλία) μέσω των ομφαλίων λώρων (Van Allen et al 1983). Το 50% τουλάχιστον των διδύμων-δοτών πεθαίνουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρό πρόωρο τοκετό ως συνέπεια του

πολυάμνιου. Όλα τα έμβρυα δέκτες πεθαίνουν λόγω των πολλαπλών ανωμαλιών που συνυπάρχουν. Η προγεννητική θεραπεία συνίσταται σε διακοπή της ροής προς το ακαρδιακό έμβρυο με υπερηχογραφικά καθοδηγούμενο καυτηριασμό με laser των αγγείων του ομφαλίου λώρου ή του τροφοδοτικού αγγείου στην κοιλιά του ακαρδιακού διδύμου στις 16 εβδομάδες κύησης περίπου.

Σημασία του προγεννητικού καθορισμού της χοριονικότητας

- Η χοριονικότητα, και όχι η ζυγωτία είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έκβαση της κύησης.
- Σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις η συχνότητα αυτόματης έκτρωσης, περιγεννητικού θανάτου, πρόωρου τοκετού, υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης και εμβρυϊκών ανωμαλιών είναι πολύ υψηλότερη από ότι στις διχοριονικές κυήσεις.
- Ο θάνατος του ενός από τα δύο μονοχοριονικά δίδυμα σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου ή σοβαρής νευρολογικής βλάβης στο επιζών δίδυμο.

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΤΙΣ ΠΟΛΥΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

Στις πολύδυμες σε σύγκριση με τις μονήρεις κυήσεις, η προγεννητική διάγνωση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών είναι περίπλοκη. Οι λόγοι είναι ότι πρώτον, οι επεμβατικές τεχνικές μπορεί να δώσουν ασαφή αποτελέσματα ή μπορεί να συνδυάζονται με υψηλότερο κίνδυνο αποβολής και, δεύτερον, ότι τα έμβρυα μπορεί να είναι ασύμβατα για μια ανωμαλία, οπότε μία από τις επιλογές στην αντιμετώπιση της κύησης είναι η εκλεκτική μείωση.

Η εκλεκτική μείωση μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη έκτρωση ή σοβαρό πρόωρο τοκετό, και οι επιπλοκές αυτές μπορούν να συμβούν αρκετούς μήνες μετά την επέμβαση. Ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών σχετίζεται με την ηλικία κύησης στην οποία εφαρμόζεται η εκλεκτική μείωση. Η εκλεκτική μείωση μετά τις 16 εβδομάδες κύησης σχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου σε σχέση με τη μείωση που πραγματοποιείται πριν τις 16 εβδομάδες. Υπάρχει επίσης αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην ηλικία κύησης στην οποία πραγματοποιείται η μείωση και στην ηλικία κύησης στην οποία συμβαίνει ο τοκετός (Evans et al 1994).

Η αμνιοπαρακέντηση στα δίδυμα είναι αποτελεσματική στο να παρέχει αξιόπιστο καρυότυπο και για τα δύο έμβρυα, ενώ η σχετιζόμενη με τη επέμβαση συχνότητα εμβρυϊκής απώλειας είναι περίπου 2%. Στην περίπτωση της λήψης τροφοβλάστης, η σχετιζόμενη με την επέμβαση συχνότητα εμβρυϊκής απώλειας είναι περίπου 1%, αλλά σε περίπου 1% των περιπτώσεων μπορεί να υπάρχει διαγνωστικό σφάλμα, είτε λόγω διπλής δειγματοληψίας από τον ίδιο πλακούντα, είτε λόγω διασταυρούμενης επιμόλυνσης. Το βασικό πλεονέκτημα της λήψης τροφοβλάστης είναι η παροχή έγκαιρων αποτελεσμάτων έτσι ώστε να επιτρέψει σχετικά ασφαλή εκλεκτική μείωση.

Δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βάση την ηλικία της μητέρας

Στις διζυγωτικές κυήσεις, ο σχετικός κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών για κάθε δίδυμο λόγω της ηλικίας της μητέρας είναι ο ίδιος με αυτόν στις μονήρεις κυήσεις και, επομένως, η πιθανότητα τουλάχιστον ένα έμβρυο να έχει χρωμοσωμική ανωμαλία είναι διπλάσια

απ' ότι στις μονήρεις κυήσεις. Επιπλέον, επειδή το ποσοστό των διζυγωτικών κυήσεων αυξάνεται με τη μητρική ηλικία, η αναλογία των διδύμων κυήσεων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι υψηλότερη από αυτή στις μονήρεις κυήσεις.

Στα μονοζυγωτικά δίδυμα ο κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι ίδιος με αυτόν στις μονήρεις κυήσεις και στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων και τα δύο έμβρυα πάσχουν.

Η σχετική αναλογία των αυτόματων διζυγωτικών-μονοζυγωτικών διδύμων στην Καυκάσια φυλή είναι περίπου 2 προς 1 και επομένως, στις δίδυμες κυήσεις, η συχνότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας τουλάχιστον στο ένα έμβρυο αναμένεται να είναι 1,6 φορές υψηλότερη απ' ότι στις μονήρεις κυήσεις.

Υπάρχει η δυνατότητα ενημέρωσης των γονέων για την πιθανότητα προσβολής του ενός ή και των δύο εμβρύων, με βάση τη χοριονικότητα. Στα μονοχοριονικά δίδυμα, οι γονείς πρέπει να ενημερωθούν ότι και τα δύο έμβρυα θα είναι προσβεβλημένα και ότι ο κίνδυνος χρωμοσωμικής ανωμαλίας είναι παρόμοιος με τις μονήρεις κυήσεις. Αν η κύηση είναι διχοριονική, τότε οι γονείς πρέπει να ενημερωθούν ότι ο κίνδυνος ασυμφωνίας για χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι περίπου διπλάσιος από ότι στις μονήρεις κυήσεις, ενώ ο κίνδυνος να είναι προσβεβλημένα και τα δύο έμβρυα ισοδυναμεί με το τετράγωνο του αντίστοιχου κινδύνου για μονήρεις κυήσεις. Για παράδειγμα, μία γυναίκα 40 ετών έχει σχετικό κίνδυνο για τρισωμία 21 περίπου 1 στα 100 βασιζόμενο στην ηλικία της. Εάν φέρει διζυγωτική δίδυμο κύηση, ο σχετικός κίνδυνος να είναι προσβεβλημένο το ένα από τα δύο έμβρυα, είναι 1 στα 50 (1 στα 100 συν 1 στα 100), ενώ ο κίνδυνος

να είναι προσβεβλημένα και τα δύο έμβρυα είναι 1 στα 10.000 (1 στα 100 × 1 στα 100). Στην πραγματικότητα, αυτοί οι υπολογισμοί είναι υπεραπλουστευμένοι, αφού, παρόλο που όλες οι μονοχοριονικές κυήσεις είναι πάντα μονοζυγωτικές, μόνο το 90% των διχοριονικών κυήσεων είναι διζυγωτικές.

Δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με βιοχημικούς δείκτες στον ορό της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο

Στις μονήρεις κυήσεις η δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για τρισωμία 21 με το συνδυασμό της μητρικής ηλικίας και των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο, μπορεί να εντοπίσει περίπου 50–70% των περιπτώσεων τρισωμίας 21 με ένα ποσοστό 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Cuckle 1998).

Στις δίδυμες κυήσεις η μέση τιμή των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας όπως η α-φετοπρωτεΐνη, η hCG, η ελεύθερη β-hCG και η ινχιμπίνη A είναι περίπου διπλάσιες από ότι στις μονήρεις κυήσεις. Παίρνοντας υπ'όψη αυτό το δεδομένο στο μαθηματικό μοντέλο για τον υπολογισμό του κινδύνου, αναμένεται ότι αυτή η δοκιμασία διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε δίδυμες κυήσεις μπορεί να εντοπίσει περίπου το 45% των προσβεβλημένων εμβρύων με ποσοστό 5% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Cuckle 1998).

Ακόμα και αν προοπτικές μελέτες δείξουν ότι η εξέταση των βιοχημικών δεικτών στις δίδυμες κυήσεις είναι αποτελεσματική, τα ακόλουθα προβλήματα χρειάζεται ακόμη να επιλυθούν: α) το ποσοστό ανίχνευσης για ένα αποδεκτά χαμηλό ποσοστό ψευδώς θετικών

αποτελεσμάτων, ειδικά όταν οι επεμβατικές τεχνικές για τις πολύδυμες κυήσεις είναι τεχνικά πιο απαιτητικές β) επί θετικού αποτελέσματος δεν υπάρχει τρόπος να γίνει διάκριση ποιό έμβρυο είναι προσβεβλημένο και γ) αν η κύηση είναι ασύμφωνη για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η εκλεκτική μείωση στο δεύτερο τρίμηνο φέρει αυξημένο κίνδυνο συγκρινόμενο με την επέμβαση στο πρώτο τρίμηνο.

Δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας

Στις διχοριονικές δίδυμες κυήσεις, η μέτρηση της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας ως δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21 έχει παρόμοια συχνότητα ανίχνευσης (75–80%) και συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (5% ανά έμβρυο ή 10% ανά κύηση) με τις μονήρεις κυήσεις (Sebire et al 1996a, 1996b). Ο ειδικός για την ασθενή κίνδυνος για τρισωμία 21 υπολογίζεται για κάθε έμβρυο με βάση την ηλικία της μητέρας και τη μέτρηση της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας. Αποτελεσματική δοκιμασία διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες διάγνωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών μπορεί να επιτευχθεί στο πρώτο τρίμηνο, επιτρέποντας την δυνατότητα πρωιμότερης και επομένως ασφαλέστερης εκλεκτικής μείωσης για τους γονείς που επιλέγουν αυτήν την αντιμετώπιση.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της δοκιμασίας διαλογής με βάση την αυχενική διαφάνεια στα διχοριονικά δίδυμα είναι ότι, όταν υπάρχει ασυμβατότητα για μια χρωμοσωμική ανωμαλία, η παρουσία ενός υπερηχογραφικά ανιχνευόμενου δείκτη βοηθά στην

επιβεβαίωση της σωστής αναγνώρισης του μη φυσιολογικού διδύμου, σε περίπτωση που οι γονείς επιλέξουν την εκλεκτική μείωση.

Σε μονοχοριονικές κυήσεις, η συχνότητα των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας διαλογής με βάση την αυχενική διαφάνεια (8% ανά έμβρυο ή 14% ανά κύηση) είναι υψηλότερη από ότι στις διχοριονικές δίδυμες κυήσεις, επειδή η αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι μια πρώιμη εκδήλωση του TTTs. Ο σχετικός κίνδυνος για τρισωμία 21 υπολογίζεται για κάθε έμβρυο, βασιζόμενος στην ηλικία της μητέρας και στη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και ακολούθως ο μέσος όρος του κινδύνου των δύο εμβρύων χρησιμοποιείται ως κίνδυνος της κύησης για τρισωμία 21.

Δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας

Στις φυσιολογικές δίδυμες κυήσεις, σε σχέση με τις μονήρεις, η μέση τιμή μητρικής ελεύθερης β-hCG και PAPP-A, διορθωμένες για το βάρος της μητέρας, είναι περίπου 2.0 MoM. Στις δίδυμες κυήσεις με τρισωμία 21, το μέσο επίπεδο της ελεύθερης β-hCG είναι σημαντικά υψηλότερο και της PAPP-A χαμηλότερο από ότι στα φυσιολογικά δίδυμα. Με συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τάξης του 10% (σε σχέση με 5% στις μονήρεις κυήσεις), η δοκιμασία διαλογής για τρισωμία 21 με το συνδυασμό της αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών θα μπορούσε να εντοπίσει περίπου το 85–90% των κυήσεων με τρισωμία 21 (Spencer and Nicolaides 2003). Η

χοριονικότητα δε σχετίζεται με σημαντικές διαφορές στις τιμές της ελεύθερης β-hCG και της PAPP-A κατά το πρώτο τρίμηνο.

Αντιμετώπιση διδύμων κήσεων ασύμφωνων για χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

Όταν και τα δύο έμβρυα είναι χρωμοσωμιακά μη φυσιολογικά, οι γονείς συνήθως επιλέγουν τη διακοπή κύησης. Σε κήσεις ασύμφωνες για χρωμοσωμιακές ανωμαλίες οι κύριες επιλογές είναι η εκλεκτική μείωση ή η συντηρητική αντιμετώπιση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η απόφαση βασίζεται στο σχετικό κίνδυνο της εκλεκτικής μείωσης που μπορεί να προκαλέσει αποβολή και ως εκ τούτου θάνατο του φυσιολογικού εμβρύου, αντιπαραβαλλόμενο με την επιβάρυνση της φροντίδας ενός παιδιού με αναπηρία (Sebire et al 1997c).

Η εκλεκτική μείωση μετά τις 16 εβδομάδες της κύησης συνδυάζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου σε σύγκριση με τη μείωση πριν τις 16 εβδομάδες, ενώ υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας κύησης στη μείωση και της ηλικίας κύησης στον τοκετό (Evans et al 1994). Είναι πιθανόν ότι ο απορροφούμενος νεκρός εμβρυοπλακουντιακός ιστός πυροδοτεί μια ενδομήτρια φλεγμονώδη διαδικασία, το μέγεθος της οποίας είναι ανάλογο με τον όγκο του νεκρού ιστού. Αυτή η διαδικασία θα μπορούσε επομένως να έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροκινών και προσταγλανδινών, οι οποίες με τη σειρά τους θα επάγουν δραστηριότητα της μήτρας με αποτέλεσμα αυτόματη έκτρωση ή πρόωρο τοκετό.

Σε κήσεις ασυμπτωτικές για τρισωμία 21 η συνήθης επιλογή είναι η εκλεκτική μείωση, γιατί με συντηρητική αντιμετώπιση η πλειονότητα των προσβεβλημένων παιδιών θα επιζήσει. Στην περίπτωση ανωμαλιών με μεγαλύτερη ενδομήτρια θνησιμότητα, όπως στην τρισωμία 18, το 85% περίπου των προσβεβλημένων εμβρύων πεθαίνουν ενδομητρίως, ενώ εκείνα που θα γεννηθούν ζωντανά θα πεθάνουν στον πρώτο χρόνο της ζωής τους. Με αυτή την προοπτική, η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να είναι η προτιμητέα εκλογή, ώστε να αποφευχθούν οι σχετικές επιπλοκές της εκλεκτικής μείωσης. Η εναλλακτική άποψη είναι ότι η ποσότητα του νεκρού εμβρυοπλακουντιακού ιστού (και συνεπώς του κινδύνου για αποβολή ή πρόωρο τοκετό) θα είναι μικρότερη μετά από μείωση στις 12 εβδομάδες παρά μετά από αυτόματο θάνατο του εμβρύου με τρισωμία 18 σε μετέπειτα στάδιο της κύησης.

Screening για τρισωμία 21 σε μονοχοριακές δίδυμες κήσεις

- Σε μονοχοριακές κήσεις ο σχετικός κίνδυνος για χρωμοσωμιακές ανωμαλίες είναι ο ίδιος με αυτόν της μονήρους κύησης
- Σε μονοχοριακές κήσεις, η συχνότητα των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της δοκιμασίας διαλογής για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (8% ανά έμβρυο ή 14% ανά κήση) είναι υψηλότερη από ότι στις διχοριονικές δίδυμες κήσεις, επειδή η αυξημένη αυχενική διαφάνεια είναι μια πρώιμη εκδήλωση του TTTs.
- Ο σχετικός κίνδυνος για τρισωμία 21 υπολογίζεται για κάθε έμβρυο βάση της μητρικής ηλικίας, του πάχους της αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών και στη συνέχεια ο μέσος όρος του σχετικού κινδύνου των δύο εμβρύων θεωρείται ο τελικός κίνδυνος της κύησης για τρισωμία 21.

Screening για τρισωμία 21 σε διχοριονικές δίδυμες κυήσεις

- Η δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με το συνδυασμό της μέτρησης της εμβρυϊκής αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών στον ορό της μητέρας εντοπίζει περίπου το 85–90% των εμβρύων με τρισωμία 21 για ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της τάξεως του 10% (συγκρινόμενο με 5% στις μονήρεις κυήσεις).
- Σε κυήσεις με ένα προσβεβλημένο έμβρυο οι βασικές επιλογές είναι η εκλεκτική μείωση και η συντηρητική αντιμετώπιση.
- Εκλεκτική μείωση μετά τις 16 εβδομάδες κύησης συνδυάζεται με αύξηση του ποσοστού αυτόματης έκτρωσης κατά τρεις φορές σε σχέση με μείωση πριν τις 16 εβδομάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? Twin Res 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476–80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. BJOG 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224–7.