

Laura Tanner, Reetta Soininen, Riikka Keski-Filppula, Heidi Toiminen, Katri Rajala, Marja Hietala ja Tanja Saarela

Lähetä ajoissa, konsultoi herkästi – sikiö- ja alkiodiagnostiikan menetelmät tehokkaaseen käyttöön

Geneettisen diagnostiikan menetelmien kehittyminen on mahdollistanut yhä laajemmat geneettiset selvittelyt niissä raskauksissa, joissa epäillään perimän muutoksesta johtuvaa sikiöpoikkeavuutta. Täsmällinen diagnoosi mahdollistaa kohdennetut sikiötutkimukset seuraavissa raskauksissa, ja myös alkiodiagnostiikka voi joissakin tapauksissa olla vaihtoehto. Tutkimusmahdollisuuksien täysimääräinen hyödyntäminen edellyttää kuitenkin odottajan ohjaamista jatkotutkimuksiin riittävän varhaisessa raskauden vaiheessa. Toisaalta myös keskeytyneessä raskaudessa olisi tärkeää tehdä riittävät selvittelyt perinnöllisen syyn poissulkemiseksi, koska tällä on olennainen merkitys toistumisriskin arvioinnin ja seuraavissa raskauksissa tarjottavien tutkimusten kannalta. Raskauden aikana todetuista tai epäilyistä sikiöpoikkeavuuksista tulisi herkästi konsultoida perinnöllisyyslääkäreitä tutkimusten oikea-aikaisuuden ja riittävän laajuuden varmistamiseksi.

Sikiödiagnostiikan mahdollisuudet ovat viime vuosina lisääntyneet huomattavasti. Kohdennettuja geneettisiä sikiötutkimuksia on jo pitkään tarjottu tilanteissa, joissa riski sikiön tietylle perinnölliselle sairaudelle on ollut etukäteen tiedossa. Toisaalta kaikille odottajille on niin sanotun seulonta-asetuksen pohjalta tarjottu mahdollisuutta sikiön rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien raskaudenaikaiseen seulontaan (1,2). Uusien menetelmien myötä mahdollisuudet geneettisiin jatkoselvittelyihin ovat lisääntyneet niissä tilanteissa, joissa sikiöllä todetaan etiologialtaan epäselvä rakennepoikkeavuus tai raskaus päättyy tunteuttomasta syystä keskenmenoon tai kohtukuolemaan.

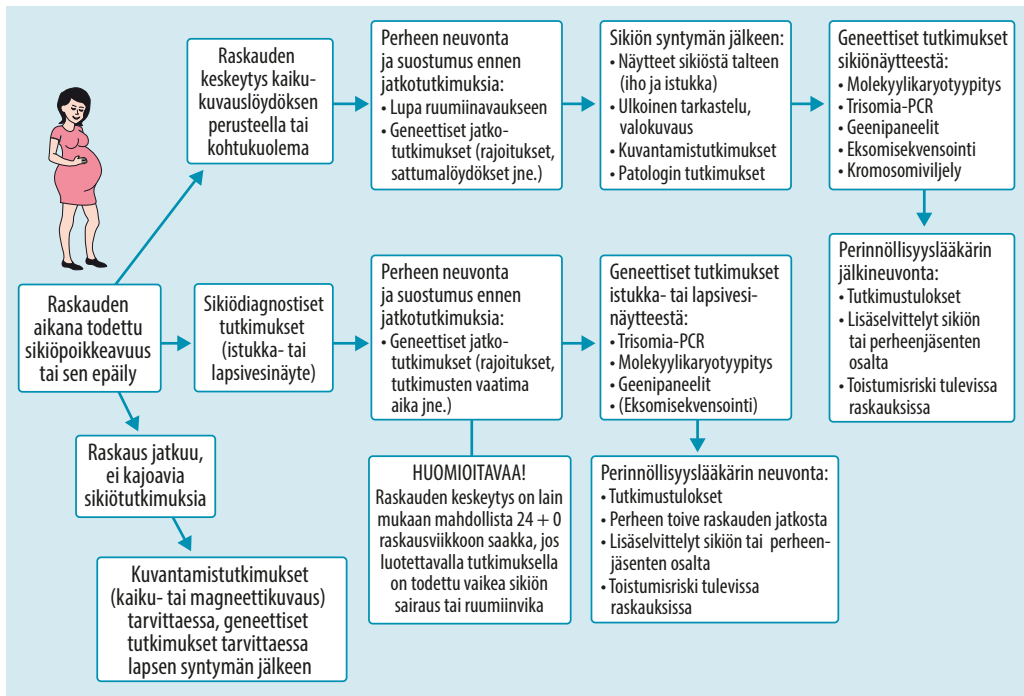
Meneillään olevassa raskaudessa geneettiset tutkimukset saattavat antaa oleellista tietoa ennusteesta ja mahdollisista liitännäissairauksista. Sikiön sairauden etiologialla voi olla merkitystä toisaalta raskauden jatkumisesta tai keskeyttämisestä koskevan päätöksenteon ja toisaalta synnytyksen ja vastasyntyneen hoidon suunnittelun kannalta. Keskeytyneen raskauden yhteydessä

täsmälliseen diagnoosiin pääseminen puolestaan helpottaa toistumisriskin arviointia sekä mahdollistaa asianmukaisen perinnöllisyysneuvonnan ja kantajuustutkimukset, tarvittaessa myös sukulaisten osalta. Mikäli tarkka perimän muutos tunnetaan, voi myös sikiö- tai alkiodiagnostiikka olla seuraavissa raskauksissa vaihtoehto.

Tulosten tulkinnessa hyvät esitiedot ja löydösten tarkka kuvaus ovat avainasemassa. Siksi raskaudenaikaisten geenitutkimusten tarpeellisuutta tulisi tarkoin harkita, mikäli tuloksilla ei olisi kuitenkaan vaikutusta raskauden tai synnytyksen hoitoon. Usein tällaisessa tilanteessa tutkimukset voidaan siirtää tehtäväksi vasta raskauden jälkeen, kun ilmiästä on saatavilla yksityiskohtaisempaa tietoa.

Diagnostiset sikiötutkimukset raskauden aikana

Seulonta-asetuksen mukaan Suomessa on tarjottu kaikille raskaana oleville kromosomipoikkeavuuksien seulontaa alkuraskaudessa. Posi-



KUVA 1. Sikiödiagnostisten selvittelyiden hoitopolkku.

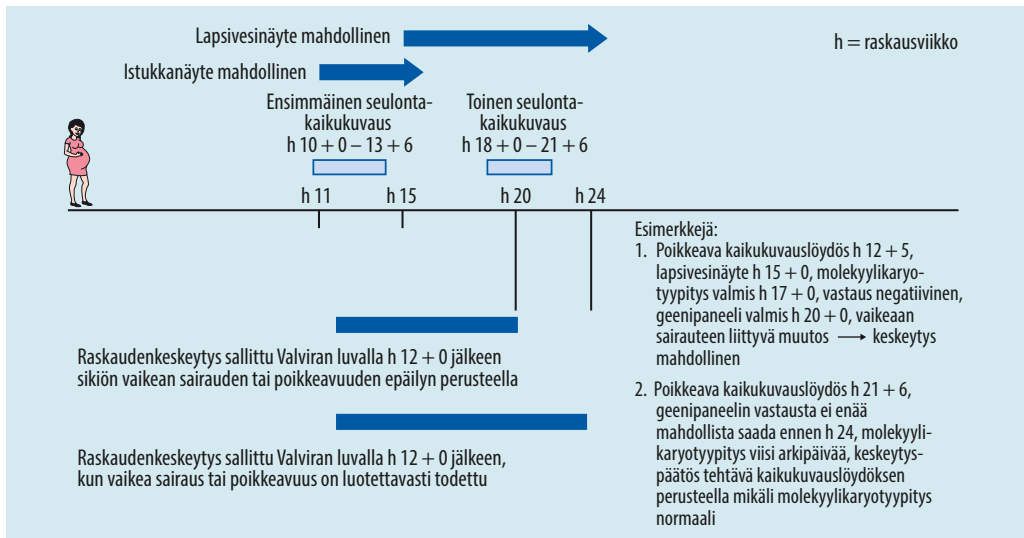
tiivisen seulonatuloksen saaneille on tarjottu mahdollisuutta jatkotutkimuksiin (KUVA 1). Kohdennettua sikiödiagnostiikkaa on tarjottu myös perheille, joissa on jo tiedossa perinnöllisen sairauden riski ja tautia aiheuttava perimän muutos tunnetaan. Tällöinkin on tärkeää varmistua ajoissa siitä, että odottaja on tietoinen sikiödiagnostiikan mahdollisuudesta ja että soveltuva luotettava analyysimenetelmä on saatavilla. Genetiikan tutkimusmenetelmät kehittyvät nopeasti, ja mikäli lähete perinnöllisyyslääkärille on tehty hyvissä ajoin, raskaudenaikaisia diagnostisia selvittelyjä on joskus mahdollista tehdä niissäkin suvuissa, joissa tautia aiheuttava perimän muutos on aiemmin jäänyt tuntemattomaksi.

Osa merkittävistä sikiön rakennepoikkeavuuksista on havaittavissa kaikukuvauksessa jo raskauden hyvin varhaisessa vaiheessa. Osa poikkeavuuksista on luotettavasti havaittavissa vasta keskiraskaudessa tai jopa vasta sen jälkeen, eikä kaikkia rakennepoikkeavuuksia pystytä havaitsemaan kaikukuvauksella lainkaan. Geneettiset tutkimusmahdollisuudet näissäkin tilanteissa ovat viime vuosina laajentuneet

merkittävästi (3). Tutkimukset on mielekästä ajoittaa siten, että tulokset saadaan ennen raskausviikkoa 24 + 0, joka on Suomen lainsäädännön mukaan sikiöperusteisen raskauden keskeytyksen takaraja. Joskus sikiödiagnostiikka on perusteltua sen jälkeenkin, esimerkiksi synnytyksen suunnittelua ajatellen.

Perinnöllisyyslääkärin näkökulmasta erityisiä haasteita raskaudenaikaisessa diagnostiikassa ja perinnöllisyysneuvonnassa ovat rajalliset tiedot löydöksistä, samaankin oireyhtymään kuuluva laaja oirekirjo ja aikapaine molekyyli- geneettisten tutkimusten toteutuksen kannalta. Yksittäisten tutkimusten valmistumisaika vaihtelee menetelmän mukaan muutamista arkipäivistä useisiin viikkoihin, ja kustannustehokkuuden lisäämiseksi tutkimukset olisi usein mielekästä porrastaa alkaen yleisimmistä erotusdiagnostisista vaihtoehdoista.

Kaikukuvausten toteutus mieluummin aiemmin kuin myöhemmin mahdollistaa usein laajemmat etiologiset selvittelyt, mikäli odottaja ohjataan ajoissa jatkotutkimuksiin sikiötutkimusyksikköön (KUVA 2). Usein tämä vaihe kuitenkin aiheuttaa viivästystä, kun epäselvää



KUVA 2. Raskaudenaikaisten seulontatutkimusten ja sikiödiagnostisten tutkimusten aikajana. Valviran lupaa ei 1.9.2023 lähtien tarvita sikiöperustaisiin keskeytyksiin, mikäli ne tehdään ennen 12. raskausviikon loppua (14).

löydöstä jäädään seuraamaan lähettävässä yksikössä, ja pahimmassa tapauksessa aikaikkuna on lisätutkimuksien kannalta tällöin jo ehtinyt umpeutua. Tämän vuoksi konsultaatiokynnys olisi syytä pitää matalana ja ohjata odottaja herkästi jatkotutkimuksiin jo epäilykin poikkeavuuden vuoksi. Yleisiä ohjeita näihin tilanteisiin annetaan **TAULUKOSSA 1**.

Diagnostiset tutkimukset sikiöperäisen raskaudenkeskeytyksen tai kohtukuoleman jälkeen

Kuolemanjälkeisiä sikiötutkimuksia tehdään, kun raskaus on keskeytetty kaikukuvauslöydöksen perusteella tai sikiö on menehtynyt kohtuun ennen kuin tarkempia tutkimuksia on ehditty tehdä. Jälkimmäisessä tilanteessa geneettistä sairautta on saatettu epäillä jo ennen sikiön menehtymistä. Toisaalta kohtukuolema on myös saattanut olla täysin yllättävä eikä sikiön menehtymiselle ole tiedossa muuta syytä, esimerkiksi istukan toimintahäiriötä tai infektiota. Kaikissa edellä mainituissa tilanteissa perheille tulisi aina tarjota mahdollisuutta etiologisiin selvityksiin ja jälkineuvontaan. Täsmälliseen diagnoosiin pääseminen auttaa toistumisriskin arvioinnissa ja usein mahdollistaa kohdennetun sikiö- tai alkiodiagnostiikan

seuraavissa raskauksissa mutta myös edistää psyykkistä toipumista ja lievittää syyllisyyden ja epäonnistumisen tunteita tilanteessa, jossa sikiön ennuste olisi ollut huono.

Kuolemanjälkeisissä sikiötutkimuksissa tutkimuksiin kuuluva aika ei enää yleensä ole merkittävä rajoittava tekijä. Sitä vastoin kriittistä on riittävän näyttemateriaalin saaminen talteen ja sikiön löydösten mahdollisimman kattava dokumentointi heti keskeytyksen tai keskenmenon loppuunsaattamisen jälkeen. Yliopistosairaloissa tämä toteutuu yleensä gynecologin tai perinnöllisyyslääkärin tekemän ulkotarkastuksen muodossa. Ulkoiseen tarkasteluun sisältyvät sikiön systemaattinen tutkiminen ja valokuvaus sekä tarvittaessa DNA- ja fibroblastiviljelynäytteiden ottaminen mieluiten sikiön reiden ihosta ja istukasta. Samassa yhteydessä arvioidaan kuvantamistutkimusten ja ruumiinavauksen tarve. Pidempään menehtyneenä olleen sikiön solut eivät yleensä enää kasva viljelyssä, eikä tavallista kromosomiviljelyä sen vuoksi tulisi käyttää ensisijaisena tai ainakaan ainoana tutkimuksena. DNA-pohjaiset tutkimukset kuten molekyylikaryotyypitys eivät edellytä, että näytteessä olisi eläviä soluja. Eristetty DNA säilyy hyvin pakastimessa myös myöhempiä tutkimuksia varten.

Uusin tutkimusnäyttö puoltaa molekyylika-

TAULUKKO 1. Muistilista sikiödiagnostisten selvitysten tarpeen arviointiin, kun potilas on raskaana.

<p>Perinnöllisen sairauden riski jo tiedossa</p> <p>Onko kyseessä sellainen vaikea lapsuusiän perinnöllinen sairaus, jonka osalta sikiödiagnostiikka on mahdollista tai tarpeellista?</p> <p>Onko odottaja tai pariskunta jo saanut asian suhteen perinnöllisyysneuvontaa tai ollut aiemmin sikiötutkimusyksikön asiakkaana?</p> <p>Onko odottajaa tai puolisoa tutkittu suvussa todetun perimänmuutoksen osalta?</p> <p>Milloin suvun perinnöllisyystutkimukset on tehty? Ovatko suositukset saattaneet muuttua? Jos suvun geenivirhettä ei ole aiemmissa tutkimuksissa löytynyt, olisiko sitä mahdollista selvittää uudemmilla menetelmillä?</p> <p>Kokeeko odottaja tutkimuksia ylipäättään tarpeelliseksi? Olisiko raskaudenkeskeytys vaihtoehto sikiön ollessa sairas, ja millaisessa tilanteessa? Onko kyse asiasta, jolla voisi olla merkitystä jo raskauden aikana vai ovatko syntymän jälkeen tehtävät tutkimukset riittäviä?</p>
<p>Poikkeava löydös raskauden aikana, ei tiedossa olevaa perinnöllisen sairauden riskiä</p> <p>Tiedosta aikaväli, jonka kuluessa sikiödiagnostiset tutkimukset ovat mahdollisia. Lähetä jatkotutkimuksiin mieluummin varhain.</p> <p>Mikäli jäätt seuraamaan poikkeavaa löydöstä, sovi tarkistusaika siten, että jatkotutkimuksille jää vielä aikaa.</p> <p>Ohjaa kajoaviin tutkimuksiin ajoissa. Muista, että tutkimuspyyntöjä voidaan tarvittaessa tarkentaa ja muuttaa jälkepäin, mutta liian myöhään otetusta näytteestä ei ehkä ehditä enää tutkia kaikkea tarpeellista.</p> <p>Huomioi, että tarvittavat tutkimukset ja niiden vaatima aika vaihtelevat tapauskohtaisesti. Viikkotilanteen mukaan tutkimuksia voidaan tilata yksi kerrallaan tai useita samanaikaisesti – konsultoi ajoissa!</p>
<p>Keskenmenon tai kohtukuoleman hoito osastolla</p> <p>Muista aina kysyä sukuhistoria ja selvittää, oliko sikiödiagnostisia tutkimuksia tehty tai suunniteltu tehtäväksi keskeytyneessä raskaudessa.</p> <p>Konsultoi perinnöllisyyslääkärillä, kun menehtyneellä sikiöllä todetaan yllättävä rakennepoikkeavuus tai odottajalla on anamneesissa useita keskenmenoja.</p> <p>Näytteenottoon on yleensä vain yksi tilaisuus, näytteitä on parempi ottaa talteen liian herkästi kuin liian vähän.</p> <p>Tärkeintä on saada näyttemateriaalia talteen, tarkoilla tutkimuspyynnöillä sen sijaan ei yleensä ole kiire.</p>

ryotyyppityksen käyttöä keskenmenon perustutkimuksena, koska noin 60 % keskenmenoista selittyy sikiön kromosomipoikkeavuuksilla, joista merkittävä osa on muita kuin yleisiä trisomioita (4). Kromosomiviljely voidaan tehdä tarvittaessa jatkotutkimuksena, jos solut kasvavat viljelmässä ja sikiöllä todetaan esimerkiksi epätasapainoiseen kromosomitranslokaatioon

viittaava löydös. Mikäli viljely ei onnistu, voidaan vaihtoehtoisesti tutkia suoraan vanhempien omat kromosomit.

Laajojen rinnakkaissekvensointi (next generation sequencing, NGS) -pohjaisten menetelmien käyttö post mortem -tutkimuksissa on viime vuosina lisääntynyt voimakkaasti, koska kliinisesti täsmälliseen diagnoosiin on usein muuten vaikeaa päästä. Kaikukuvauslöydökset saattavat olla vaikeatulkintaisia ja ruumiinavaus teknisesti vaativa sikiön pienen koon ja kudosten vaurioitumisen vuoksi. Oireyhtymän tyyppisimmät löydökset eivät ole välttämättä havaittavissa vielä raskausaikana tai sikiökautinen oirekuva voi poiketa lapsen syntymän jälkeen nähdystä. Samanlaisen löydöksen taustalla voi myös olla lukuisia erilaisia syitä, esimerkiksi sikiön vaikea turvotus voi johtua niin sydänviasta, hematologisesta sairaudesta kuin kertymäsairaudestakin.

Koko eksomin tai koko genomien sekvensointi, usein yhdessä vanhempien näytteiden kanssa tutkittuna, laajentaa diagnostisia mahdollisuuksia huomattavasti etenkin monianomaalisten sikiöiden osalta (5). Näyttemateriaalia on parempi ottaa talteen mieluummin ylimäärin, koska tarvittavien tutkimusten laajuutta on usein vaikeaa etukäteen arvioida. Lisäksi genetiikan menetelmien nopea kehitys on mahdollistanut sen, että myös aiemmissa raskauksissa talteen otettuja sikiönäytteitä on mahdollista analysoida uudelleen vuosienkin jälkeen. Tämä saattaa aikanaan mahdollistaa sikiödiagnostiikan sukulaisten tai samankin pariskunnan myöhemmissä raskauksissa, vaikka diagnoosi jäisikin tutkimushetkellä avoimeksi. Mikäli geneettinen syy löytyy ja pariskunta toivoisi seuraavassa raskaudessa alkiodiagnostiikkaa, myös tähän tarvitaan usein sikiöstä peräisin olevaa DNA-näytettä.

Käytännössä suurin osa varhaisista keskenmenoista tapahtuu kotiooloissa, jolloin tutkimuksia ei luonnollisesti ole mahdollista tehdä. Sairaalassa hoidettujen keskenmenojen yhteydessä tutkimuksia tulisi kuitenkin aina harkita ja tarvittaessa konsultoida asiasta perinnöllisyyslääkärillä. Tutkimustulosten valmistuttua perheelle tulisi järjestää asianmukainen jälki-neuvonta.

Sikiöpatologian rooli

Vaikka raskausajan kaikukuvaukset ovat nykyisin hyvin tarkkoja, osa pienistä poikkeavuuksista voi jäädä löytymättä. Toisaalta keskenmenoon päätyneissä raskauksissa rakennekaikuvausta ei usein ole vielä tehtykään. Patologin tutkimus antaa usein merkittävää lisätietoa sekä rakenteellisista poikkeavuuksista että keskenmenon tai kohtukuoleman mahdollisista muista syistä, esimerkiksi istukkaperäisistä syistä tai infektioista.

Sikiön ruumiinavaukseen sisältyy aina sekä makroskooppinen että mikroskooppinen tutkimus, tarvittaessa myös neuropatologinen tutkimus. Makroskooppisella tutkimuksella tarkoitetaan sikiön ja istukan näönvaraista ulkoista tarkastelua, mikroskooppisella tutkimuksella kudosten tarkempaa histologista tutkimusta. Hyvät lähetetiedot ovat tärkeitä. Lähetteessä on myös hyvä mainita, mikäli jo epäillään jotakin tiettyä tautia tai toivotaan erityisiä tutkimuksia. Neuropatologisen tutkimuksen osalta on hyvä tiedostaa, että varhaisilla viikoilla (alle 20 viikkoa) aivojen tutkiminen on erittäin haasteellista. Luustotautia epäiltäessä kannattaa tehdä myös sikiön röntgenkuvaus tai tietokonetomografia.

Neuvonnan merkitys raskaudenkeskeytyksissä ja keskenmenoissa

Perheen kanssa tulee keskustella jatkotutkimusmahdollisuuksista ennen keskeytystä tai epätäydellisen keskenmenon hoitoa. Jatkotutkimuksia tehdään vain vanhempien toiveesta ja mikäli he kokevat niistä hyötyvänsä. Vaikka perhe ei toivoisi lisätutkimuksia, tulee varmistua siitä, että heille on annettu riittävän kattavasti tietoa niiden merkityksestä. Lisäksi perheen on saatava riittävä ennakkoneuvonta etenkin laajoista geneettisistä tutkimuksista. Perinnöllisyysneuvontaa voidaan yleensä tarjota joka tapauksessa sikiön rakennepoikkeavuuden etiologiasta riippumatta.

Perinnöllisyysneuvonnan tavoitteena on auttaa odottajaa ja perhettä itsenäisessä päätöksenteossa ja sopeutumisessa. Perinnöllisyyslääkärin antamassa jälkineuvonnassa kerrotaan

Ydinasiat

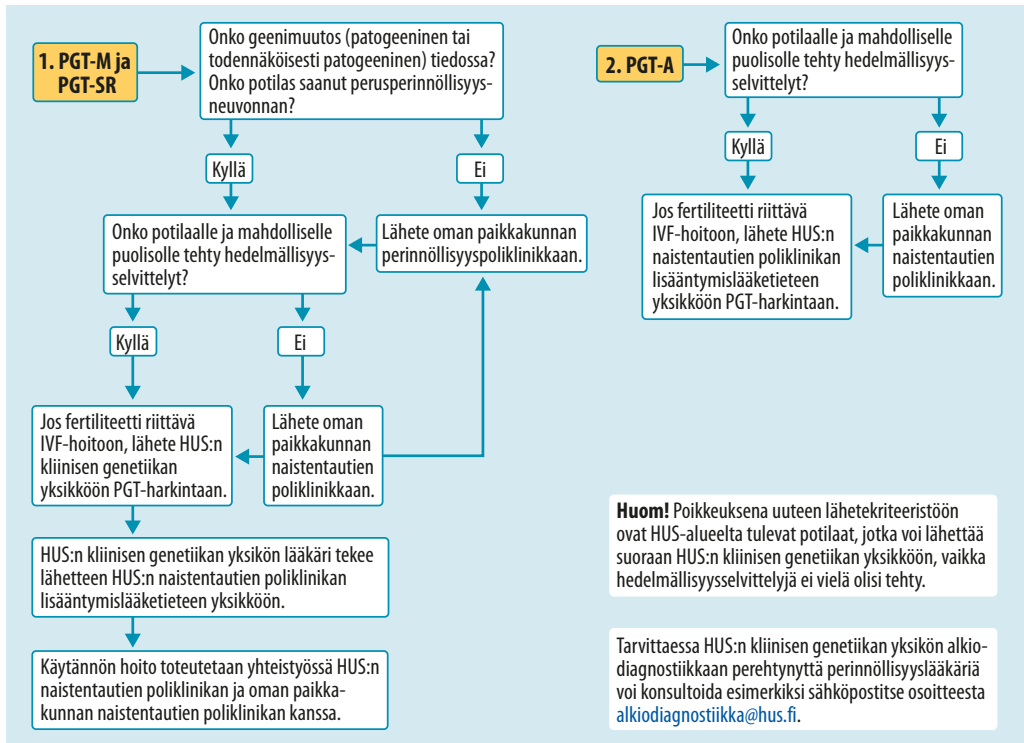
- ▶ Laajatkin geneettiset selvittelyt ovat nykyään mahdollisia sekä raskauden aikana että raskaudenkeskeytyksen, keskenmenon tai kohtukuoleman jälkeen.
- ▶ Tyypilliset haasteet liittyvät tutkimusten oikeaan ajoitukseen sekä näytemateriaalin saatavuuteen ja riittävyteen.
- ▶ Perinnöllisyyslääkärinä on hyvä konsultoida myös keskeytyneissä raskauksissa, jotta varmistetaan asianmukaisten jatkotutkimusten ja jälkineuvonnan toteuttaminen.
- ▶ Sikiöpoikkeavuuksien geneettinen diagnostiikka mahdollistaa kohdennettujen sikiötutkimusten tai alkiodiagnostiikan tarjoamisen seuraavissa raskauksissa.

tutkimustuloksista yksityiskohtaisesti, arvioidaan mahdollisten laajempien lisäselvittelyiden tarve sekä keskustellaan toistumisriskistä ja mahdollisissa seuraavissa raskauksissa tarjottavista tutkimuksista. Perinnöllisyysneuvonta voi olla merkityksellistä suvun ja perheen muiden jäsenten kannalta, vaikka pariskunnalla ei enää olisikaan toivetta uudesta raskaudesta.

Toimenpiteet seuraavissa raskauksissa

Kun henkilön tai pariskunnan osalta on todettu suurentunut sikiön vaikean rakennepoikkeavuuden tai sairauden toistumisriski, tulisi raskaana oleva henkilö tai pariskunta ohjata uudessa raskaudessa mahdollisimman varhain (noin raskausviikolla 8) oman hyvinvointialueensa sikiötutkimusyksikköön raskaudenaikeisten tutkimusten suunnittelua varten. Tutkimukset pyritään yleensä ajoittamaan siten, että raskaudenkeskeytys olisi vielä vaihtoehto, mikäli myös uudessa raskaudessa todettaisiin sikiöpoikkeavuus.

Mikäli sikiön rakennepoikkeavuuden riski on suurentunut, rakennekaikuvaus voidaan suunnitella tehtäväksi sikiötutkimusyksikössä tavanomaisen seulontakaikukuvauksen sijasta.



KUVA 3. Alkiodiagnostiikan hoitopolku. Miten lähetan alkiodiagnostiikkahoitoon?

PGT-M = tunnetun patogeenisen tai todennäköisesti patogeenisen geenivariantin kohdennettu tutkiminen alkiodiagnostiikalla; PGT-SR = rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen alkiodiagnostiikalla
 PGT-A = Kromosomien lukumäärällisten poikkeavuuksien tutkiminen alkiodiagnostiikalla

Ensimmäisen raskauskolmanneksen kaiku-kuvaus voidaan useimmiten tehdä tavalliseen tapaan seulontayksikössä. Mikäli sikiön kromosomipoikkeavuuden tai geenivirheen aiheuttaman sairauden riski on suurentunut ja tarkka perimän muutos tunnetaan, tarjotaan odottajalle sen kohdennettua tutkimusta istukka- tai lapsivesinäytteestä. Joissakin tilanteissa sikiötesti äidin verestä (NIPT) voi myös olla vaihtoehto kyseisen muutoksen seulontaan. Joidenkin rakennepoikkeavuuksien, kuten keskushermostoputken sulkeutumishäiriöiden yhteydessä, voidaan suositella foolihappolisää aloitettavaksi jo ennen aiottua uutta raskautta (7,8). Tähän annetaan yleensä ohjeistus ja resepti sikiötutkimusyksiköstä.

Alkiodiagnostiikka

Mikäli spontaani raskaus ei ole vaihtoehto, voidaan sairaan lapsen syntymistä välttää myös alkiodiagnostiikan avulla valikoiduissa tilan-

teissa. Alkiodiagnostiikka (preimplantation genetic testing, PGT) tarkoittaa koeputkihedelmöityksellä (IVF) aikaansaatuisten alkioiden geneettistä tutkimista. Alkioista vain tutkitun sairauden suhteen terveitä alkioita, joilla ei todeta aneuploidiaa, siirretään kohtuun (9). Suomessa julkisen terveydenhuollon alkiodiagnostiikka on nykyisin keskitetty moniammatilliseen alkiodiagnostiikkatiimiin HUS:n naistentautien poliklinikan lisääntymislääketieteen yksikköön ja HUS:n kliinisen genetiikan yksikköön. Lähetekriteerit muuttuivat syksyllä 2022, ja nykyisin HUS-alueen ulkopuolelta tuleville potilaille vaaditaan aiemmat hedelmällisyys-selvittelyt oman paikkakunnan naistentautien poliklinikassa (**KUVA 3**). Nykyiset alkiodiagnostiikan hoitokriteerit julkisessa terveydenhuollossa esitetään **TAULUKOSSA 2**.

Alkiodiagnostiikka voidaan jakaa kolmeen ryhmään. PGT-M tarkoittaa alkioiden tutkimista geenitason poikkeavuuden vuoksi. PGT-SR tarkoittaa alkioiden tutkimista raken-

teellisen kromosomipoikkeavuuden vuoksi ja PGT-A alkioiden kromosomimäärän seulontaa (TAULUKKO 3). Kaksi viimeksi mainittua vastaavat muutoin menetelmältään toisiaan, mutta PGT-SR kohdistuu ennalta tiedettyyn kromosomipoikkeavuuteen. PGT-M sisältää aina myös alkioiden kromosomimäärän seulonnan.

Geenitutkimus tehdään yleensä kytkentä-analyysillä (karyomapping). Siinä halutun geenivirheen läheltä analysoidaan yksiemäsmuunnokset (yhden emäksen polymorfismi, SNP) naisen, miehen ja lähisukulaisten DNA-näytteistä. Näin tunnistetaan geenikopio, jossa geenivirhe periytyy, mutta vältetään vaikeammalta ja aikaa vievältä varsinaisen geenivirhekohdan tunnistamiselta. Siten PGT-M-menetelmän pystytys vaatii yleensä myös lähisuvun näytteitä (10,11).

PGT-A-hoitoa voidaan käyttää silloin, kun henkilön tai pariskunnan osalta ei ole tiedossa perinnöllistä kromosomi- tai geenivirhettä, mutta normaalin raskauden alkamisen todennäköisyyttä pyritään parantamaan. Tällainen tilanne voi olla esimerkiksi silloin, jos taustalla on useita epäonnistuneita alkionsiirtoja tai lukuisia selittämättömiä keskenmenoja. Toistaiseksi PGT-A-hoitoja on kokeiluluonteisesti tehty vain HUS-piirin potilaille. Jos tulokset osoittautuvat hyviksi, voi toiminta myöhemmin laajentua kattamaan myös muut hyvinvointialueet.

Alkiodiagnostiikassa saadaan merkittävästi vähemmän alkioita siirrettäväksi verrattuna IVF-hoitoon ilman alkiodiagnostiikkaa. HUS:ssa tehdyissä alkiodiagnostiikkahoidoissa keskimäärin joka kolmas tai neljäs alkio on ol-

TAULUKKO 2. Alkiodiagnostiikan (PGT) hoitokriteerit julkisessa terveydenhuollossa.

Naisen ikä enintään 39 vuotta
Pariskunnalla on ennestään enintään yksi yhteinen, terve lapsi
Naisen painoindeksi on alle 35 kg/m ²
Fertiliteettiselvityksissä ei todeta estettä koeputkihedelmöityksen (IVF) toteutukselle
Enintään kolme hoitokiertoa yhtä tervettä, hoidosta syntyvää lasta kohden.
Huom! Yksityisellä puolella tehdyt alkiodiagnostiikkahoidot vähentävät julkisen puolen tarjolla olevia hoitokertoja. Myös lahjasolu- ja IVF-hoidot vähentävät alkiodiagnostiikkahoitokertoja ja toisin päin.
Perheen geenivirhe tai kromosomipoikkeavuus on tutkittavissa alkiodiagnostiikassa nykyisin käytettävillä menetelmillä.
Muutos on luokiteltu joko varmasti tautia aiheuttavaksi (patogeeninen) tai todennäköisesti tautia aiheuttavaksi (todennäköisesti patogeeninen).
Taudinkuva on sellainen, että alkiodiagnostiikka on aiheellinen.

Ennen PGT-hoitopäätöstä arvioidaan hoidon onnistumismahdollisuuksia. PGT-hoitoon voidaan ryhtyä vain, jos hoidon onnistumisen todennäköisyys on etukäteen arvioituna yli 10 %. Kriteerien täytyminen arvioidaan kuukausittain moniammatillisessa alkiodiagnostiikkakokouksessa lähteen tai konsultaation saavuttua.

Tarvittaessa apua saa HUS:n kliinisen genetiikan yksikön perinnöllisyyslääkäriltä osoitteesta alkiodiagnostiikka@hus.fi.

lut siirtokelpoinen. Mikäli siirrettäviä alkioita saadaan, raskauden alkamisen todennäköisyys on ollut noin 50 % alkionsiirtoa kohden ja vaihdellut potilasryhmien välillä. Naisen ikä vaikuttaa merkittävästi siihen, paljonko siirrettäviä alkioita saadaan. Alkiodiagnostiikkahoitoa voidaan tehdä tarvittaessa myös lahjasoluilla aikaansaaduille alkioille.

TAULUKKO 3. Artikkelissa käytetyt lyhenteet.

Lyhenne	Lyhenteen alkuperä	Selite
NGS	Next generation sequencing	Rinnakkaissekvensointi
NIPT	Non-invasive prenatal testing	Kajoamaton prenaatalitutkimus, sikiötesti äidin verestä
PGT	Preimplantation genetic testing	Alkiodiagnostiikka
PGT-A	Preimplantation genetic testing for aneuploidies	Kromosomien lukumäärällisten poikkeavuuksien tutkiminen alkiodiagnostiikalla
PGT-SR	Preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangements	Rakenteellisten kromosomipoikkeavuuksien tutkiminen alkiodiagnostiikalla
PGT-M	Preimplantation genetic testing for monogenic disease	Tunnetun patogeenisen tai todennäköisesti patogeenisen geenivariantin kohdennettu tutkiminen alkiodiagnostiikalla

Alkiodiagnostiikkahoitoon sisältyy virhemarginaali, joka yleensä on alle 3 % (12,13). Siksi alkiodiagnostiikkahoidon jälkeen suositellaan aina harkittavaksi sikiödiagnostiikkaa. Tämä ei koske PGT-A-hoitoa, joka on tehty ei-geneettisen syyn vuoksi. Sikiödiagnostiikasta tai syntyneen lapsen geneettisistä tutkimuksista annetaan ohjeita HUS:n kliinisen genetiikan perinnöllisyyslääkärin alkiodiagnostiikkaneuvontatekstissä. Koska tiedonkulku on välillä haasteellista, voi tietoja tarvittaessa pyytää HUS:n kliinisen genetiikan yksiköstä.

Lopuksi

Sikiödiagnostiikan mahdollisuudet ovat viime vuosina lisääntyneet huomattavasti. Tutkimuksiin liittyy kuitenkin edelleen käytännön haasteita. Odottajaa ei välttämättä ohjata ajoissa arvioon, eivätkä ohjeet ja suunnitelmat aina siirry sujuvasti odottajan hoitoon osallistuvien yksiköiden välillä. Ongelmakohtia voivat olla esi-

merkiksi näytteenotto-ohjeistusten välittyminen yliopistosairaalan sikiötutkimusyksiköstä synnytyksiä ja keskeytyksiä hoitaviin yksiköihin tai muualla tehtyjen tutkimusten tulosten välittyminen sikiötutkimusyksikköön.

Ajantasaisten toimintaohjeistusten tulisi olla helposti saatavilla myös naistentautien päivystyksessä, mikäli raskaus keskeytyy tai synnytys käynnistyy odottamattomasti. Alkiodiagnostiikkahoidosta alkaneen raskauden sikiödiagnostiikan varmistusnäytteitä koskevat ohjeet saattavat myös vanhentua, mikäli hoidoissa on pitkä viive. Osaan näistä ongelmakohtista voidaan vaikuttaa teknisillä ratkaisuilla. Toimivan diagnostisen prosessin edellytyksiä ovat kuitenkin aina myös kaikkien hoitoon osallistuvien tahojen riittävä perehtyneisyys sikiödiagnostiikan merkitykseen ja mahdollisuuksiin sekä toimiva työnjako ja tiedonkulku. Näiden turvaamiseksi tarvitaan sekä lisäkoulutusta että yhteisesti sovittuja selkeitä ohjeistuksia. ■

LAURA TANNER, dosentti, lastentautien ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, Kliinisen genetiikan yksikkö ja HUS Sikiödiagnostiikan keskus

REETTA SOININEN, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, Kliinisen genetiikan yksikkö ja HUS Sikiödiagnostiikan keskus

RIIKKA KESKI-FILPPULA, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyslääketiede, OYS

HEIDI TOIMINEN, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyslääketiede, Tays

KATRI RAJALA, naistentautien ja synnytysten ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyslääketiede, KYS

MARJA HIETALA, dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyslääketiede, Tyks, Turun yliopisto

TANJA SAARELA, LT, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Perinnöllisyyslääketiede, KYS

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen

SIDONNAISUUDET

Laura Tanner: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme, Kyowa Kirin), luottamustoimet (Suomen Perinnöllisyyslääkäriyhdistys)

Reetta Soininen: Ei sidonnaisuuksia

Riikka Keski-Filppula: Ei sidonnaisuuksia

Heidi Toiminen: Ei sidonnaisuuksia

Katri Rajala: Luottamustoimet (Suomen Lääketieteellisen Genetiikan Yhdistys)

Marja Hietala: Luottamustoimet (Varha Eettinen toimikunta, Suomen Lääketieteellisen genetiikan yhdistys)

Tanja Saarela: Apuraha (Tampereen yliopisto), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Tampereen yliopisto, Itä-Suomen yliopisto), luottamustoimet (Sairaalageneetikon koulutusohjelman johtokunta, Helsingin yliopisto)

KIRJALLISUUTTA

1. Valtioneuvoston asetus seulonnoista annetun valtioneuvoston asetuksen muuttamisesta 1243/2022. www.finlex.fi.
2. Kaijomaa M, Äyräs O. Sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta Suomessa. *Duodecim* 2018;134:375–82.
3. Salminen E, Saloranta C, Laivuori H. Geneettisen analytiikan mahdollisuudet sikiödiagnostiikassa. *Duodecim* 2018; 134:383–90.
4. Papas RS, Kutteh WH. Genetic testing for aneuploidy in patients who have had multiple miscarriages: a review of current literature. *Appl Clin Genet* 2021;14:321–9.
5. Becher N, Andreassen L, Sandager P, ym. Implementation of exome sequencing in fetal diagnostics – data and experiences from a tertiary center in Denmark. *Acta Obstet Gyn Scand* 2020;99:783–90.
6. Van Berkel D, van der Weele C. Norms and prenatal diagnosis: new ways to deal with morality in counseling. *Patient Educ Couns* 1999;37:153–63.
7. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, ym. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013;5:4760–75.
8. Van Gool J, Hirche H, Lax H, ym. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: a review. *Reprod Toxicol* 2018;80:73–84.
9. Hydén-Granskog C, Anttonen A, Tiitinen A. Alkiodiagnostiikan nykytilanne. *Duodecim* 2018;134:2189–96.
10. Natesan S, Handyside A, Thornhill A, ym. Live birth after PGD with confirmation by a comprehensive approach (karyomapping) for simultaneous detection of monogenic and chromosomal disorders. *Reprod Biomed Online* 2014;29:600–5.
11. Gould R, Griffin D. Karyomapping and how it is improving preimplantation genetics? *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:611–21.
12. Harper J, Wilton L, Traeger-Synodinos J, ym. The ESHRE PGD consortium: 10 years of data collection. *Hum Reprod Update* 2012;18:234–47.
13. Tiegs A, Tao X, Zhan Y, ym. A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing-based pre-implantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertil Steril* 2021;115:627–37.
14. Laki raskauden keskeyttämisestä annetun lain muuttamisesta 1097/2022. www.finlex.fi.