

Καθορισμός στρατηγικής του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Παναγιώτης Ν. Ξηρομερίτης¹, Βασίλειος Σ. Τσάπανος²

¹ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Καθολικού Πανεπιστημίου Λουβαίν, Λουβαίν, Βέλγιο και

² Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Ξηρομερίτης, Καμπουρίδου 27, 55236 Πανόραμα Θεσσαλονίκης,
Τηλ. και Fax: 2310 346331, E-mail : panos.xiromeritis@tiscali.be

Περίληψη

Η ανάγκη να μειωθεί το ποσοστό του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου (λήψη τροφοβλαστικού ιστού, αμνιοπαρακέντηση) και να ανιχνεύονται οι κήσεις υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές βλάβες όσο το δυνατόν πιο νωρίς στην κύηση, οδήγησαν στη δημιουργία του διαδοχικού μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, ο οποίος βασίζεται στο θεώρημα του Bayes.

Η πληθώρα των μη επεμβατικών τεστ ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών οδηγεί αναγκαστικά στην αναζήτηση μιας ενιαίας πιθανότητας κινδύνου για χρωμοσωμική βλάβη. Η πιθανότητα αυτή συμπεριλαμβάνει όλες τις πιθανότητες για χρωμοσωμική ανωμαλία από κάθε τεστ ξεχωριστά, τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, με την προϋπόθεση ότι τα ευρήματα για κάθε τεστ είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους.

Μέχρι σήμερα όμως μόνο τέσσερις μελέτες παρέχουν τις αντιστοιχίες των υπερηχογραφικών ευρημάτων με τους «λόγους ή τις αναλογίες πιθανοφάνειας», με τους οποίους πολλαπλασιάζεται η προαναφερθείσα πιθανότητα κινδύνου. Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί ότι παρατηρούνται διαφορές σ' αυτές τις αντιστοιχίες μεταξύ των τεσσάρων μελετών, κυρίως λόγω έλλειψης εναρμόνισης των κριτηρίων ανίχνευσης των υπερηχογραφικών ευρημάτων.

Συνεπώς είναι ακόμα νωρίς για τη γενίκευση και ενσωμάτωσή τους στον έλεγχο ρουτίνας για κάθε έγκυο γυναίκα. Ο στόχος, λοιπόν, αυτού του άρθρου είναι να γίνει μια σύντομη και περιληπτική προσέγγιση του διαδοχικού μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Λέξεις κλειδιά: υπερηχογράφημα, προγεννητικός έλεγχος, χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη του υπερηχογραφικού αλλά και του βιοχημικού ελέγχου έδωσε σημαντική ώθηση στην αύξηση του ποσοστού ανίχνευσης εμβρύων με χρωμοσωμικές ανωμαλίες όλο και σε πιο πρώιμα στάδια της κύησης. Τα τελευταία χρόνια άρχισε να γίνεται και μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος, όχι μόνο στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, αλλά και στο πρώτο τρίμηνο (Cuckle, 2001).

Εκτός από τον βιοχημικό έλεγχο (τριπλό ή τετραπλό τεστ) στις 15 με 20 εβδομάδες και τον υπερηχογραφικό ανατομικό έλεγχο στις 22 με 26 εβδομά-

δες, προστέθηκε ο υπερηχογραφικός (αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό) και ο βιοχημικός (hCG, PAPP- A) έλεγχος στις 11 με 14 εβδομάδες (Cicero et al., 2003).

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ν' ανιχνεύονται νωρίτερα οι κήσεις υψηλού κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, χωρίς ωστόσο να αυξάνεται το ποσοστό του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου με λήψη λήψη τροφοβλαστικού ιστού και με αμνιοπαρακέντηση.

Τα ποσοστά ανίχνευσης των διάφορων μορφών μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου της κύησης για

Πίνακας 1. Ποσοστά ανίχνευσης για τρισωμία 21 και ποσοστό ψευδώς θετικών για κάθε τεστ (Nicolaidis, 2003).

Τεστ προγεννητικού ελέγχου	Εβδομάδες κύησης	Ποσοστό ανίχνευσης για τρισωμία 21	Ποσοστό Ψ.Θ.
HM		30%	5%
HM + β-hCG, PAPP-A	11 με 14	50%	15%
		60%	5%
		75%	5%
HM + ΑΔ	11 με 14	70%	2%
HM + ΑΔ + ΡΟ	11 με 14	90%	5%
HM + ΑΔ + β-hCG, PAPP-A	11 με 14	90%	5%
		80%	2%
HM + ΑΔ + ΡΟ + β-hCG, PAPP-A	11 με 14	97%	5%
		95%	2%
HM + βιοχημικός έλεγχος (β-hCG, α-FP, uE3)	15 με 18	60-70%	5%
Υπερηχογραφικός έλεγχος	16 με 23	75%	10-15%

HM=ηλικία μητέρας, ΑΔ=αυχενική διαφάνεια, ΡΟ=ρινικό οστό, ΨΘ=ψευδώς θετικών, hCG=human chorionic gonadotrophin, PAPP-A=pregnancy-associated plasma protein, α-FP=alpha fetoprotein, uE3=unconjugated oestriol

Πίνακας 2. Σύγκριση μελετών για την τρισωμία 21, λόγοι πιθανοφάνειας (likelihood ratios) (Bromley et al., 2002)

«Λόγοι Πιθανοφάνειας»	(Nyberg,Luthyet al., 1998)	(Nyberg, Souter et al., 2001)	(Smith Bindman et al., 2001)	(Bromley et al., 2002)
Μεμονωμένο υπερηχογραφικό εύρημα				
μειζων ανωμαλία	25	απροσδιόριστο	απροσδιόριστο	3.3
αυχενική πτυχή > 6mm	18.6	11	17	μη υπολογίσιμο
κοντό βραχιόνιο	2.5	5.1	7.5	5.8
κοντό μηριαίο οστό	2.2	1.5	2.7	1.2
υπερηχογόνο έντερο κε	5.5	6.7	6.1	δεν προσδιορίσθη-
νεφρική πυελεκτασία	1.6	1.5	1.9	1.5
ενδοκαρδιακή υπερηχογόνος εστία	2	1.8	2.8	1.4

την τρισωμία 21, παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η πληθώρα των τεστ ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών οδηγεί αναγκαστικά στην αναζήτηση μιας ενιαίας πιθανότητας κινδύνου για χρωμοσωμική βλάβη. Η πιθανότητα αυτή συμπεριλαμβάνει όλες τις πιθανότητες για χρωμοσωμική ανωμαλία από κάθε τεστ ξεχωριστά, τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, με την προϋπόθεση ότι τα ευρήματα για κάθε τεστ είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Με το ανωτέρω σκεπτικό προέκυψε ο διαδοχικός προγεννητικός έλεγχος (sequential screening), ο οποίος βασίζεται στο θεώρημα του Bayes (Nicolaidis, 2003).

Σε κάθε κύηση υπάρχει μια a priori πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών, η οποία εξαρτάται από τρεις παράγοντες: α) την ηλικία της μητέρας, β) την ηλικία της κύησης και γ) το ιατρικό ιστορικό της μητέρας.

Η a priori αυτή πιθανότητα των χρωμοσωμικών βλαβών, η οποία εξαρτάται από τους τρεις παράγοντες που προαναφέρθηκαν, πολλαπλασιάζεται με την πιθανότητα χρωμοσωμικών βλαβών, η οποία προκύπτει από τα ευρήματα του υπερηχογραφικού και βιοχημικού προγεννητικού ελέγχου.

Είναι ήδη γνωστό ότι οι πιθανότητες αυτές εξαρτώνται από τη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό

(επιπολασμός) μιας συγκεκριμένης χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Οπότε είναι προτιμότερο να πολλαπλασιάζουμε αντί των πιθανοτήτων, το λόγο της συχνότητας του ευρήματος στα έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία προς τη συχνότητα του ίδιου ευρήματος στα έμβρυα χωρίς καμία τέτοια ανωμαλία: ο οποίος είναι γνωστός ως «λόγος ή αναλογία πιθανοφάνειας» (likelihood ratio).

Για παράδειγμα, υπερηχογραφικά η ενδοκαρδιακή ηχογόνος εστία συναντάται ως μεμονωμένο εύρημα στο 34.2% των εμβρύων με τρισωμία 21 και στο 4.3% των φυσιολογικών εμβρύων (Bromley et al., 2002). Ο λόγος των ποσοστών αυτών $34.2/4.3 = 7.95$ είναι ο «λόγος πιθανοφάνειας» με τον οποίο θα πρέπει να πολλαπλασιάσουμε την προϋπάρχουσα πιθανότητα (που προέκυψε από την ηλικία της μητέρας, την ηλικία της κύησης, το ιατρικό ιστορικό της μητέρας, καθώς και από τα ευρήματα του υπερηχογραφικού και βιοχημικού προγεννητικού ελέγχου).

Συνεπάγεται, λοιπόν, ότι υπερηχογραφικά η ενδοκαρδιακή ηχογόνος εστία δεν συναντάται ως μεμονωμένο εύρημα στο 65.8% (=100-34.2) των εμβρύων με τρισωμία 21 και στο 95.7% (=100-4.3) των φυσιολογικών εμβρύων.

Κατά συνέπεια, όταν δεν παρατηρείται υπερηχογραφικά ενδοκαρδιακή ηχογόνος εστία, ο λόγος $65.8/95.7 = 0.69$ είναι ο «λόγος πιθανοφάνειας» με τον οποίο θα πρέπει να πολλαπλασιαστεί η προϋπάρχουσα πιθανότητα.

Εκ των ανωτέρω εξάγεται ως συμπέρασμα ότι τόσο η παρουσία (με λόγο πιθανοφάνειας 7.95) όσο και η απουσία (με λόγο πιθανοφάνειας 0.69) του ανωτέρω ευρήματος του διαδοχικού μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, επηρεάζει την ενιαία πιθανότητα κινδύνου της κύησης για χρωμοσωμικές βλάβες.

Με τον τρόπο αυτό, καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης η πιθανότητα να έχει το έμβρυο χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μεταβάλλεται σε κάθε εξέταση προγεννητικού ελέγχου, με τη βασική προϋπόθεση όμως, ότι τα νέα ευρήματα είναι ανεξάρτητα από τα προηγούμενα. Ευρήματα που δεν είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους είναι τα ακόλουθα (Nicolaidis, 2003):

- Αυχενικό οίδημα ή καρδιακή ανωμαλία στον υπερηχογραφικό έλεγχο του δεύτερου τριμήνου, δεν είναι ανεξάρτητα από την αυξημένη αυχενική διαφάνεια στον υπερηχογραφικό έλεγχο του πρώτου τριμήνου.
- Υπερηχογενές έντερο (που μπορεί να οφείλεται σε ενδο-αμνιακή αιμορραγία), ή κοντό μηριαίο οστό (που μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια του πλακούντα), και παθολογικά ευρήματα στο βιοχημικό έλεγχο της μητέρας (αυξημένη β hCG, αυξημένη inhibine A, χαμηλή οιστριόλη) που μπορεί να οφείλονται σε δυσλειτουργία του πλακούντα.

Οι «λόγοι πιθανοφάνειας» των υπερηχογραφικών ευρημάτων για την ανίχνευση κύσεων με χρωμοσωμικές βλάβες έχουν υπολογιστεί σε τέσσερις μελέτες. Οι λόγοι αυτοί, αν και δεν εξαρτώνται από τη συχνότητα (επιπολασμό) στον πληθυσμό, είναι άμεσα εξαρτημένοι από το άτομο που πραγματοποιεί τον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Συνεπώς, για το ίδιο εύρημα η κάθε μελέτη βρίσκει διαφορετικό «λόγο πιθανοφάνειας» (Πίνακας 2)

Συμπεράσματα

Ο προγεννητικός έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες ξεκινάει από τον υπερηχογραφικό και βιοχημικό έλεγχο στις 11 με 14 εβδομάδες κύησης. Το ποσοστό ανίχνευσης μπορεί να φτάσει ακόμη και το 97%, με ποσοστό ψευδώς θετικών 5%, όταν συμπεριλαμβάνονται η ηλικία της μητέρας, η αυχενική διαφάνεια, το ρινικό οστό, η β-hCG και η PAPP-A της μητέρας (Πίνακας 1).

Θα ήταν προτιμότερο να αποφευχθεί και ο επιπλέον βιοχημικός έλεγχος στις 15 με 20 εβδομάδες για τους ακόλουθους τρεις λόγους: α) οικονομική επιβάρυνση, β) συναισθηματική φόρτιση των γονέων, με την εισαγωγή αμφιβολιών για την υγεία του εμβρύου, και γ) γιατί στην καλύτερη περίπτωση, θα ανιχνευτούν 60% των 3% (=100-97) που διέφυγαν από τον πρώτο έλεγχο, παράλληλα όμως μεγαλώνει και το ποσοστό των ψευδώς θετικών από 5% σε 10% (με την προσθήκη του ποσοστού των ψευδώς θετικών του επιπλέον τεστ), άρα μεγαλώνει και το ποσοστό του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου. Σε περίπτωση που δεν έγινε προγεννητικός έλεγχος πρώτου τριμήνου, θα πρέπει να συνδυαστούν οι πιθανότητες χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε σχέση με την ηλικία της μητέρας, την ηλικία της κύησης, το ιστορικό της μητέρας, και τα αποτελέσματα του βιοχημικού και υπερηχογραφικού ελέγχου του δεύτερου τριμήνου της κύησης.

Στη συνέχεια, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος μεταξύ 18 και 26 εβδομάδων κύησης, με σκοπό την ανίχνευση παρουσίας ή απουσίας τυχόν επιπλέον ευρημάτων. Οι νέες αυτές πιθανότητες (εφόσον είναι ανεξάρτητες) θα πολλαπλασιαστούν με την προϋπάρχουσα πιθανότητα.

Το στατιστικό αυτό μοντέλο που αναπτύσσει πολύ καλά ο Nicolaidis (Nicolaidis, 2003), στηρίζεται στους «λόγους πιθανοφάνειας» κάθε ευρήματος του διαδοχικού προγεννητικού ελέγχου. Δυστυχώς, μέχρι σήμερα όμως μόνο τέσσερις μελέτες παρέχουν τις αντιστοιχίες των υπερηχογραφικών ευρημάτων με τους «λόγους πιθανοφάνειας».

Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, ο «λόγος πιθανοφάνειας» κάθε υπερηχογραφικού ευρήματος εξαρτάται άμεσα από το άτομο που πραγματοποιεί τον υπερηχογραφικό έλεγχο, παρατηρούνται διαφορές από μελέτη σε μελέτη.

Για παράδειγμα, στο κοντό βραχιόνιο ως μεμονωμένο υπερηχογραφικό εύρημα, αντιστοιχούν τέσ-

σερις διαφορετικοί «λόγοι πιθανοφάνειας» (Πίνακας 2). Είναι, λοιπόν, ακόμα νωρίς να στηριχτεί ο προγεννητικός έλεγχος σε δεδομένα που δεν είναι σίγουρο εάν μπορεί να γενικευτούν και να ενσωματωθούν στον έλεγχο ρουτίνας για κάθε έγκυο γυναίκα.

Χρειάζεται, λοιπόν, εναρμόνιση των κριτηρίων και των συνθηκών εξέτασης των ευρημάτων, όπως ακριβώς έγινε και με την αυθενική διαφάνεια, από το Fetal Medicine Foundation.

Εξ όλων αυτών διαφαίνεται άμεσα η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες για να διαμορφωθεί ένας ενιαίος πίνακας με τις πιθανότητες «λόγους πιθανοφάνειας» για κάθε εύρημα του διαδοχικού μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου.

Παράλληλα, ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος για χρωμοσωμικές βλάβες, θα μπορούσε να πάρει και μία άλλη κατεύθυνση: περαιτέρω μελέτες στο μέλλον θα επιτρέψουν ίσως τη γενίκευση της εξέτασης εμβρυϊκών κυττάρων από τη μητρική κυκλοφορία αίματος (Bianchi et al., 2002), ή από τον ενδοτραχηλικό αυλό (Adinolfi and Sherlock, 2001), με αποτέλεσμα να αποφεύγεται ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος.

Determining strategy of the non-invasive prenatal screening for chromosomal defects

Panayotis N. Xiromeritis¹, Vassileios S. Tsapanos²,

¹ Dept. of Obstetric and Gynecology of the Catholic University of Louvain (U.C.L.), Louvain, Belgium and

² Dept. of Obstetrics and Gynecology of the University of Patras, Greece

Correspondence: Panayotis Xiromeritis, Kambouridou 27, 55236 Panorama Thessaloniki, Greece.
Tel/Fax: +30 2310 346331,
E-mail: panos.xiromeritis@tiscali.be

Summary

The need to reduce the rate of invasive screening (-chorionic villous sampling, amniocentesis), and to detect the high risk pregnancies for chromosomal anomalies as earlier as possible during the pregnancy, led to the concept of the sequential non-invasive screening, based on the Bayes theorem. The numerous non-invasive detection tests screening for chromosomal defects, should provide the calculation of a global risk for chromosomal defects. This risk encloses all the previous calculated risks from each screening test, which took place in the past,

under the condition that the findings of each test are independent the one from the other.

Until this date, there are only four studies providing the likelihood ratios for each ultrasound finding, which are used for the calculation of the global risk for chromosomal anomalies. In addition to this, there are differences on the values of the likelihood ratios among these four studies, probably due to the lack of harmonization of the ultrasound detection criteria.

Therefore, it is still early to generalize their use in the everyday clinical practice and incorporate them in the prenatal screening of every pregnant woman. Thus, the aim of this paper is to realize a short approach of the sequential non-invasive screening for chromosomal defects during the pregnancy.

key words: ultrasound, prenatal screening, chromosomal defects

Βιβλιογραφία

- Adinolfi, M. and Sherlock, J.(2001) Fetal cells in transcervical samples at an early stage of gestation. *J. Hum. Genet.* 46, 99-104.
- Bianchi, D.W. Simpson, J.L., Jackson, L.G. et al.(2002) Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood : analysis of NIFTY I data. *Prenat. Diag.* 22, 609-615.
- Bromley, B., Lieberman, E., Shipp, T.D. and Benacerraf, B.R.(2002) The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J.Ultrasound Med.* 21, 1087-1096.
- Cicero, S., Bindra R., Rembouskos, G. Spencer K, et al, (2003) Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11-14 weeks. *Pren. Diag.* 23, 306-310.
- Cuckle, H. (2001) Commentary. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *The Lancet*, 358, 1658-1659.
- Nicolaides, K. H.(2003) Editorial. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 21, 313-321.
- Nyberg, D.A., Luthy, D.A., Resta, R.G. et al.(1998) Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down's syndrome during the secondtrimester: description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 12, 8-14.
- Nyberg, D.A., Souter, V.L., El-Bastawissi, A. et al. (2001) Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the secondtrimester of pregnancy. *J. Ultrasound Med.* 20, 1053-1063.
- Smith-Bindman, R., Hosmer, W., Feldstein, V.A. et al. (2001) Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA*, 285,1044-1055.

