



ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - NON INVASIVE PRENATAL TEST, NIPT

1. Τι είναι ο μη Επεμβατικός Προγεννητικός έλεγχος (Non Invasive Prenatal Test, NIPT)

Στην Ιατρική υπάρχουν τα διαγνωστικά tests που θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν με βεβαιότητα 100% μια παθολογική κατάσταση και τα screening tests (δοκιμασίες διαλογής) που θα εκτιμήσουν την πιθανότητα ή με άλλα λόγια τον κίνδυνο παρουσίας μιας παθολογικής κατάστασης. Τα screening tests μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ακριβή στην εκτίμηση τους. Το NIPT είναι ένα εξαιρετικό screening test ειδικά για το σύνδρομο Down.

Όπως είναι γνωστό ο άνθρωπος έχει 46 χρωμοσώματα σε κάθε σωματικό κύτταρο τα οποία μισά τα έχει κληρονομήσει από την μητέρα του και τα άλλα μισά από τον πατέρα του. Τα χρωμοσώματα βρίσκονται ανά ζεύγη σχηματίζοντας 23 ζευγάρια από αυτά τα 22 είναι μορφολογικά και ονομάζονται αυτοσωμικά και είναι ίδια στον άντρα και στην γυναίκα ενώ το 23ο ζευγάρι αποτελούν τα φυλετικά χρωμοσώματα που συμβολίζονται με X και Y. Έτσι τα κύτταρα των θηλυκών ατόμων περιέχουν δυο χρωμοσώματα XX ενώ τα κύτταρα των αρσενικών ατόμων ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Συνεπώς ο καρυότυπος ενός φυσιολογικού θήλεος ατόμου είναι 46,XX και ενός φυσιολογικού άρρενος είναι 46,XY.

Πολλές φορές παρουσιάζονται αυτόματα στη φύση ανώμαλες κατανομές στο γενετικό υλικό με αποτέλεσμα να μη διανέμεται με δίκαιο τρόπο που προβλέπει η μίτωση ή η μείωση στα θυγατρικά κύτταρα. Έτσι δημιουργούνται χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρουσιάζουν μια τεράστια ποικιλομορφία και μπορούν να ταξινομηθούν σε αριθμητικές και δομικές ανωμαλίες. Οι δομικές ανωμαλίες αναφέρονται στη δομή των χρωμοσωμάτων και διακρίνονται σε ελλείψεις, διπλασιασμούς, αναστροφές και μετατοπίσεις. Οι αριθμητικές ανωμαλίες αναφέρονται στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και όχι στο ποσό του DNA ανά χρωμόσωμα και διακρίνονται σε ανευπλοειδίες και ευπλοειδίες. Οι ευπλοειδίες είναι χρωμοσωμικές αριθμητικές ανωμαλίες που αφορούν αλλαγές σε ολόκληρη την βασική σειρά των χρωμοσωμάτων. Οι ανευπλοειδίες μπορούν να θεωρηθούν σαν περιπτώσεις ελλείψεων ή διπλασιασμών γιατί πρόκειται για περιπτώσεις όπου είναι δυνατό να λείπει ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα είτε να υπάρχει επιπλέον ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα στην πλήρη χρωμοσωμική σειρά. Οι πιο γνωστές ως προς την συχνότητα τους είναι οι μονοσωμίες(2n-1, λείπει ένα χρωμόσωμα στην διπλοειδική σειρά), οι τρισωμίες(2n+1, υπάρχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα).

Η πιο γνωστή ανευπλοειδία είναι η τρισωμία του χρωμοσώματος 21 που δημιουργεί το σύνδρομο Down (ή μογγολισμό) το οποίο είναι συχνό στον πληθυσμό με ποσοστό περίπου (1/500), η τρισωμία 18 (σύνδρομο Edward's) η τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau) και η μονοσωμία X (σύνδρομο Turner (XO)). Η πιθανότητα γέννησης ενός παιδιού με σύνδρομο Down αυξάνει σημαντικά με την ηλικία της μητέρας. Στην ηλικία των 35 ετών ο κίνδυνος είναι περίπου 1 σε κάθε 300 εγκυμοσύνες ενώ στην ηλικία των 40 και άνω ο κίνδυνος ανέρχεται σε πάνω από 1 στις 100 εγκυμοσύνες. Επίσης η πιθανότητα αυξάνεται σε περιπτώσεις που η μητέρα έχει γεννήσει προηγουμένως ένα άρρωστο παιδί και σε εκείνες όπου μέσα στην οικογένεια της γυναίκας ή του άντρα υπάρχουν άτομα με κληρονομικές αρρώστιες.

Ας μην ξεχνάμε ότι εκτός από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες υπάρχουν και εκατοντάδες γενετικά σύνδρομα με υποκείμενη βλάβη στα γονίδια, δηλαδή στα εκατομμύρια κομμάτια που συνθέτουν τα χρωμοσώματα και καθορίζουν όλα τα ανθρώπινα χαρακτηριστικά. Ευτυχώς τα γενετικά σύνδρομα είναι εξαιρετικά σπάνια.

Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



2. Πότε και πώς μπορούμε να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο ύπαρξης γενετικού συνδρόμου ή χρωμοσωμικής ανωμαλίας στο έμβρυο;

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τα γενετικά σύνδρομα είναι ανωμαλίες που αφορούν την ποσότητα ή τη σύσταση του γονιδιώματος, δηλαδή του DNA του ανθρώπου. Η ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, όπως είναι το σύνδρομο Down, αποτελεί έναν από τους κύριους στόχους του προγεννητικού ελέγχου και είναι ένας από τους τομείς της Μαιευτικής όπου έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος τα τελευταία χρόνια. Πίσω στη δεκαετία του 1970-80, όταν το μόνο που γνωρίζαμε για το Down ήταν ότι ο κίνδυνος αυξάνει με την ηλικία της γυναίκας, η προσπάθεια για προγεννητική διάγνωση άρχισε προσφέροντας αμνιοπαρακέντηση σε όλες τις γυναίκες πάνω από 35 ετών. Ωστόσο, με τον τρόπο αυτό βρίσκαμε μόνο το 30% των περιπτώσεων Down.

Στη δεκαετία του 1980-90 αναπτύχθηκε το «τριπλό τεστ» (ή «α-τεστ») στο αίμα της μητέρας και η ανίχνευση του Down αυξήθηκε στο 60%, ενώ στη δεκαετία του 1990-2000, με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και των βιοχημικών δεικτών (χοριακή γοναδοτροπίνη, PAPP-A) όταν η μέτρηση αυτή συνδυαστεί και με άλλες μετρήσεις όπως καθορίζει το Fetal Medicine Foundation (ύπαρξη ρινικού οστού, Doppler τριγλώχινας βαλβίδας και φλεβώδους πόρου) μαζί με ποσοτική μέτρηση δύο ορμονών στο αίμα της μητέρας (β-hCG και PAPP-A) προκύπτει ένα πολύ αξιόπιστο screening Test με ευαισθησία ανίχνευσης για το σύνδρομο Down πάνω από 95%. Είναι ο «προγεννητικός έλεγχος Α επιπέδου» ή αλλιώς «υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας» των 11 έως 14 εβδομάδων που έχει καθιερωθεί παγκοσμίως από τον καθηγητή μου στο Λονδίνο Κύπρο Νικολαΐδη. Η εξέταση γίνεται με λήψη αίματος από την έγκυο για την μέτρηση βιοχημικών δεικτών και υπερηχογραφικό έλεγχο του κήματος για πρώιμη διάγνωση ανατομικών ανωμαλιών και εκτίμηση κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Οι βιοχημικοί δείκτες είναι η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-HCG) και η πρωτεΐνη Α πλάσματος εγκύου (PAPP-A = pregnancy associated plasma protein A). Οι υπερηχογραφικοί ανατομικοί δείκτες, είναι η αυχενική διαφάνεια δηλαδή το υγρό στον αυχένα του εμβρύου, η ύπαρξη ή η απουσία του ρινικού οστού, η ανάστροφη ροή αίματος στην τριγλώχινια βαλβίδα και στο φλεβώδη πόρο. Με αυτές τους μεθόδους ανιχνεύεται το 95% των εμβρύων με σύνδρομο Down ενώ υπάρχει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (3-5%).

Ωστόσο, ακόμη και σήμερα, το 90% περίπου των CVS/αμνιοπαρακεντήσεων γίνονται σε έμβρυα που τελικά δεν έχουν πρόβλημα με τα χρωμοσώματά τους. Για το λόγο αυτό από τις αρχές της δεκαετίας του 2000 επενδύθηκε μία τεράστια ερευνητική προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων μεθόδων που θα επέτρεπαν τη σίγουρη ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με μία απλή αιμοληψία από τη μητέρα και θα καταργούσε την ανάγκη αμνιοπαρακέντησης. Οι πρώτες προσπάθειες για μη επεμβατική διάγνωση αφορούσαν την απομόνωση κυττάρων του εμβρύου που κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας. Δυστυχώς, επειδή τα κύτταρα αυτά είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να έχουν παραμείνει στην κυκλοφορία ακόμη και από προηγούμενες κύσεις, η μέθοδος αυτή εγκαταλείφθηκε νωρίς. Ωστόσο αυτό που φάνηκε να λειτουργεί, και σήμερα εφαρμόζεται μαζικά, είναι η ανίχνευση και η εξέταση του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA στο αίμα της μητέρας. Η μέθοδος στηρίζεται στην παρατήρηση του Dennis Lo και των συνεργατών του, το 1997, της ανίχνευσης ποσότητας ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (Cell Free DNA-cfDNA) στο αίμα της εγκύου μητέρας κατά την διάρκεια της κύησης. Το εμβρυϊκό DNA απελευθερώνεται σε μικρά θραύσματα μετά την 5η εβδομάδα της κύησης και ανιχνεύεται στο μητρικό αίμα της μητέρας μετά την 7η εβδομάδα ενώ εξαφανίζεται σε λίγες ώρες μετά τον τοκετό. Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες η ποσότητα του εμβρυϊκού DNA που απελευθερώνεται φθάνει σε ποσοστό 10-20%.

Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



Περιληπτικά, σε όλους μας ένα τμήμα του DNA (δηλαδή του γενετικού μας υλικού) κυκλοφορεί ελεύθερο στο αίμα, δηλαδή βρίσκεται έξω από τα κύτταρά μας. Στην εγκυμοσύνη, από τη 10η εβδομάδα και πέρα, τουλάχιστον 4%, συνήθως πάνω από 10%, του ελεύθερου DNA στο αίμα της γυναίκας προέρχεται από το έμβρυο, και σήμερα οι κύριες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά και κάποια γενετικά νοσήματα του εμβρύου μπορούν να ανιχνευτούν στο αίμα της μητέρας μέσω εξέτασης αυτού του εμβρυϊκού DNA με μοριακές μεθόδους. Το ποσοστό ανίχνευσης του συνδρόμου Down (τρισωμία 21) με αυτό τον τρόπο είναι περίπου 99,5%, για τις άλλες κοινές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σύνδρομο Edwards (τρισωμία 18) και σύνδρομο Patau (τρισωμία 13) πέφτει γύρω στο 91%-97%, για ανευπλοειδίες που σχετίζονται με τα φυλετικά χρωμοσώματα σύνδρομο Turner (XO), σύνδρομο Klinefelter (XXY), τριπλό X ή υπερθήλυ (XXX), σύνδρομο Jacobs (XYY), τα ποσοστά είναι 92-95%. ενώ για σπανιότερες ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων και δέκα από τα συχνότερα γενετικά σύνδρομα (όπως Di George, Prader-Willi, Cri-du-chat, Langer-Giedion, Wolf-Hirschorn, Jacobsen, Angelman κá) είναι μόνο 60%-90% με τα τεστ που είναι σήμερα διαθέσιμα εμπορικά.

Σε αντιπαραβολή, η αμνιοπαρακέντηση και η βιοψία χοριακών λαχνών του πλακούντα έχει ακρίβεια 99,98% για σχεδόν όλες τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και περισσότερα από 500 γενετικά σύνδρομα, αλλά εμπεριέχει έναν μικρό κίνδυνο (0,2%-0,3%) αποβολής. Ο μη επεμβατικός έλεγχος λοιπόν καταργεί εντελώς αυτή την πιθανότητα αποβολής αλλά είναι σχεδόν εξίσου αξιόπιστος μόνο για το σύνδρομο Down. Ας ξεκαθαρίσουμε όμως γιατί μιλάμε τόσο πολύ για το σύνδρομο Down; επειδή είναι το συχνότερο όλων (1 στα 500 έμβρυα πάσχει από Down) και γιατί πολλές φορές είναι δύσκολο να ανιχνευτεί στον υπέρηχο. Επιπλέον όμως ένα παθολογικό εύρημα στο υπερηχογράφημα του Α τριμήνου λ.χ. αυξημένο πάχος αυχένα ή απουσία ρινικού οστού δεν σημαίνει μόνο αυξημένο κίνδυνο για Down αλλά και για πολλά άλλα χρωμοσωμικά ή γενετικά νοσήματα, για τα οποία επειδή ακριβώς είναι πολύ σπάνια και τόσο πολλά δεν είναι εύκολο να δώσει κανείς ακριβή εκτίμηση του στατιστικού κινδύνου για καθένα από αυτά. Με άλλα λόγια αυξημένος κίνδυνος για Down στο υπερηχογράφημα του Α τριμήνου σημαίνει και αυξημένο κίνδυνο για πολλά άλλα σύνδρομα.

3. Σε ποιές κυήσεις εφαρμόζεται το NIPT ;

Το πρακτικό λοιπόν ερώτημα που γεννιέται με βάση της δυνατότητες και τους περιορισμούς του τεστ είναι σε ποιες γυναίκες έχει νόημα να το συστήσουμε. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη πλήρως αξιόπιστα δεδομένα από προοπτικές μελέτες, για την ώρα υποψήφιος θεωρούνται από το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανεξάρτητα από την ηλικία τους.

- Σε έγκυες γυναίκες με ιστορικό γέννησης προηγούμενου παιδιού με τρισωμία 21, 18 ή 13.
- Σε έγκυες γυναίκες των οποίων τα βιοχημικά και υπερηχογραφικά ευρήματα 1ου ή και 2ου τριμήνου παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας χρωμοσωμικών ανωμαλιών αλλά φοβούνται να υποβληθούν σε επεμβατικό έλεγχο λόγω της πιθανότητας αποβολής του εμβρύου.
- Στις κυήσεις υψηλού κινδύνου όπου αντενδείκνυται ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος, όπως πχ. σε περίπτωση αιμορραγίας, αποκόλλησης του πλακούντα, σε HBV ή HIV λοίμωξη κλπ.
- Σε οποιαδήποτε γυναίκα που φέρει ένα έμβρυο τουλάχιστον 10 εβδομάδων κύησης ή περισσότερο και επιθυμεί να κάνει ένα μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο.

Μπορεί να ζητηθεί για μονήρεις και δίδυμες κυήσεις που έχουν προκύψει είτε από φυσική σύλληψη, είτε μετά από διαδικασία εξωσωματικής θεραπείας με IVF, με ωάρια της ίδιας της μητέρας ή δότριας.

Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



Σε κάθε περίπτωση όμως θα πρέπει να ενημερώνουμε τις γυναίκες για τους περιορισμούς του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, οι οποίοι αφορούν κυρίως την ελαττωμένη ακρίβεια για χρωμοσωμικές ανωμαλίες πέρα από το σύνδρομο Down και την πιθανότητα να μην υπάρξει κανένα αποτέλεσμα σε 3%-4% των περιπτώσεων, ιδιαίτερα σε υπέρβαρες γυναίκες. Στους περιορισμούς του μη επεμβατικού ελέγχου ανήκει και η μικρή πιθανότητα (0,1%-1%) ένα αποτέλεσμα που έρχεται ως παθολογικό να είναι στην πραγματικότητα ψευδώς θετικό, και έτσι για την ώρα κάθε παθολογικό αποτέλεσμα στον μη επεμβατικό έλεγχο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται και με αμνιοπαρακέντηση πριν οι γονείς λάβουν τις αποφάσεις τους. Να σημειωθεί ότι το τεστ έχει μικρότερη αξιοπιστία στις δίδυμες κήσεις (90%-92%) και επιπλέον ένας βασικός περιορισμός της μεθόδου- NIPT είναι ότι δεν παρέχει καθόλου πληροφορίες για τυχόν ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου.

4. Πως γίνεται η εξέταση του NIPT ;

Η εξέταση γίνεται με λήψη φλεβικού αίματος από την μητέρα μετά την 10η εβδομάδα της κύησης. Είναι μια μέθοδος μη επεμβατική, ασφαλής για την μητέρα και το έμβρυο, εύκολη και γρήγορη. Όποια γυναίκα επιθυμεί και αποφασίσει να κάνει το τεστ αφού υπογράψει μια φόρμα συγκατάθεσης, υποβάλλεται σε απλή αιμοληψία 10-15ml φλεβικού αίματος. Κατόπιν το δείγμα αποστέλλεται μαζί με τα προσωπικά ιατρικά στοιχεία της εγκύου στο εξωτερικό (συνήθως ΗΠΑ ή Ευρώπη) όπου θα διενεργηθεί το τεστ.

5. Είναι το NIPT διαγνωστικό τεστ ;

Όπως γράφτηκε παραπάνω το NIPT ανήκει στην κατηγορία των screening τεστ δηλαδή των δοκιμασιών διαλογής που θα εκτιμήσουν την πιθανότητα ή με άλλα λόγια τον κίνδυνο παρουσίας μιας παθολογικής κατάστασης δεν είναι όμως διαγνωστικό τεστ. Με άλλα λόγια αν το NIPT δείξει μειωμένο κίνδυνο για το σύνδρομο Down η πιθανότητα ύπαρξης είναι ελάχιστη αλλά αν ο κίνδυνος χρωμοσωμικών ανωμαλιών από την αυχενική διαφάνεια ή από τους υπερηχογραφικούς δείκτες του Β τριμήνου είναι αυξημένος τότε οπωσδήποτε χρειάζεται επιβεβαίωση με ένα διαγνωστικό τεστ, δηλαδή αμνιοπαρακέντηση ή CVS (λήψη χοριακών λαχνών – βιοψία πλακούντα). Η αμνιοπαρακέντηση είναι μία ειδική διαγνωστική εξέταση με την οποία γίνεται λήψη μικρής ποσότητας αμνιακού υγρού (10-20ml) από την αμνιακή κοιλότητα έγκυο γυναίκα που βρίσκεται ανάμεσα στην 16η-24η εβδομάδα εγκυμοσύνης. Μέσα στο αμνιακό υγρό υπάρχουν κύτταρα του εμβρύου τα οποία με βιοχημικές και κυτταρολογικές διεργασίες μπορούν να εξεταστούν ενώ παράλληλα μπορεί να γίνει και καλλιέργειά τους. Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής είναι χρήσιμα και δίνουν πληροφορίες για γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ο κίνδυνος αποβολής μετά την εξέταση είναι 1 προς 300. Η λήψη τροφοβλάστης (CVS) είναι και αυτή μια ειδική διαγνωστική εξέταση η οποία γίνεται νωρίτερα από την αμνιοπαρακέντηση (11η-15η εβδομάδα κύησης και μπορεί να διαγνώσει έγκαιρα γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Κατά την διαδικασία γίνεται λήψη χοριακών λαχνών από τον πλακούντα με την βοήθεια του υπερηχογράφου. Ο κίνδυνος αποβολής μετά την εξέταση είναι και εδώ 1 προς 300. Σίγουρα το NIPT είναι καλύτερο screening τεστ για το σύνδρομο Down από τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και του PAPP-A καθώς η ευαισθησία της μεθόδου ξεπερνάει το 99% (έναντι 96%). Επιπλέον το screening αφορά τις τρισωμίες 18 και 13 και ανωμαλίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων X & Y και δέκα ακόμα γενετικά σύνδρομα. Δεν μπορεί όμως να δώσει καμία απολύτως πληροφορία για την ανατομική κατάσταση του εμβρύου. Επίσης θα πρέπει να συγκριθεί το κόστος των δύο μεθόδων (αυχενικής - NIPT) που είναι

**Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete**

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



συγκριτικά δυσανάλογο (η αυχενική με το PAPP-A είναι περίπου 5 φορές φτηνότερη εξέταση σε σχέση με το NIPT. Καθώς όμως η τεχνολογία του μη επεμβατικού ελέγχου αναπτύσσεται ραγδαία, αναμένεται στα επόμενα χρόνια μία ουσιαστική βελτίωση στις διαγνωστικές του δυνατότητες παράλληλα με την ελάττωση του κόστους του.

6. NIPT ή επεμβατικός έλεγχος (χοριακές λάχνες-αμνιοπαρακέντηση) ;

Σε χώρες με καλά οργανωμένα δημόσια συστήματα υγείας όπως λ.χ. η Μεγάλη Βρετανία, αναζητούνται screening tests στο γενικό πληθυσμό μιας και αυτά θα καθορίσουν τις υποομάδες εκείνες που θα χρειαστεί να υποβληθούν στα διαγνωστικά τεστ. Ο σκοπός είναι να αναγνωρίζεται έγκαιρα μια κατάσταση και να προλαμβάνεται με γνώμονα τη δημόσια υγεία αλλά και το μικρότερο δυνατό κόστος. Γι' αυτό το screening τεστ πρέπει να είναι απλούστερο και φτηνότερο από το διαγνωστικό. Αυτό δεν συμβαίνει τουλάχιστον ακόμα με το NIPT, το οποίο απαιτεί πολύ υψηλή τεχνολογία και είναι εξίσου ακριβό με την αμνιοπαρακέντηση ή το CVS. Η τάση φαίνεται πως είναι η δημιουργία ενός στατιστικού μοντέλου που θα συνδυάζει τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της αυχενικής με το NIPT (όταν με τον καιρό γίνει αρκετά φτηνότερο) για να καθοριστούν οι ελάχιστες αυτές γυναίκες που τελικά θα υποβάλλονται σε επεμβατικό έλεγχο (αμνιοπαρακέντηση ή CVS).

Από την άλλη μεριά ο επεμβατικός έλεγχος, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή του μοριακού καρυότυπου, έχει τη δυνατότητα ελέγχου με πλήρη βεβαιότητα δεκάδων χρωμοσωμικών και εκατοντάδων γενετικών ανωμαλιών. Για αυτό το λόγο ζητάνε οι θιασώτες του επεμβατικού ελέγχου να γίνεται αμνιοπαρακέντηση ή CVS σε όλες τις εγκυμονούσες αφού το ποσοστό αποβολής εκτιμάται στο 1/300 – 1/500, δηλαδή όχι απαγορευτικά υψηλό. Αυτό πιστεύω ότι είναι το άλλο άκρο. Το NIPT δεν υποκαθιστά τον επεμβατικό έλεγχο (αμνιοπαρακέντηση ή CVS) αλλά και αυτός δεν μπορεί να γίνεται αδιακρίτως και χωρίς αυστηρά κριτήρια γιατί συνδέεται με έναν μικρό μεν αλλά υπαρκτό κίνδυνο αποβολής.

7. NIPT ή αυχενική διαφάνεια ;

Θα μπορούσε βέβαια να ρωτήσει κάποιος: Το NIPT καθιστά μη αναγκαία την υπερηχογραφική εξέταση στις 11- 14 εβδομάδες και τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας ;

Σίγουρα όχι γιατί ακόμα και στο στάδιο αυτό από τόσο νωρίς γίνεται λεπτομερής έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου και screening για άλλες παθολογικές καταστάσεις κατά πολύ συχνότερες από τα χρωμοσωμικά-γενετικά νοσήματα όπως είναι η προεκλαμψία, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και ο πρόωρος τοκετός. Επιπλέον μια ιδιαίτερα αυξημένη αυχενική διαφάνεια συνηγορεί σαφώς υπέρ του επεμβατικού ελέγχου προς αποκλεισμό σπανιότερων συνδρόμων από αυτά που ανιχνεύει επί του παρόντος τουλάχιστον το NIPT, ενώ συνδέεται στενά με την πιθανότητα ύπαρξης συγγενών καρδιοπαθειών που αποτελούν και τις συχνότερες σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες.

**Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete**

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



Συμπέρασμα

Για την ώρα, λοιπόν, αντιμετωπίζουμε τον μη επεμβατικό έλεγχο (NIPT) περισσότερο ως μία μέθοδο ακριβέστερου προληπτικού ελέγχου για το σύνδρομο Down και όχι ως τον αντικαταστάτη του επεμβατικού ελέγχου (αμνιοπαρακέντηση & βιοψία χοριακών λαχνών). Για το λόγο αυτό τον συνιστούμε κυρίως σε γυναίκες «ενδιάμεσου» κινδύνου, όπου θέλουμε μεν κάτι ισχυρότερο από την αυχενική διαφάνεια, αλλά δεν έχουμε τόσο ανησυχητικά ευρήματα ώστε να συστήσουμε κάποιο επεμβατικό έλεγχο. Οριοθετώντας την έννοια του «ενδιάμεσου κινδύνου» μία πρόσφατη μελέτη πρότεινε την εφαρμογή του μη επεμβατικού ελέγχου στις γυναίκες εκείνες όπου η αυχενική διαφάνεια και οι ορμόνες 1 ου τριμήνου δίνουν πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών μεταξύ 1:250 και 1:1000. Όταν όμως τα ευρήματά μας είναι περισσότερο ανησυχητικά, συνεχίζουμε να προτιμάμε τη λήψη τροφοβλάστης ή την αμνιοπαρακέντηση ως εξετάσεις αναφοράς, διότι με τις παρούσες δυνατότητές του ο μη επεμβατικός έλεγχος (NIPT) δεν μπορεί να διαγνώσει 100% όλες τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σχετίζονται π.χ. με μία αυξημένη αυχενική διαφάνεια, και γιατί όταν έχουμε ένα παθολογικό αποτέλεσμα από αυτόν γνωρίζουμε ότι μετά θα χρειαστεί να καταφύγουμε ούτως ή άλλως στην αμνιοπαρακέντηση για επιβεβαίωση.

Είμαστε στην αυγή μιας νέας εποχής. Οι εξελίξεις τρέχουν καθημερινά και η έρευνα προχωράει πολύ γρήγορα. Τα όπλα που διαθέτει ο προγεννητικός έλεγχος είναι πολλά και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση. Τις τελικές αποφάσεις τις παίρνουν πάντα οι γονείς μετά από συμβουλευτική από τον ειδικό στον προγεννητικό έλεγχο ιατρό με τη συμμετοχή και του μαιευτήρα.

**Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete**

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184



Βιβλιογραφία

1. Sayres LC, Cho MK. Cell-Free fetal nucleic acid testing: A review of the technology and its applications. *Obstet Gynecol Sur.* 2011;66(7):431–442.
2. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485–487.
3. Nicolaides, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):374. e1–e6.
4. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;306(6):627–636.
5. Goodspeed TA, Allyse M, Sayres LC, Norton ME, Cho MK. Translating cell-free fetal DNA technology: Structural lessons from non-invasive RhD blood typing. *Trends Biotechnol.* 2013;31(1):7–9.
6. Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal Test. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):139–151.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics [homepage on the Internet]. The Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Committee Opinion Number 545; 2012. Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/Noninvasive-Prenatal-Testing-for-Fetal-Aneuploidy>. Accessed July 28, 2014.
8. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(3): 183–187.
9. Hall A, Bostanci A, Wright CF. Non-invasive prenatal Test using cell-free fetal DNA technology: Applications and implications. *Public Health Genomics.* 2010;13(4):246–255.
10. Illumina [homepage on the Internet]. Clinical data; Analytical validation of the veriFi® prenatal test: enhanced test performance for detecting trisomies 21, 18, and 13 and the option for classification of sex chromosome status. Available from: <http://www.verifitest.com/clinical-data/>. Accessed June 15, 2014
11. Morain, Greene MF, Mello MM. A new era in noninvasive prenatal testing. *N Engl J Med.* 2013;369(6):499–501.
12. Choi H, Lau TK, Jiang FM, et al. Fetal aneuploidy screening by maternal plasma DNA sequencing: ‘False positive’ due to confined placental mosaicism. *Prenat Diagn.* 2013;33(2):198–200.

Δρ. Σπυρίδων Πεπές Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
Dr. Spyridon Pepes MSc, PhD, University of Crete

Εξετάζει στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός
Πληροφορίες και ραντεβού στα τηλέφωνα 26 848000/8180 / 8181 /8182/ 8184