

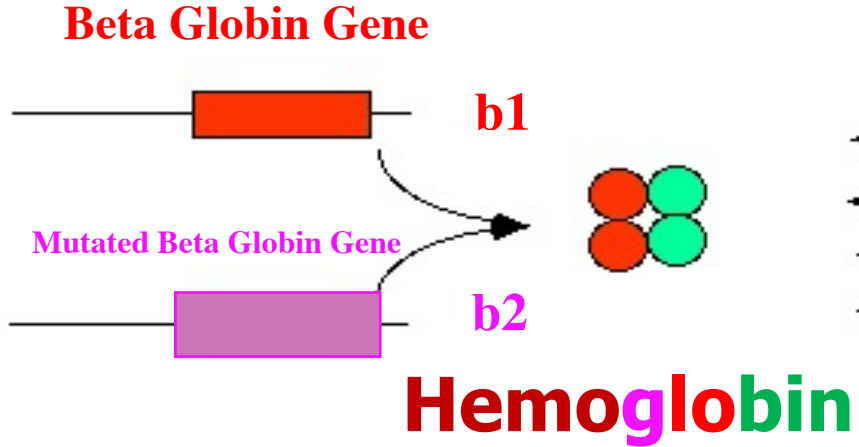
Στη **β-μεσογειακή αναιμία**, υπάρχει διαταραχή στη σύνθεση των **αλυσίδων β** λόγω **μετάλλαξης του αντίστοιχου γονιδίου στο χρωμόσωμα 11**.

The beta globin (HBB) gene maps in the short arm of chromosome 11. Beta-thalassemias are heterogeneous at the molecular level. **More than 280 disease-causing mutations** have been so far identified. The majority of **mutations** are single nucleotide substitutions.

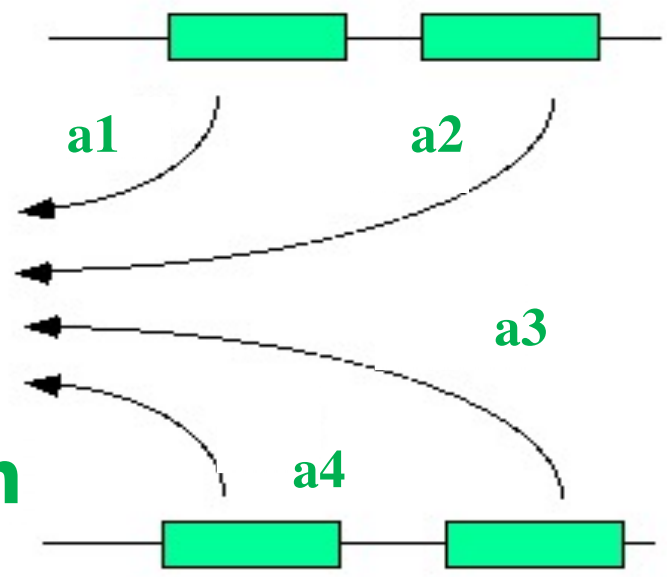
In recessive conditions, a carrier state can exist in which an individual has both a **normal** and a **mutated copy** of the gene.

The expected pattern on hemoglobin electrophoresis in people with **beta-thalassemia** is an **increased level of hemoglobin A2 (α2 δ2)** and slightly increased hemoglobin F (α2 γ2).

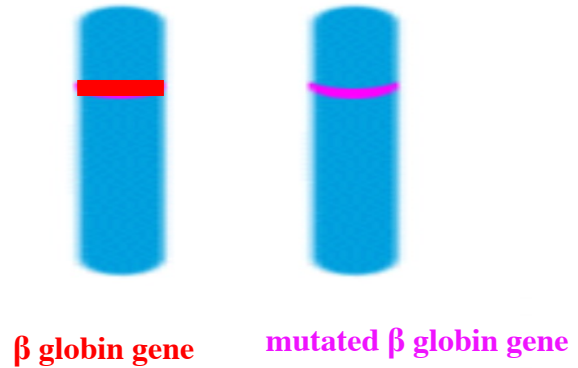
Beta thalassemia occurs with a corresponding change in the **beta globin gene**.



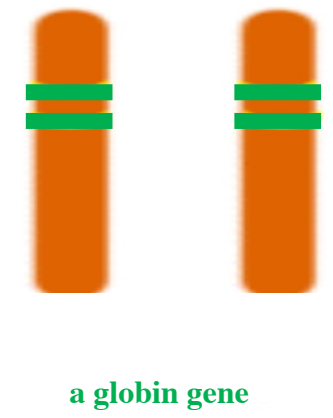
Alpha Globin Genes



Chromosome 11



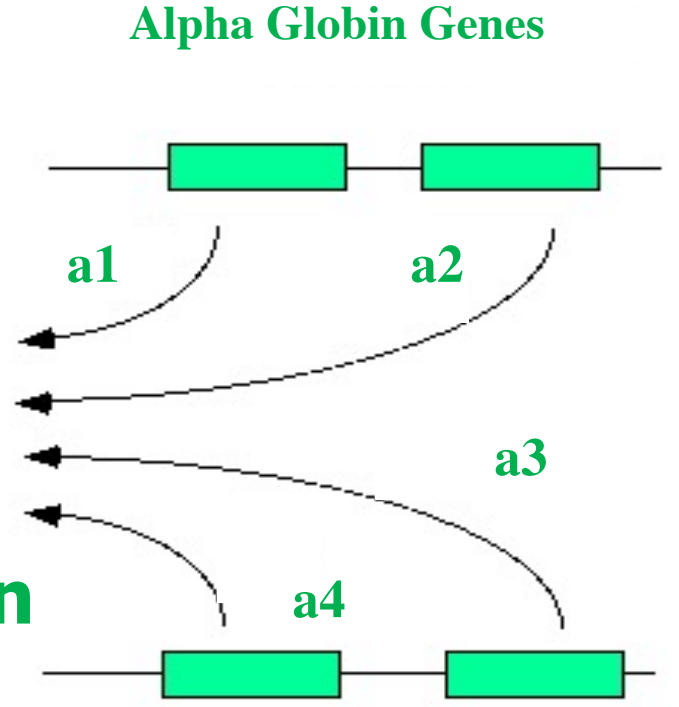
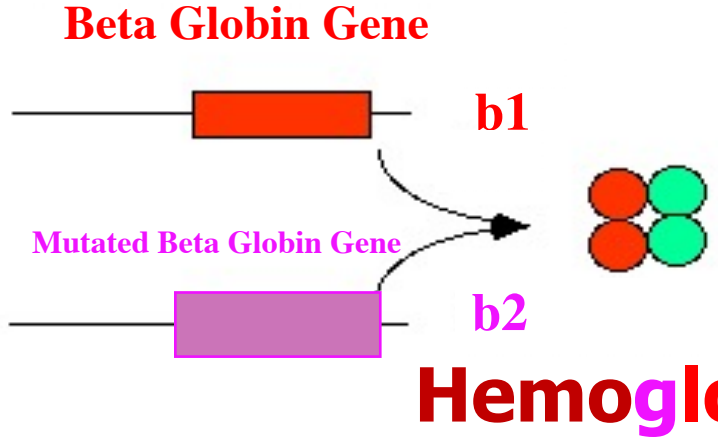
Chromosome 16



Στη **β-μεσογειακή αναιμία**, υπάρχει διαταραχή στη σύνθεση των **αλυσίδων β** λόγω **μετάλλαξης του αντίστοιχου γονιδίου στο χρωμόσωμα 11**. Είναι η συχνότερη μονογονιδιακή ανωμαλία (Agarwal et al 2003). Αν **μόνο ένα ΔΓ της αιμοσφαιρίνης β έχει τη μετάλλαξη**, η νόσος ονομάζεται ελάσσων β μεσογειακή αναιμία-θαλασσαιμία (ή ετερόζυγη ή στίγμα) και **συνήθως είναι ασυμπτωματική**, με μικρή μεγαλοσπληνία. Οι ασθενείς με το **στίγμα της β-μεσογειακής αναιμίας** έχουν αυξημένο κλάσμα της αιμοσφαιρίνης A₂ (φυσιολογική ποικιλία της αιμοσφαιρίνης A που αποτελείται από **δύο α** και δύο δ αλυσίδες και, φυσιολογικά, βρίσκεται σε μικρή ποσότητα) και ελαττωμένο κλάσμα της αιμοσφαιρίνης A (που αποτελείται από **δύο α** και **δύο β αλυσίδες**).

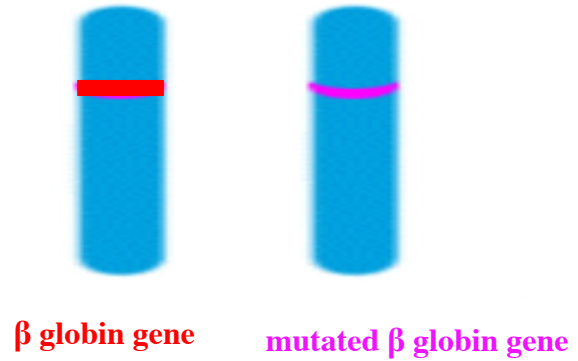
In recessive conditions, a carrier state can exist in which an individual has both a **normal** and a **mutated copy** of the gene.

Beta thalassemia occurs with a corresponding change in the **beta globin gene**.

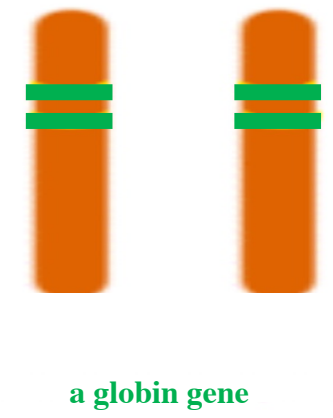


Chromosome 11

The **beta globin** (HBB) gene maps in the **short arm of chromosome 11**.



Chromosome 16

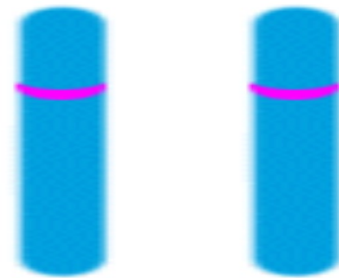


Αν και τα δύο ΑΓ έχουν **μεταλλάξεις**, η νόσος ονομάζεται **μείζων β μεσογειακή αναιμία** -θαλασσαιμία (ή ομόζυγη ή αναιμία του Cooley). **Δεν** παρατηρείται **παραγωγή β-αλυσίδων** στην **ομόζυγη κατάσταση**. The expected pattern on hemoglobin electrophoresis in people with beta-thalassemia is an **increased level of hemoglobin A2** ($\alpha_2\delta_2$) and slightly increased hemoglobin F ($\alpha_2\gamma_2$).

Θεραπευτικά, γίνονται περιοδικές μεταγγίσεις, σπληνεκτομή αν υπάρχει σπληνομεγαλία και αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης. Η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης γίνεται με τη χορήγηση δεφεροξαμίνης (desferal) που είναι ένα βακτηριακό προϊόν που δεσμεύει τον ελεύθερο σίδηρο στο αίμα και ευνοεί την αποβολή του στα ούρα. Η χορήγησή της γίνεται υποδόρια (σε διάστημα ωρών) και κυκλοφόρησε και σε μορφή δισκίου. Η θεραπεία είναι δυνατή με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

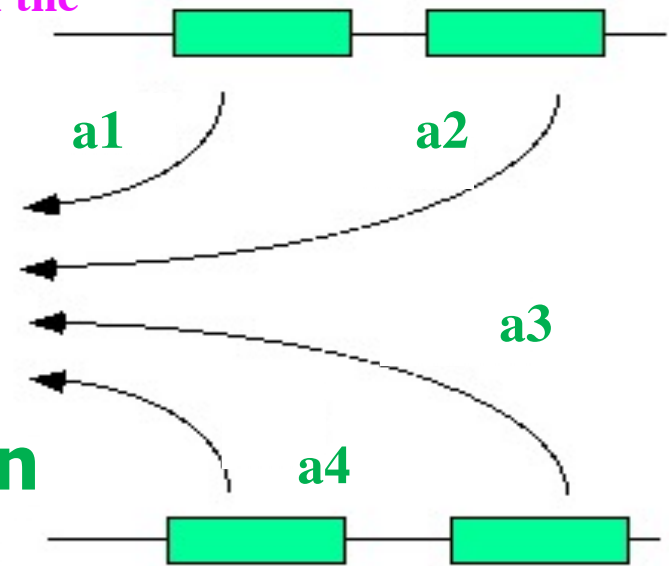
It is not uncommon for a person with a **recessive disease** to be the first individual in his or her family to have the condition. Typically, this occurs when **both parents are carriers of the trait**.

Chromosome 11



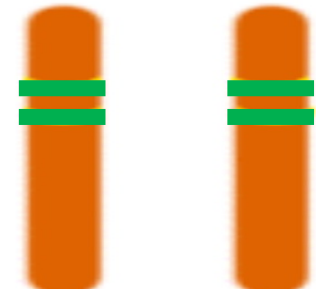
mutated β globin gene mutated β globin gene

Alpha Globin Genes



Hemoglobin

Chromosome 16



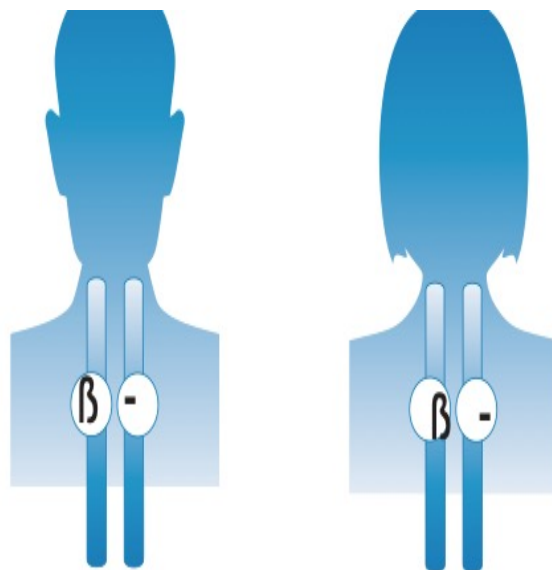
α globin gene

Υπάρχει και **ενδιάμεση** ετερόζυγη κατάσταση που, κλινικά, βρίσκεται ανάμεσα στη μείζονα και την ελάσσονα. Τα άτομα αυτά έχουν συχνά φυσιολογική ζωή αλλά μπορεί περιστασιακά να χρειαστούν μεταγγίσεις, όπως κατά την κύηση, ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναιμίας τους. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς του στίγματος της νόσου πρέπει να γίνεται έγκαιρα ο σχετικός προγεννητικός έλεγχος. Συχνά, σε χώρες της Μεσογείου, της Ασίας και της Αφρικής, οι έγκυες είναι φορείς του στίγματος (σπανιότερα είναι ομόζυγες) και η αναιμία τους στη διάρκεια της κύησης οφείλεται και σε αυτό τον λόγο. Σε χώρες, όπως η Ινδία και το Πακιστάν, παρατηρείται μεγάλη αύξηση των θαλασαιμικών ασθενών λόγω έλλειψης γενετικής συμβουλευτικής και screening. Η συχνότητα του στίγματος σε ορισμένες περιοχές κυμαίνεται από 3 έως 10% (Wu et al 2003). Η μέση συχνότητα του στίγματος στην Ελλάδα φάνηκε να ξεπερνά το 7% και σε ορισμένες περιοχές να βρίσκεται κοντά στο 14%.

The **beta globin** (HBB) gene maps in the **short arm of chromosome 11**. Beta-thalassemias are heterogeneous at the molecular level. More than 280 disease-causing mutations have been so far identified. **The majority of mutations are single nucleotide substitutions.**

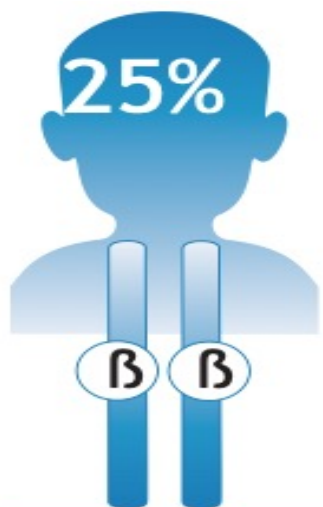
The reduced disease severity of **β -TI (Thalassemia Intermedia)** comparing to **β -TM (Thalassemia Major)** is mostly associated with the inheritance of the milder β -globin mutations that still **allow a significant proportion of β -globin chains produced**

if...

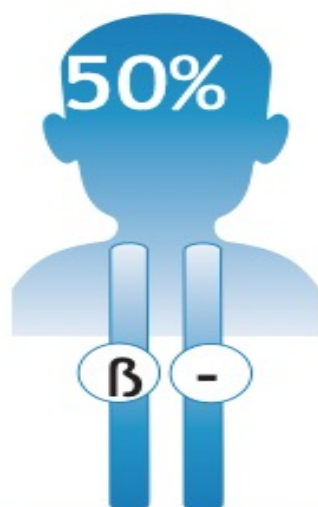


both parents carry the beta thalassemia trait,

The reduced disease severity of β -TI (Thalassemia **Intermedia**) comparing to β -TM (Thalassemia **Major**) is mostly associated with the inheritance of the milder β -globin mutations that still **allow a significant proportion of β -globin chains produced**



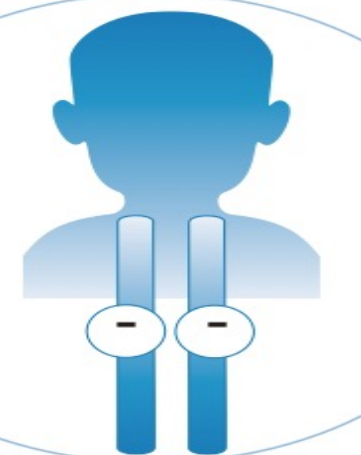
normal hemoglobin



beta thal trait

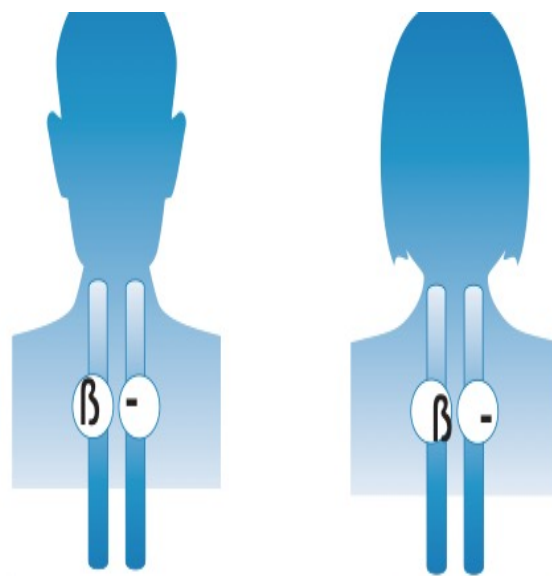
25%
thalassemia major or intermedia

The expected pattern on hemoglobin electrophoresis in people with beta-Thalassemia **Major** is an **increased level of hemoglobin A2 ($\alpha_2\delta_2$)** and slightly increased hemoglobin F ($\alpha_2\gamma_2$).



if...

Homozygosity for IVS-I-6 accounts for the majority of TI cases with a frequency of almost 75%



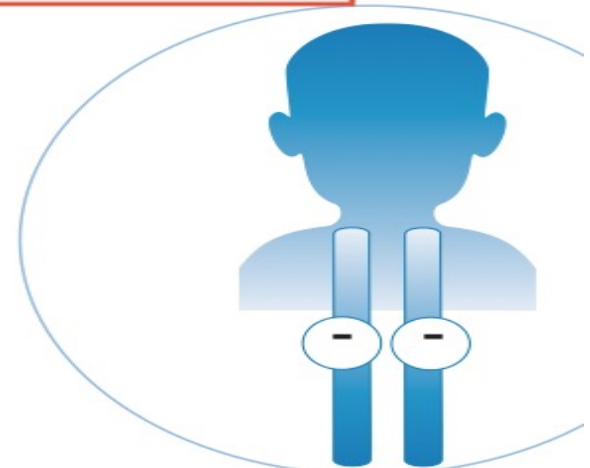
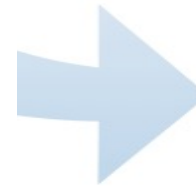
both parents carry the beta thalassemia trait,

The reduced disease severity of β -TI (Thalassemia **Intermedia**) comparing to β -TM (Thalassemia **Major**) is mostly associated with the inheritance of the **milder β -globin mutations** that still allow a significant proportion of β -globin chains produced

> BMC Hematol. 2019 Feb 18;19:4. doi: 10.1186/s12878-019-0135-6. eCollection 2019.

Molecular characterization of β -thalassemia intermedia in the West Bank, Palestine

25%
thalassemia major or intermedia



Rashail Faraon¹, Mahmoud Daraghmah², Fekri Samarah³, Mahmoud A Srour^{1 4}

Διάγνωση: Η υποψία του στίγματος, αν δεν έχει γίνει ήδη διάγνωση, γίνεται μετά από την αποτυχία των σιδηρούχων σκευασμάτων να διορθώσουν την **αναιμία, που είχε ερμηνευθεί ως σιδηροπενική**. Με την ελάττωση της σύνθεσης των αλυσίδων βήτα, **ελαττώνεται και η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται σε κάθε ερυθρό αιμοσφαίριο**. Παρατηρείται, λοιπόν, **υπόχρωμη αναιμία** με **αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων** και αύξηση των επιπέδων σιδήρου του ορού. Η διάγνωση της β-μεσογειακής αναιμίας γίνεται με την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης (που συστήνεται σε όλες τις έγκυες), κατά την οποία παρατηρείται σχετική ελάττωση της HbA (φυσιολογικά αποτελεί το ~95% της συνολικής αιμοσφαιρίνης στην ενήλικο), αύξηση της HbA2 (βασικό κριτήριο για τη διάγνωση της β-μεσογειακής αναιμίας) και (σχετική) αύξηση της HbF (εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη). Η ηλεκτροφόρηση προσδιορίζει και τον τύπο της μεσογειακής αναιμίας, ενώ υπάρχουν και άλλες τεχνικές για τον σκοπό αυτό.

CBC PARAMETERS: THALASSEMIA vs IRON DEFICIENCY

	RBC	MCV
Thalassemia	↑	↓↓
Iron Deficiency	↓↓	↓

Προγεννητικός έλεγχος: Ο προγεννητικός έλεγχος της β-μεσογειακής αναιμίας αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Όταν και οι δύο γονείς έχουν το στίγμα, προγεννητικός έλεγχος μπορεί να γίνει με τη **λήψη τροφοβλάστης** περίπου στις ≥ 10 εβδομάδες της κύησης ή αρκετές εβδομάδες αργότερα (16-17 εβδομάδες) με τη μελέτη του DNA των εμβρυϊκών κυττάρων μετά από **αμνιοπαρακέντηση** (συνήθως) ή με ομφαλδοκέντηση (~18 εβδομάδες κύησης) και λήψη εμβρυϊκού αίματος. Με τις μεθόδους τεχνητής αναπαραγωγής, υπάρχει η δυνατότητα προεμφυτευτικής διάγνωσης της κατάστασης (Jiao et al 2003). Το έμβρυο δεν αντιμετωπίζει πρόβλημα διότι η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη αποτελείται από δύο αλυσίδες α και δύο αλυσίδες γ (χωρίς β-σφαιρίνες). Μετά τη γέννηση, οπότε παύει η παραγωγή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, αρχίζει προοδευτικά να εγκαθίσταται η αναιμία. Στη μείζονα β-θαλασσαιμία, από το πρώτο έτος της ζωής αρχίζει η εμφάνιση της συμπτωματολογίας, με αναιμία και ηπατοσπληνομεγαλία. Η αντιμετώπιση γίνεται με τακτικές μεταγγίσεις. Ο θάνατος μπορεί να επέλθει σε σχετικά νεαρή ηλικία, συνήθως, από την αιμοσιδήρωση του μυοκαρδίου (που καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια) και από ηπατική ανεπάρκεια.

Προγεννητική
διάγνωση

Observational Study

> BJOG. 2017 Jul;124(8):1218-1223. doi: 10.1111/1471-0528.14183.

Epub 2016 Jun 20.

Amniocentesis and chorionic villus sampling in **HIV-**infected pregnant women: a multicentre case series

M Florida ¹, G Masuelli ², A Meloni ³, I Cetin ⁴, E Tamburrini ⁵, A F Cavaliere ⁶, S Dalzero ⁷,

No HIV transmission occurred among women who underwent amniocentesis or CVS under effective anti-HIV regimens.

Η βιοψία της τροφοβλάστης στηρίζεται στο σκεπτικό ότι με την εξέταση των χοριακών λαχνών (chorionic villus sampling-CVS) βγαίνουν συμπεράσματα για το έμβρυο, αφού γενετικά το έμβρυο είναι ίδιο με το **χόριο**. Έτσι, μετά από καλλιέργεια των κυττάρων της τροφοβλάστης βγαίνουν συμπεράσματα για τη χρωμοσωμική κατάσταση του εμβρύου και το εμβρυϊκό DNA. Λεπτομερέστερα, στο υλικό που λαμβάνεται μπορεί να γίνει καρυοτυπικός έλεγχος, **ανάλυση του DNA**, **κυτταρογενετικός έλεγχος** και ενζυματικές εξετάσεις.

Chorionic villus sampling (CVS) refers to a procedure in which **small samples of the placenta** are obtained for prenatal genetic diagnosis, generally in the first trimester after 10 weeks of gestation. UpToDate 2022

Molecular genetics is the study of **genes at the DNA level**, whereas **cytogenetics is the study of chromosomes (broken, missing...)**

Αυτή η **μέθοδος**
«πλεονεκτεί» της
αμνιοπαρακέντησης διότι
γίνεται πολύ νωρίτερα
από αυτή, δηλαδή στο
πρώτο τρίμηνο της κύησης
και, επομένως,
συνεπάγεται εγκαίρως
διάγνωση. Η λήψη
τροφοβλαστικού
(πλακουντιακού) ιστού
μπορεί να γίνει μεταξύ της
9ης και 14ης εβδομάδας
της κύησης με διακοιλιακή
(συνήθως) ή διακολπική
προσπέλαση.

CVS results are available **earlier in pregnancy**
than amniocentesis results, which provides
privacy since the pregnancy has not begun to
"show" and **shortens the duration of**
anxiously waiting for information about the
fetus. If the results lead to a decision to
terminate the pregnancy, the termination can be
performed at a gestational age when the
procedure is more widely available and has
lower risks than mid-second-trimester
termination procedures. The first results are
available **within 3 days**. This will tell whether
a chromosomal condition, such as **Down's**
syndrome, **Edwards' syndrome (trisomy 18)**
or **Patau's syndrome (trisomy 13)**, has been
found

Αυτή η μέθοδος «πλεονεκτεί» της αμνιοπαρακέντησης διότι γίνεται πολύ νωρίτερα από αυτή, δηλαδή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και, επομένως, συνεπάγεται εγκαίρως διάγνωση. Η λήψη τροφοβλαστικού (πλακουντιακού) ιστού μπορεί να γίνει μεταξύ της 9ης και <14ης εβδομάδας της κύησης με **διακοιλιακή** (συνήθως) ή **διακολπική** προσπέλαση.

Technique —
Chorionic tissue can
be obtained
TransAbdominally
(**TA**-CVS) or
TransCervically
(**TC**-CVS)

However, CVS results have higher diagnostic uncertainty than amniocentesis and the procedure **may be less safe than second-trimester amniocentesis**. UpToDate 2022

Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9η εβδομάδα της κύησης, οπότε το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10 mm (χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυϊκοί υμένες) καλό είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την (10η έως) 11η εβδομάδα (Δασκαλάκης 2008) διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για **ανωμαλίες των άκρων**.

Timing — CVS is typically performed between 10 and 13 weeks of gestation. The procedure is delayed until 10 weeks of gestation because ***most spontaneous pregnancy losses will have occurred by this time*** and performance very early in pregnancy is associated with an increased risk of **limb-reduction defects**



Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9η εβδομάδα της κύησης, οπότε το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10 mm (χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυϊκοί υμένες) καλό είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την (10η έως) 11η εβδομάδα (Δασκαλάκης 2008) διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για **ανωμαλίες των άκρων**.

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Κίνδυνος δυστροφίας άκρων

Η δυστροφία άκρων (Limb Defects/LD) είναι μια κατάσταση κατά την οποία ένα παιδί έχει βραχυθέντα ή/και απόντα δάκτυλα ή άκρα.

Ορισμένοι συγγραφείς έχουν αναφέρει μια συσχέτιση μεταξύ CVS και LD. LD παρατηρήθηκε σε 3 από τις 4363 (<0,07%) κυήσεις με γνωστή έκβαση κατά τη διάρκεια της κλινικής διερεύνησης του σετ CVS της Cook.



Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9η εβδομάδα της κύησης, οπότε το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10 mm (χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυϊκοί υμένες) **καλό είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την (10η έως) 11η εβδομάδα** (Δασκαλάκης 2008) διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για **ανωμαλίες των άκρων**.

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Κίνδυνος δυστροφίας άκρων
Υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες τα οποία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο LD ο οποίος συσχετίζεται με διαδικασίες CVS που εκτελούνται πριν από τη 10η εβδομάδα της κύησης.



Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9η εβδομάδα της κύησης, οπότε το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10 mm (χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυϊκοί υμένες) **καλό είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την (10η έως) 11η εβδομάδα** (Δασκαλάκης 2008) διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για **ανωμαλίες των άκρων**.

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Κίνδυνος δυστροφίας άκρων
Περιστατικά LD έχουν επίσης αναφερθεί όταν η διαδικασία CVS εκτελέστηκε από τη 10η εβδομάδα της κύησης. Οι αναφορές αυτές περιγράφουν διαδικασίες CVS που πραγματοποιήθηκαν διακοιλιακά και διατραχηλικά.



Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9η εβδομάδα της κύησης, οπότε το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10 mm (χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυϊκοί υμένες) **καλό είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την (10η έως) 11η εβδομάδα** (Δασκαλάκης 2008) διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για **ανωμαλίες των άκρων**.

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Κίνδυνος δυστροφίας άκρων

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης LD, είναι πολύ σημαντικό να διενεργείται λεπτομερής υπερηχογραφική μελέτη για να εξασφαλίζεται η σωστή εκτίμηση της ηλικίας κύησης του εμβρύου...



Πράγματι, η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011).

Θεωρητικά, μετά τις 14 εβδομάδες της κύησης θα μπορούσε να γίνει λήψη τροφοβλαστικού ιστού ή αμνιοπαρακέντηση αλλά στην πράξη ο έλεγχος γίνεται με αμνιοπαρακέντηση σε κύηση >15 εβδομάδες (αφού **η αμνιοπαρακέντηση σε μικρότερη ηλικία κύησης ενέχει μεγάλο κίνδυνο απώλειας της κύησης**).

Πράγματι, η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατράκης 2011). **Θεωρητικά, μετά τις 14 εβδομάδες της κύησης θα μπορούσε να γίνει λήψη τροφοβλαστικού ιστού ή αμνιοπαρακέντηση αλλά στην πράξη ο έλεγχος γίνεται με αμνιοπαρακέντηση σε κύηση >15 εβδομάδες** (αφού η αμνιοπαρακέντηση σε μικρότερη ηλικία ενέχει μεγάλο κίνδυνο απώλειας της κύησης).

Although CVS can be performed at 14 or more weeks of gestation, amniocentesis is preferred at gestations ≥ 15 weeks because it is technically easier, more comfortable for the patient, and **avoids diagnostic uncertainty related to confined placental mosaicism**

Μετά από CVS, ο καρυότυπος μπορεί να ληφθεί μέσα σε 2-3 ημέρες (Symonds & Symonds 2004). Αυτό συνεπάγεται **συντομότερη πληροφόρηση για την κατάσταση του εμβρύου και ενωρίτερα λαμβανόμενες αποφάσεις για πιθανή διακοπή της κύησης.** Αν αποφασιστεί διακοπή της κύησης αυτή θα γίνει μέσα στις πρώτες 14 εβδομάδες της κύησης και επομένως θα είναι ευκολότερη και **με μικρότερο κίνδυνο για τη μητέρα** (σε σχέση με τη διακοπή, που θα γίνει μετά από μη ευνοϊκή απάντηση της αμνιοπαρακέντησης).

CVS results are available **earlier in pregnancy** than amniocentesis results, which provides privacy since the pregnancy has not begun to "show" and shortens the duration of anxiously waiting for information about the fetus. If the results lead to a **decision to terminate the pregnancy**, the termination can be performed at a gestational age when the procedure is more widely available and has **lower risks than mid-second-trimester termination procedures.**

Παλαιότερα κυρίως, υποστηρίχτηκε ότι (κύριο) μειονέκτημα της μεθόδου ήταν η ελαφρά μεγαλύτερη συχνότητα αποβολής σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση. Από μεταγενέστερα στοιχεία, με καλύτερες υπερηχογραφικές συσκευές και μεγαλύτερη εμπειρία, υποστηρίχτηκε ότι ο κίνδυνος μετά από CVS είναι παρόμοιος με εκείνον της αμνιοπαρακέντησης (και όχι πάνω από 1% [Παπαντωνίου 2008]). Ωστόσο, ο **κίνδυνος φάνηκε μεγαλύτερος σε διατραχηλική προσπέλαση.**

Στα **μειονεκτήματα της μεθόδου** περιλαμβάνεται η λήψη κυττάρων που προορίζονται να γίνουν πλακούντας. Επίσης, υπάρχουν κάποιοι διαγνωστικοί περιορισμοί της μεθόδου. Για παράδειγμα, η ανεύρεση πλήρους ή υπό μορφή μωσαϊκού τρισωμίας 13 ή 18 σε CVS του πρώτου τριμήνου μπορεί να είναι ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (Schuring-Blom et al 2002). Επίσης, κατά την επέμβαση, θα μπορούσε να γίνει **δυσνητική πρόσμιξη με κύτταρα της μητέρας** (Ιατράκης 2011).

Πίνακας 30.1. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της βιοψίας τροφοβλάστης σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση.

Πλεονεκτήματα

- Υπάρχει εναλλακτική προσπέλαση (διακοιλιακά ή διατραχηλικά)
- Γίνεται νωρίτερα
- Τα αποτελέσματα για την κατάσταση του εμβρύου είναι γνωστά νωρίτερα
- Οι αποφάσεις για την πορεία της κύησης λαμβάνονται νωρίτερα
- Σε διακοπή κύησης αυτή γίνεται νωρίτερα
- Ο κίνδυνος από τη διακοπή της κύησης μικρότερος

Μειονεκτήματα

- Μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής
- Δεν επιτρέπει τη διάγνωση ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα

αμνιοπαρακέντηση

Alpha-fetoprotein, a protein made by the fetus, may be measured to rule out an open **neural tube defect**, such as spina bifida

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η βιοψία τροφοβλάστης μπορεί να εφαρμοστεί για τη διάγνωση μεγάλου αριθμού κληρονομικών νοσημάτων, όπως αιμοσφαινοπαθειών ενζυματικών διαταραχών κ.λπ. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, μετά από υπερηχογραφικά ευρήματα, ενδεικτικά σοβαρής πάθησης του εμβρύου (Knoblauch et al 1999). Πολλές από τις ενδείξεις της μεθόδου αναφέρονται στις ενδείξεις της αμνιοπαρακέντησης. Στις ΗΠΑ, η μέθοδος συστήθηκε στις γυναίκες που είναι ≥ 35 ετών κατά την πιθανή ημερομηνία γέννησης (Russell et al 2011).

INDICATIONS

CVS enables prenatal diagnosis of any condition in which diagnostic cytogenetic, biochemical/molecular, or **DNA analysis** is possible.

Phenylketonuria (PKU) is a genetic disorder inherited from a person's parents. It is due to mutations in the PAH gene, which results in low levels of the enzyme phenylalanine hydroxylase. This results in the build-up of dietary phenylalanine to potentially toxic levels. It is autosomal recessive, meaning that both copies of the gene must be mutated for the condition to develop.

If both gene variants have been found in a child with **PKU**, **DNA testing** can be done during future pregnancies. The sample needed for this test is obtained by either CVS or amniocentesis.

. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η βιοψία τροφοβλάστης μπορεί να εφαρμοστεί για τη διάγνωση μεγάλου αριθμού κληρονομικών νοσημάτων, όπως αιμοσφαινοπαθειών, ενζυματικών διαταραχών κ.λπ. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, μετά από υπερηχογραφικά ευρήματα, ενδεικτικά σοβαρής πάθησης του εμβρύου (Knoblauch et al 1999). Πολλές από τις ενδείξεις της μεθόδου αναφέρονται στις ενδείξεις της αμνιοπαρακέντησης. **Στις ΗΠΑ**, η μέθοδος συστήθηκε στις γυναίκες που θα είναι ≥ 35 ετών κατά την πιθανή ημερομηνία γέννησης (Russell et al 2011).

The most common reasons for prenatal genetic diagnosis include:

- **Maternal age 35 years or older at estimated date of delivery.**

UpToDate 2022

Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι εκτέλεσης της διαδικασίας CVS στον πληθυσμό της μελέτης του σετ **CVS της Cook** ήταν:

α. Ηλικία μητέρας 33 έτη ή μεγαλύτερη

Προηγούμενος

τοκετός

ανευπλοειδούς

εμβρύου ή νεογνού

Γονέας φορέας

χρωμοσωμικής μετατόπισης

● Previous child

with a

chromosome

abnormality or

genetic disorder

Παράδειγμα: If both gene variants have been found in a child

with **PhenylKetonUria (low levels of the enzyme**

phenylalanine hydroxylase), **DNA testing** can be done

during **future** pregnancies. The sample needed for this test is

obtained by either CVS or amniocentesis.

1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η βιοψία τροφοβλάστης μπορεί να εφαρμοστεί για τη διάγνωση **μεγάλου αριθμού κληρονομικών νοσημάτων, όπως αιμοσφαιρινοπαθειών, ενζυματικών διαταραχών κ.λπ.** Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, μετά από υπερηχογραφικά ευρήματα, ενδεικτικά σοβαρής πάθησης του εμβρύου (Knoblauch et al 1999). Πολλές από τις ενδείξεις της μεθόδου αναφέρονται στις ενδείξεις της αμνιοπαρακέντησης. **Στις ΗΠΑ, η μέθοδος συστήθηκε στις γυναίκες που θα είναι ≥ 35 ετών κατά την πιθανή ημερομηνία γέννησης (Russell et al 2011).**

- Parent is a carrier of a **monogenic disorder (as beta thalassemia)**

1. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η βιοψία τροφοβλάστης μπορεί να εφαρμοστεί για τη διάγνωση **μεγάλου αριθμού κληρονομικών νοσημάτων, όπως αιμοσφαιρινοπαθειών, ενζυματικών διαταραχών κ.λπ.** Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί, επίσης, μετά από υπερηχογραφικά ευρήματα, ενδεικτικά σοβαρής πάθησης του εμβρύου (Knoblauch et al 1999). Πολλές από τις ενδείξεις της μεθόδου αναφέρονται στις ενδείξεις της αμνιοπαρακέντησης. **Στις ΗΠΑ, η μέθοδος συστήθηκε στις γυναίκες που θα είναι ≥ 35 ετών κατά την πιθανή ημερομηνία γέννησης (Russell et al 2011).**

- Both parents are carriers of **autosomal recessive disease**

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Πριν από τη διαδικασία, ο ιατρός, η νοσηλεύτρια, ο σύμβουλος **γενετικής** ή άλλος εκπαιδευμένος επαγγελματίας ιατρικής περίθαλψης πρέπει να προμηθεύσει στην ασθενή το έγγραφο με τίτλο «Δειγματοληψία χοριακής λάχνης κατά την κύηση». Επιπλέον, θα πρέπει να παρασχεθεί στην ασθενή πλήρης ενημέρωση στον τομέα της **γενετικής**, θα πρέπει η ασθενής να ενθαρρυνθεί να υποβάλει ερωτήσεις και να εξεταστούν οι επιλογές της διαδικασίας που είναι διαθέσιμες για εμβρυϊκή **γενετική** διάγνωση.

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Η τεχνική δειγματοληψίας χοριακής λάχνης απαιτεί συνδυασμένη ομαδική προσπάθεια από: έναν «υπερηχολόγο» για υπερηχογραφική καθοδήγηση, ένα μαιευτήρα για τη διενέργεια της δειγματοληψίας χοριακής λάχνης και ένα **γενετιστή** για εκτέλεση χρωμοσωμικής και βιοχημικής ανάλυσης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η λήψη του τροφοβλαστικού ιστού γίνεται διακοιλιακά (συνήθως) ή διακολπικά (σε αρκετά **κέντρα** εφαρμόζεται σπάνια και κυρίως όταν δεν είναι εφικτή η διακοιλιακή προσπέλαση) **με σύγχρονο υπερηχογραφικό έλεγχο**, χρησιμοποιώντας βελόνες παρακέντησης ή καθετήρες.

CVS is an ambulatory procedure performed under real-time **ultrasound guidance**, usually at tertiary care **centers** or facilities specializing in prenatal diagnosis.



The **transabdominal method is preferred in most cases** because it's often easier to carry out. Page last reviewed: 20 July 2018. Next review due: 20 July 2021 (?)



The **transabdominal method is preferred in most cases** because it's often easier to carry out.

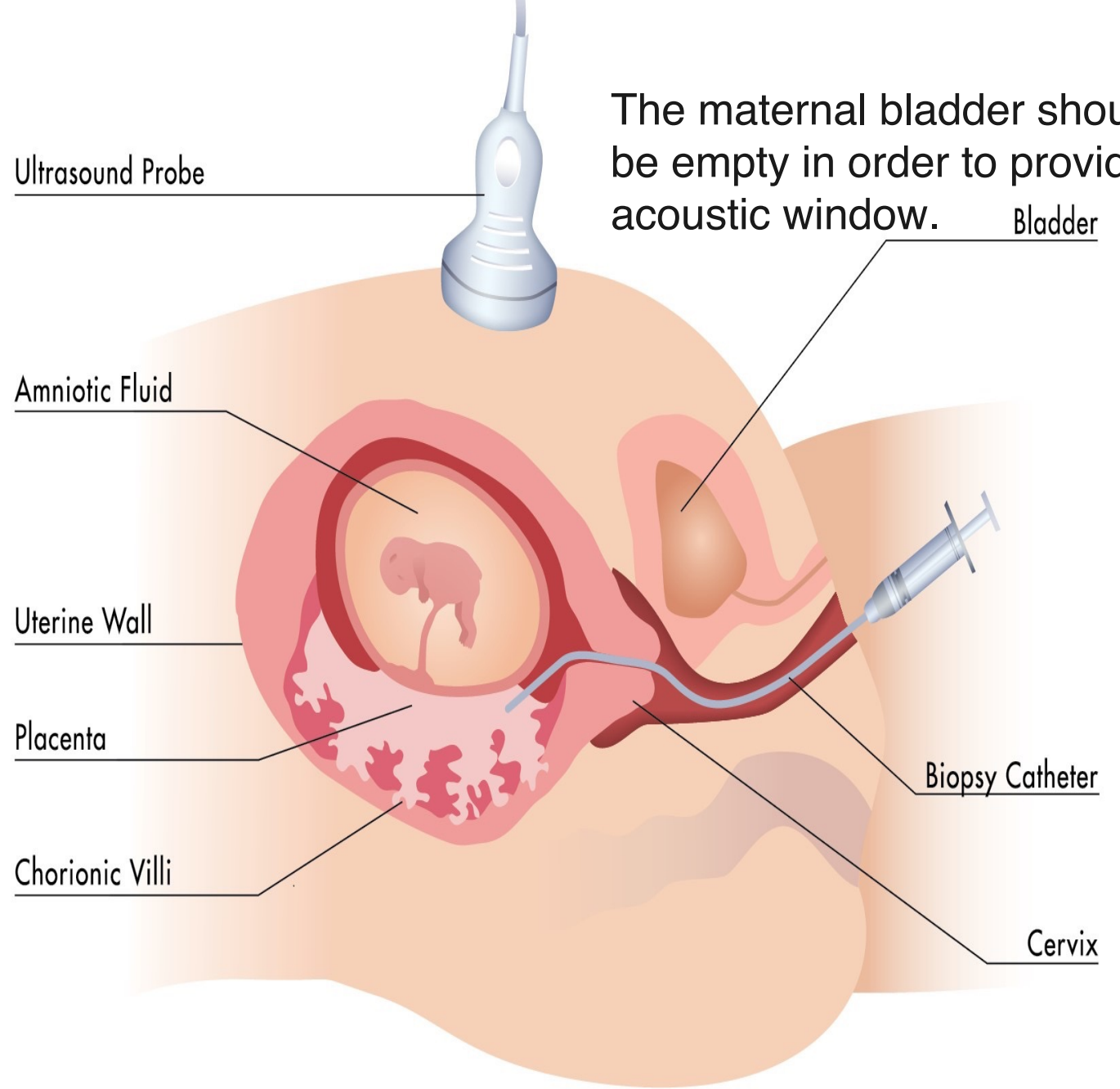
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Η λήψη του τροφοβλαστικού ιστού γίνεται διακοιλιακά (συνήθως) ή διατραχηλικά (σε πολλά κέντρα εφαρμόζεται σπάνια και κυρίως όταν δεν είναι εφικτή η διακοιλιακή προσπέλαση) **με σύγχρονο υπερηχογραφικό έλεγχο**, χρησιμοποιώντας βελόνες παρακέντησης ή καθετήρες.

An **ultrasound examination** should precede the procedure to determine the number of embryos and chorionicity (if twins are present), document fetal viability, and screen for fetal structural anomalies. The maternal bladder should not be empty in order to provide an acoustic window.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

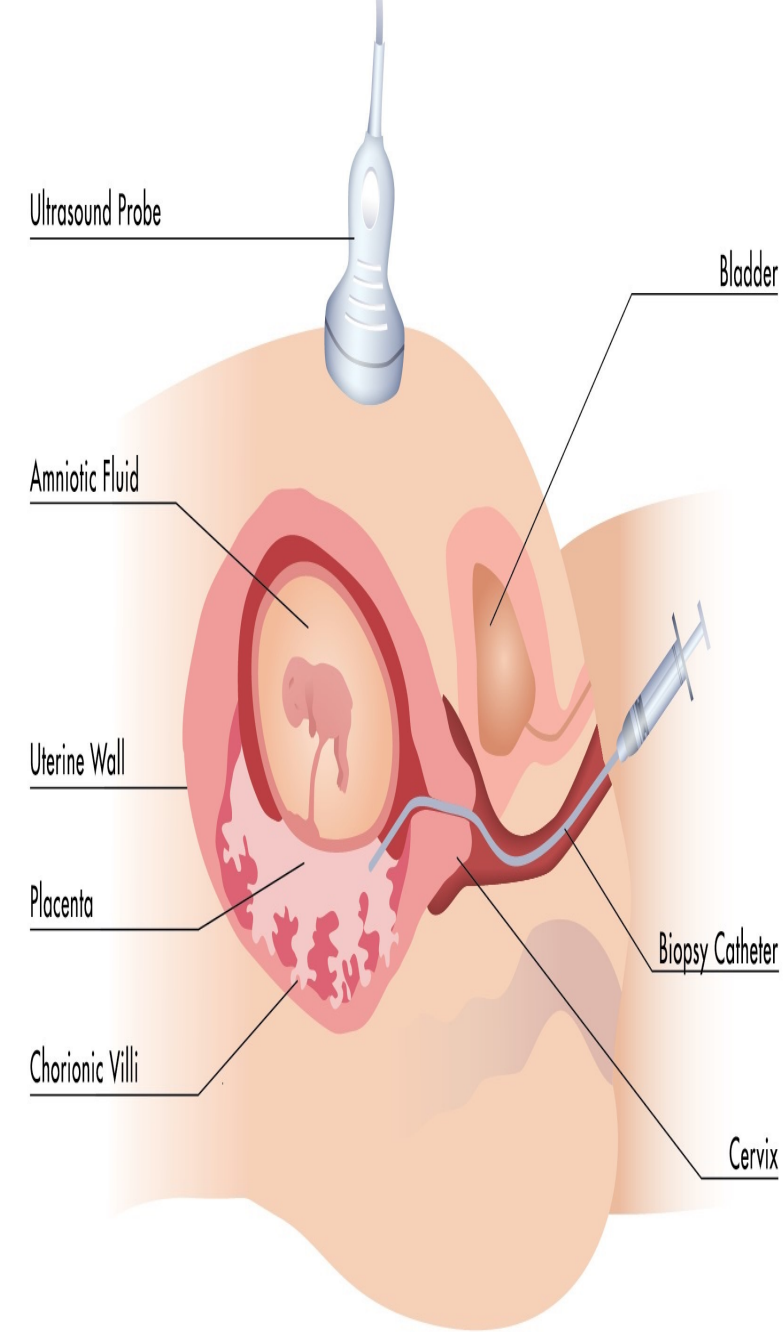
Η λήψη του τροφοβλαστικού ιστού γίνεται διακοιλιακά (συνήθως) ή **διατραχηλικά** (σε πολλά κέντρα εφαρμόζεται σπάνια και κυρίως όταν δεν είναι εφικτή η διακοιλιακή προσπέλαση) **με σύγχρονο υπερηχογραφικό έλεγχο**, χρησιμοποιώντας βελόνες παρακέντησης ή καθετήρες.



COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

STERILE SINGLE USE/DISPOSABLE

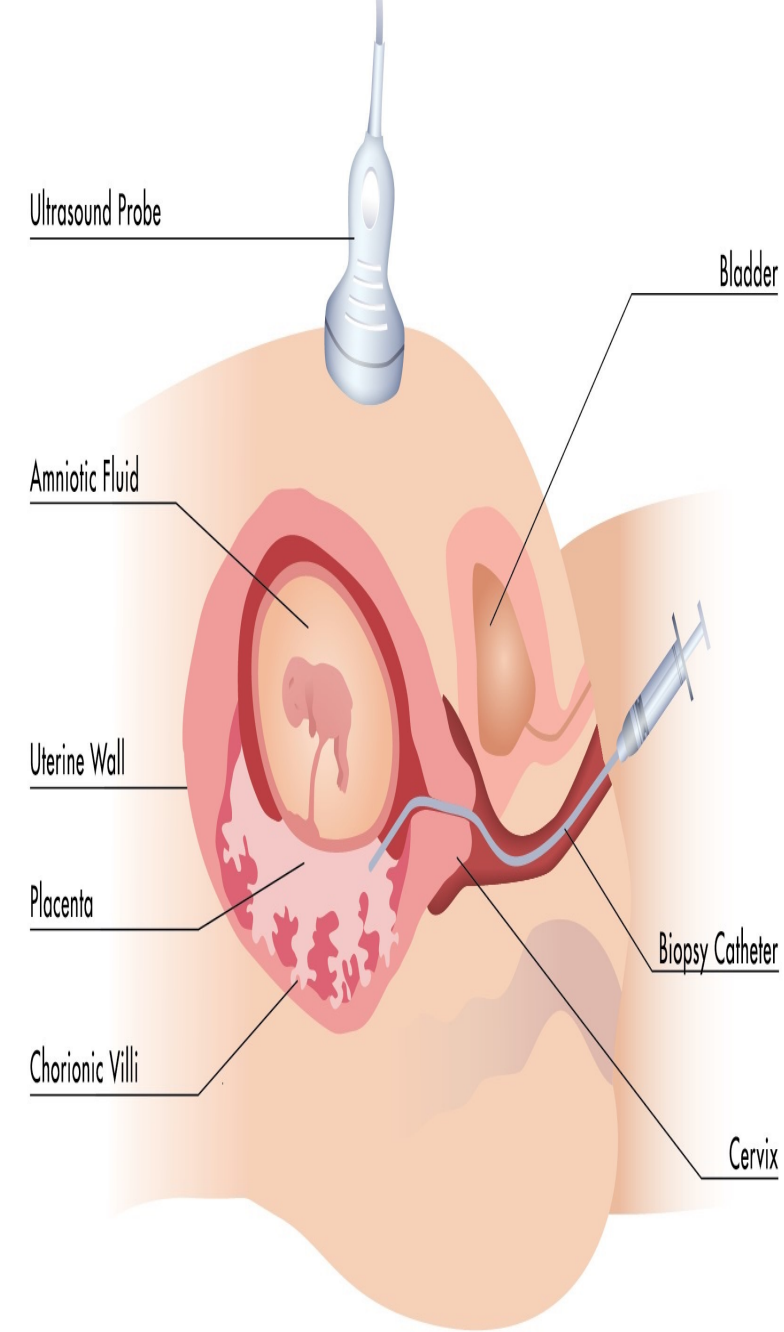
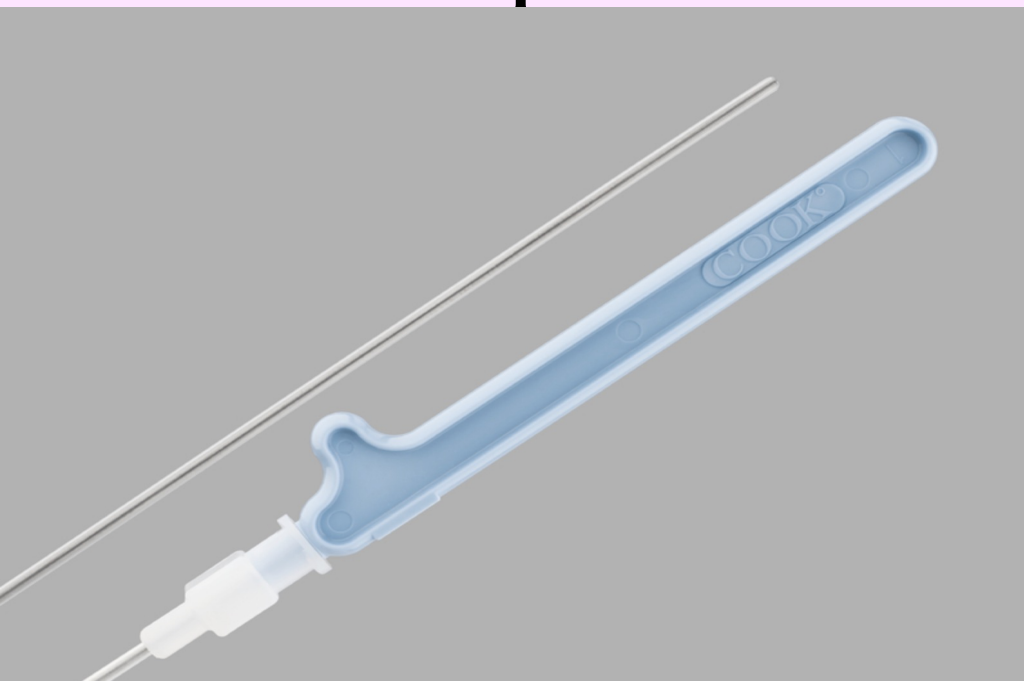
The Cook Chorionic Villus Sampling (CVS) Set is designed to provide the physician with a means to obtain a sample of tissue from the chorion frondosum (λαχνωτό χόριο) **transcervically**.



COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

STERILE SINGLE USE/DISPOSABLE

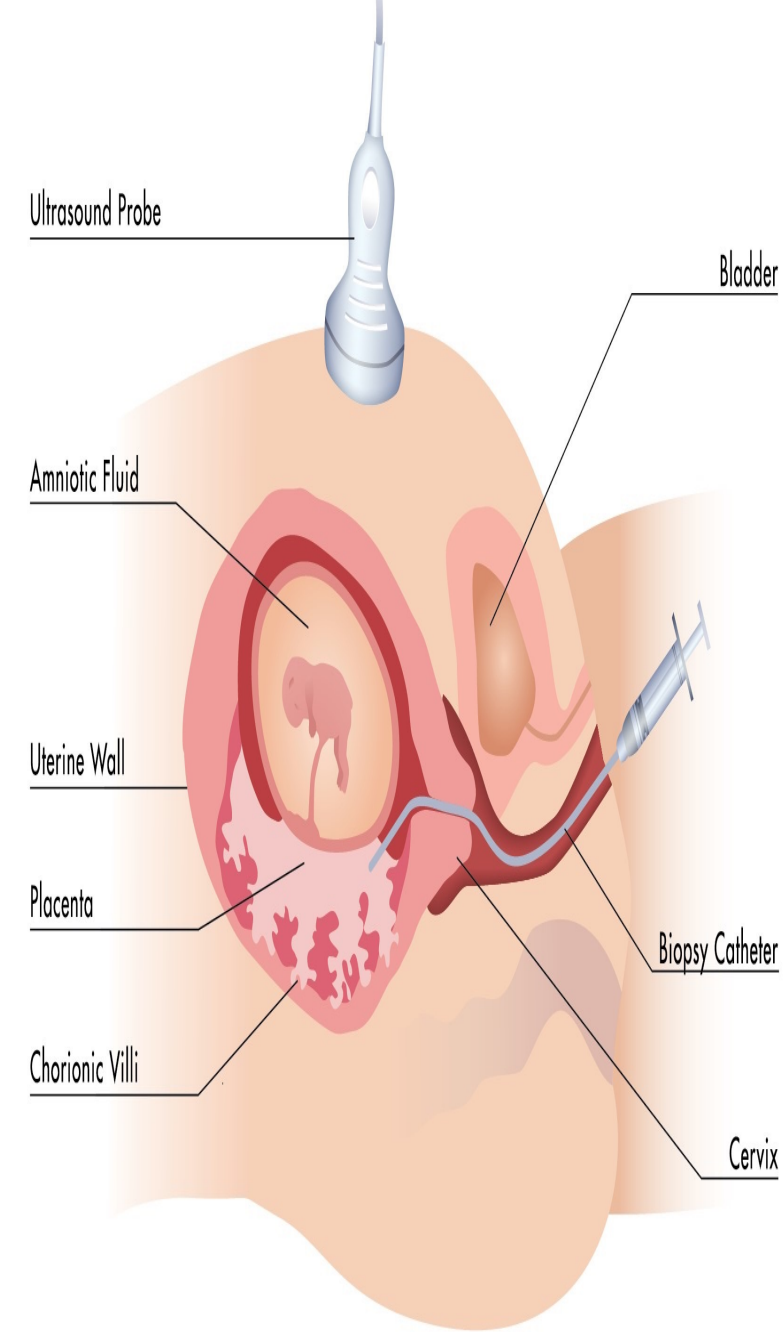
The Cook CVS Set is sterile and disposable and consists of a flexible plastic tube.



COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

STERILE SINGLE USE/DISPOSABLE

Integral to the catheter is a removable stainless steel stylet which is visible under ultrasound.



Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί **χωρίς αναλγησία ή τοπική αναισθησία.**

TA-CVS procedures are associated with minor pain, which is **not significantly reduced** by prior administration of **analgesia** or **local anesthesia** since use of a local anesthetic provides dermal but not uterine wall anesthesia

Η **διακοιλιακή προσπέλαση** θεωρήθηκε **καλή μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης** στις πρώτες εβδομάδες της κύησης με ευρύ φάσμα ενδείξεων, **υψηλά ποσοστά επιτυχίας και επαρκές δείγμα** (Luo et al 2008). Σε **ειδικές περιπτώσεις** επιλέγεται αναγκαστικά η μια μέθοδος από τις δύο. Για παράδειγμα, θα αποφευχθεί η **διακολπική-διατραχηλική** οδός σε στένωση του τραχηλικού στομίου, πρόσφατη κολπική αιμόρροια, ιστορικό αποτυχημένων διακολπικών προσπαθειών και σε **έντονη τραχηλίτιδα**.

Chorionic tissue can be obtained **transabdominally** (TA-CVS) or **transcervically** (TC-CVS). Operator preference generally guides the decision, but **technical factors** predominantly related to placental location favor one approach over the other. The author believes TA-CVS is generally preferable to TC-CVS because it is associated with fewer procedure-related fetal losses, lower risk of bleeding and **infectious complications, lower need for multiple insertions, higher sampling success rate at the first attempt**, and less maternal cell contamination. A fundal placenta is easier to sample with TA-CVS. In the United Kingdom, >96% of CVS is TA-CVS.

Πριν τη διατραχηλική προσέγγιση, προτάθηκε να προηγούνται τραχηλο**κολπικές καλλιέργειες** για τη δυνητική ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών, όπως **γονόκοκκου**, χλαμυδίων ή στρεπτόκοκκου της ομάδας B (που, αν διαπιστωθούν, αντιμετωπίζονται με κατάλληλη αντιβίωση).

Even in asymptomatic women undergoing CVS, **positive vaginal cultures** with patients harboring at least one microorganism were found in almost **30%** of cases. Sindos et al. Invasive Prenatal Diagnosis: Chorionic Villus Sampling. DSJUOG 2015, 9:293-306

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Μια φυσική εξέταση για οξεία φλεγμονώδη νόσο της πυέλου είναι απαραίτητη πριν από τη διαδικασία. Συνιστάται **κολπική καλλιέργεια** για **Neisseria gonorrhoeae (δεν αναφέρεται [ως μόνος αιτιολογικός παράγοντας] στο UpToDate 2022)** . Οποιαδήποτε ασθενής εμφανίζει σημεία ενεργού πυελικής φλεγμονής δεν πρέπει να υποβληθεί στη διαδικασία.

Η διακοιλιακή προσπέλαση θα αποφευχθεί σε ινομυώματα της μήτρας που βρίσκονται σε τέτοια θέση (συνήθως στο πρόσθιο τοίχωμα) και έχουν τέτοιο μέγεθος που θα έκαναν αδύνατη ή πολύ τραυματική την προσπάθεια. Επίσης, **η διακοιλιακή προσπέλαση θα αποφευχθεί σε οπίσθια θέση του πλακούντα με έντονη οπίσθια κλίση και κάμψη της μήτρας, συμφύσεις του προσθίου τοιχώματος της μήτρας με το έντερο και μεγάλη παχυσαρκία.**

TC-CVS is technically easier than TA-CVS when the uterus is severely retroflexed or the placenta is posterior. TC-CVS is probably safer than TA-CVS when **intestinal loops are observed between the abdominal wall and uterus.**

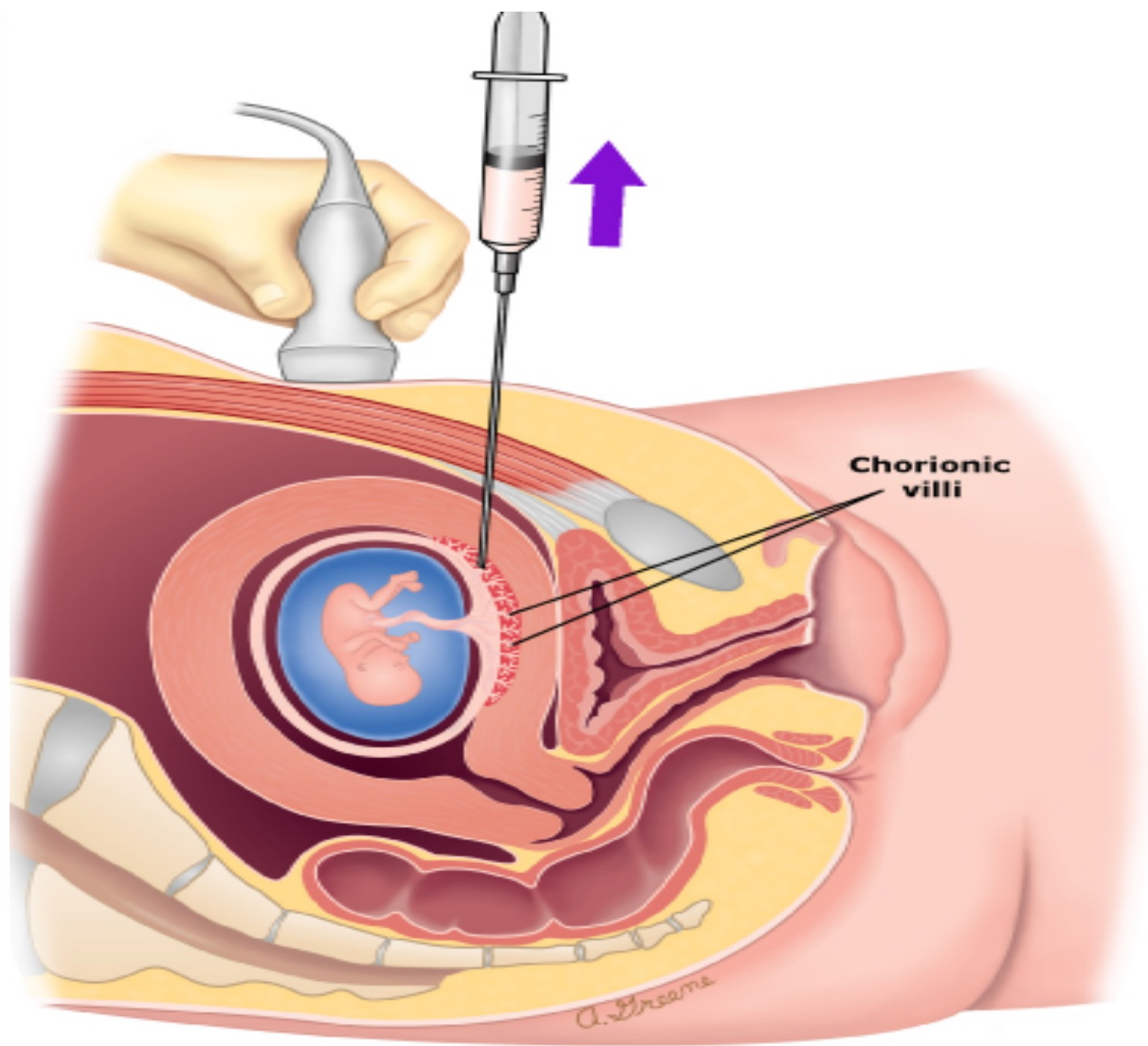
Factors that increase the difficulty of TC-CVS include **cervical stenosis**, **cervical polyps** and **myomas**, and lower uterine segment myomas obstructing access to a fundal placenta.

Στη διακοιλιακή λήψη, **κάτω από άμεσο υπερηχογραφικό έλεγχο** ελέγχεται η ηλικία κύησης, προσδιορίζεται το σημείο εισόδου και το βάθος εισαγωγής και εισάγεται βελόνα παρακέντησης με σπειρό (G 20 [ραχιαίας αναισθησίας] και μήκος 7-9 cm). Στη συνέχεια εφαρμόζεται σύριγγα 20 mL, και **με τη δημιουργία αρνητικής πίεσης** γίνεται αναρρόφηση μικρής ποσότητας χοριακών λαχνών (Εικόνα 30.1).

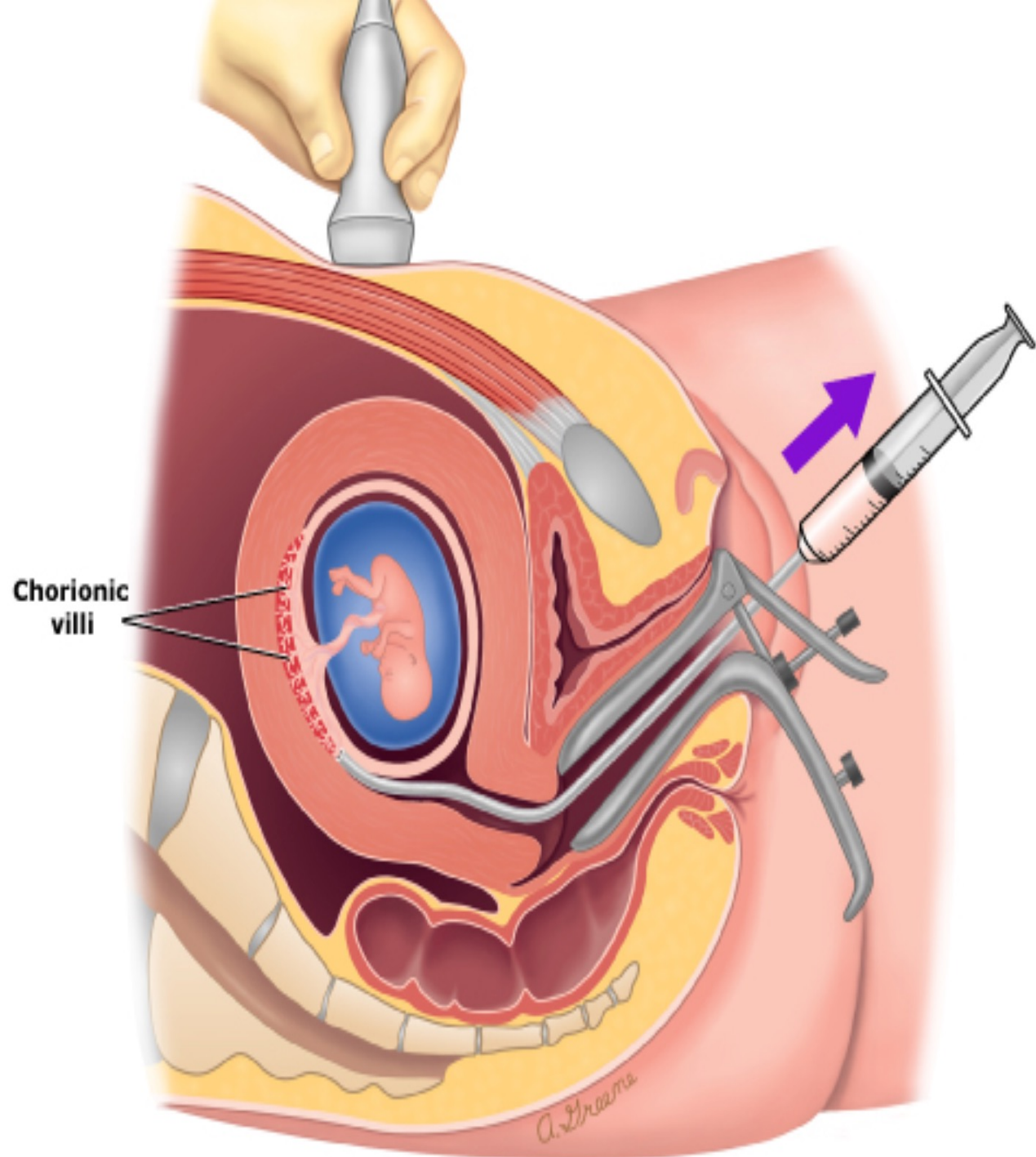
The patient is placed in the supine position, the placenta is **localized by transabdominal ultrasonography**, and the patient's lower abdomen is prepped with antiseptic solution. The 19 to **20 gauge needle** is inserted using either a free-hand technique or a needle-guide attached to the ultrasound probe. The needle is advanced at an angle that allows it to penetrate along the long axis of the placenta...The needle tip is moved back and forth inside the placenta until an adequate sample has been aspirated by the vacuum created in the syringe. The sampling system is then withdrawn **under negative pressure**.



Εικόνα 30.1. Διακοιλιακή λήψη τροφοβλάστης με τη βοήθεια της κοιλιακής κεφαλής των υπερήχων.

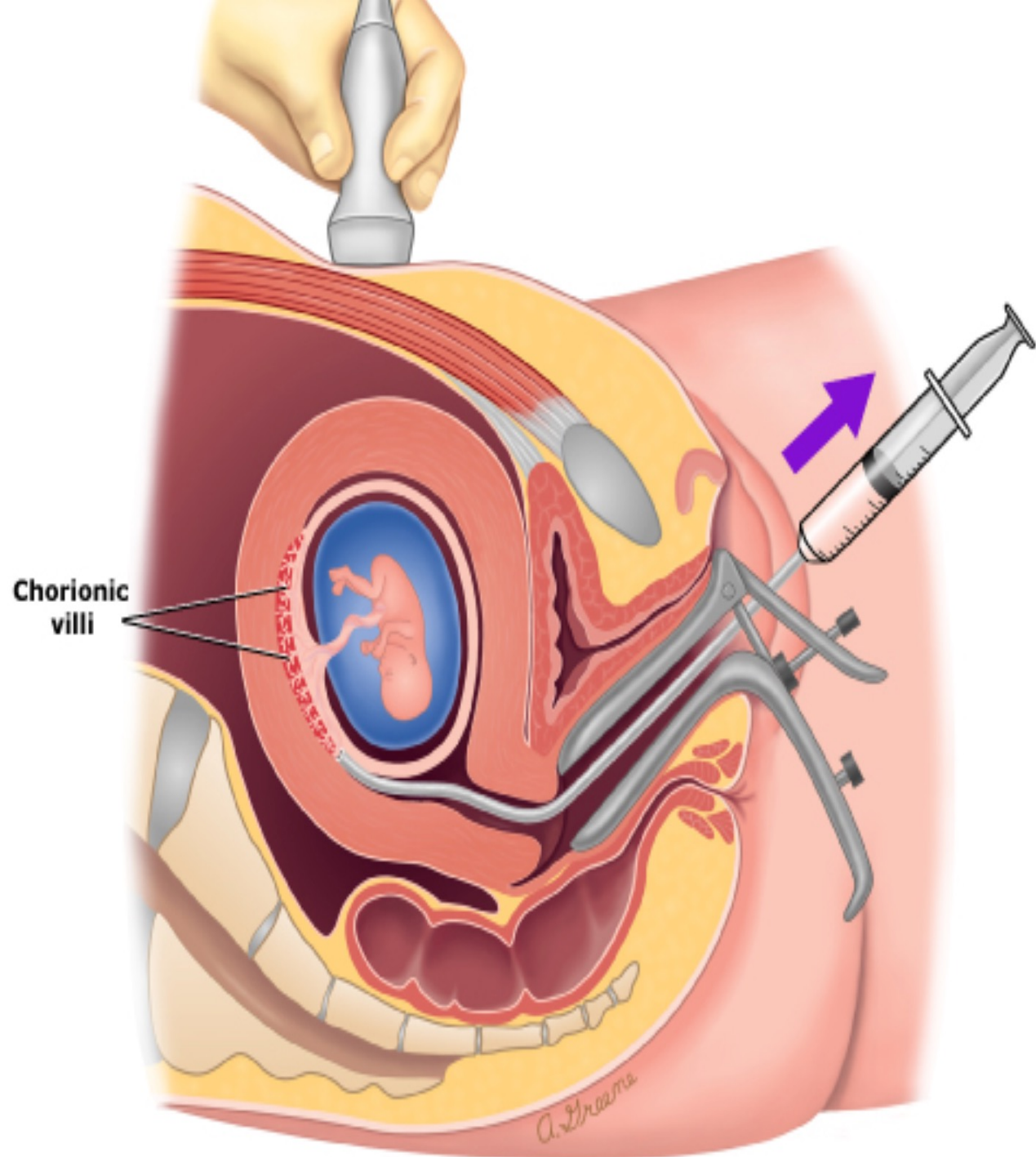


Η διακολπική-διατραχηλική λήψη γίνεται με καθετήρα ή ειδική λαβίδα βιοψίας υπό άμεση κοιλιακή (ή κολπική) υπερηχογραφική εξέταση **μετά από καθαρισμό των έξω γεννητικών οργάνων και του κατώτερου γεννητικού συστήματος με αντισηπτικό διάλυμα και την εισαγωγή κολποδιαστολέα).**



Συνιστάται:

- να μην πραγματοποιούνται περισσότερες από δύο διελεύσεις καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού.
- κάθε προσπάθεια διέλευσης για δειγματοληψία διαμέσου του τραχηλικού στομίου πρέπει να πραγματοποιείται με νέο αποστειρωμένο καθετήρα.



Η διακολπική-διατραχηλική λήψη γίνεται με καθετήρα ή ειδική λαβίδα βιοψίας υπό άμεση κοιλιακή (ή κολπική) υπερηχογραφική εξέταση **μετά από καθαρισμό των έξω γεννητικών οργάνων και του κατώτερου γεννητικού συστήματος με αντισηπικό διάλυμα και την εισαγωγή κολποδιαστολέα).**

Transcervical chorionic villus sampling — The patient is placed in the lithotomy position, **the external and internal genitalia are prepped with an antiseptic solution, and a speculum is inserted into the vagina.**

Η διακολπική-διατραχηλική λήψη γίνεται με καθετήρα ή ειδική λαβίδα βιοψίας υπό άμεση κοιλιακή (ή κολπική) υπερηχογραφική εξέταση (μετά από καθαρισμό των έξω γεννητικών οργάνων και του κατώτερου γεννητικού συστήματος με αντισηπτικό διάλυμα και την εισαγωγή κολποδιαστολέα).

Transcervical chorionic villus sampling — The patient is placed in the lithotomy position, the external and internal genitalia are prepped with an antiseptic solution, and a speculum is inserted into the vagina.

Η διακολπική-διατραχηλική λήψη γίνεται με καθετήρα ή ειδική λαβίδα βιοψίας υπό άμεση κοιλιακή (ή κολπική) υπερηχογραφική εξέταση **μετά από καθαρισμό των έξω γεννητικών οργάνων και του κατώτερου γεννητικού συστήματος με αντισηπτικό διάλυμα και την εισαγωγή κολποδιαστολέα).**

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Ο πιθανός κίνδυνος λοίμωξης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί **με εφαρμογή των κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, με σωστό καθαρισμό του κόλπου πριν από τη διαδικασία** και με αποστείρωση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στη διαδικασία. Επίσης, ο κίνδυνος λοίμωξης μπορεί πιθανώς να μειωθεί με χρήση ενός νέου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο

Η διακολπική-διατραχηλική λήψη γίνεται με καθετήρα ή ειδική λαβίδα βιοψίας υπό άμεση κοιλιακή (ή κολπική) υπερηχογραφική εξέταση **μετά από καθαρισμό των έξω γεννητικών οργάνων και του κατώτερου γεννητικού συστήματος με αντισηπικό διάλυμα και την εισαγωγή κολποδιαστολέα).**

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Σηπτικό σοκ: Υπάρχει πιθανός κίνδυνος νοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, από **σηπτικό σοκ** μετά από λοίμωξη που προκλήθηκε από τη διαδικασία CVS. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με εφαρμογή των κατάλληλων άσηπτων τεχνικών, με σωστό καθαρισμό του κόλπου πριν από τη διαδικασία και με αποστείρωση του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται στη διαδικασία. Επίσης, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση ενός νέου αποστειρωμένου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο

Αρχικά,
χρησιμοποιείται μια
μονοδοντωτή ή
θυριδωτή λαβίδα για
τη σύλληψη του
πρόσθιου χείλους του
τραχήλου και την
ήπια έλξη του ώστε
να επιτευχθεί
«ευθειασμός» της
μήτρας.

**A single-toothed
tenaculum or ring
forceps is used to
grasp the anterior lip
of the cervix and
gently pull it toward
the operator to bring
the uterus into a more
axial configuration.
UpToDate 2022**

Αν η μήτρα είναι σε έντονη προσθία κάμψη, η πλήρωση της ουροδόχου κύστης μπορεί να βοηθήσει στον ευθειαςμό της γωνίας που βρίσκεται μεταξύ του ενδοτραχηλικού αυλού και του πρόσθιου τοιχώματος της μήτρας.

If the uterus is sharply anteverted, filling the bladder may help to straighten the angle between the endocervical canal and the anterior uterine wall.

Στη συνέχεια, κάτω από «άμεση όραση» με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, εισάγεται μια μεταλλική μήλη μέσα στον ενδοτραχηλικό σωλήνα για να καθοριστεί η πορεία και η καμπύλη του.

Next, under direct transabdominal ultrasound visualization, a metal sound is introduced into the endocervical canal to define its course and curvature.

**Ο αυλός λήψης των χοριακών
λαχνών λυγίζει ανάλογα με τα
συμπεράσματα της
προηγούμενης εξέτασης και
στη συνέχεια, εισάγεται κάτω
από υπερηχογραφική
καθοδήγηση διαμέσου του
ενδοτραχηλικού αυλού μέσα
στον πλακούντα.**

**The TC cannula
is bent to
assume a
similar curve
and then
inserted under
ultrasound
guidance
through the
canal and into
the placenta.**

**Αφαιρείται το
έμβολο του αυλού
και μια σύριγγα 20
mL (που περιέχει
ειδικό υλικό)
προσαρμόζεται
στον καθετήρα.**

**The obturator
of the cannula
is removed
and a 20 mL
syringe
containing
medium is
attached to
the catheter.**

**Η αναρρόφηση των
χοριακών λαχνών
γίνεται καθώς ο
καθετήρας
μετακινείται
παλινδρομικά μέσα
στον πλακούντα.**

**Chorionic
villi are
aspirated as
the catheter
is moved
back and
forth inside
the placenta.**

**Μετά τη λήψη
επαρκούς υλικού,
γίνεται αφαίρεση του
καθετήρα ενώ
διατηρείται η
αρνητική πίεση
(Ιατράκης 2013).**

**After an adequate
specimen is
obtained, the
catheter is
withdrawn while
keeping the
syringe under
negative pressure.**

**Από σχετική
ανασκόπηση, δεν
υπήρξαν σαφή
συμπεράσματα για
τα οφέλη της
συνεχούς εφαρμογής
αρνητικής πίεσης
κατά τη CVS
(Mujezinovic &
Alfirevic 2012).**

**In a 2013 Cochrane
review, clinically
important outcomes
were similar for
continuous and
discontinuous
negative pressure
needle aspiration
systems.**

Τα ποσοστά επιτυχημένης λήψης και στις δύο μεθόδους (με δύο το πολύ προσπάθειες) πλησιάζουν το 100%. Σε δίδυμη κύηση μπορεί να γίνει συνδυασμός και των δύο μεθόδων λήψης. Ωστόσο, στη δίδυμη κύηση χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να μη γίνει λανθασμένα λήψη ιστού πάλι από το ίδιο έμβryo. Σημειώνεται ότι παρά τα περισσότερα από 30 χρόνια κλινικής πρακτικής, δεν υπήρξε ομοφωνία σχετικά με την καλύτερη τεχνική της λήψης τροφοβλάστης και υπάρχουν κάποιες διαφοροποιήσεις μεταξύ εκείνων που την εκτελούν (Blumenfeld et al 2010).

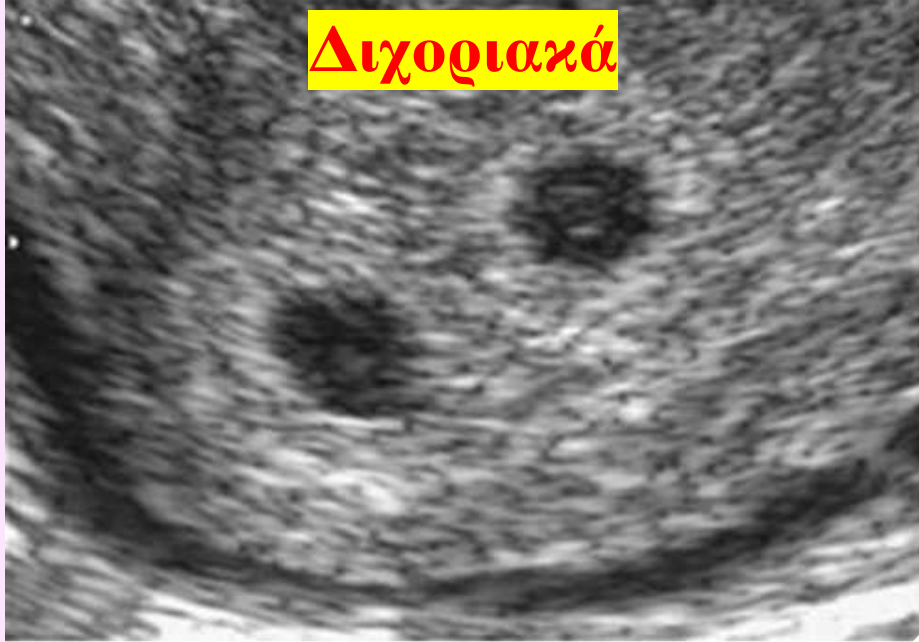
CVS in twins can be performed using a TA, TC, or combined approach (TA for one twin, TC for the other).

case reports have reported discordant karyotypes in monozygotic twins; therefore, some clinicians sample both fetuses when an anomaly is present

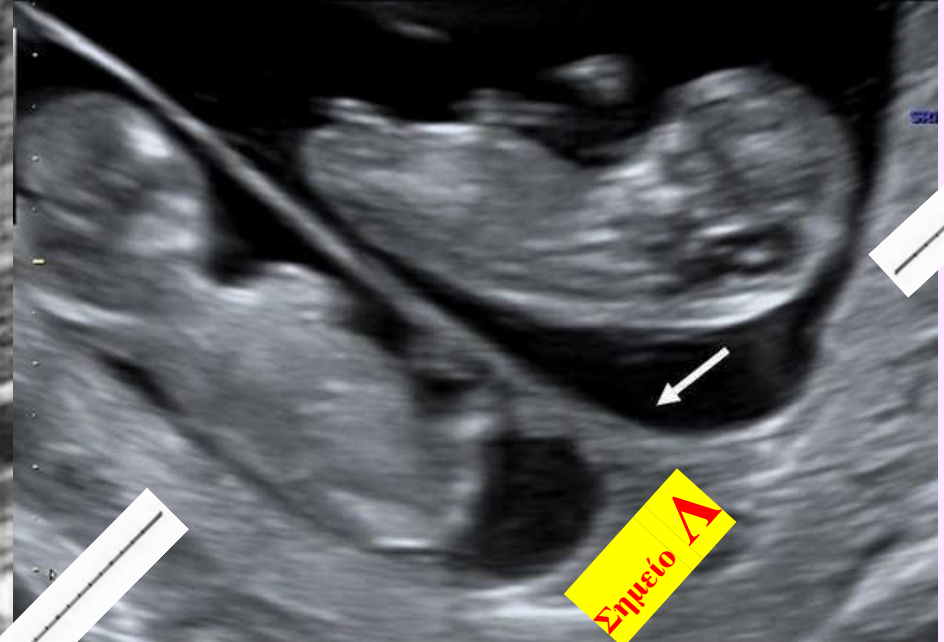
Uncertain results requiring further investigation (such as sampling one fetus twice) are more frequent in multiple gestations assessed by CVS than by amniocentesis.

Sonographic determination of chorionicity of multiple gestations is essential prior to CVS, as chorionicity determines the number of samples that need to be obtained.

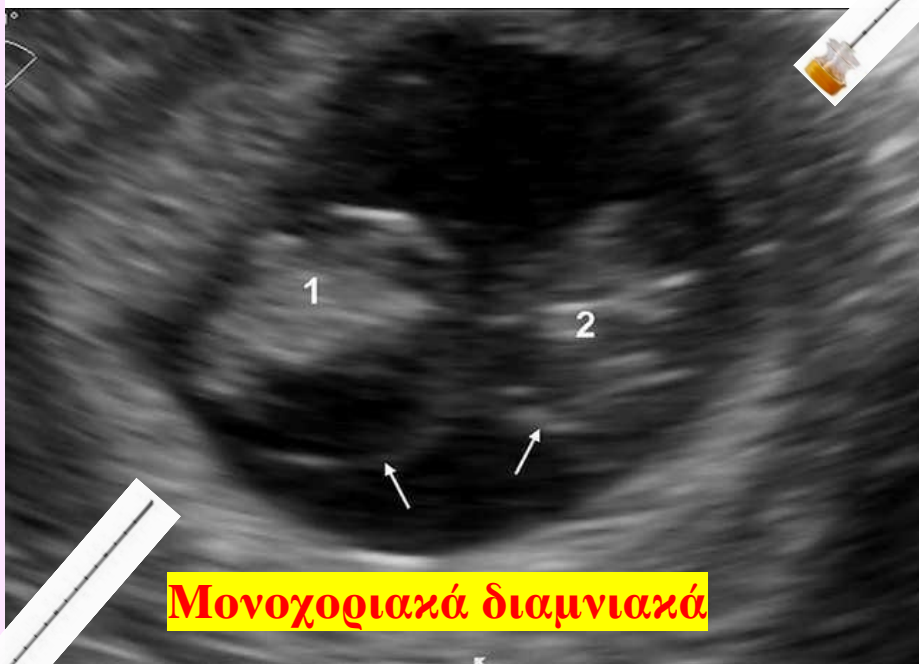
Διχοριακά



Diagn Prenat. 2014;25:58-64



Diagn Prenat. 2014;25:58-64

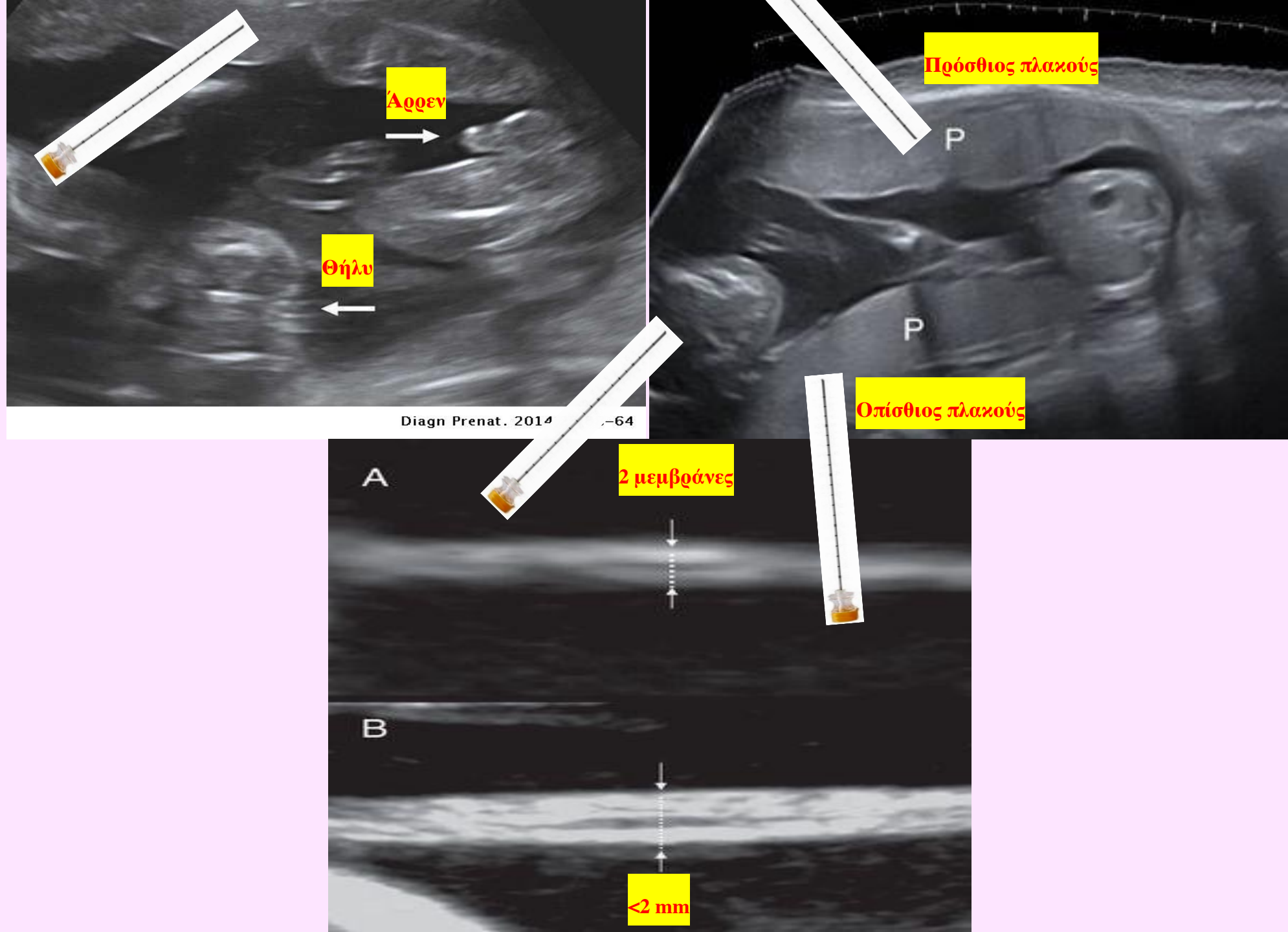


Diagn Prenat. 2014;25:58-64



Diagn Prenat. 2014;25:58-64

Sonographic determination of chorionicity of multiple gestations is essential prior to CVS, as chorionicity determines the number of samples that need to be obtained.



ΓΑΤΡΙΚΗ
ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η σύγκριση μεταξύ CVS & AC δεν περιλαμβάνεται διότι: →

ΒΙΒΛΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Because CVS is performed approximately four to six weeks earlier in gestation than amniocentesis, simply **comparing the rate of spontaneous loss after CVS versus after amniocentesis/AC is not an appropriate method of determining whether CVS results in a higher rate of loss than amniocentesis.** If this method were used, spontaneous losses occurring in the gestational time period between performance of CVS and performance of amniocentesis would be counted as possible CVS-related losses in patients undergoing CVS but would not be accounted for in patients undergoing amniocentesis. UpToDate 2022

Γ Α Τ Ρ Ι Κ Η
Γ Ε Ν Ε Τ Ι Κ Η

Η σύγκριση μεταξύ CVS & AC δεν περιλαμβάνεται διότι: →

ΒΙΒΛΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

A systematic review of 16 cohort studies on complications of **CVS** calculated total fetal loss rates of 0.7% within 14 days of TA-CVS. By comparison, the total rate of fetal loss within 14 days of amniocentesis/**AC** was >0.5%-0.7% (>1/200) (Mujezinovic & Alfrevic. Obstet Gynecol 2007). **The number of losses that were procedure-related could not be determined.**

Γ Α Τ Ρ Ι Κ Η
Γ Ε Ν Ε Τ Ι Κ Η

Η σύγκριση μεταξύ CVS & AC δεν περιλαμβάνεται διότι: →

ΒΙΒΛΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Perinatal loss — The cumulative perinatal mortality rate (PNM) is **not significantly higher after CVS than amniocentesis/AC** (7 versus 6 per 1000 live births), *independent of the type of CVS (TC or TA)*. UpToDate 2022

3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Γενικά, θεωρείται ότι οι άμεσες επιπλοκές μετά την επέμβαση είναι πιο ήπιες στη διακοιλιακή λήψη. Μετά το τέλος της επέμβασης (όπως και μετά το τέλος της αμνιοπαρακέντησης) επανελέγχεται υπερηχογραφικά η κατάσταση του εμβρύου. Στην έγκυο μπορεί να συνταγογραφηθεί αντιβιοτική αγωγή και συστήνεται ανάπαυση για δύο ημέρες.

The bulk of evidence from randomized trials, performed over **30 years ago**, suggests that CVS is associated with a higher rate of fetal loss than amniocentesis. However, **the excess risk appears to be confined to transcervical (TC)-CVS, which is riskier than amniocentesis and riskier than transabdominal (TA)-CVS.** TA-CVS and amniocentesis appear to be associated with similar rates of fetal loss. UpToDate 2022

The safety/risks of CVS (TA or TC), as reported in literature **before 2011**, may not be applicable in the **current practice of cell-free DNA screening, as the increasing use of this test has significantly decreased the rate of invasive testing.** As a result, it is increasingly difficult for operators to learn and maintain appropriate technical skills, which may affect procedure-related fetal loss rates.

3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Γενικά, θεωρείται ότι οι άμεσες επιπλοκές μετά την επέμβαση είναι πιο ήπιες στη διακοιλιακή λήψη.

Μετά το τέλος της επέμβασης (όπως και μετά το τέλος της αμνιοπαρακέντησης) επανελέγχεται υπερηχογραφικά η κατάσταση του εμβρύου. Στην έγκυο μπορεί να

συνταγογραφηθεί

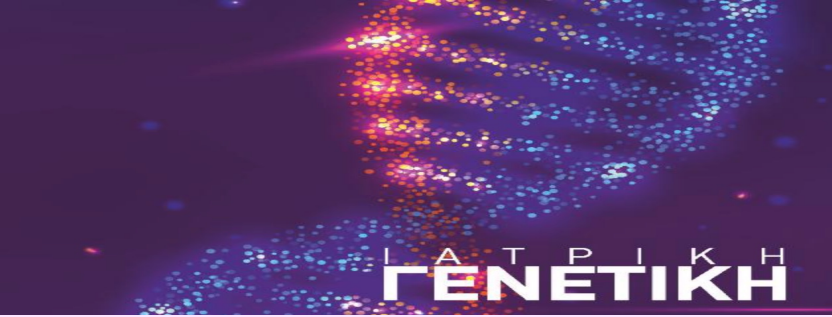
αντιβιοτική αγωγή και συστήνεται ανάπαυση για δύο ημέρες.

The risk of severe sepsis is likely to be less than 1 / 1000, although it cannot be estimated exactly based on case reports, and **many clinicians do not routinely administer prophylactic antibiotics for the procedure.** Sindos et al. Invasive Prenatal Diagnosis: Chorionic Villus Sampling. DSJUOG 2015, 9:293-306

We generally advise them to avoid strenuous activity and sexual intercourse for 24 hours.

Ωστόσο,

Perinatal loss — The cumulative perinatal mortality rate (PNM) is not significantly higher after CVS than amniocentesis (7 versus 6 per 1000 live births), *independent of the type of CVS (TC or TA)*



ΓΑΤΡΙΚΗ
ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Δεν περιλαμβάνεται διότι:



ΒΙΒΛΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΜΗΤΕΡΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Loss of multiple gestation
— The safety of CVS in
multiple gestation is
unclear, as it has been
addressed **only by small**
case-control or cohort
studies. UpToDate 2022

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κοιλιακή αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

Infection – Rare cases of clinically-evident infectious complications have been reported. The TC catheter may become contaminated by the cervicovaginal flora; the TA catheter may become contaminated by skin flora or as a result of bowel puncture.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumback et al 2000).

Data from the randomized trials show higher rates of preterm delivery after CVS than amniocentesis

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, **κολπική αιμορραγία** ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

Vaginal spotting after CVS is reported in up to one-third of patients

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Εμβρυϊκή αιμορραγία: Αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με προσεκτική υπερηχογραφική εξέταση πριν από τη διαδικασία και με προσεκτική διέλευση του καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση κατά τη διαδικασία.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, **κολπική αιμορραγία** ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

Vaginal spotting after CVS is reported in up to one-third of patients

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

**Διάτρηση μήτρας:
Αυτός ο πιθανός κίνδυνος μπορεί να ελαχιστοποιηθεί μέσω προσεκτικής διέλευσης του καθετήρα υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση.**

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, **κολπική αιμορραγία** ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

Vaginal spotting after CVS is reported in up to one-third of patients

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν την πρώτη εβδομάδα μετά τη διαδικασία με χρήση του σετ CVS της Cook κατά τη διάρκεια μιας μελέτης >4500 ασθενών περιλαμβάνονταν κηλίδες αίματος ή/και αιμορραγία της μητέρας σε <10%. Ελαχιστοποίηση αυτών των περιπτώσεων με διέλευση του καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο έως δύο φορές ανά κύηση

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και **αυτόματη έκτρωση** (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Ενδομήτριος θάνατος:
Αυξημένος κίνδυνος ενδομητρίου θανάτου είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με σημαντική διακοπή της τροφοδοσίας του εμβρύου με αίμα λόγω χοριακής (πλακουντιακής) κάκωσης ή ενδομήτριας λοίμωξης. Η εφαρμογή των διαδικασιών ασφαλείας σε επεμβάσεις CVS ελαχιστοποιεί τον πιθανό κίνδυνο που σχετίζεται με τη διαδικασία.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και **αυτόματη έκτρωση** (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Αυτόματη αποβολή αναφέρθηκε σε <4%. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί πιθανόν να ελαχιστοποιηθεί μέσω υπερηχογραφικής εξέτασης αμέσως πριν από τη διαδικασία ώστε να διαπιστωθεί η βιωσιμότητα της κύησης, καθώς και με χρήση ασφαλών τεχνικών δειγματοληψίας. Επιπλέον, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση ενός νέου αποστειρωμένου καθετήρα για κάθε διέλευση από το τραχηλικό στόμιο και με την πραγματοποίηση το πολύ δύο διελεύσεων από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και **αυτόματη έκτρωση** (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το συνολικό ποσοστό απώλειας εμβρύου αυξάνεται σε ευθεία αναλογία με τον αριθμό των διελεύσεων του καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού. Συνιστάται με έμφαση να μην πραγματοποιούνται περισσότερες από δύο διελεύσεις καθετήρα από το τραχηλικό στόμιο ανά κύηση με σκοπό τη λήψη δείγματος ιστού. Στην κλινική μελέτη του σετ CVS της Cook, το ποσοστό αποβολών μετά τη διαδικασία CVS ήταν >4% με μία προσπάθεια, 7,0% μετά από δύο προσπάθειες και >10% μετά από τρεις προσπάθειες.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Διαρροή υγρού: 0,1%

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumbach et al 2000).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης: Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης ως αποτέλεσμα της διαδικασίας CVS.

Και με τις δύο τεχνικές (διακοιλιακή, διακολπική), σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ακολουθήσει φλεγμονή, κολπική αιμορραγία ή εντοπισμένο αιμάτωμα (που οφείλονται στον τραυματισμό που έγινε στην περιοχή της λήψης του τροφοβλαστικού ιστού) και αυτόματη έκτρωση (<3%). Η διαφυγή αμνιακού υγρού οφείλεται, ίσως, σε κακή τεχνική. Απώτερες επιπλοκές, που σχετίστηκαν με τη μέθοδο είναι η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, ο πρόωρος τοκετός και η γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών. Η

επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων (Ιατροάκης 2011) και παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν σε σχετική μετα-ανάλυση (Brumback et al 2000).

Limb-reduction defects

Ten weeks of gestation is the generally accepted lower limit for CVS procedures **because an increased rate of transverse limb abnormalities has been reported when CVS is performed before 9 weeks of gestation**

Υπάρχει κίνδυνος για Rh ευαισθητοποίηση της μητέρας (όπως στην αμνιοπαρακέντηση και στην εμβρυοσκόπηση) αν δεν ληφθούν οι κατάλληλες προφυλάξεις. Επομένως, μετά από CVS σε μη ευαισθητοποιημένες D-αρνητικές γυναίκες πρέπει να χορηγηθεί anti-D ανοσοσφαιρίνη (Fung et al 2003).

Fetomaternal hemorrhage has been documented. Release of fetal blood into the maternal circulation can cause isoimmunization; therefore, RhD-negative patients should receive anti-D Rh immunoglobulin following the procedure. CVS-related FMH may augment the maternal immune response in patients already sensitized and lead to early, severe erythroblastosis fetalis. UpToDate 2022

Υπάρχει κίνδυνος για Rh ευαισθητοποίηση της μητέρας (όπως στην αμνιοπαρακέντηση και στην εμβρυοσκόπηση) αν δεν ληφθούν οι κατάλληλες προφυλάξεις. Επομένως, μετά από CVS σε μη ευαισθητοποιημένες D-αρνητικές γυναίκες πρέπει να χορηγηθεί anti-D ανοσοσφαιρίνη (Fung et al 2003).

COOK® CHORIONIC VILLUS SAMPLING SET

Ευαισθητοποίηση Rh:
Υπάρχει κίνδυνος ευαισθητοποίησης Rh σε γυναίκες με παράγοντα Rh αρνητικό. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με χορήγηση ένεσης RhoGAM σε όλες τις γυναίκες με παράγοντα Rh αρνητικό μετά τη διαδικασία.

Confined placental mosaicism refers to a discrepancy between the genotype of the placenta and the genotype of the embryo/fetus (**only** the placenta having an abnormal mosaic karyotype and the fetus having a normal karyotype). CVS has a higher risk of confined placental mosaicism than amniocentesis

> [Prenat Diagn.](#) 2014 Aug;34(8):739-47. doi: 10.1002/pd.4358. Epub 2014 Apr 8.

Cytogenetic follow-up of chromosomal mosaicism detected in first-trimester prenatal diagnosis

[Paola Battaglia](#)¹, [Anna Baroncini](#), [Angela Mattarozzi](#), [Ilaria Baccolini](#), [Antonella Capucci](#),

Conclusion: Most of the mosaic findings at CVS are unreliable indicators of the fetal karyotype.

ΣΥΝΕΠΩΣ

The need for follow-up samples is significantly higher after CVS than after amniocentesis because the certainty that the established karyotype reflects the fetal genotype is lower with CVS

> [Prenat Diagn.](#) 2014 Aug;34(8):739-47. doi: 10.1002/pd.4358. Epub 2014 Apr 8.

Cytogenetic follow-up of chromosomal mosaicism detected in first-trimester prenatal diagnosis

[Paola Battaglia](#)¹, [Anna Baroncini](#), [Angela Mattarozzi](#), [Ilaria Baccolini](#), [Antonella Capucci](#),

Follow-up cytogenetic investigations were recommended in all cases and performed through amniocentesis and/or cordocentesis after genetic counseling and informed consent.

Ωστόσο,

An aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21 or a sex chromosome is almost always associated with a cytogenetically abnormal fetus, whereas aneuploidy of chromosomes 2, 3, 7 or 8 is usually associated with a euploid fetus.