

1 Γενετικά Νοσήματα

Χ. Χατζησεβαστού-Λουκίδου

Οι κυριότερες ομάδες των γενετικών νοσημάτων συνοψίζονται στον πίνακα 1.1. Η πρώτη ομάδα είναι τα μονογονιδιακά νοσήματα, που μεταβιβάζονται στις οικογένειες με επικρατούντα, υπολειπόμενο ή φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Η δεύτερη ομάδα είναι τα πολυγονιδιακά νοσήματα, δηλ. μια ομάδα συχνών νοσημάτων στα οποία παίζουν κάποιο ρόλο γενετικοί παράγοντες, μολονότι δεν είναι απολύτως σαφής η σχετική συμμετοχή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η τρίτη ομάδα είναι οι χρωματοσωματικές ανωμαλίες, μερικές από τις οποίες σχετίζονται με συγκεκριμένα κλινικά σύνδρομα. Η τέταρτη ομάδα περιλαμβάνει τις συγγενείς δυσπλασίες, μερικές από τις οποίες φαίνεται ότι έχουν γενετική προέλευση. Στην παθογένεια αρκετών νοσημάτων αυτής της ομάδας διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σπουδαίο ρόλο.

Πίνακας 1.1 Οι κυριότερες ομάδες των γενετικών νοσημάτων

- Μονογονιδιακά νοσήματα
- Πολυγονιδιακά νοσήματα
- Χρωματοσωματικά νοσήματα
- Συγγενείς δυσπλασίες

Μονογονιδιακά νοσήματα

Αυτοσωματικός κυρίαρχος χαρακτήρας

Τα κυριότερα νοσήματα που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα φαίνονται στον πίνακα 1.2. Κύριο χαρακτηριστικό των νοσημάτων αυτών είναι ότι οι ετεροζυγώτες εκδηλώνουν τη νόσο. Κατά μέσο όρο οι μισοί από τους απογόνους κληρονομούν το παθολογικό γονίδιο. Άνδρες και γυναίκες αδιακρίτως βρίσκονται στον ίδιο κίνδυνο να προσβληθούν. Η βαρύτητα της νόσου μπορεί να διαφέρει από τον ένα ασθενή στον άλλο (κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως ποικιλία στην έκφραση). Σε μερικές περιπτώσεις όλοι οι ετεροζυγώτες δεν εμφανίζουν τη νόσο (κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται ως ατελής διεισδυτικότητα). Όταν οι γονείς είναι υγιείς

και το παιδί εκδηλώσει μια τέτοια νόσο, δυνατόν αυτή να προέρχεται ή από μετάλλαξη ή ένας πρόγονος του ασθενούς (παππούς) να είχε το γονίδιο της νόσου, αλλά δεν είχε εκδηλώσει τη νόσο εξαιτίας μη διείσδυσης του γονιδίου, ή θανάτου του πριν εκδηλωθούν τα συμπτώματα της νόσου (όταν αυτή εκδηλώνεται αργά, π.χ. χορεία Huntington).

Αυτοσωματικός υπολειπόμενος χαρακτήρας

Ορισμένα από τα νοσήματα που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα φαίνονται στον πίνακα 1.3. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτών των νοσημάτων είναι ότι τη νόσο εκδηλώνουν οι ομοζυγώτες και όχι οι ετεροζυγώτες (φορείς). Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς, τότε κατά μέσο όρο το ένα τέταρτο των απογόνων θα έχουν προσβληθεί. Άνδρες και γυναίκες κινδυνεύουν να νοσήσουν σε ίδιες αναλογίες. Για την εκδήλωση σπάνιων νοσημάτων μπορεί να ευθύνεται η συγγένεια των γονέων, οι οποίοι φέρουν το ίδιο γονίδιο από κοινό πρόγονο. Για συχνά νοσήματα, όπως η κυστική ίνωση, δεν αναζητείται συγγένεια.

Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

Μερικά από τα νοσήματα που κληρονομούνται με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα φαίνονται στον πίνακα 1.4. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτών των νοσημάτων είναι ότι οι ημιζυγώτες άνδρες εκδηλώνουν τη νόσο, ενώ οι ετεροζυγώτες γυναίκες (φορείς) έχουν ήπια προσβολή ή καθόλου. Οι κόρες ενός προσβεβλημένου άνδρα κληρονομούν το Χ χρωματόσωμά του που φέρει το γονίδιο της νόσου και πρέπει όλες να είναι φορείς, ενώ οι γιοί κληρονομούν το Υ χρωματόσωμά του και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατό να κληρονομήσουν τη νόσο. Μεταβίβαση μιας νόσου από άνδρα σε άνδρα αποκλείει τη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα. Κατά μέσο όρο από μια γυναίκα φορέα οι μισοί από τους γιούς θα νοσούν και οι μισοί θα είναι υγιείς, ενώ οι μισές απ' τις κόρες της θα είναι φορείς.

Μία φυλοσύνδετη νόσος μπορεί να είναι το αποτέ-

Πίνακας 1.2 Νοσήματα που κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα

Σύστημα	Νόσος	Συχνότητα / 1000 γεννήσεις	Κύρια κλινικά ευρήματα
Νευρικό	Χορεία Huntington	0.5	Ακούσιες κινήσεις και άνοια στη μέση ηλικία
	Νευρινωμάτωση	0.4	Όγκοι των περιφερικών νεύρων, των νωτιαίων ριζών και των κρανιακών νεύρων. Παθολογική χρώση δέρματος
Έντερο	Πολυποδίαση παχέος εντέρου	0.1	Όγκοι του εντέρου οι οποίοι μπορούν να υποστούν κακοήθη εξαλλαγή
Νεφροί	Πολυκυστική νόσος	0.8	Προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των νεφρών
Μάτια	Τύφλωση με επικρατούντα χαρακτήρα	0.1	Τύφλωση
Αυτιά	Κώφωση από την πρώιμη σχολική ηλικία	0.1	Κώφωση από τη νεογνική ηλικία
	Ωτοσκλήρυνση	0.1	Μείωση της ακοής από την εφηβεία ή αργότερα
Αίμα	Σφαιροκυττάρωση	0.2	Αναιμία με πρόωρη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων
Σκελετός	Αχονδροπλασία	0.02	Νανισμός- Δυσαναλογία μακρών οστών
	Θανατηφόρος νανισμός	0.08	Πρώιμος θάνατος με βαριές σκελετικές δυσμορφίες
	Ατελής οστεογένεση	0.04	Εύθραυστα οστά, κατάγματα, δυσμορφίες
Μεταβολικά	Ανεπάρκεια α ₁ -αντιθρυψίνης	0.3-0.8	Ηπατική βλάβη στη βρεφική ηλικία, χρόνια νόσος των πνευμόνων, εμφύσημα

Πίνακας 1.3 Νοσήματα που κληρονομούνται με υπολειπόμενο χαρακτήρα

Σύστημα	Νόσος	Συχνότητα / 1000 γεννήσεις	Κύρια κλινικά ευρήματα
Μεταβολικά	Κυστική ίνωση	0.5	Κολλώδεις εκκρίσεις, λοιμώξεις αναπνευστικού, χρόνια διάρροια
	Φαινυλκετονουρία	0.1	Νοητική υστέρηση (NY)
	Γαλακτοζαμία	0.02	Προοδευτική βλάβη του ήπατος από την πρώιμη βρεφική ηλικία
	Κυστινουρία	0.06	Λίθοι νεφρού
	Ομοκυστινουρία	0.01	NY, οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες
Αίμα	Δρεπανοκυτταρική αναιμία, β-θαλασσαιμία		Αιμολυτική αναιμία- βαριά αναιμία, σπληνομεγαλία, οστικές δυσμορφίες
Αυτιά	Συγγενής κώφωση	0.2	Κώφωση
Μάτια	Τύφλωση με υπολειπόμενο χαρακτήρα	0.1	Τύφλωση

Πίνακας 1.4 Μερικά από τα συχνότερα φυλοσύνδετα νοσήματα

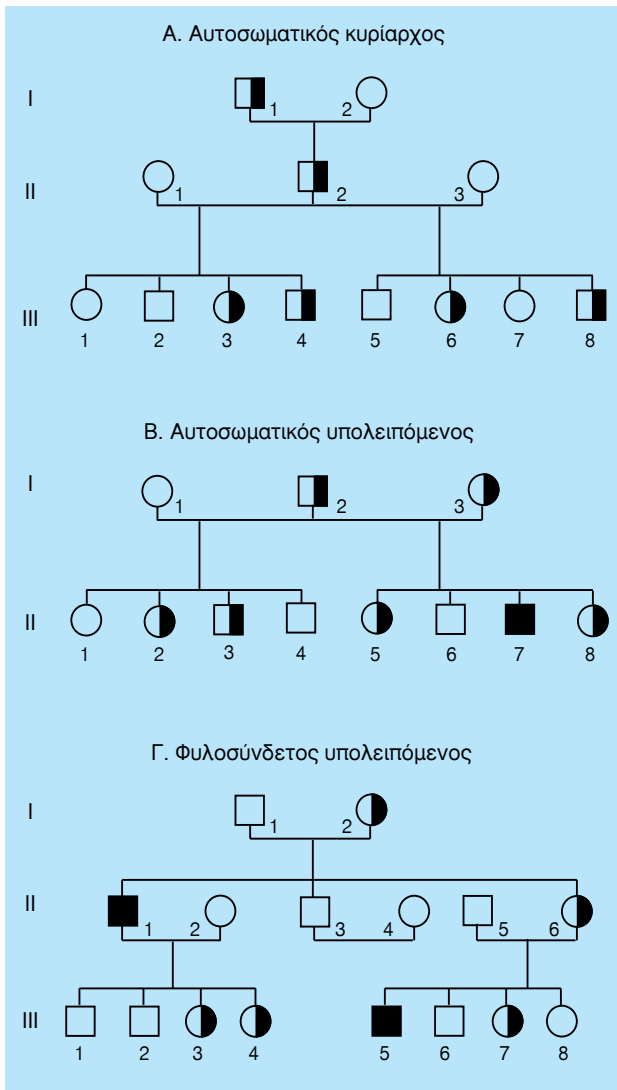
Σύστημα	Νόσος	Συχνότητα / 1000 γεννήσεις	Κύρια κλινικά ευρήματα
Κινητικό	Μυϊκή δυστροφία Duchenne	0.2	Προϊούσα μυϊκή δυστροφία που οδηγεί στο θάνατο, συνήθως την τρίτη δεκαετία της ζωής
Αίμα	Αιμορροφιλία	0.1	Αιμορραγία μετά από τραύμα
Δέρμα	Ιχθύαση	0.1	Χονδρό δέρμα που οφείλεται σε αύξηση της κερατίνης
Μάτια	Τύφλωση παιδικής ηλικίας	0.02	Τύφλωση
	Ομοκυστινουρία	0.01	NY, οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες

λεσμα και μιας νέας μετάλλαξης. Στην εικόνα 1.1 φαίνονται οικογενειακά δένδρα που δείχνουν τους διάφορους τύπους της μονογονιδιακής κληρονομικότητας.

Μιτοχονδριακή κληρονομικότητα

Τα τελευταία χρόνια δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην κληρονομικότητα μέσω των μιτοχονδρίων. Τα μιτοχόν-

δρια είναι τα μοναδικά εξωπυρηνικά οργανύλια των κυττάρων που περιέχουν DNA, το mtDNA. Το ωάριο περιέχει πολλά μιτοχόνδρια, ενώ το σπερματοζωάριο πάρα πολύ λίγα, τα περισσότερα των οποίων χάνονται με την ουρά του σπερματοζωαρίου, η οποία δεν περιλαμβάνεται στο γονιμοποιημένο ωάριο. Πρακτικά το mtDNA που κληρονομείται προέρχεται από ένα αγο-



Εικόνα 1.1 Οικογενειακά δέντρα που δείχνουν τους διάφορους τύπους της μονογονιδιακής κληρονομικότητας.

- A.** Ο ασθενής I (1) είναι ετεροζυγώτης, νοσεί και μετέφερε το γονίδιο στο γιό του II (2). Αυτός ο ασθενής με την πρώτη του σύζυγο II (1) απέκτησε ένα κορίτσι III (1) και ένα αγόρι III (2) υγιή και δύο άλλα παιδιά πάσχοντα [ένα κορίτσι III (3) και ένα αγόρι III (4)]. Με τη δεύτερη υγιή σύζυγο II (3), απέκτησε ένα φυσιολογικό αγόρι III (5), μία πάσχουσα κόρη III (6), μία υγιή κόρη III (7) και ένα πάσχοντα γιό (8).
- B.** Ο ετεροζυγώτης άνδρας I (2) δε νοσεί, είναι φορέας και με την πρώτη υγιή σύζυγο του I (1) απέκτησε μία κόρη II (1) που δεν είναι φορέας, μία κόρη II (2), φορέα ένα γιό φορέα II (3) και ένα ακόμη γιό που δεν είναι φορέας II (4). Με τη δεύτερη σύζυγο του I (3) που είναι φορέας απέκτησε μία κόρη II (5) φορέα, ένα γιό II (6) που δεν είναι φορέας, ένα γιό πάσχοντα II (7) και μία ακόμη υγιή κόρη III (8) φορέα.
- Γ.** Η φορέας σύζυγος I (2) με τον υγιή σύζυγο I (1) απέκτησε ένα γιό πάσχοντα II (1), ένα γιό υγιή II (3) και μία κόρη φορέα II (6). Ο πάσχων γιός II (1) με την υγιή σύζυγο του II (2) απέκτησε 2 γιούς υγιείς III (1), III (2) και δύο κόρες φορείς III (3), III (4). Η φορέας κόρη II (6) με τον υγιή σύζυγό της II (5) απέκτησε ένα γιό πάσχοντα III (5), ένα γιό υγιή III (6), μια κόρη φορέα III (7) και μια υγιή κόρη III (8).

νιμοποίητο ωάριο και ως εκ τούτου γονίδια που εντοπίζονται στο mtDNA έχουν σαν χαρακτηριστικό ότι κληρονομούνται αποκλειστικά από τη μητέρα. Από εκεί προκύπτει ο όρος μητρική κληρονομικότητα ή μιτοχονδριακή κληρονομικότητα ή κυττοπλασματική κληρονομικότητα. Αυτοί οι όροι δηλώνουν κληρονομικότητα που δεν ακολουθεί τους νόμους του Mendel. Το μιτοχονδριακό γένωμα μεταβιβάζεται από γενιιά σε γενιιά σε όλα τα παιδιά, θήλεα ή άρρενα, μέσω της θηλυκής σειράς κυττάρων με σχεδόν ανύπαρκτη συμμετοχή άρρενος. Η μεταβίβαση αυτή γίνεται από μια γυναίκα που έχει μια μιτοχονδριακή μετάλλαξη, η οποία μετάλλαξη υπάρχει και στο ωάριό της.

Κάθε μιτοχόνδριο περιέχει 2-10 αντίγραφα του mtDNA γενώματος. Αφού τα κύτταρα περιέχουν εκατοντάδες ή χιλιάδες μιτοχόνδρια, πάνω από 10.000 αντίγραφα του mtDNA μπορεί να αναπαραχθούν. Το mtDNA έχει τους τελείως δικούς του αντιγραφικούς και μεταφραστικούς μηχανισμούς σχετικά με τη σύνθεση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών.

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα μπορεί να υποδιαιρεθούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες:

1. ανεπάρκεια στην οξείδωση των λιπαρών οξέων
2. ανεπάρκεια στο μεταβολισμό του πυρουβικού οξέος
3. ανεπάρκεια στην αναπνευστική αλυσίδα.

Παραδείγματα μιτοχονδριοπαθειών φαίνονται στον πίνακα 1.5.

Πίνακας 1.5 Μιτοχονδριοπάθειες

1. Κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber (Leber Hereditary Optic Neuropathy, LHON)
2. Σύνδρομο μυοκλονικής επιληψίας με ίνες κόκκινης (Myoclonic Epilepsy with Raged-Red Fibers, MERRF)
3. Μιτοχονδριακή εγκεφαλοπάθεια με γαλακτική οξέωση και επεισόδια σαν αποπληξία (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, MELAS)
4. Μιτοχονδριακή μυοπάθεια με καρδιομυοπάθεια
5. Σύνδρομο νευρογενούς μυϊκής αδυναμίας, αταξία και χοριακή αμφιβληστροειδοπάθεια (syndrome of Neurogenic muscle weakness Ataxia and Retinitis Pigmentosa, NARP).

Πολυγονιδιακά νοσήματα

Σε αντίθεση με τα μονογονιδιακά νοσήματα, τα πολυγονιδιακά καθορίζονται από την αθροιστική επίδραση πολλών γόνων που εδράζουν σε διαφορετικές περιοχές, με τη σύγχρονη επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Στον πίνακα 1.6 υπάρχουν τα πιο συχνά χρόνια νοσήματα των ενηλίκων. Τα περισσότερα, αν όχι όλα είναι ετερογενή και το καθένα μπορεί να φανεί ότι έχει ουσιαστικά πολυγονιδιακή κληρονομικότητα.

τητα. Π.χ. η επιληψία μπορεί να κληρονομείται με ένα γόνιο ή με πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, μπορεί να είναι σύμπτωμα μιας χρωματοσωματικής ανακατάταξης ή να μην έχει γενετική αιτιολογία.

Για τ' άλλα πολυγονιδιακά νοσήματα είναι αρκετά σκοτεινή η φύση της γενετικής σύνθεσης και της περιβαλλοντικής επίδρασης. Μερικά, όπως και το παραπάνω παράδειγμα της επιληψίας, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μόνο ενός γονιδίου και ενός περιβαλλοντικού παράγοντα, ενώ άλλα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών γονιδίων με μικρή αλλά προσθετική επίδραση.

Προκειμένου για γενετική καθοδήγηση στα πολυγονιδιακά νοσήματα συνυπολογίζονται οι γενετικοί παράγοντες με τους επόμενους εμπειρικούς κινδύνους. Οι επόμενοι εμπειρικοί κίνδυνοι προκύπτουν από παρατηρήσεις οικογενειών με τις υπό συζήτηση καταστάσεις παρά από υπολογισμούς, όπως στη μονογονιδιακή κληρονομικότητα.

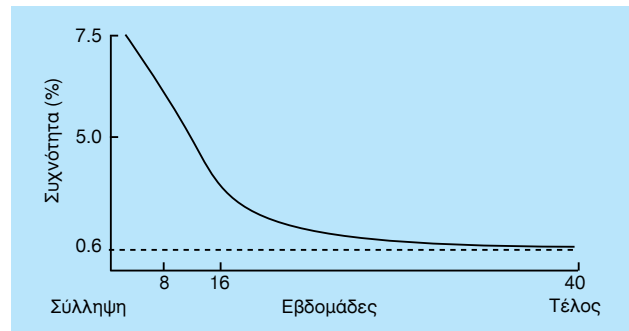
Πίνακας 1.6 Συχνά χρόνια νοσήματα των ενηλίκων με πολυγονιδιακή κληρονομικότητα

Νόσος	Συχνότητα/1000 άτομα
Σχιζοφρένεια	8-10
Επιληψία	5
Σακχαρώδης διαβήτης	3-10
Μανιοκαταθλιπτικά νοσήματα	4
Σύνολο	20-29

Χρωματοσωματικά νοσήματα

Τα χρωματοσωματικά νοσήματα περιλαμβάνουν όλες εκείνες τις καταστάσεις που συνδέονται με ορατές στο μικροσκόπιο μεταβολές στα χρωματοσώματα. Περίπου 7.5% όλων των συλλήψεων έχουν μία χρωματοσωματική ανακατάταξη, όμως τα περισσότερα έμβρυα αυτών των συλλήψεων αποβάλλονται αυτόματα, ώστε κατά τον τοκετό η συχνότητα ανέρχεται σε 0.6% (εικ. 1.2). Γενικά οι χρωματοσωματικές ανωμαλίες, οι οποίες ευθύνονται για τις πρώιμες αυτόματες αποβολές, είναι αυτές που προκαλούν πολύ βαριές βλάβες στο έμβρυο. Οι χρωματοσωματικές ανωμαλίες του φύλου είναι σπάνιες μεταξύ των πρώιμα αποβαλλόμενων εμβρύων, με χαρακτηριστική εξαίρεση το σύνδρομο Turner (45,X0).

Οι ανωμαλίες των χρωματοσωμάτων συνήθως διακρίνονται σε *αριθμητικές* και σε *δομικές* ανωμαλίες. Στις αριθμητικές ανωμαλίες, στα σωματικά κύτταρα υπάρχει ένας παθολογικός αριθμός φυσιολογικών στη δομή χρωματοσωμάτων (πίν. 1.7). Στις δομικές ανωμαλίες στα σωματικά κύτταρα υπάρχει ένα ή περισ-



Εικόνα 1.2 Συχνότητα των χρωματοσωματικών ανωμαλιών.

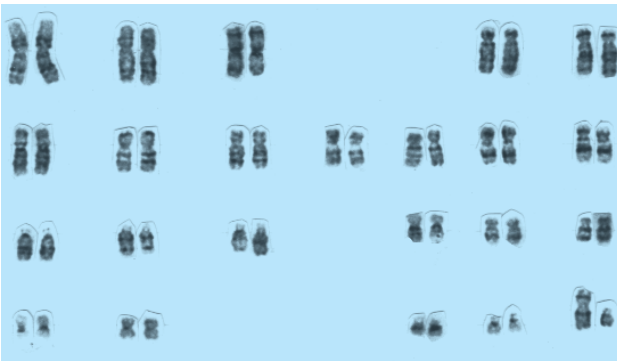
σότερα παθολογικά χρωματοσώματα. Οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν ή φυλετικά χρωματοσώματα ή αυτοσωματικά χρωματοσώματα. Οι χρωματοσωματικές ανωμαλίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας μετάλλαξης σ' ένα γεννητικό κύτταρο ενός γονέα ή ενός απομακρυσμένου προγόνου, ή να είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης σε σωματικό επίπεδο. Σ' αυτή την περίπτωση μόνο ένα ποσοστό κυττάρων θα είναι προσβεβλημένο.

Πίνακας 1.7 Παραδείγματα αριθμητικών ανωμαλιών των χρωματοσωμάτων

Καρύοτυπος	Κλινική κατάσταση
92,XXYY	τετραπλοειδία
69,XXY	τριπλοειδία
47,XX,+21	τρισωμία 21
47,XX,+18	τρισωμία 18
47,XX,+13	τρισωμία 13
47,XX,+16	τρισωμία 16
47,XXY	σύνδρομο Klinefelter
47,XXX	τρισωμία X
45,X0	σύνδρομο Turner
49,XXXXX	ποικιλία σύνδ. Klinefelter

Αριθμητικές ανωμαλίες

Τα σωματικά κύτταρα έχουν 46 χρωματοσώματα τα οποία βρίσκονται σε διπλοειδικό αριθμό (εικ. 1.3). Οι γαμέτες έχουν 23 χρωματοσώματα ή απλοειδικό αριθμό. Η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από αριθμό χρωματοσωμάτων ο οποίος είναι ακριβώς πολλαπλάσιος του απλοειδικού αριθμού και υπερβαίνει τον διπλοειδικό αριθμό ονομάζεται πολυπλοειδία, ενώ η κατάσταση εκείνη που ο αριθμός των χρωματοσωμάτων δεν είναι ακριβώς πολλαπλάσιος ονομάζεται ανευπλοειδία.



Εικόνα 1.3 Καρυότυπος φυσιολογικού άρρενος (τεχνική G-banding).

Δομικές ανακατατάξεις

Οι δομικές ανακατατάξεις είναι το αποτέλεσμα χρωματοσωματικής θραύσης. Όταν ένα χρωματόσωμα υφίσταται θραύση παράγονται δύο ασταθή άκρα. Γενικά οι διορθωτικοί μηχανισμοί των κυττάρων επιδιορθώνουν τα δύο άκρα χωρίς καθυστέρηση. Αν συμβούν περισσότερες της μίας θραύσης, τότε επειδή οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί δεν μπορούν να διακρίνουν το ένα νέο άκρο από το άλλο, υπάρχει πιθανότητα επαναιδιόρθωσης σε λανθασμένο άκρο. Με το μηχανισμό αυτό εξηγείται η δημιουργία των μεταθέσεων. Η αυτόματη ρήξη των χρωματοσωμάτων μπορεί να αυξηθεί εντυπωσιακά με έκθεση σε ακτινοβολία ή χημικά.

Τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)

Συχνότητα

Η γενική συχνότητα στον τοκετό είναι 1/700 γεννήσεις. Η συχνότητα κατά τη σύλληψη είναι μεγαλύτερη, όμως πάνω από το 60% των εμβρύων με σύνδρομο Down αποβάλλονται αυτόματα και τουλάχιστον το 20% είναι θνησιγενή. Η συχνότητα αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας της μητέρας (εικ. 1.4). Έτσι η συχνότητα τη 17η εβδομάδα της κύησης (συνήθης χρόνος για αμνιοκέντηση) είναι 1:200 για γυναίκα ηλικίας 36 ετών, φθάνει το 1:100 για γυναίκα 39 ετών και το 1:50 για γυναίκα 42 ετών.

Κλινική εικόνα

Συχνά η κλινική διάγνωση τίθεται μόνο από το προσωπείο του ασθενούς. Υπάρχει υπερηλορισμός, καθίζηση της ράχης της μύτης, πλατιά βάση της μύτης, χαμηλή πρόσφυση αυτιών. Στη νεογνική ηλικία υπάρχει εκσεσημασμένη υποτονία και περίσσεια του δέρματος του τραχήλου, χωρίς όμως αυτά τα σημεία να είναι απόλυτα παθογνωμικά, γιατί υπάρχουν και σε άλλα χρωματοσωματικά νοσήματα. Επίσης μπορεί να υπάρχει μια χειρομαντική γραμμή (50%), ο μικρός

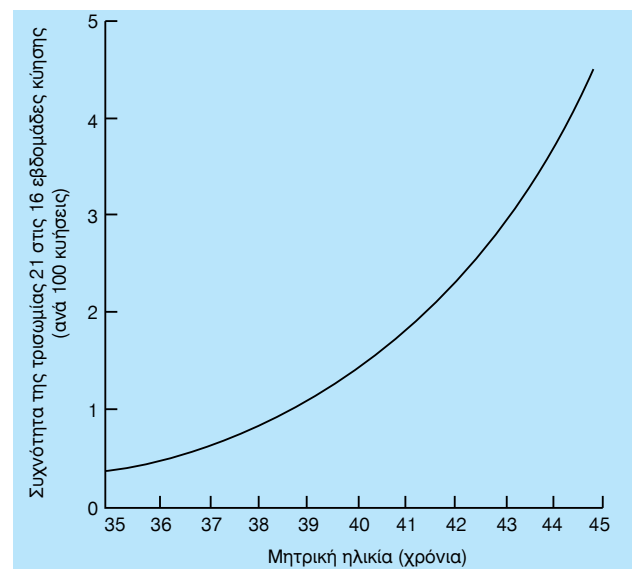
δάκτυλος είναι βραχύτερος και εμφανίζει κλινοδακτυλία (50%). Μπορεί να υπάρχει μεγάλη απόσταση του 1ου και 2ου δακτύλου στα πόδια.

Η νοητική υστέρηση είναι η πιο σοβαρή εκδήλωση. Ο δείκτης νοημοσύνης συνήθως είναι μικρότερος του 50. Στο 40% των ασθενών υπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια, ειδικά βλάβες του ενδοκαρδιακού προσκεφαλαίου και μπορεί να υπάρχει ατρησία του 12-δακτύλου. Άλλες εκδηλώσεις είναι ο καταρράκτης (2%), η επιληψία (10%), ο υποθυρεοειδισμός και η λευχαιμία (1%). Συχνά οι πάσχοντες έχουν επιβράδυνση της εφηβείας με χαμηλό τελικό ανάστημα.

Σε όσους ασθενείς υπάρχουν βαριές δυσπλασίες, συνήθως επέρχεται ο θάνατος στη νεογνική ηλικία, αλλιώς ενηλικιώνονται με μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Η τρισωμία 21 ευθύνεται περίπου για το 1/3 όλων των παιδιών της σχολικής ηλικίας με ΝΥ.

Αιτιολογία

Οι πιο πολλές περιπτώσεις είναι ελεύθερη τρισωμία 21, η οποία προέρχεται από μη διάζευξη στην πρώτη ή δεύτερη μειωτική διαίρεση σε ένα γονέα. Στο 80% των περιπτώσεων το υπεράριθμο 21 χρωματόσωμα είναι μητρικής προέλευσης και στο 20% πατρικής. Το 1% των ασθενών έχουν μωσαϊκισμό με δύο σειρές κυττάρων, μια φυσιολογική και μια με τρισωμία 21. Αυτή η κατάσταση προέρχεται μετά την πρώτη μιτωτική διαίρεση και τα κλινικά ευρήματα είναι ηπιότερα απ' ό,τι στο αμιγές σύνδρομο. Σε 4% τα παιδιά έχουν τρισωμία 21 με μετάθεση, που στις μισές περιπτώσεις είναι de novo. Στις άλλες μισές η μετάθεση κληρονομήθηκε από ένα γονέα φορέα.



Εικόνα 1.4 Συχνότητα της τρισωμίας 21 σε σχέση με τη μητρική ηλικία.

Επόμενος κίνδυνος

Ο επόμενος κίνδυνος για ένα νέο ζευγάρι που απέκτησε ένα παιδί με τρισωμία 21 είναι 1%. Ο κίνδυνος αυτός θεωρείται μικρός, όμως οι επόμενες κυήσεις πρέπει να ελέγχονται με αμνιοπαρακέντηση. Πρέπει οι μεγάλης ηλικίας έγκυες > 35 χρόνων να ενημερώνονται για το σχετικό κίνδυνο σε σχέση με την ηλικία τους. Τα πάσχοντα από σύνδρομο Down άτομα σπάνια αναπαράγουν. Οι άνδρες γενικά είναι στérηροι. Στις μισές περιπτώσεις οι απόγονοι των θηλέων με σύνδρομο Down μπορεί να είναι προσβεβλημένοι με το ίδιο σύνδρομο.

47,XXY (σύνδρομο Klinefelter)

Η γενική συχνότητα κατά τον τοκετό είναι 1:1000 άνδρες, με αυξημένο κίνδυνο όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της μητέρας. Η συχνότητα είναι αυξημένη σε στέρηρους άνδρες (100/1000) και σε ιδρυματικούς άνδρες με NY (10/1000).

Κλινική εικόνα

Γενικά το σύνδρομο διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή, κατά τη διερεύνηση της στέρηρωσης στον άνδρα. Οι όρχεις είναι μικροί (μικρότεροι των 2 cm σε μήκος στον ενήλικα) και υπολείπονται στην παραγωγή τεστοστερόνης. Αυτή η ανεπάρκεια οδηγεί στην φτωχή ανάπτυξη των φυλετικών χαρακτηριστικών και σε γυναικομαστία (40%). Τα κάτω άκρα είναι επιμηκυσμένα από την πρώτη σχολική ηλικία και η σχέση τους προς τον κορμό είναι παθολογική. Μπορεί να έχουν επίσης σκολίωση, εμφύσημα, σακχαρώδη διαβήτη (8%) και οστεοπόρωση. Συστήνεται θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη, η οποία μπορεί να βελτιώσει τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, όμως η γονιμότητα δεν μπορεί να βελτιωθεί. Η νοημοσύνη είναι λίγο χαμηλότερη από αυτήν των φυσιολογικών αδελφών, με 20% των ασθενών να έχουν ήπια νοητική υστέρηση.

Απιολογία

Το επιπλέον X χρωματόσωμα είναι κατά 60% μητρικής προέλευσης και κατά το 40% πατρικής. Περίπου 15% έχουν μωσαϊκισμό 46,XY/47,XXY.

Επόμενος κίνδυνος

Ο επόμενος κίνδυνος κατά τη γέννηση ενός παιδιού με σ. Klinefelter δεν είναι μεγαλύτερος απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

45,X0 (σύνδρομο Turner)

Συχνότητα

Η γενική συχνότητα είναι 1:2500 γεννήσεις θηλέων. Η συχνότητα κατά τη σύλληψη είναι πολύ υψηλότερη, αλλά το 90% των εμβρύων αποβάλλονται αυτόματα.

Κλινική εικόνα

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί στη νεογνική ηλικία από την περίσσεια του δέρματος στον αυχένα και το λεμφοίδημα στην περιφέρεια. Συχνά η διάγνωση μπαίνει αργότερα λόγω του κοντού αναστήματος ή της πρωτοπαθούς αμηνόρροιας. Στην *πρώμη σχολική ηλικία* παρατηρείται χαμηλό ανάστημα με κανονικές αναλογίες, στην εφηβεία δεν συμβαίνει η επιτάχυνση της ανάπτυξης και το τελικό ανάστημα στην ενήλικη ζωή κυμαίνεται μεταξύ 125-150 cm. Ο θώρακας είναι ευρύς (6%) με μεγάλη απόσταση των θηλών. Η πρόσφυση των μαλλιών στον αυχένα είναι χαμηλή (73%) και υπάρχει περύγιο (54%). Συχνά υπάρχει υποπλασία των νυχιών και πολλαπλοί μελαχρωματικοί σπύλοι. Σε 40% των περιπτώσεων συμβαίνει κάποιου βαθμού περιφερικό λεμφοίδημα. Οι ωοθήκες έχουν αντικατασταθεί από ταινιοειδείς γονάδες και αποτέλεσμα αυτών είναι η έλλειψη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Σε 20% υπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια, κυρίως στένωση αορτής, ενώ είναι ανεξήγητα αυξημένος ο κίνδυνος για συστηματική υπέρταση (27%) και θυρεοειδίτιδα Hashimoto. Η νοημοσύνη και το προσδόκιμο επιβίωσης είναι φυσιολογικά. Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα θα επιτρέψει την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, όμως δεν θα επηρεάσει το ανάστημα ή τη γονιμότητα.

Απιολογία

Η μονοσωμία X μπορεί να προέλθει από μη διάζευξη σε κάθε γονέα. Στο 75% της μονοσωμίας X υπάρχει μόνο το μητρικό X χρωματόσωμα με απώλεια του Y χρωματοσώματος κι έτσι το πρόβλημα συμβαίνει στην σπερματογένεση. Περίπου 57% ασθενών έχουν 45,X0, 17% έχουν ένα ισοχρωματόσωμα για το μακρό σκέλος του ενός X, 16% έχουν μωσαϊκισμό και 10% έχουν μία μικρή απώλεια γενετικού υλικού από τα βραχέα σκέλη του ενός X. Γενικά οι απώλειες από τα βραχέα σκέλη συνοδεύονται με φαινότυπο Turner, ενώ απώλεια μόνο των μακρών σκελών δημιουργεί ταινιοειδείς ωοθήκες χωρίς συνοδό κλινική εικόνα.

Επόμενος κίνδυνος

Ο επόμενος κίνδυνος δε φαίνεται να είναι μεγαλύτε-

ρος από τον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού.

Τρισωμία 18 (σύνδρομο Edward)

Συχνότητα

Η συχνότητα της τρισωμίας 18 είναι 1:3000 ζώντα νεογνά, με επίδραση της ηλικίας της μητέρας. Κατά τη σύλληψη η συχνότητα είναι μεγαλύτερη, όμως το 95% των προσβεβλημένων εμβρύων αποβάλλονται αυτόματα. Στον τοκετό υπάρχει μια επικράτηση των θηλέων, κατάσταση που αντανάκλα την εκλεκτική επιλογή για αυτόματη αποβολή των αρρένων.

Κλινικά ευρήματα

Κατά τη γέννηση υπάρχει μικρό βάρος και πολλαπλά δυσμορφικά ευρήματα, όπως χαρακτηριστικό σχήμα κρανίου με μικρό πηγούνι και προβάλλον ινίο, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, κεκαμμένα δάκτυλα, με εφίπτευση του δείκτη και του 5ου δακτύλου, μία χειρομαντική γραμμή (30%), βραχύ στέρνο και στ' αγόρια συχνά κρυπορχία.

Απιολογία

Η μη διάζευξη στην πρώτη ή δεύτερη μειωτική διαίρεση στα χρωματοσώματα ενός γονέα, έχει ως αποτέλεσμα ένα επιπλέον 18 χρωματόσωμα. Σποραδικά ο μωσαϊκισμός ευθύνεται για τον ηπιότερο φαινότυπο.

Επόμενος κίνδυνος

Οι γονείς που απέκτησαν παιδί με τρισωμία 18 έχουν επόμενο κίνδυνο να αποκτήσουν κι άλλο παιδί με χρωματοσωματικό πρόβλημα μικρότερο του 1%.

Τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau)

Συχνότητα

Η συχνότητα της τρισωμίας 13 είναι 1:5000 γεννήσεις με επίδραση της ηλικίας της μητέρας.

Κλινική εικόνα

Υπάρχουν πολλές δυσμορφίες εμφανείς από τον τοκετό. Αυτές είναι: υποτηλορισμός που αντανάκλα υπάρχουσα ολοπροσεγκεφαλία, μικροφθαλμία, χειλεογναθοϋπερωιοσχιστία, παθολογικά αυτιά, μια χειρομαντική γραμμή (60%), πολυδακτυλία, κρυπορχία στ' αγόρια. Συνήθεις είναι οι συγγενείς καρδιοπάθειες και 50% των νεογνών πεθαίνουν τον πρώτο μήνα. Μόνο 10% επιβιώνουν μετά τον πρώτο χρόνο.

Απιολογία

Μη διάζευξη στην πρώτη ή στη δεύτερη μειωτική διαίρεση σ' ένα γονέα μπορεί να ευθύνεται για την τρισωμία 13. Σε 20% των περιπτώσεων ένας γονέας είναι φορέας μετάθεσης. Περίπου 5% έχουν μωσαϊκισμό.

Επόμενος κίνδυνος

Ο επόμενος κίνδυνος είναι μικρότερος του 1%, εκτός αν ο ένας γονέας είναι φορέας μετάθεσης.

Χρωματοσωματικό αποτύπωμα (Chromosomal imprinting)

Το φύλο του γονέα που προσφέρει ένα ειδικό χρωματόσωμα (δηλ. αν αυτό το ειδικό χρωματόσωμα είναι του πατέρα ή της μητέρας) μπορεί να επηρεάσει την έκφραση μερικών γονιδίων αυτού του χρωματοσώματος. Αποτύπωμα (imprinting) είναι μια ισχυρή γονεϊκή (χρωματοσωματική) επίδραση στην έκφραση ενός συγκεκριμένου γονιδίου. Μια μικρή απώλεια γενετικού υλικού στα μακρά σκέλη του χρωματοσώματος 15 κοντά στο κεντρομερίδιο φαίνεται να προκαλεί το σύνδρομο Prader-Willi (PWS), όταν η απώλεια εντοπίζεται στο πατρικό χρωματόσωμα. Ένα εντελώς διαφορετικό σύνδρομο, το σύνδρομο Angelman, προκαλείται όταν η απώλεια εντοπίζεται στο μητρικό χρωματόσωμα 15. Αν το άτομο έχει τα δύο χρωματοσώματα 15 μητρικής προέλευσης φαίνεται ότι και πάλι προκαλείται το σύνδρομο PWS. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι μια περιοχή του πατρικού 15 χρωματοσώματος είναι απαραίτητη για να προλάβει το PWS.

Συγγενείς δυσπλασίες

Οι δυσπλασίες είναι ανωμαλίες στη διάπλαση και οφείλονται σε βλάβη κατά την εμβρυογένεση. Όλες οι δυσπλασίες είναι συγγενείς, είναι εμφανείς κατά τον τοκετό, αν και μπορεί να διαγνωστούν αργότερα. Μπορεί να είναι απλές ή πολλαπλές και μπορεί να είναι πολύ μικρής ή πολύ μεγάλης κλινικής σημασίας. Περίπου 14% των νεογνών έχουν μια ελάχισσωνα δυσπλασία, 3% των νεογνών μπορεί να έχουν μια μείζονα δυσπλασία και 0.7% των νεογνών μπορεί να έχουν πολλαπλές μείζονες δυσπλασίες (πίν. 1.8). Η συχνότητα των μεγάλων δυσπλασιών είναι ακόμη μεγαλύτερη κατά τη σύλληψη (10-15%), όμως κατά πλειονότητα αυτά τα έμβρυα αποβάλλονται αυτόματα. Έτσι για 7-10% των αποβαλλομένων εμβρύων ευθύνονται μείζονες δυσπλασίες.

Πίνακας 1.8 Διαίρεση και συχνότητα των συγγενών δυσπλασιών στον άνθρωπο

Ελάχισσωνες δυσπλασίες	• Απλές	140/1000
	• Πολλαπλές	5/1000
Μείζονες δυσπλασίες	• Απλές	30/1000
	• Πολλαπλές	7/1000

Απιολογία

Περίπου 60% όλων των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών έχουν άγνωστη αιτιολογία. Στον πίνακα 1.9 φαίνονται οι πιθανές αιτίες συγγενών δυσπλασιών. Η πολυγονιδιακή κληρονομικότητα είναι η πιο συχνή ταυτοποιημένη αιτία και ακολουθούν τα μονογονιδιακά και χρωματοσωματικά νοσήματα. Έτσι γενετικές καταστάσεις ευθύνονται τουλάχιστον για το 1/3 όλων των συγγενών δυσπλασιών, ή περίπου το 30% των συγγενών δυσπλασιών είναι γνωστής αιτιολογίας. Για το παιδί της διαβητικής μητέρας υπάρχει ένας κίνδυνος 6.4% για συγγενή δυσπλασία (ειδικά συγγενή καρδιοπάθεια, βλάβη του νωτιαίου σωλήνα και αγενεσία του κόκκυγα), καθώς επίσης είναι αυξημένος ο κίνδυνος για το παιδί της επιληπτικής μητέρας, αν και σ' αυτή την περίπτωση είναι δύσκολο να διαχωριστεί ο κίνδυνος που οφείλεται στη νόσο ή στη χρήση των φαρμάκων.

Πίνακας 1.9 Αιτιολογία των μειζόνων συγγενών δυσπλασιών

• Ιδιοπαθής	60%
• Πολυγονιδιακή	20%
• Μονογονιδιακή	7.5%
• Χρωματοσωματική	6%
• Νόσος της μητέρας	3%
• Συγγενής λοίμωξη	2%
• Φάρμακα, α/α Χ, αλκοόλη	1.5%

Προγεννητική διάγνωση

Η προγεννητική διάγνωση περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες της έγκαιρης διάγνωσης γενετικών νοσημάτων του εμβρύου. Με τις σημερινές δυνατότητες ενδείκνυται σε 8% περίπου των κυήσεων και μάλιστα σ' εκείνα τα ζευγάρια τα οποία έχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με σοβαρό γενετικό νόσημα. Είναι δυνατή στο πρώτο τρίμηνο και στις αρχές του β' τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Προγεννητική διάγνωση στις αρχές του Β' τριμήνου της εγκυμοσύνης

Οι μέθοδοι διάγνωσης στις αρχές του β' τριμήνου της εγκυμοσύνης είναι:

- Η αμνιοπαρακέντηση
- Το υπερηχογράφημα του εμβρύου
- Η εμβρυοσκόπηση
- Screening AFP
- Βιοψία πλακούντα
- Βιοχημικό Screening

Αμνιοπαρακέντηση

Είναι η διακοιλιακή παρακέντηση του αμνιακού σάκου, με σύγχρονη αναρρόφηση 20 ml αμνιακού υγρού. Γίνεται την 16η-17η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, υπό τον έλεγχο των υπερήχων και έχει κίνδυνο αποβολής του εμβρύου 0.5%. Με την αμνιοπαρακέντηση διαγιγνώσκονται:

- α) χρωματοσωματικά νοσήματα
- β) το φύλο του εμβρύου
- γ) σύμφυτες διαταραχές του μεταβολισμού
- δ) όλα τα νοσήματα που διαπιστώνονται με DNA ανάλυση
- ε) ανοικτές βλάβες του νωτιαίου σωλήνα.

Η προγεννητική διάγνωση ενδείκνυται για χρωματοσωματικά νοσήματα του εμβρύου:

- α) σε προχωρημένη ηλικία της μητέρας (> 35 χρόνων),
- β) σε ιστορικό προηγούμενου παιδιού με ανευπλοειδία, δηλ. σ. Down, σ. Turner κλπ.
- γ) σε γονείς με χρωματοσωματική ανακατάταξη, δηλ. γονείς φορείς,
- δ) σε οικογενειακό ιστορικό φιλοσύνδετου νοσήματος, π.χ. νόσος Duchenne, αιμορροφιλία Α, Β, για να διαγνωστεί το φύλο του εμβρύου, αν δεν είναι δυνατό να ταυτοποιηθεί το ίδιο το νόσημα με DNA ανάλυση,

- ε) μείζονα υπερηχογραφικά ευρήματα με συνοδό ενδομήτρια δυστροφία. Ομφαλοκήλη, γαστροσχισση, κυστικό ύγρωμα με συνοδό ενδομήτρια δυστροφία μπορεί να υποδηλώνουν χρωματοσωματικό σύνδρομο. Η διαπίστωση των παραπάνω σαν τυχαίο εύρημα, σε μια έγκυο οποιασδήποτε ηλικίας, αποτελεί ένδειξη αμνιοπαρακέντησης.

Από το αμνιακό υγρό σήμερα είναι δυνατή η προγεννητική διάγνωση σε περισσότερα από 70 μεταβολικά νοσήματα. Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων φαίνονται στον πίνακα 1.10. Η ταυτοποίηση του νοσήματος γίνεται συγκρίνοντας τη δραστηριότητα του υπό συζήτηση ενζύμου με δεδομένα από φυσιολογικά κύτταρα σε καλλιέργειες ινοβλαστών αμνιακού υγρού, ή με DNA (πίν. 1.11) ή με βιοχημικές εξετάσεις.

Υπερηχογράφημα του εμβρύου

Η διερεύνηση του εμβρύου με υπερήχους υψηλής διακριτικής ικανότητας, είναι απόλυτα ασφαλής και για το έμβρυο και για τη μητέρα. Μια μεγάλη σειρά από συγγενείς δυσπλασίες μπορούν να διαγνωσθούν από έναν έμπειρο ερευνητή (πίν. 1.12). Οι υπέρηχοι ενδείκνυται σε κυήσεις υψηλού κινδύνου για τέτοια νοσήματα.

Πίνακας 1.10 Παραδείγματα προγεννητικής διάγνωσης μεταβολικών νοσημάτων

<p>Διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων N. Tay-Sachs, v. Gaucher, v. Nieman-Pick, οικογενής υπερχοληστεριναιμία, αδρενολευκοδυστροφία, μεταχρωματική δυστροφία.</p> <p>Βλεννοπολυσακχαριδώσεις Διαταραχές μεταβολισμού αμινοξέων Μεθυλμαλονική οξυουρία, ομοκυστινουρία, κυστίνωση, αργινονοηλεκτρικοξυουρία.</p> <p>Διαταραχές μεταβολισμού υδατανθράκων Γαλακτοζαίμια, διαταραχές μεταβολισμού του γλυκογόνου (μερικοί τύποι).</p> <p>Άλλα νοσήματα Σύνδ. Lesch-Nyhan, οξεία ενδιάμεση πορφυρία, βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια με ανεπάρκεια της απαμινάσης της αδενοσίνης, μελαχρωματική ξηροδερμία.</p>

Πίνακας 1.11 Προγεννητική διάγνωση γενετικών νοσημάτων με ανιχνευτές του DNA

<p>Διάγνωση με ειδικούς ανιχνευτές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δρεπανοκυτταρική αναιμία (AY) • α- και β-θαλασσαιμία (AY) • Αιμορροφιλία Α (ΦΥ) • Αιμορροφιλία Β (ΦΥ) • Σ. Lesch-Nyhan (ΦΥ) • Οικογενής υπερχοληστεριναιμία (AK) • Φαινυλκετονουρία (AY) • Ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης (AY) • Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (AY) • Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (AY) • Σ. Marfan (AK) • Γαλακτοζαίμια (AY) <p>Διάγνωση με ανώνυμα θραύσματα του DNA συνδεδεμένα με το γονίδιο της νόσου</p> <ul style="list-style-type: none"> • N. Huntington (AK) • Μυϊκή δυστροφία Duchenne και Becker (ΦΥ) • Μυοτονική δυστροφία (AK) • Αιμορροφιλία Α (ΦΥ) • Φυλοσύνδετη νοητική υστέρηση (Φ) • Ρετινόσχιση (ΦΥ) • Πολυκυστικοί νεφροί (AK) • Κυστική ίνωση (AY) • N. Wilson (AY) • Σ. Hurler (AY) • Σ. Hunter (Φ) • Οξώδης σκλήρυνση (AK) • Σ. Ehlers-Danlos (AK) • Αταξία Freidreich (AK) • N. Werdnig Hoffman (AY) • Νευρινωμάτωση • Φυλοσύνδετη μελαχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια (Φ) • N. Norrie's (Φ) <p>AK = αυτοσωματικός κυρίαρχος AY = αυτοσωματικός υπολειπόμενος ΦΥ = φυλοσύνδετος υπολειπόμενος Φ = φυλοσύνδετος</p>

Πίνακας 1.12 Υπέρηχοι στην προγεννητική διάγνωση

<p>Μαιευτικές ενδείξεις</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εξακρίβωση της ηλικίας της εγκυμοσύνης • Πολλαπλή εγκυμοσύνη • Εντόπιση του πλακούντα <p>Νοσήματα ΚΝΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ανεγκεφαλία • Υδροκεφαλία* • Εγκεφαλοκήλη • Μηνιγγομυελοκήλη • Δισχιδής ράχη • Ολοπροσεγκεφαλία • Μικροκεφαλία* • Μικροφθαλμία, ανοφθαλμία <p>Διάφοροι εμβρυϊκοί όγκοι</p>	<p>Σκελετικές δυσπλασίες</p> <ul style="list-style-type: none"> • Βαριά δυσπλασία οστών • Συγγεν. τύπος ατελούς οστεογένεσης • Δυσπλασίες δακτύλων <p>Θώρακας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διαφραγματοκήλη • Ενδοθωρακικές κύστεις • Υποπλασία πνευμόνων • Μικρή κοιλότητα θώρακα (διάφορα σκελετικά σύνδρομα) <p>Γαστρεντερικό</p> <ul style="list-style-type: none"> • Γαστροσχιση • Ομφαλοκήλη • Ατρησία δωδεκαδακτύλου • Ατρησία οισοφάγου <p>Ουροποιητικό</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αγενεσία νεφρών • Βαριά αποφρακτική ουροπάθεια (νεογνικός τύπος) • πολυκυστικοί νεφροί
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Δυνατόν να μη διαπιστωθούν σε όλες τις περιπτώσεις πριν τις 28 εβδομάδες της εγκυμοσύνης.

Εμβρυοσκόπηση

Εφαρμόζεται την 15η-17η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και έχει 2-5% κίνδυνο απώλειας του εμβρύου. Οι διαγνωστικές ενδείξεις για λήψη αίματος από τα αγγεία του ομφαλίου λώρου είναι:

- α) αιμοσφαιρινοπάθεια
- β) νοσήματα πήξης
- γ) ταχεία χρωματοσωματική ανάλυση
- δ) ανοσοανεπάρκειες
- ε) ιογενείς και άλλες λοιμώξεις
- στ) μεταβολικά νοσήματα
- ζ) ανεξήγητος (μη αιμολυτικός) ύδρωπας
- η) καθορισμός ομάδας αίματος του εμβρύου
- θ) εκτίμηση εμβρυϊκής αναιμίας

Screening AFP

Η άλφα-εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) είναι η κυριότερη πρωτεΐνη στο πλάσμα του εμβρύου. Παράγεται από τον εμβρυϊκό σάκο και αργότερα από το ήπαρ. Η AFP υπάρχει και στο αμνιακό υγρό, στο 1/100 της συγκέντρωσης του ορού του εμβρύου. Η μεγαλύτερη ποσότητα αυτής προέρχεται από τα εμβρυϊκά ούρα. Η εμβρυϊκή AFP περνά στη μητρική κυκλοφορία και αναγνωρίζεται με ραδιοανοσολογικές μεθόδους. Σε εγκυμοσύνες, όπου το έμβρυο έχει ανοικτή βλάβη του νωτιαίου σωλήνα ή κάποιες άλλες δυσπλασίες, η AFP του μητρικού ορού και του αμνιακού υγρού είναι αυξημένη πιθανώς από τη διαπήδησή της από τα εκτε-

θειμένα εμβρυικά τριχοειδή. Τα αίτια της αυξημένης AFP στον ορό της μητέρας και το αμνιακό υγρό φαίνεται στον πίνακα 1.13.

Πίνακας 1.13 Αίτια αυξημένης AFP στο μητρικό ορό και στο αμνιακό υγρό

Αίτια	AFP μητρικού ορού	AFP αμνιακού υγρού
Μικρότερη ηλικία κύησης	+	-
Μεγαλύτερη ηλικία κύησης	-	+
Εμβρυϊκό αίμα στο αμνιακό	(+)	+
Πολλαπλή κύηση	+	-
Επαπειλούμενη κύηση	+	-
Ανεγκεφαλία	++	++
Ανοικτή δισχιδής ράχη	+	+
Κλειστή δισχιδής ράχη	-	-
Μεμονωμένος υδροκέφαλος	-	-
Δυσπλασίες του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος	+	+
Εμβρυϊκό τεράτωμα	+/-	+/-
Κληρ. επιμένουσα AFP μητέρας	++	-
Συγγενές νεφρωσικό σύνδρομο	+	+
Δυσπλασίες του δέρματος	+	+
Αιμαγγείωμα πλακούντα	+	+

Βιοψία πλακούντα

Η βιοψία του πλακούντα προσφέρει τη δυνατότητα γρήγορης χρωματοσωματικής ανάλυσης (σε 24-48 ώρες), σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί η αμνιοπαρακέντηση ή να ληφθεί εμβρυϊκό αίμα, ειδικά όταν υπάρχει ολιγάμνιο ή ανάμειξη μητρικού αίματος στο αμνιακό υγρό.

Ενδείξεις για βιοψία του πλακούντα είναι:

- Βέβαια παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα
- η ηλικία της μητέρας
- χαμηλή AFP στον ορό της μητέρας
- αποτυχία ανάπτυξης αμνιακών κυττάρων σε προηγηθείσα αμνιοπαρακέντηση
- επιβεβαίωση παθολογικού καρυότυπου από αμνιοπαρακέντηση
- καθυστέρηση στην έγκαιρη προσέλευση της εγκύου.

Βιοχημικό Screening test

Με το βιοχημικό screening test στοχεύουμε στην επιλογή της υψηλού κινδύνου εγκύου για γέννηση παιδιού με σύνδρομο Down, μεταξύ των νεαρών εγκύων (< 38 χρόνων). Εφαρμόζεται την 16η εβδομάδα της κύησης τεκτριωμένη με υπερηχογράφημα. Γίνεται μέτρηση των επιπέδων της AFP και β-χοριακής γοναδοτροπίνης στον ορό της εγκύου και τα επίπεδα αυτά συγκρίνονται με τα επίπεδα εγκύων που χρησιμοποι-

ούνται ως ομάδα αναφοράς. Με υπολογισμούς βγαίνει ένας αριθμητικός δείκτης, με όριο το 1:270, ο οποίος δηλώνει τον κίνδυνο της εγκύου για σύνδρομο Down, με μια προσέγγιση 60%. Υπάρχει δηλ. ένα ποσοστό εγκύων στις οποίες ο δείκτης θα είναι ψευδώς αρνητικός, δηλ. ενώ θα είναι στα φυσιολογικά όρια θα κνοφορείται ένα έμβρυο με σύνδρομο Down. Η έγκυος μετά τη λήψη του αποτελέσματος θα επιλέξει αν το έμβρυό της έχει χρωματοσωματικό πρόβλημα. Παράλληλα όμως μπαίνει το έμβρυο στον ιατρογενή κίνδυνο, 1:200, για αποβολή.

Προγεννητική διάγνωση στο α' τρίμηνο της εγκυμοσύνης

Η προγεννητική διάγνωση του α' τριμήνου περιλαμβάνει διάφορες μεθόδους οι οποίες είναι:

1. Η λήψη δείγματος χοριακής λάχνης
2. Το υπερηχογράφημα του εμβρύου
3. Η πρώιμη αμνιοπαρακέντηση
4. Η AFP και ακετυλοχολινεστεράση στην πρώιμη αμνιοπαρακέντηση

Προγεννητική διάγνωση από χοριακή λάχνη

Εφαρμόζεται την 9η-11η εμβρυϊκή εβδομάδα. Δεν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές στη μητέρα, έχουν όμως αναφερθεί θάνατοι εγκύων από σηψαιμία μετά τη λήψη χοριακής λάχνης. Η συχνότητα εμβρυϊκής απώλειας κυμαίνεται μεταξύ 4-7% πριν την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Ως επιπλοκή συζητείται η αυξημένη συχνότητα διάφορου βαθμού ακρωτηριασμού των άκρων. Οι ενδείξεις της λήψης χοριακής λάχνης είναι οι ίδιες με την αμνιοπαρακέντηση εκτός των μεγάλων βλαβών του νευρικού σωλήνα. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η έγκαιρη διάγνωση.

Υπερηχογράφημα του εμβρύου

Σήμερα με τα υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογραφικά συστήματα είναι δυνατή η διερεύνηση του εμβρύου με αρκετή ακρίβεια από την 10η εβδομάδα. Πρόσφατα, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας χρησιμοποιείται ως πρώιμο screening για την επιλογή των εγκύων υψηλού κινδύνου για χρωματοσωματικό πρόβλημα. Εκτός της πρώιμης χρήσης των υπερήχων ως screening test στο α' τρίμηνο, σε έμπειρα κέντρα έχουν διαγνωστεί στις 10-12 εβδομάδες, δηλ. πολύ νωρίς, δυσπλασίες όπως ανεγκεφαλία, εγκεφαλοκήλη, υδρανεγκεφαλία, κυστικό ύγρωμα, ομφαλοκήλη, γαστροσχιση, αμελία. Θα πρέπει ο ερευνητής να είναι πολύ προσεκτικός, λόγω του μικρού μεγέθους του εμβρύου σ' αυτή την ηλικία και λόγω του ενδεχόμενου λάθους.

Πρώιμη γενετική αμνιοπαρακέντηση

Η αμνιοπαρακέντηση για γενετικούς λόγους έχει καθιερωθεί να γίνεται μετά την 16η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Ορισμένα κέντρα εφαρμόζουν την αμνιοπαρακέντηση προωμότερα, αρχής γενομένης από τις 12 εβδομάδες, όταν αρχίζει η παραγωγή του αμνιακού υγρού. Ο όγκος του αναρροφούμενου αμνιακού υγρού κυμαίνεται από 8-12 ml και η επιτυχία της λήψης ανέρχεται σε 99% των περιπτώσεων. Ο κίνδυνος απώλειας των εμβρύων ανέρχεται σε 0-3.3%. Οι ενδείξεις είναι οι ίδιες με της αμνιοπαρακέντησης στις αρχές του β' τριμήνου. Το πλεονέκτημα είναι η πρώιμη διάγνωση.

AFP και ακετυλοχοληστεράση στην πρώιμη αμνιοπαρακέντηση

Ένα δυνητικό πλεονέκτημα της πρώιμης αμνιοπαρακέντησης σε σχέση με τη χοριακή λάχνη, είναι η δυνατότητα να διαπιστωθούν μεγάλες βλάβες του νευρικού σωλήνα. Η AFP αυξάνει φυσιολογικά την 12η-13η εβδομάδα και μετά σταδιακά ελαττώνεται στα επίπεδα του εμβρυϊκού αίματος. Τα επίπεδα της ακετυλοχοληστεράσης την ίδια περίοδο είναι τετραπλάσια εκείνων σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Σε συγγενείς ανωμαλίες όμως είναι χαμηλότερη απ' ότι αργότερα. Στις χρωματοσωματικές ανωμαλίες η σχέση της AFP και στην πρώιμη αμνιοπαρακέντηση είναι ακριβώς η ίδια με αυτή του β' τριμήνου. Με αυτά τα δεδομένα η πρώιμη αμνιοπαρακέντηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση των δυσπλασιών του νευρικού σωλήνα.

Γενετική καθοδήγηση

Γενετική καθοδήγηση είναι η μέθοδος που αναφέρεται στα γεγονότα και στους κινδύνους επανάληψης γενετικών νοσημάτων σε μια οικογένεια. Ο ουσιαστικός σκοπός από αυτή την καθοδήγηση είναι να πληροφορηθούν οι ίδιοι οι άρρωστοι και οι οικογένειές τους σχετικά με τη νόσο και τη θεραπεία της αν υπάρχει, να συνειδητοποιήσουν το ρόλο της κληρονομικότητας και τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου στην ίδια οικογένεια και να ενημερωθούν για τις προσφερόμενες επιλογές, με σκοπό την αποφυγή αυτού του κινδύνου. Η διαδικασία της καθοδήγησης σκοπεύει να βοηθήσει τις οικογένειες να πάρουν δικές τους λογικές αποφάσεις σχετικά με την αναπαραγωγή και να προσαρμοστούν όσο γίνεται καλύτερα στην κατάστασή τους. Όλα τα ζευγάρια έχουν δικαίωμα να γνωρίζουν αν έχουν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με γενετικό νόσημα και ποιές επιλογές υπάρχουν

για το δικό τους θέμα. Ο γιατρός έχει το καθήκον και την υποχρέωση να μεταδώσει αυτές τις πληροφορίες, να προτείνει ειδικές εξετάσεις ή ακόμη να τους παραπέμψει για μια δεύτερη ή πιο έμπειρη γνώμη.

Μπορούμε να κατατάξουμε σε 6 μεγάλες κατηγορίες τα ζευγάρια που ζητούν γενετική καθοδήγηση.

Ζευγάρια με:

- α) Προχωρημένη ηλικία της μητέρας
- β) Προηγούμενο παιδί με σοβαρή/θανατηφόρο νόσο
- γ) Οικογενειακό ιστορικό βεβαιωμένου γενετικού νοσήματος
- δ) Ένα ή και τα δύο μέλη του ζευγαριού να είναι βεβαιωμένοι ή ύποπτοι φορείς ενός συγκεκριμένου γενετικού νοσήματος (π.χ. πληροφορία από εθνικό πρόγραμμα ελέγχου φορέων)
- ε) Έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες (π.χ. φάρμακα, ιοί, ακτινοβολία X)
- στ) Απλό ενδιαφέρον σχετικά με γενικό κίνδυνο για γενετικά νοσήματα και επιθυμία να έχουν τους λιγότερους κινδύνους κάνοντας προγεννητική έρευνα.

Αρχές της γενετικής καθοδήγησης

Οι κυριότερες αρχές για τη γενετική καθοδήγηση είναι:

- α) η ακριβής διάγνωση
- β) η έμμεση καθοδήγηση
- γ) το ενδιαφέρον για το άτομο
- δ) η αλήθεια στην καθοδήγηση
- ε) η εχεμύθεια και η εμπιστοσύνη
- στ) ο καθορισμός του κατάλληλου χρόνου της γενετικής καθοδήγησης

Η γενετική καθοδήγηση δε μπορεί να ξεκινήσει χωρίς ακριβή διάγνωση. Επιβεβαίωση ή απόρριψη της προηγούμενης διάγνωσης μπορούν να δώσουν επιπλέον στοιχεία, όπως φωτογραφίες του θανάτου, έκθεση νεκροψίας, επιστολές νοσοκομείων, αποτελέσματα εξετάσεων ελέγχου φορέων κι άλλα.

Η ακριβής διάγνωση δεν έχει μόνο ενδιαφέρον για τον επικείμενο κίνδυνο, αλλά καθορίζει με ακρίβεια τους χειρισμούς για τη μελλοντική προγεννητική διάγνωση. Π.χ. γνωρίζοντας την υποομάδα της βλεννοπολυσακχαρίδωσης, καθορίζεται ποιό ένζυμο θα διερευνηθεί και προγεννητικά. Η έμμεση καθοδήγηση είναι αυτή που έχει επικρατήσει διεθνώς. Ο ρόλος του γιατρού-συμβούλου είναι ν' ανακοινώσει όλες τις ωφέλιμες πληροφορίες στους συμβουλευόμενους και ακόμη να τους βοηθά να αυτοαναγνωρίσουν τα μεγαλύτερης προτεραιότητας ενδιαφέροντα, πιστεύω και φόβους τους, ώστε τελικά να είναι ικανοί να πάρουν μόνοι τους λογικές αποφάσεις.

Στις σχέσεις γιατρού και αρρώστου υπερέχει το ενδιαφέρον για το άτομο, παρά το ενδιαφέρον για την κοινωνία. Το ενδιαφέρον για το άτομο πρέπει να επεκταθεί επιπλέον στα ζευγάρια, που αποφασίζουν την προγεννητική διάγνωση αλλά ταλαντεύονται για τη διακοπή της εγκυμοσύνης. Αυτά τα ζευγάρια πρέπει να βοηθηθούν από το σύμβουλο για τις συνέπειες της συνέχισης της εγκυμοσύνης, αν αυτή είναι η επιθυμία τους. Πρόβλημα δημιουργείται όταν ένα ζευγάρι ενδιαφέρεται για προγεννητικό καθορισμό του φύλου του εμβρύου του, με σκοπό μόνο τον οικογενειακό προγραμματισμό του. Η πρόταση αυτή πρέπει να απορριφθεί ως ένδειξη προγεννητικού ελέγχου και δεν μπορεί να δικαιολογηθεί ως ένδειξη πρόληψης κάποιων εκτρώσεων, που αλλιώς θα μπορούσαν να έχουν συμβεί.

Κατά την καθοδήγηση δεν πρέπει τα γεγονότα σκόπιμα να διαστρεβλώνονται, να υποτιμώνται ή να αποκρύπτονται.

Αν ο γιατρός βρίσκεται π.χ. μπροστά στο απροσδόκητο εύρημα ενός τέτοιου εμβρύου και έχει αδυναμία πρόβλεψης της τελικής ανάπτυξης ενός τέτοιου ατόμου, πρέπει να βεβαιωθεί ότι ο συμβουλευόμενος κατάλαβε πολύ καλά αυτή την αδυναμία πρόγνωσης και όχι μόνο να του μεταφέρει προφορικά αυτές τις πληροφορίες, αλλά να συνοψίσει και γραπτά την ουσία των πληροφοριών που προσέφερε.

Χρέος του γιατρού είναι μετά τη διάγνωση γυναίκας φορέας φυλοσύνδετου νοσήματος, εκτός της σύστασης προγεννητικής έρευνας σ' όλες τις επόμενες κτήσεις της, να ενημερώσει πάνω στο ίδιο θέμα και τις αδελφές της. Η συμβουλευόμενη, όμως, μπορεί να αρνηθεί ρητά στο γιατρό της να μεταφέρει αυτές τις πληροφορίες ακόμη και στην αδελφή της που είναι σε κίνδυνο.

Ο κατάλληλος χρόνος για γενετική καθοδήγηση δεν είναι βέβαια η διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο πιο κατάλληλος χρόνος είναι πριν την εγκυμοσύνη και καλύτερα πριν το γάμο. Σήμερα, η καθοδήγηση πριν το γάμο προσφέρει δυνατότητες διαπίστωσης φορέων και ενημέρωσης σχετικά με τις προσφερόμενες επιλογές.

Μπροστά σ' ένα δυσπλαστικό θνησιγενές νεογνό, καλύτερα είναι το ζευγάρι να πάρει γενετική καθοδήγηση πριν την έξοδο της μητέρας από το νοσοκομείο. Εκείνη την ημέρα και η ενημέρωση και η υποστήριξη έχουν μεγάλη σημασία για το ζευγάρι και ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει τη μεγάλη δυσκολία στην αφομοίωση των πληροφοριών που μεταφέρει. Το ζευγάρι είναι δύσκολο να θυμάται τις ενδιαφέρουσες πληροφορίες εξαιτίας της συγκινησιακής του κατάρρευσης.

Θα ωφεληθούν όμως πολύ οι γονείς από προγραμματισμένες συναντήσεις σε μερικές εβδομάδες και τους επόμενους μήνες, τότε που το πρόβλημα θα έχει γίνει αντιληπτό σε όλη του την έκταση. Είναι ανάγκη το ζευγάρι να παρευρίσκεται μαζί για τις ανακοινώσεις, για την αποφυγή μεταφοράς εσφαλμένων ή τροποποιημένων πληροφοριών στον ή στη σύζυγο και τη δημιουργία επιπλέον άγχους μεταξύ τους.

Προϋποθέσεις γενετικής καθοδήγησης

Γνώση του νοσήματος

Απαραίτητα ο γιατρός που κάνει τη γενετική καθοδήγηση πρέπει να έχει ειδικές γνώσεις για το νόσημα, να γνωρίζει τις ειδικές εξετάσεις, τον επόμενο κίνδυνο, τον τρόπο κληρονομικής μεταβίβασης, εξετάσεις καθορισμού φορέων, την ετερογένεια της νόσου, την επιβίωση και την ποιότητα ζωής, την αιτία θανάτου, τον τρόπο θεραπείας και την αποτελεσματικότητα (αν υπάρχει).

Γιατροί ως σύμβουλοι

Ο καλύτερος τρόπος παροχής γενετικής καθοδήγησης είναι να παρέχεται σ' ένα νοσοκομείο (ιατρική σχολή με όλες τις ειδικότητες) και να υπάρχει μια ομάδα γιατρών - συμβούλων με βοηθούς και κοινωνικούς λειτουργούς. Βέβαια οι μεγάλης ηλικίας μητέρες μπορούν να ενημερώνονται και μόνο από τον μαιευτήρα που θα κάνει την αμνιοκέντηση, χωρίς να φθάνουν στο σύμβουλο. Οποσδήποτε όμως πρέπει να ενημερώνονται.

Ικανότητα για επικοινωνία

Τα κύρια στοιχεία σωστής γενετικής καθοδήγησης είναι η απλή γλώσσα, ο αρκετός διαθέσιμος χρόνος, η προσοχή και η ευαισθησία. Πρέπει να αποφεύγεται η ιατρική ορολογία και να γνωρίζουμε ότι περισσότερο από τους ακριβείς στατιστικά κινδύνους, οι ασθενείς ενδιαφέρονται για την πραγματική επιβάρυνση και τη βαρύτητα της αρρώστειας.

Γνώσεις δευτερευουσών λύσεων ανάγκης

Τα ζευγάρια πρέπει να εξοικειωθούν με όλες τις προσφερόμενες λύσεις π.χ. με την τεχνητή σπερματέγχυση. Μπορεί να μη γνωρίζουν τίποτε γι' αυτήν ή να αποφεύγουν τη συζήτηση.

Φιλανθρωπία

Αυτή χρειάζεται περισσότερο από κάθε πληροφόρηση. Φροντίδα, συμπάθεια, κατανόηση και επίγνωση της κατάστασής τους πρέπει να αναγνωρίζονται και να εκδηλώνονται και προφορικά. Η εμπειρία του γενετιστή γίνεται πιο ευεργετική και πολύτιμη για τους

συμβουλευόμενους, όταν ο γενετιστής προλαβαίνει και απαντά σε ανέκφραστες ερωτήσεις και ανεκδήλωτους φόβους, π.χ. σε μητέρες φορείς με σοβαρό φυλοσύνδετο νόσημα που κατέχονται από αισθήματα ενοχής.

Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της γενετικής καθοδήγησης

Αυτή εκτιμάται από το βαθμό των γνώσεων που αποκτήθηκαν, τις λογικές αποφάσεις και ακόμη την ικανότητα αντιμετώπισης του προβλήματος. Τα εμπόδια που μεσολαβούν στη λήψη λογικών αποφάσεων, τα οποία φυσικά επιδρούν στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της γενετικής καθοδήγησης, είναι η θρησκεία, η άρνηση, η αποτυχία στο να “πιάσουν” τις πιθανότητες και εν συνεχεία η έλλειψη γνώσεων γενετικής και βιολογίας.

Βασικές αρχές στην εφαρμογή της γενετικής καθοδήγησης

Η έγκαιρη προσέλευση του ζεύγους προσφέρει αρκετά στην προγεννητική. Αν η μητέρα έρθει την 16η εβδομάδα, η προγεννητική διάγνωση λίγο μπορεί να προσφέρει. Χρειάζεται προσπάθει για να μάθουν οι γυναίκες ότι κατά τα γόνιμα χρόνια τους πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό πριν τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης. Πρέπει και τα δύο μέλη να κατανοήσουν τις ενδείξεις και τους περιορισμούς της προγεννητικής διάγνωσης, να κατανοήσουν την ανάγκη και τους περιορισμούς της προγεννητικής διάγνωσης, να κατανοήσουν τους κινδύνους της μητέρας και του εμβρύου από την αμνιοκέντηση και την εκλεκτική διακοπή. Να ενημερωθούν για το πότε θα πάρουν τα αποτελέσματα, ότι υπάρχει πιθανότητα ψευδώς θετικού /αρνητικού αποτελέσματος, πιθανότητα αποτυχίας της καλλιέργειας, μόλυνσης αυτής, πιθανότητα αδυναμίας να δοθεί αποτέλεσμα και τελική διάγνωση.

Καλό είναι όλα αυτά να περιληφθούν σε ενυπόγραφη συγκατάθεση. Αν και τέτοιες διαδικασίες βά-

ζουν σε αμφισβήτηση το κύρος του γιατρού, προλαβαίνουν όμως νομικές εμπλοκές. Πρέπει να γίνει άμεση ενημέρωση του ζεύγους σε αμφιβολία αποτελεσμάτων και να γίνει προσεκτική ενημέρωσή του σε διάγνωση βαρέος γενετικού νοσήματος.

Σε ασυνηθεις “λογικές αποφάσεις”, π.χ. μπροστά στην απόφαση συνέχισης μιας εγκυμοσύνης διαγνωσμένου παθολογικού παιδιού, χρέος του συμβούλου είναι ακόμη και τότε να υποστηρίξει τα άτυχα αυτά ζευγάρια. Η γενετική καθοδήγηση αποτελεί την “εισαγωγή” στην προγεννητική διάγνωση και η σωστή γενετική καθοδήγηση συμβάλλει θετικά στην πρόληψη γενετικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

- Haddow JE.* (1998) Antenatal screening for Down's syndrome: Where are we and where next? *Lancet*, 352:336-337.
- Pajkt E, Mol BWJ, van Lith MM, Bleker OP, Bilardo CM.* (1998) Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12:156-162.
- Pajkt E, van Lith MM, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM.* (1998) Screening for Down's syndrome muchal translucency measurement in a general obstetric population. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12:163-169.
- Pandya PP, Santiago C, Snijders RJM, Nikolaidis KH.* (1995) First trimester fetal nuchal translucency. *Maternal-fetal medicine and prenatal diagnosis*. 7:95-102.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Sonka A, Nikolaidis KH.* (1998) For the Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicentre project on assessment of risk trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucenc thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 352:343-346.