

PRENATALNI PROBIR PLODOVA RIZIČNIH ZA POJAVU KROMOSOMSKIH I GENSKIH POREMEĆAJA

FEODORA STIPOLJEV*

Ultrazvučna dijagnostika je široko prihvaćena metoda izbora za otkrivanje morfoloških promjena ploda u prvom i drugom tromjesečju trudnoće. Otkrivanje fetalnih malformacija u ranom periodu znakovito smanjuje rađanje djece sa strukturalnim defektima, a time i stopu perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Prepoznavanje specifičnih strukturalnih anomalija, ranog intrauterinog zastoja rasta ploda, te promjena količine plodove vode omogućuje bolji antenatalni probir i dijagnostiku kromosomskih poremećaja. Pronalaženje specifičnih fetalnih malformacija upućuje na potrebu kariotipizacije ploda. Određivanje specifičnih ultrazvučnih biljega određenih nasljednih bolesti omogućuje probir plodova s povećanim rizikom za određenu genetsku bolest ili mikrolelecijski sindrom. Fetalna ultrasonografija je metoda izbora za neinvazivni probir kromosomskih i genskih poremećaja u neselecioniranoj populaciji trudnica.

Deskriptori: FETALNA ULTRASONOGRAFIJA, KROMOSOMSKE ABNORMALNOSTI, GENSKI POREMEĆAJI

UVOD

Mogućnost rane dijagnostike velikog broja kromosomskih i genetskih poremećaja ima veliki značaj u prevenciji teških bolesti bez mogućnosti terapijskih postupaka. Razvoj neinvazivnih i invazivnih tehnika prenatalne dijagnostike omogućio je probir i dijagnostiku genetski abnormalnih plodova u ranom razdoblju trudnoće. Među njima, ultrasonografija je posljednjih desetak godina našla veoma široku primjenu kao neinvazivna, senzitivna metoda probira u populaciji niskog rizika. Dijagnostička vrijednost ultrasonografije u otkrivanju fetalnih kongenitalnih malformacija ovisi o vrsti malformacije, gestacijskoj dobi, iskustvu pretraživača i o tome da li se radi o visoko rizičnoj trudnici za određenu nasljednu bolest kod koje se provodi ciljano pretraživanje u svrhu otkrivanja

specifičnih fetalnih malformacija (1). Određeni poremećaji ranog razvoja embrija mogu se uočiti već u prvom tromjesečju trudnoće pomoću transvaginalne ultrasonografije. Detaljno poznavanje anatomije i fiziologije ljudskog ploda, te njegovog razvitka neophodno je za razlikovanje normalnih fizioloških od patoloških promjena. Ciljani ultrazvučni pregled u drugom tromjesečju trudnoće je veoma koristan kod otkrivanja kako većih tako i onih veoma malih kongenitalnih malformacija ploda. Prenatalna dijagnostika ne-kromosomskih sindroma oslanja se na uočavanje specifičnih morfoloških promjena ploda. Precizna morfološka ultrazvučna istraživanja su u najvećem broju slučajeva moguća između 15. i 20. tjedna trudnoće (2). Prije ovog gestacijskog razdoblja prenatalna dijagnoza treba se zasnivati na rezultatima testova zasnovanih na tehnikama molekularne biologije u obiteljima gdje je specifična mutacija koja uzrokuje određenu bolest poznata. Priprema uzoraka za prenatalno određivanje genetskog statusa ploda ovisi o vrsti nasljednog poremećaja, a obuhvaća: uzimanje uzoraka za direktnu analizu, kultivaciju stanica za razne biokemijske i molekularne analize,

izolaciju korionskih resica i pripremu uzoraka kože ploda za analizu na nasljedne kožne poremećaje. Određivanje specifičnih ultrazvučnih biljega određenih nasljednih bolesti omogućuje probir plodova s povećanim rizikom za određenu genetsku bolest ili mikrolelecijski sindrom, posebice kod plodova sa svježom mutacijom jer je ona najčešći uzrok ovakvih poremećaja (Tablica 1.). Fetalna ehokardiografija ima veliku važnost kao komplementarna tehnika probira, jer veliki dio malformiranih plodova ima udruženu srčanu grešku (3).

PRENATALNI PROBIR KROMOSOMOPATIJA

Danas se tom ultrazvučnom tehnikom otkriva više od 75% fetalnih malformacija čime je znakovito smanjeno rađanje djece sa strukturalnim defektima (4). Samim tim je smanjena stopa perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Usprkos navedenim učinkovitostima mogućnostima dijagnostičkog ultrazvuka, značajan udio perinatalnog morbiditeta i mortaliteta još uvijek uzrokuju kromosomske bolesti. Posljednjih par godina ulažu se veliki naponi u što bolji antenatalni probir i dijagnostiku kromosomopatija.

* Klinika za ginekologiju i porodništvo
Opća bolnica "Sveti Duh"

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Feodora Stipoljev
Citogenetski laboratorij
Klinika za ginekologiju i porodništvo
Opća bolnica "Sveti Duh"
10000 Zagreb, Sveti Duh 64
E-mail: stipoljev@yahoo.com

Tablica 1.

Antenatalni ultrazvučni probir specifičnih biljega za određene nasljedne poremećaje i dijagnostika

Table 1

Antenatal ultrasonographic screening of specific markers for some inherited disorders and diagnostics

Nasljedni poremećaj	UZV biljezi	PND
Cistična fibroza	hiperehogeno crijevo	kromosomska analiza DNA analiza CFRT gena direktnom metodom iz plodove vode
Fenilketonurija	intrauterini zastoj rasta ploda mikrocefalija srčana greška	kromosomska analiza DNA analiza PAH gena
Werdnig- Hofmann (SMA tip I)	artrogripoza srčana greška (VSD, ASD)	kromosomska analiza delecijska DNA analiza SMN I NAIP gena iz kultiviranih stanica plodove vode
Miotona distrofija	polihidramniji (AFI>25) abnormalnosti položaja ekstremiteta (slabiji pokreti ploda)	kromosomska analiza DNA analiza DMPK gena
Pallister-Killianov sindrom	dijafragmalna hernija polihidramniji kratki femur	kromosomska analiza kultura fibroblasta kultura limfocita fetalne krvi
Robertsov sindrom	obostrani rascjep usne i nepca rani intrauterini zastoj rasta ploda srčana greška fokomelija (najteži slučajevi) polihidramniji	kromosomska analiza C-pruganje kromosoma na kojima se vidi prijevremeno razdvajanje centromera ("kromosomi poput tračnica")
Miller- Diekerov sindrom	omfalokela ventrikulomegalija	kromosomska analiza FISH 17p13 specifičnog mjesta
Beckwith- Wiedemannov sindrom	omfalokela+polihidramniji >25 tj.tr. polihidramniji+ubrzani rast ploda	kromosomska analiza FISH analiza specifičnih lokusa (11p15.5)

FISH-fluorescencijska in situ hibridizacija

Amniocenteza u drugom tromjesečju trudnoće, i biopsija korionskih resica kao tehnika u prvom tromjesečju trudnoće, najkorištenije su invazivne tehnike prenatalne dijagnostike. Standardno prihvaćena metoda probira kromosomopatija, odnosno Downovog sindroma kao najčešće trisomije, na temelju životne dobi trudnice (granična dob 35 godina) nije dala očekivane rezultate. Naime, u skupini trudnica starijih od 35 godina rutinski se preporuča kariotipizacija ploda s obzirom na poznatu činjenicu da pojavnost rađanja djece s Downovim sindromom raste usporedno s dobi trudnice, a naročito nakon 35. godine (5). Pojavio se biološko-statistički paradoks da je u skupini trudnica mlađih od 35 godina, kod kojih nije proveden nikakav probir kromosomopatija, pojava rađanja djeteta sa antenatalno neotkrivenom kromosomopatijom znakovito češća nego u starijih trudnica. Stoga se nametnula potreba za uvođenjem novih probirnih metoda u nisko rizičnoj populaciji trudnica, gdje

mogu biti praktično prihvaćene i etički opravdane jedino neinvazivne metode probira (4).

Trisomija 21 je najčešći autosomalni kromosomski poremećaj s učestalošću od 1 na 660 novorođenih. Negdje oko 95% slučajeva uzrokuje prekobrojni kromosom 21, u 3% slučajeva su translokacijski oblici, a 2% mozaici. Preko 80% plodova s nuhalnim zadebljanjem većim od 2.5 mm dijagnosticiranim između 10. i 14. tjedna trudnoće su kromosomski abnormalni (6, 7). Dužina femura i humerusa u plodova s Downovim sindromom je kraća nego u kromosomski normalnih plodova za određenu gestacijsku dob. Hipoplazija srednje falange ili klinodaktilija distalne falange petog prsta na ruci prisutna je u 60% novorođenčadi s Downovim sindromom (4). Približno 29% plodova s trisomijom 21 u trećem tromjesečju trudnoće zaostajat će u rastu. Brahicefalija i srednja ventrikulomegalija fetalne glave su također ultrazvučni biljezi za Downov sindrom (1). Oko 40% plodova

s Downovim sindromom imaju atrioventrikularni septalni defekt srca. Duodenalnu atreziju nalazimo u 30% aneuploidnih plodova, dok je učestalost od 17% obostranih pijeletazija u plodova s Downovim sindromom u odnosu na 2% plodova iz kontrolne skupine (8).

Trisomija 18 je druga najučestalija autosomna trisomija s pojavnosti od 1 na 4000 do 8000 poroda. Pojavnost trisomije 18 je značajno viša tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće zbog visokog perinatalnog morbiditeta (1). Učestalost trisomije 18 je neovisna o dobi majke. Oko 85% plodova ima u suvišku kromosom 18, 10% su mozaici, dok je 5% rezultat translokacijskog razmještanja. Što je udio trisomnih stanica manji to je fenotipska slika ploda blaža. Oko 28% plodova u drugom tromjesečju i 87% plodova u trećem tromjesečju zaostaju u rastu (1). Brahicefalija i ravan frontalni kranijum u kalvarijumu "oblika jagode" često se nalazi kod trisomije 18 (9). U približno 30% plodova s trisomijom 18 prisutne

su ciste koroidnog pleksusa, često udružene s agenezom korpusa kalozuma, te rascjepom usnice i nepca. Od srčanih grešaka najčešće su prisutni ASD, VSD, patent ductus arteriosus i displazija valvule. Nalaz umbilikalne hernije ili omfalokele nakon 11. tjedna kada se završava proces fiziološke hernijacije, položajne deformacije šake i stopala su česte u plodova s trisomijom 18. Oko trećina plodova s trisomijom 18 ima jednu umbilikalnu arteriju (1).

Učestalost *trisomije 13* iznosi 1 na 5000 do 20000 poroda. Veliki dio plodova s trisomijom 13 umre već tijekom intrauterinog života. Plodovi s trisomijom 13 imaju teške oblike kraniofacijalnih (medijalni rascjep, mikro ili anoftalmija, deformirane uške) i anomalija središnjeg živčanog sustava (holoprocencefalija). Oko polovine plodova s alobarnom holoprocencefalijom će biti aneuploidno za trisomiju 13 (8). Postaksijalna polidaktilija, primarno ruku, prisutna je u oko 80% plodova s trisomijom 13. Intrauterini zastoj rasta ploda prisutan je u oko 90% slučajeva (3). Učestalost sindroma jedne umbilikalne arterije i poremećaja količine plodove vode je povećano kod trisomije 13. Fenotip ploda s trisomijom 13 varira u broju i težini prenatalno dijagnosticiranih kongenitalnih anomalija. Najčešće anomalije uključuju holoprocencefaliju, fuzijske defekte i dismorfiju lica, ciklopiju, anoftalmiju, mikrocefaliju, srčane greške, omfalokelu, te polidaktiliju na rukama i nogama. Udruženost okcipitalne encefalocele, postaksijalne heksadaktilije i multicistične displazije bubrega može ukazivati i na plod zahvaćen Meckel-Gruberovim sindromom. Diferencijalna dijagnostika moguća je određivanjem kariotipa ploda (1).

Turnerov sindrom je kromosomski poremećaj koji se javlja kod 1 od 70 zametaka. Oko 95% takvih zametaka spontano se pobraću u prvom tromjesečju trudnoće (10). Pojavnost ovog sindroma u novorođenčadi iznosi 1 na 2500 živorođenih. Ultrazvučni nalaz velikog cističnog higroma, udruženog s generaliziranim hidropsom i srčanom greškom u više od 90% slučajeva odgovara monosomiji X. Renalne malformacije kao što je pelvički bubreg,

potkovasti bubreg i jedan bubreg se također često nađu u plodova s Turnerovim sindromom. Srčana greška s koarktacijom aorte nalazi se u 20% ovakvih plodova (11).

PRENATALNI PROBRIR GENSKIH POREMEĆAJA

Cistična fibroza (CF) je najčešća autosomno recesivna bolest (u sjevernoj Europi pojavnost bolesti je 1/2500, a nositelja 1/25). Kromosomska regija odgovorna za nastanak ove bolesti nalazi se na 7. kromosomu. Mutacije u CFTR genu (transmembranski regulator cistične fibroze ili CFTR protein) su odgovorne za fenotipsku ekspresiju ove bolesti. Najčešća mutacija koja se nalazi kod 60-80% bolesnika naziva se $\Delta F508$ i predstavlja deleciju tri baze čime dolazi do ispadanja aminokiseline fenilalanina. Direktna analiza DNA iz stanica plodove vode ili fetalnih limfocita omogućava brzu i preciznu antenatalnu dijagnostiku ove bolesti u visoko rizičnim obiteljima. Fetalno hiperehogeno crijevo dijagnosticira se u 0,1-1,8% plodova tijekom drugog tromjesečja trudnoće (12). Može predstavljati normalnu fiziološku varijantu, ali i predstavljati ultrazvučni biljeg kromosomske bolesti ili cistične fibroze u općoj populaciji. Muller i suradnici dobili su pojavnost od 3,1% plodova s cističnom fibrozom u nisko rizičnoj populaciji trudnica kod kojih je uočeno izolirano fetalno hiperehogeno crijevo tijekom drugog tromjesečja trudnoće (12). Kada je uz hiperehogenicitet prisutna i dilatacija crijeva rizik se penje do 17%. Udio plodova heterozigota iznosio je 7%. Slotnick i Abuhamad su detektirali 2 slučaja cistične fibroze u skupini 81 fetusa sa srednje izraženim ehogenicitetom crijeva (13). Pet od 24 fetusa s jako izraženim hiperehogenicitetom crijeva bili su bolesni homozigoti za cističnu fibrozu. U istraživanju kojim smo obuhvatili 17 plodova s izoliranim hiperehogenim crijevom, proveli smo DNA analizu najčešćih CFTR mutacija u našoj populaciji: $F508$, $G551D$, $G542X$ i $621+1G>T$. Jedan plod koji je imao uz jako izražen hiperehogenicitet i dilataciju crijeva, bio je bolesni homozigot za $\Delta F508$ mutaciju (14). Roditelji su

nositelji istovjetne mutacije. CF testiranje i amniocenteza trebali bi se ponuditi roditeljima u slučajevima izoliranog fetalnog hiperehogenog crijeva. Hiperehogenicitet crijeva se prihvaća kao ultrazvučni biljeg ako je ehogenicitet crijeva jasno ograničen i intenzitetom jednak topografski bliskoj koštanoj strukturi (zdjelica, kralježnica).

Fenilketonurija je molekularno heterogena autosomno recesivna metabolička bolest uzrokovana defektom u enzimu fenilalanin hidroksilaza (PAH) koji katalizira hidroksilaciju fenilalanina u tirozin. Gen se nalazi na kromosomskoj regiji 12q22-24. Pojavnost ove bolesti je 1:14000-20000 živorođene djece, a učestalost heterozigota 1:60 (15). Greška u metabolizmu fenilalanina rezultira nakupljanjem fenilalanina i njegovih metabolita u plazmi uzrokujući abnormalnu mijelinizaciju živčanih stanica i poremećaj normalnog razvoja mozga što vodi progresivnom i teškom obliku mentalne retardacije. Visoke razine fenilalanina u majčinoj plazmi su teratogene u trudnoći. Trudnice s neliječenom fenilketonurijom imaju značajno povišen rizik rađanja djece s mikrocefalijom i srčanom greškom, udruženima s intrauterinim zastojem rasta ploda. Koarktacija aorte i hipoplastično lijevo srce su značajno više zastupljeni u takve djece nego što bi se očekivalo prema pojavnosti ovakvog tipa srčanih grešaka u općoj populaciji (16).

Werdnig-Hofmannova bolest (SMA tip I) je druga najčešća letalna autosomno recesivna bolest s pojavnosću od 1:6000 među novorođenima. Kromosomska regija 5q13 odgovorna je za nastanak ove bolesti. Gen za preživljavanje motornih neurona (SMN od engl. - survival motor neuron) i gen proteina inhibitora apoptoze neurona (NAIP od engl. - neuronal apoptosis inhibitory protein) predstavljaju kandidatne gene uključene u patogenezu ove bolesti. DNA izolirana iz kultiviranih amniocita pretražuje se na delecije u eksonima 7 i 8 SMN gena i eksonu 5 NAIP gena (17). U visoko rizičnim obiteljima primijećeno je povećano nuhalno zadebljanje u prvom tromjesečju trudnoće u plodova bolesnih homozigota za SMA tip I (18). Delecije

u telomernoj kopiji SMN gena također su nađene u pacijenata s prirođenom artrogripozom ili udruženom sa srčanim defektom (19).

Miotona distrofija je autosomno dominantna bolest s učestalošću od 1:8000 među novorođenima. Uzrokuje je dinamične mutacije u DMPK genu (myotonic dystrophy protein kinase gene) koji se nalazi na 19q13.3 regiji. Gen kodira serin-treoninsku protein kinazu koja sudjeluje u kontroli stanične proliferacije. Dužina nestabilne regije CTG u genu DMPK određuje težinu kliničke slike u bolesnika s miotonom distrofijom. Što je duži slijed trinukleotida CTG to je teži oblik miotone distrofije. Antenatalna dijagnostika miotone distrofije preporuča se kod idiopatskog polihidramnija (AFI>25), pogotovo kada su prisutne udružene abnormalnosti položaja ekstremiteta ploda ili slabiji pokreti ploda (20).

Osteogenesis imperfecta je heterogena skupina kolagenskih bolesti uzrokovana u velikom broju slučajeva različitim genskim mutacijama u dva gena: COL1A1 na kromosomu 17 i COL1A2 na kromosomu 7 koji kodiraju $\text{pro}\alpha_1(\text{I})$ i $\text{pro}\alpha_2(\text{I})$ lance prokolagena tipa I. Većina pacijenata s OI su heterozigoti za mutacije koje se ekspimiraju u dominantnom smislu. U obiteljima kod kojih je utvrđeno o kakvoj se mutaciji radi, prenatalna dijagnostika moguća je u 10. tjednu trudnoće analizom mezenhimalnih stanica kultiviranih iz korionskih resica. Ultrasonografsko mjerenje morfologije i duljine fetalnih ekstremiteta može pokazati skraćanje, frakture i angulacije dugih kostiju, a isto tako i ostalih koštanih struktura. Ultrazvučni biljezi karakteristični za OI tip II (simetrična rizomelička koštana displazija) mogu biti uočeni već između 14. i 16. tjedna trudnoće. Biokemijska istraživanja pokazuju izrazito promijenjene prokolagenske lance koji imaju abnormalnu elektroforetsku pokretljivost. Stanice plodove vode nisu dobar izbor za prenatalnu dijagnostiku OI jer su pretežno epitelioidnog tipa koje sintetiziraju samo jedan od lanaca prokolagena tipa I i to $\text{pro}\alpha_1(\text{I})$ (21).

Robertsov sindrom je rijetka autosomno recesivna bolest koju karakterizira teški intrauterini zastoj rasta ploda, obostrani rascjep usne i nepca, srčana greška, simetrično skraćeni i deformirani ekstremiteti (tetrafokomelija) i mentalna retardacija. Oko polovina slučajeva pokazuje dekondezaciju konstitutivnog heterokromatina i prematurno odvajanje centromera tako da neke sestrinske kromatide izgledaju kao da su postavljene paralelno bez prisutnosti primarne konstrikcije (centromere). Ovaj mehanizam smanjene kondenzacije u pacijenata s Robertsovim sindromom nije u potpunosti razjašnjen. Paladini i suradnici (22) opisuju prvi slučaj antenatalne dijagnostike Robertsovog sindroma u trudnice s negativnom obiteljskom anamnezom. Plod je imao obostrani rascjep nepca i usta, obostranu amezomeliju s ektrodaktilijom, kompleksnu srčanu grešku i intrauterini zastoj rasta. Limfociti ploda pokazivali su fenomen prematurnog odvajanja centromera.

Pallister-Killianov sindrom predstavlja rijetki višermalformacijski poremećaj koji karakterizira dismorfija lica, dijafragmalna hernija, rizomelično skraćanje ekstremiteta i teška mentalna retardacija. Citogenetska analiza pokazuje tkivno ograničen mozaicizam za parcijalnu autosomnu tetrasomiju 12p. Veliki dio fibroblasta sadrži prekobrojni mali metacentrični kromosom, dok je kariotip iz limfocita u najvećem broju slučajeva normalan. Prekobrojni metacentrični kromosom predstavlja izokromosom za dio kratkog kraka kromosoma 12:i(12) (p10). Nestabilnost ovog prekobrojnog kromosoma je velika u krvi, amniocitima i kulturi koštane srži, dok je stabilnost veća u kulturama fibroblasta kože i drugih tkiva. FISH tehnika omogućava prebrojavanje velikog broja metafaza i interfaza koje sadrže prekobrojni kromosom iz odgovarajućih tkiva potrebnih za pravilnu dijagnostiku ovog sindroma (23). Najčešći fetalni ultrazvučni biljezi uključuju hipertelorizam, abnormalni profil lica, dijafragmalnu herniju, kratki femur, abnormalnosti položaja ekstremiteta i polihidramniju. Prenatalna dijagnostika treba obuhvatiti istovremeno citogenetsku analizu stanica plodove

vode i limfocita fetalne krvi zbog specifičnog tipa tkivno ograničenog mozaicizma i nestabilnosti prekobrojnog kromosoma u određenim tkivima (24).

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA MIKRODELECIJSKIH SINDROMA

Beckwith-Wiedemannov sindrom (BWS) je autosomno dominantna bolest s pojavnošću od 1:13700 među novorođenom djecom. Krupna novorođenčad debelog potkožnog masnog tkiva s velikim jezikom i omfalokelom imaju sklonost razvoja embrionalnih tumora. U oko 20% slučajeva prisutne su dvije kopije kromosomske regije 11p15.5 paternalnog podrijetla umjesto jednog maternalnog i jednog paternalnog homologa, što predstavlja jedan od primjera genetskog imprintinga kod ljudi. Antenatalna dijagnostika BWS-a preporuča se kod plodova s omfalokelom i polihidramnijem. Prisutnost viška plodove vode i ubrzanog rasta ploda između 25. i 36. tjedna trudnoće, čak i kada omfalokela nije prisutna, ne isključuje mogućnost rađanja ploda s BWS-om (25).

Miller-Diekerov sindrom je autosomno recesivna bolest koju karakterizira teška mentalna retardacija, lizencefalija, srčana greška, dismorfija lica i intrauterini zastoj rasta ploda. Oko 85% bolesnika s Miller-Diekerovim sindromom i 15% bolesnika s izoliranom lizencefalijom ima 17p13.3 mikrodeleciju. Pozicijsko kloniranje ove kritične regije duljine 350 kb otkrilo je LIS₁ gen. Izoliranu lizencefaliju uzrokuje haploinsuficijencija LIS₁ gena. Opisano je nekoliko pacijenata kod kojih je prenatalno otkrivena omfalokela i ventrikulomegalija, a postnatalno lizencefalija tipa I. FISH analiza pokazala je 17p13.3 deleciju u svim slučajevima. Antenatalni ultrazvučni nalaz udružene omfalokele s ventrikulomegalijom ploda trebao bi indicirati uz standardnu citogenetsku obradu i FISH analizu mikrodelecije 17p13.3 (26).

LITERATURA

1. Snijders RJM, Farrias M, Kaisenberg C, Nicolaides KH. Fetal abnormalities. U: Snijders RJM, Nicolaides KH, ur. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. 3. izd.

- New York-London: The Parthenon Publishing Group, 1996; 1-63.
2. Kurjak A, Kupesic S, Matijevic R, Kos M, Marton U. First trimester malformation screening. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 85(1): 93-6.
 3. Seeds JW. Ultrasonographic screening for fetal aneuploidy. N Engl J Med 1997; 1689-90.
 4. Bromley B, Shipp T, Benacerraf BR. Genetic sonogram scoring index: accuracy and clinical utility. J Ultrasound Med 1999; 18: 523-8.
 5. Szabo J, Gellen J, Szmere G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 161-3.
 6. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening test for for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996; 101: 782-6.
 7. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998; 352: 343-6.
 8. Kurjak A, Kos M, Stipoljev F, Latin V, Funduk-Kurjak B, Kos M, Miskovic B. Ultrasonic markers of fetal chromosomal abnormalities. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 85(1): 105-8.
 9. Whittle M. Ultrasonographic "soft markers" of fetal chromosomal defects. BMJ 1997; 314: 918
 10. Van Zalen Sprock RM, van Vugt JMG, van Geijn HP. First trimester diagnosis of cystic hygroma, course and outcome. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 94-8.
 11. Azar G, Snijders RJM, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal nuchal cystic hygromata: associated malformations and chromosomal defects. Fetal Diagn Ther 1991; 6: 46-57.
 12. Muller F, Simon-Bouy B, Girodon E, Monnier N, Malinge MC, Serre JL, and the French Collaborative Group. Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasound signs of fetal bowel: Results of a French Molecular Collaborative Study based on 641 prospective cases. Am J Med Genet 2002; 110: 109-15.
 13. Slotnick RN, Abuhamad AZ. prognostic implications of fetal echogenic bowel. Lancet 1996; 347 (8994): 85-7.
 14. Stipoljev F, Sertic J, Kos M, Miskovic B, Obrad-Sabljak R, Stavljenic-Rukavina A, Latin V, Kurjak A. Incidence of chromosomopathies and cystic fibrosis mutations in second trimester fetuses with isolated hyperechoic bowel. J Matern Fetal Med 1999; 8 (2): 44-7.
 15. Platt LD, Koch R, de la Cruz F. Genetic disorders and pregnancy outcome. The Parthenon Publishing Group, New York, 1997.
 16. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. Pediatr Res 2001; 49 (5): 636-42.
 17. Stipoljev F, Sertic J, Latin V, Rukavina-Stavljenic A, Kurjak A. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy type I (Werdnig-Hoffmann) by DNA deletion analysis of cultivated amniocytes. Croat Med J 1999; 40 (3): 433-7.
 18. Stiller RJ, Lieberman D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham JC. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. Prenat Diagn 1999; 19 (6): 587-9.
 19. Burglen L, Amiel J, Viollet L, Lefebvre S, Burlot P, Clermont O, Raclin V, Landrieu P, Verloes A, Munnich A, Melki J. Survival motor neuron gene deletion in the arthrogryposis multiplex congenita-spinal muscular atrophy association. J Clin Invest 1996; 98 (5): 1130-2.
 20. Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, Nelson L, Byrne J, Ward K. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 974-7.
 21. Pepin M. et al. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta: A review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. Prenat Diagn 1997; 17: 559-70.
 22. Paladini D, Palmieri S, Lecora M, Perone L, Di Meglio A, D'Armentio M, Cascioli C, Martinelli P. Prenatal ultrasound diagnosis of Roberts syndrome in a family with negative history. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7 (3): 208-10.
 23. Paladini D, Borghese A, Arienzo M, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Prospective ultrasound diagnosis of Pallister-Killian syndrome in the second trimester of pregnancy: the importance of the fetal facial profile. Prenat Diagn 2000; 20 (12): 996-8.
 24. Chiesa J, Hoffet M, Rousseau O, Bourgeois JM, Sarda P, Mares P, Bureau JP. Pallister-Killian syndrome (i(12p)): first prenatal diagnosis using cordocentesis in the second trimester confirmed by in situ hybridization. Clin Genet 1998; 54 (4): 294-302.
 25. Ranzini AC, Day-Salvatore D, Turner T, Smulian JC, Vintzileos AM. Intrauterine growth and ultrasound findings in fetuses with Beckwith-Wiedemann syndrome. Obstet Gynecol 1997; 89: 538-42.
 26. Chitayat D, Toi A, Babul R, Blaser S, Moola S, Yarkoni D, Sermer M, Johnson JA, Vasjar J, Teshima I. Omphalocele in Miller-Dieker syndrome: expanding the phenotype. Am J Med Genet 1997; 69: 293-8.

Summary

PRENATAL SCREENING OF FETUSES WITH INCREASED RISK FOR CHROMOSOMAL AND GENETIC DISEASES

F. Stipoljev

Ultrasonography has been used increasingly in the first and early second trimester to identify fetal abnormalities, reduce the late diagnosis and complications of second trimester pregnancy termination. The recognition of specific structural abnormalities, early intrauterine growth retardation and abnormalities in amniotic fluid volume has been suggested as a means of sonographic detection for chromosomal abnormalities. Detection of ultrasound markers should be used not as a diagnosis, but as a noninvasive screening test for chromosomal abnormalities in an unselected population. An abnormal morphological finding indicates the need for invasive methods of fetal karyotyping, as a final diagnostic procedure. The introduction of fetal ultrasonography in the routine practice, increased not only the number of chromosomal but also genetic diseases which can be diagnosed in the embryonal and fetal period. The advances in molecular genetics have greatly improved the possibility of detecting gene mutations which cause many diseases. Antenatal diagnosis is available for severe genetic diseases such as cystic fibrosis, muscular dystrophy, and spinal muscular atrophy. Fetal ultrasonography is accepted as a non-invasive screening method for chromosomal and genetic diseases in a random population.

Descriptors: FETUS, ULTRASONOGRAPHY, MARKERS, CHROMOSOMOPATHY, GENETIC DISEASE

