



ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ της Κρήτης

15 ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

τμήματος Γενετικής Μοριακής Βιολογίας

ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε.

HYDROVIT

B A B Y C A R E

Κάθε στιγμή
του μωρού σας
είναι πολύτιμη!

Ολοκληρωμένη
σειρά προϊόντων
επιστημονικής φροντίδας,
για την περιποίηση της
ευαίσθητης βρεφικής
επιδερμίδας!

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ
ΕΛΕΓΜΕΝΑ



Target
P H A R M A
H E A L T H C A R E

Υψηλή
Ποιότητα
Ελέγχου

150 0001
BUREAU VERITAS
Certification
N° 209508

GDP
ΚΑΤΑΡΤΙΣΤΕΣ
ΤΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗΣ

Έδρα: Μενάνδρου 54, 104 31 Αθήνα, Τηλ.: 210 5224830, Fax: 210 5224838
Υποκατάστημα: Πρωτομαγιάς 17, 543 52 Κωνσταντινοπολίτικα Θεσσαλονίκη, T&F: 2310 942896
E-mail: info@targetpharma.gr, http://www.targetpharma.gr



Στην πορεία μιας διαδρομής που συνεχώς ανανεώνεται

Φίλες και φίλοι,
θεωρώ τιμή δική μου και των συνεργατών του κέντρου ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ να σας παρουσιάσω το κέντρο μας που στην σημερινή του μορφή λειτουργεί από το 2011 (**αισίως ολοκληρώσαμε 15 χρόνια λειτουργίας**). Το κέντρο μας ήδη έχει επιφέρει σημαντικές τομές στον ευαίσθητο χώρο της υγείας της ΓΥΝΑΙΚΑΣ που αφορούν τον τομέα της εμβρυϊκής ιατρικής αλλά και τον τομέα της Γενετικής και Μοριακής Βιολογίας.

Οι τομές αυτές αφορούν τόσο την απεικόνιση (υπερηχογραφικός έλεγχος εμβρύου, ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ, υπερηχογράφημα Β' ΕΠΙΠΕΔΟΥ, υπερηχογράφημα DOPPLER Γ' τριμήνου) όσο και τον εργαστηριακό τομέα με την ανάπτυξη εργαστηρίου ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ-ΚΥΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ. Το κέντρο μας είναι εξοπλισμένο με τα πλέον υπερσύγχρονα μηχανήματα, στελεχωμένο με κορυφαίους επιστήμονες που έχουν σπουδές και εμπειρία όχι μόνο στην Ελλάδα αλλά και στο εξωτερικό.

Μετά την επιστροφή μου, το έτος 1990, από τις μεταπτυχιακές σπουδές μου στο ΠΑΡΙΣΙ, στο νοσοκομείο "COHIN TARNIER LA ROCHEFOUCAULD", μαιευτήριο PORT POYAL σαν νοσοκομειακός γιατρός, πάνω στην εμβρυϊκή ιατρική και τον προγεννητικό έλεγχο αλλά και τις συνεχόμενες μεταπτυχιακές μου, υποτροφία συμβουλίου της Ευρώπης, μου δημιουργήθηκε η επιθυμία να δημιουργήσω και στην ΚΡΗΤΗ ολοκληρωμένες δομές υπηρεσιών υγείας για την ΓΥΝΑΙΚΑ, το έμβρυο και την σύγχρονη επιστήμη της γενετικής και Μοριακής Βιολογίας.

Μετά από αρκετά χρόνια δουλειάς στον τομέα της εμβρυϊκής ιατρικής με την διαχείριση κυήσεων, την πραγματοποίηση απεικονιστικού ελέγχου στα έμβρυα και την πραγματοποίηση επεμβατικών πράξεων στην κύηση (αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλάστης, μύωση σε πολύδυμες κυήσεις), το 2011 ολοκληρώσαμε τις υπηρεσίες μας με την δημιουργία του εργαστηριακού τομέα μοριακής Βιολογίας και Γενετικής - Κυτταρογενετικής καθώς και την ανάπτυξη επιπλέον υπηρεσιών υγείας για την γυναίκα και το ζευγάρι σε επίπεδο της απόλυτης εξειδίκευσης.

Μέσα στους σκοπούς μας είναι να βοηθήσουμε όχι μόνο τη γυναίκα, αλλά και τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν πρόβλημα στην απόκτηση παιδιών. Για τον σκοπό αυτό με την βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας που διαθέτουμε σε μηχανήματα υπερήχων και μοριακών-κυτταρογενετικών εξετάσεων, είμαστε σε θέση να πραγματοποιούμε όλο το φάσμα ελέγχων που αφορούν το γεννητικό σύστημα στην γυναίκα και των γενετικών-κυτταρογενετικών ελέγχων του άνδρα και της γυναίκας. Εξάλλου η υπογονιμότητα δεν πρέπει πλέον να αντιμετωπίζεται ως «ταμπού», αλλά δυναμικά, με την κατάλληλη αγωγή και εξατομικευμένα κριτήρια που θα προκύψουν μέσα από τις ειδικές εξετάσεις.

Έτσι, τους επισκέπτες που προσέρχονται σε μας τους προσφέρουμε μία ολοκληρωμένη παροχή υπηρεσιών στους τομείς της κύησης, της γυναικολογίας, της μοριακής βιολογίας και γενετικής - κυτταρογενετικής. Με επιστήμονες και μηχανήματα τελευταίας τεχνολογίας.

Έχοντας φροντίσει για μία ολοκληρωμένη ιατρική φροντίδα με την απόλυτη εξειδίκευση των επιστημονικών συνεργατών, με πλήρη λειτουργικότητα, άνεση και ασφάλεια και με υποστήριξη από τα πλέον σύγχρονα συστήματα πληροφορικής στη διαχείριση του ιατρικού φακέλου, αποβλέπουμε στην άμεση, ευαίσθητοποιημένη, σωστή και εξατομικευμένη προσέγγιση και αντιμετώπιση των επισκεπτών.

Σε αυτό το επετειακό τεύχος για τα 15 χρόνια λειτουργίας του τμήματος γενετικής και μοριακής βιολογίας του ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ, φροντίσαμε να φιλοξενήσουμε άρθρα από διακεκριμένους επιστήμονες, που ο καθένας ξεχωριστά έχει να επιδείξει μεγάλο έργο στον τομέα του, που αναφέρονται στην χρήση των επιτευγμάτων της γενετικής και μοριακής βιολογίας, στην εφαρμοσμένη ιατρική και θεραπευτική πρακτική καθώς ηθικά και δεοντολογικά προβλήματα που προκύπτουν από την χρήση αυτή.

Χαράλαμπος Μπατάκης

σελ. **3**

ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ: ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΜΙΑΣ ΔΙΑΔΡΟΜΗΣ ΠΟΥ ΣΥΝΕΧΩΣ ΑΝΑΝΕΩΝΕΤΑΙ

Χαράλαμπος Μπατάκης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

σελ. **6**

15 ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ: ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε.
Χαρ. Μπατάκης & ΣΙΑ

σελ. **10**

ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;

Δημήτριος Ρίζος
Καθηγητής Κλινικής Χημείας

σελ. **14**

Ο ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.

Μιχαήλ Ματαλλιωτάκης & Ιωάννης Καλογιαννίδης
Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

σελ. **18**

ΤΟ WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Ελευθερία Παπαδοπούλου
Ιατρός, Γενετίστρια

σελ. **24**

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΥΣΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΟΜΩΝ ΕΜΒΡΥΟΥ

Ιωάννης Γερμανάκης
Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδοκαρδιολογίας

σελ. **30**

Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ

Ειρήνη Μπαλαντίνου
Βιολόγος - Κλινική Εργαστηριακή Γενετίστρια

σελ. **36**

ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Χαράλαμπος Μπατάκης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος

σελ. **42**

«ΤΟ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΔΕΝ ΑΡΚΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ»

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΗΡV
Ευθύμιος Δεληγεώρογλου
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

σελ. **45**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

15 ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ: ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ



Το DNA είναι το γενετικό υλικό όλων των ζωντανών οργανισμών και περιέχει τις πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία τους. Η κατανόηση της δομής του DNA το 1953 μπορεί να θεωρηθεί η μεγαλύτερη επιστημονική ανακάλυψη του 20ου αιώνα ενώ το μεγαλειώδες επίτευγμα της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος που ολοκληρώθηκε το 2003 αποτέλεσε τη βάση για την βαθύτερη μελέτη πολλών ασθενειών.

Οι εφαρμογές του DNA στην Ιατρική είναι αναρίθμητες και αφορούν σε ένα ευρύ φάσμα τομέων, όπως την Γυναικολογία, την Καρδιολογία, την Ογκολογία, τη Νευρολογία, την Παιδιατρική, την Παθολογία, αλλά και την Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή κάνοντας έτσι τις γενετικές εξετάσεις να είναι πλήρως ενταγμένες στην κλινική πράξη.

Οι εξετάσεις Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής έχουν ως σκοπό τη διάγνωση των γενετικών παθήσεων, ακόμα και σε προγεννητικό επίπεδο, επιτρέποντας την έγκαιρη παρέμβαση και κατάλληλη διαχείριση του κάθε περιστατικού. Οι γενετικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τις μοριακές αναλύσεις οι οποίες αναζητούν αλλαγές στο DNA σε επίπεδο νουκλεοτιδίου σε ένα ή περισσότερα γονίδια και τις κυτταρογενετικές αναλύσεις που ελέγχουν τη δομή και τον αριθμό των χρωμοσωμάτων.

Πιο συγκεκριμένα οι μοριακές αναλύσεις χωρίζονται στις παρακάτω γενικές κατηγορίες:

1. Στοχευμένη ανίχνευση παραλλαγών στο γενετικό υλικό. Οι εξετάσεις αυτές ανιχνεύουν συγκεκριμένες, καλά χαρακτηρισμένες παραλλαγές. Πραγματοποιούνται

όταν υπάρχει υποψία για μια συγκεκριμένη γενετική διαταραχή προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση. Μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν στο οικογενειακό περιβάλλον ατόμου που είναι γνωστό ότι φέρει συγκεκριμένη παραλλαγή.

2. Ανάλυση γονιδιακού πάνελ. Με τις εξετάσεις αυτές επιτρέπεται η ταυτόχρονη ανάλυση πολλών γονιδίων που είναι γνωστό ότι προκαλούν μια συγκεκριμένη ασθένεια, σύνδρομο ή φαινότυπο.

3. Γενετικές αναλύσεις μεγάλης κλίμακας. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (whole genome sequencing) ή ολόκληρου του λειτουργικού γονιδιώματος (whole exome sequencing) καθώς και ο συγκριτικός γονιδιωματικός Υβριδισμός (Array CGH) γνωστός και ως «Μοριακός Καρυότυπος».

Η κυτταρογενετική ανάλυση (καρυότυπος) είναι η χαρτογράφηση όλων των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου για τον εντοπισμό δομικών ή αριθμητικών ανωμαλιών. Ο καρυότυπος μπορεί να γίνει σε προγεννητικό στάδιο για τη διάγνωση χρωμοσωμικών διαταραχών στο έμβρυο. Χρωμοσωμικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί επίσης σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές ή υπογονιμότητα καθώς και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Κυτταρογενετική ανάλυση εφαρμόζεται επίσης ως πρώτη προσέγγιση και σε παιδιατρικά περιστατικά ψυχοκινητικών και αναπτυξιακών προβλημάτων.

Προκειμένου να γίνουν κατανοητά τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων είναι απαραίτητο αυτές να συνοδεύονται από γενετική συμβουλευτική. Η γενετική συμβουλευτική είναι η υπηρεσία η οποία βοηθάει τον εξεταζόμενο να καταλάβει τον τρόπο με τον οποίο ένα γενετικό νόσημα μπορεί να επηρεάσει εκείνον και την οικογένειά του. Αποτελεί τη γέφυρα επικοινωνίας μεταξύ του εξεταζόμενου, του διαγνωστικού εργαστηρίου γενετικής, του κλινικού γενετιστή και του θεράποντος ιατρού. Από τη γενετική



συμβουλευτική μπορούν να επωφεληθούν:

1. Άτομα ή οικογένειες με ιστορικό νόσου γενετικής προέλευσης.
2. Έγκυες άνω των 35 ετών ή ζευγάρια που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη.
3. Ζευγάρια με προβλήματα υπογονιμότητας, επαναλαμβανόμενων αποβολών ή περιστατικό νεογνικού θανάτου.
4. Έγκυες με υπερηχογραφικά ευρήματα του εμβρύου σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
5. Εξεταζόμενοι που χρειάζονται βοήθεια στην ερμηνεία αποτελεσμάτων γενετικών εξετάσεων ή επαναξιολόγηση αυτών.

Η **ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε** είναι το πρώτο εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής στα Χανιά και έχει ως στόχο την παροχή υψηλού επιπέδου υπηρεσιών υγείας. Το εργαστήριο έχει οργανωθεί με βάση τα διεθνή πρότυπα για να ανταποκρίνεται σε μια σειρά εξειδικευμένων εξετάσεων που σχετίζονται με τη διάγνωση, πρόγνωση και πρόληψη γενετικών νοσημάτων. Οι μοριακές εξετάσεις πραγματοποιούνται με την εφαρμογή **διεθνώς πιστοποιημένων διαγνωστικών μεθόδων, αντιδραστηρίων, καθώς και εξοπλισμού (CE IVD). Επιπλέον, το εργαστήριο είναι διαπιστευμένο από το Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης (Ε.ΣΥ.Δ.) με βάση το πρότυπο Διαπίστευσης ΕΛΟΤ EN ISO 15189.**

Το 2026, το εργαστήριο ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ γιορτάζει 15 χρόνια λειτουργίας. Όλα αυτά τα χρόνια έχει δεχτεί και αναλύσει πάνω από 13000 δείγματα με τον αριθμό των δειγμάτων να αυξάνει εκθετικά από χρόνο σε χρόνο. Οι συχνότερα ζητούμενες εξετάσεις είναι η ανίχνευση και τυποποίηση του ιού των κονδυλωμάτων HPV άλλα και ο μοριακός



έλεγχος για τη μετάλλαξη ΔF508 της κυστικής ίνωσης η οποία ευθύνεται για περίπου το 54% των περιπτώσεων στην Ελλάδα.

Ωστόσο, καθώς όλο και περισσότερα ζευγάρια επιθυμούν πλέον ενδελεχή προγεννητικό έλεγχο πριν την απόκτηση παιδιού ή στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, με το πέρασμα των χρόνων έχει αυξηθεί και η ζήτηση από το εργαστήριο ΕΛΕΥΘΩ ανάλογων εξετάσεων κυρίως για τα 3 συχνότερα μονογονιδιακά νοσήματα στην Ελλάδα που είναι η Μεσογειακή Αναιμία, η Κυστική Ίνωση και η Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία. Επιπλέον προσφέρεται και η δυνατότητα για μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT) τόσο για τις πιο συχνές χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες όσο και σε βαθύτερο επίπεδο, για την ανάλυση όλων των χρωμοσωμάτων του εμβρύου για ανευπλοειδίες και δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ελλείψεις ή διπλασιασμούς).

Τον Φεβρουάριο του 2020 οπότε και η πανδημία COVID-19 εξαπλώθηκε και στην Ελλάδα το εργαστήριο μοριακής βιολογίας και γενετικής ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ, στο πλαίσιο της ολοκληρωμένης διαγνωστικής προσέγγισης της πανδημίας, ξεκίνησε να πραγματοποιεί μοριακά τεστ ανίχνευσης του κορονοϊού και rapid tests. Από το 2020 έχουν πραγματοποιηθεί πάνω από 21000 μοριακά τεστ ανίχνευσης κορονοϊού.

Η ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε. παρακολουθώντας συνεχώς τις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις στην ιατρική και τις βιοεπιστήμες και αναζητώντας τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ακρίβεια στη διεξαγωγή εξετάσεων, έχει οργανώσει τμήματα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Κυτταρογενετικής και Γενετικής

Συμβουλευτικής και προσφέρει τις παρακάτω υπηρεσίες:

- Μοριακός και χρωμοσωμικός προγεννητικός έλεγχος
- Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος
- Διερεύνηση υπογονιμότητας και καθ'έξιν αποβολών
- Έλεγχος συγγένειας
- Μοριακός έλεγχος γενετικών νοσημάτων και συνδρόμων
- Μοριακός έλεγχος κληρονομικού καρκίνου
- Μοριακός έλεγχος σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων
- Μοριακός έλεγχος παθογόνων μικροοργανισμών
- Γενετική συμβουλευτική (δια ζώσης ή διαδίκτυα)

Το εργαστήριο στελεχώνεται από επιστήμονες υψηλής κατάρτισης, κατόχους μεταπτυχιακών και διδακτορικών τίτλων. Στα πλαίσια της συνεχούς επιστημονικής εξέλιξης τους, μέλη του προσωπικού έχουν αποκτήσει τους τίτλους της Κλινικής Εργαστηριακής Γενετικής, του Γενετικού Συμβούλου του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Ιατρικής Γενετικής και έχουν λάβει πιστοποιητικά επιμόρφωσης και συνεχούς επαγγελματικής κατάρτισης από φορείς όπως το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ενώ έχουν συνεχή παρουσία σε επιστημονικά συνέδρια. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια στο εργαστήριο έχουν πραγματοποιήσει την πρακτική τους άσκηση στα πλαίσια των προπτυχιακών και μεταπτυχιακών σπουδών τους φοιτητές από τα τμήματα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης.



ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε.

ΧΑΡ. ΜΠΑΤΑΚΗΣ & ΣΙΑ

Υπηρεσίες ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

- Μοριακός έλεγχος παθογόνων μικροοργανισμών (Ιοί & Βακτήρια)
- Προγεννητικός έλεγχος (Κυστική ίνωση, Μεσογειακή αναιμία, Καρυότυπος, Μικροελλειπτικά σύνδρομα, Arrays κ.α.)
- Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών από το αίμα της εγκύου (Σύνδρομα Down, Edwards, Patau κ.α)
- Έλεγχος υπογονιμότητας/ καθ' έξιν αποβολών (Θρομβοφιλία, Καρυότυπος, Μικροελλείψεις στο Υ χρωμόσωμα, FISH & απόπτωση σπέρματος κ.α.)
- Ανίχνευση σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων- ιός των κονδυλωμάτων (HPV), του AIDS (HIV), έρπη κ.α.
- Ανεύρεση φορέων για 253 υπολειπόμενες κληρονομικές ασθένειες (> 400γονίδια) σε ζευγάρια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν
- Σάρωση όλου του γονιδιώματος (Exome) για μοριακή εύρεση & επιβεβαίωση της νόσου
- Έλεγχος πατρότητας/ συγγένειας (πραγματογνωμοσύνες)
- Υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής με τη μορφή συνεδριών



Δρ. Ειρήνη Μπαλαντίνου • Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD
Δικαστικός Πραγματογνώμων Ανάλυσης DNA

Δρ. Ευαγγελία Σκλαβούνη • Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD
Κυτταρογενετίστρια

Δρ. Μυρτώ Ρίζου • Κλινικός Χημικός, MSc, PhD,
Διδάκτορας Μοριακής Βιολογίας

Δρ. Μπατάκης Χαράλαμπος • Μαιευτήρας, Γυναικολόγος
Εξειδικευμένος στην εμβρυϊκή ιατρική και τον προγεννητικό έλεγχο

Μπατάκης Εμμανουήλ • Χημικός, MSc,
Ειδίκευση στην Κλινική Χημεία

8ης Δεκεμβρίου 37 Χανιά · τηλ.: 28210 28472 | fax: 28210 28072
www.batakis-elftho.gr | info@batakis-elftho.gr

Υπηρεσίες Υγείας για τη Γυναίκα



- Γυναικολογικές Επεμβάσεις σε συνεργασία με ιδιωτικό θεραπευτήριο
- Εγκυμοσύνη και Ψυχολογία
 - Προγεννητικός έλεγχος
- Τεχνικές Προγεννητικού Ελέγχου-Εμβρυομητρική Ιατρική
- Ενδοσκοπικές Επεμβάσεις σε συνεργασία με ιδιωτικό θεραπευτήριο
 - Διατροφή και Κύηση
 - Γονιότητα-Αναπαραγωγή



ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΓΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ. ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΜΑΣΤΕ ΣΗΜΕΡΑ;



ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΡΙΖΟΣ
PhD, EurSpLM

Ομότιμος Καθηγητής Κλινικής Χημείας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Πρώην Διευθυντής Ορμονολογικού
Εργαστηρίου, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα.

Ο πληθυσμιακός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening test) είναι η διαδικασία ελέγχου ενός πληθυσμού με συγκεκριμένες εξετάσεις ή δείκτες, ώστε να εντοπιστούν τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για μια συγκεκριμένη νόσο ή κατάσταση. Τα υψηλού κινδύνου άτομα υποβάλλονται στη συνέχεια σε ένα διαγνωστικό τεστ για την οριστική διάγνωση. Ένα πρόγραμμα screening για να είναι αποδοτικό πρέπει να συνοδεύεται από ένα αξιόπιστο διαγνωστικό τεστ για την ταυτοποίηση των πραγματικά νοσούντων και από σαφή στρατηγική για τη θεραπεία/χειρισμό των νοσούντων.

Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, η πρακτική του προγεννητικού screening για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου εξελίχθηκε από το απλό τεστ μέτρησης

της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό της μητέρας στο 2ο τρίμηνο της κύησης για τον εντοπισμό των ανοιχτών βλαβών του νευρικού σωλήνα (NTD) σε πολύπλοκους συνδυασμούς βιοχημικών και βιοφυσικών δεικτών για ανευπλοειδίες. Συνεχίζει να εξελίσσεται με τον έλεγχο του εμβρυϊκού DNA στην μητρική κυκλοφορία και την ανάπτυξη screening τεστ για άλλα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της κύησης (π.χ. προεκλαμψία).

Η διάγνωση των κύριων εμβρυϊκών χρωμοσωμικών ανευπλοειδιών γίνεται με τον καρυότυπο κυττάρων του εμβρύου, που λαμβάνονται με αμνιοπαρακέντηση (μετά την 15η εβδομάδα κύησης) ή με λήψη τροφολάστης (CVS) μεταξύ 12ης-14ης εβδομάδας. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζονται οι κυήσεις με προσβεβλημένα έμβρυα σε διάφο-

ρες χώρες που οφείλονται στο διαφορετικό οικονομικό, κοινωνικό και πολιτισμικό υπόβαθρο των χωρών.

Σύντομη ιστορική επισκόπηση

Το προγεννητικό screening για εμβρυϊκές ανευπλοειδίες άρχισε στις δεκαετίες 1960-1970 με την ηλικία της μητέρας ως μοναδικό διαθέσιμο δείκτη. Είναι γνωστό ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία της μητέρας τόσο αυξάνει και η πιθανότητα γέννησης παιδιού με τρισωμία 21 (T21) σύνδρομο Down (DS) ή άλλες σημαντικές αυτοσωμικές τρισωμίες (π.χ. T18 σύνδρομο Edwards, T13 σύνδρομο Patau). Ωστόσο, η χρήση μόνο της ηλικίας (όριο >35 ετών) εντόπιζε περίπου 25-30% των τρισωμιών· η πλειονότητα των παιδιών με DS γεννιέται από γυναίκες <35 ετών.

χθη ο υπερηχογραφικός δείκτης αυχενική διαφάνεια nuchal translucency (NT), που με διαφορά είναι ο καλύτερος μεμονωμένος δείκτης (2), και το 1997 ξεκίνησε το συνδυαστικό τεστ (Combined test) 1ου τριμήνου που συνδυάζει τους δείκτες: NT, ελευθερη β-hCG και pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) (3). Τα επόμενα χρόνια αναπτύχθηκαν πολύπλοκα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούσαν δείκτες από το 1ο και 2ο τρίμηνο. Αυτά παρείχαν καλύτερη απόδοση αλλά καθιστούσαν το screening πιο δύσχρηστο, δαπανηρό και χρονοβόρο.

Ο παρακάτω Πίνακας παρουσιάζει το ποσοστό ανίχνευσης - detection rate (DR) και την προγνωστική αξία θετικού αποτελέσματος- positive predictive value (PPV) για 1% ή 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα (FPR) για

Policy	FPR = 1%		FPR = 5%	
	DR (%)	PPV	DR	PPV
Second trimester Quad	50	1 in 16	71%	1 in 54
First trimester Combined	72	1 in 12	85%	1 in 46
Both trimesters Serum integrated	58	1 in 14	76%	1 in 51
Integrated	83	1 in 10	92%	1 in 42
Contingent ^c	83	1 in 10	91%	1 in 42
Improved Combined plus NB	88	1 in 10	94%	1 in 41
First-trimester contingent ^c	86	1 in 10	90%	1 in 43
Quad plus facial profile	83	1 in 10	93%	1 in 42
Combined plus PIGF and AFP	77	1 in 11	89%	1 in 44

^a At term.

^b based on a published maternal age-specific risk curve,¹⁵ standardized maternal age distribution¹⁶ and parameters from meta-analyses^{14,17,18} and for PIGF and AFP from references cited in Ref. 19; all first-trimester markers measured at 12-week gestation.

^c First-stage cutoff risks 1 in 50 and 1 in 2000 at term.

Το πρώτο μεγάλο άλμα έγινε το 1988 με την εισαγωγή ενός προγεννητικού screening test πολλαπλών δεικτών (multiple marker screening), που βασιζόταν στον υπολογισμό του «κινδύνου» για κάθε εγκυμονούσα, χρησιμοποιώντας την ηλικία της και τις συγκεντρώσεις τριών βιοχημικών δεικτών: χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), AFP και ελευθερη (μη συζευγμένη) οιστριόλη (uE3), το λεγόμενο τριπλό τεστ (Triple test) στο 2ο τρίμηνο της κύησης (1). Με το τεστ αυτό εντοπίστηκε επίσης σημαντικό ποσοστό και άλλων τρισωμιών (T18, T13). Το 1992 εισή-

χθη παραδοσιακές στρατηγικές screening (4).

Συγκρίνοντας τα πρωτόκολλα πρώτου και δεύτερου τριμήνου, το Combined test του 1ου τριμήνου έχει καλύτερο DR από το Triple ή Quadruple (Triple + inhibin) test στο 2ο τρίμηνο για FPR 5%. Σήμερα, το Combined test αποτελεί την προτιμητέα στρατηγική σε πολλές χώρες. Πρωτόκολλα που συνδυάζουν δείκτες 1ου και 2ου τριμήνου σε ένα βήμα ή δύο βήματα (contingent) ή που χρησιμοποιούν περισσότερους δείκτες βελτιώνουν την απόδοση αλλά αυξάνουν το κόστος και την πολυπλοκότητα του screening.

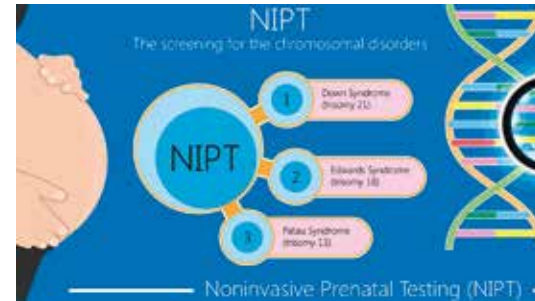
DNA screening για ανευλοειδίες

Η ανακάλυψη ότι υπάρχει επαρκές ελεύθερο εμβρυϊκό DNA (cffDNA) στο μητρικό πλάσμα, σε συνδυασμό με τις τεχνικές αλληλούχισης νέας γενιάς (Next generation sequencing), έδωσε το επόμενο σημαντικό άλμα στο screening για DS και άλλες ανευλοειδίες (5). Η θεωρητική αρχή της χρήσης του cffDNA στο screening στηρίζεται στην καταμέτρηση μεγάλου αριθμού (> 106) DNA θραυσμάτων (μητρικών + εμβρυϊκών) με μαζική αλληλούχιση στο μητρικό αίμα. Στη συνέχεια, εντοπίζεται το χρωμόσωμα από το οποίο προέρχεται κάθε θραύσμα DNA και προσδιορίζεται το ποσοστό θραυσμάτων που αντιστοιχεί σε κάθε χρωμόσωμα π.χ. στο χρωμόσωμα 21. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως λόγος (z-score) του ευρεθέντος ποσοστού προς το αναμενόμενο ποσοστό από μια κύηση με ευλοειδικό έμβρυο.

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (6), η DR του cffDNA για το DS βρέθηκε 99,4% για 0,1% FPR σε 148.344 τεστ. Για T18 η DR ήταν 97,7% (146.940 τεστ) και για T13 90,6% (134.691 τεστ). Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι «το μη επεμβατικό προγεννητικό τεστ βασισμένο στο cffDNA (NIPT) είναι διαγνωστικό τεστ για το φύλο και τον παράγοντα rhesus D, αλλά μόνο screening τεστ για ανευλοειδίες».

Στρατηγικές screening

Σχετικά με τη θέση του cffDNA/NIPT στις υπάρχουσες στρατηγικές screening, έχουν προταθεί δύο κύριες προσεγγίσεις: α) ως πρωτεύων (primary) τεστ, αντικαθιστώντας το παραδοσιακό Combined test και β) ως δευτερεύων (secondary) τεστ που προσφέρεται μετά το Combined test 1ου τριμήνου. Και στις δύο προσεγγίσεις, ένα θετικό αποτέλεσμα απαιτεί επιβεβαιωτική επεμβατική διαγνωστική εξέταση (CVS ή αμνιοπαρακέντηση). Ως πρωτεύων τεστ, το NIPT έχει σαφώς υψηλότερη απόδοση ειδικά για το σύνδρομο Down σε σύγκριση με τις παραδοσιακές



στρατηγικές. Ωστόσο, το κύριο πρόβλημα είναι το κόστος. Το κόστος αποφυγής γέννησης παιδιού με DS μπορεί να είναι σχεδόν 10 φορές υψηλότερο με τη χρήση NIPT σε σχέση με το συμβατικό screening (7), κάτι που μπορεί να καταστήσει αυτήν την προσέγγιση πολύ επιβαρυντική οικονομικά για πολλά συστήματα υγείας. Ένας ακόμα παράγοντας είναι το ποσοστό αποτυχίας (no-call) του NIPT, που κυμαίνεται μεταξύ 2-6%, κυρίως λόγω χαμηλού ποσοστού εμβρυϊκού DNA (fetal fraction) στο συνολικό ελεύθερο DNA της μητέρας. Συνήθως απαιτείται fetal fraction > 10%.

Ως δευτερεύουσα δοκιμασία, η μετά από επιλογή (contingent) χρήση του NIPT είναι πιο αποδοτική οικονομικά συγκριτικά με την χρήση του ως πρωτεύοντος τεστ. Στην προσέγγιση αυτή, το συμβατικό Combined test προσφέρεται αρχικά σε όλες τις γυναίκες. Στη συνέχεια, στις γυναίκες με πολύ υψηλό κίνδυνο (π.χ. >1:50) προτείνεται απευθείας επεμβατική διάγνωση. Στις γυναίκες με χαμηλό κίνδυνο (π.χ. <1:1000), δεν προτείνεται κάποια περαιτέρω ενέργεια ενώ στις υπόλοιπες, προσφέρονται οι επιλογές είτε για NIPT είτε για επεμβατική διάγνωση. (<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/non-invasive-prenatal-testing-for-down-syndrome>)

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (8), εξέτασε πόσο έχει ενσωματωθεί το NIPT σε εθνικά προγράμματα screening για το σύνδρομο Down παγκοσμίως και ποια ήταν η επίδραση της ενσωμάτωσής του. Τα κύρια ευρήματα ήταν:

- Το NIPT είχε υιοθετηθεί τουλάχιστον σε 27 χώρες ως μέρος των προγραμμάτων

screening για το DS.

- Η αποδοχή (uptake) του NIPT ως δευτερεύον τεστ μετά από θετικό Combined test κυμαίνεται από 20,4% έως 93,2% σε διαφορετικές χώρες.
- Μετά την εισαγωγή του NIPT, το ποσοστό των γυναικών που επέλεξαν επεμβατική διάγνωση μετά από υψηλό κίνδυνο στο Combined test μειώθηκε από 75% σε 43%. Δηλαδή, η υιοθέτηση του NIPT συνδέθηκε με σημαντική μείωση των επεμβατικών εξετάσεων.
- Στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου βάσει NIPT, περίπου 69% των κυήσεων κατέληξαν σε διακοπή, ενώ 8% σε ζωντανό νεογνό με DS.

Πρόσφατες οδηγίες για το screening

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες συστάσεις του American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 226 - Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities αναφέρεται, μεταξύ άλλων:

- Σε όλες τις κυήσεις πρέπει να συζητείται με την γυναίκα ο έλεγχος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες - ανεξάρτητα από ηλικία μητέρας ή επίπεδο κινδύνου.
- Ο έλεγχος (screening) και η διαγνωστική δοκιμασία (diagnostic testing) πρέπει να είναι επιλογές που παρέχονται έγκαιρα, με κατάλληλη ενημέρωση της ασθενούς για τα οφέλη, τους περιορισμούς, τους κινδύνους και τις επιλογές.
- Το τεστ του ελεύθερου κυκλοφορούντος εμβρυϊκού DNA (cffDNA) αναγνωρίζεται πλέον ως έγκυρο screening σε όλες τις εγκυμοσύνες ως πρωτεύων ανεξάρτητα από ηλικία μητέρας ή βασικό κίνδυνο
- Ο έλεγχος με υπερήχους πρώτου τριμήνου διατηρεί θέση στο πλαίσιο της υπερηχογραφικής αξιολόγησης και πρέπει να εντάσσεται στην συνολική συμβουλευτική.
- Αν το αποτέλεσμα του screening είναι θετικό, πρέπει να συζητηθεί η διαγνωστική δοκιμασία (αμνιοπαρακέντηση, λήψη

τροφοβλάστης).

- Σε περίπτωση «no-call» αποτελέσματος cffDNA (π.χ. λόγω χαμηλού εμβρυϊκού κλάσματος), ο κίνδυνος ανευλοειδίας είναι αυξημένος και συνιστάται περαιτέρω συμβουλευτική και/ή υπερηχογραφική εκτίμηση.

Η οδηγία επισημαίνει ότι δεν υπάρχει ένα τεστ που να είναι άριστο σε όλες τις συνθήκες, και ότι η επιλογή πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το ιστορικό της μητέρας, τα υπερηχογραφικά ευρήματα, τη διαθεσιμότητα των πόρων και τις προτιμήσεις της εγκύου.

Βιβλιογραφία

1. Wald NJ, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988.
2. Nicolaides KH, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992.
3. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn*, 1997.
4. Cuckle H., Maymon R. Development of prenatal screening—a historical overview. *Semin Perinatol*, 2016.
5. Chiu RW, et al. Maternal plasma DNA analysis with massively parallel sequencing... *Clin Chem*, 2010.
6. Mackie FL, et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based NIPT... *BJOG*, 2017.
7. Cuckle H. Strategies for Implementing Cell-Free DNA Testing. *Clin Lab Med*, 2016.
8. Sebire E, et al. The implementation and impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down's syndrome into antenatal screening programs: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2024.

Ο ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.



1.



2.

1. ΜΙΧΑΗΛ ΜΑΤΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ
2. ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΛΟΓΙΑΝΝΙΔΗΣ

Γ' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ο μοριακός καρυότυπος αποτελεί την πιο σύγχρονη μέθοδο προγεννητικού ελέγχου για την ανίχνευση γενετικών διαταραχών. Έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα και ανιχνεύει μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμούς, γενετικές αλλαγές στην ποσότητα του DNA που δεν είναι ορατές με τον συμβατικό έλεγχο. Στον προγεννητικό έλεγχο διαγιγνώσκει ανωμαλίες σε ποσοστό έως και 10% των περιπτώσεων όπου ο συμβατικός καρυότυπος είναι φυσιολογικός. Πραγματοποιείται μέσω αμνιοπαρακέντησης ή λήψης χοριακών λαχνών ή και τη λήψη περιφερικού αίματος από τους γονείς, όταν κριθεί απαραίτητο. Συνιστάται ιδιαίτερα όταν υπάρχουν παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα ή/ και η παρουσία παθολογικού ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων του

είναι η μεγαλύτερη διαγνωστική του ικανότητα, η έκδοση αποτελέσματος σε συντομότερο χρονικό διάστημα, η μικρότερη ποσότητα δείγματος αλλά και το πιο απλό εργαστηριακό πρωτόκολλο που απαιτείται. Η καλή συμβουλευτική από εξειδικευμένους επαγγελματίες, πριν και μετά βοηθάει στην κατανόηση και αποδοχή του αποτελέσματος, ιδιαίτερα στην περίπτωση πολυμορφισμών άγνωστης προς το παρόν κλινικής σημασίας. Η κλινική σοβαρότητα μιας κατάστασης καθίσταται πολύπλοκη, λόγω της φαινοτυπικής ετερογένειας που συντελεί στην πιθανότητα εμφάνισης ηθικών προβλημάτων, αφού οι ίδιες παραλλαγές μπορεί να σχετίζονται με την προδιάθεση το παιδί να αναπτύξει σοβαρή ή ήπια νόσο. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση του μο-



ριακού καρυότυπου ως μέθοδο διάγνωσης στην προγεννητική περίοδο.

Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία ο μοριακός καρυότυπος αποτελεί εξέταση με μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια στη μελέτη των χρωμοσωματικών ανωμαλιών, αντικαθιστώντας τη κλασική κυτταρογενετική ανάλυση. Η ενσωμάτωση του στην προγεννητική διάγνωση προήλθε μετά τη συσχέτισή του με διάφορες παιδικές παθήσεις και νευροαναπτυξιακές διαταραχές, οι οποίες οφείλονται σε μικρά ελλείμματα και διπλασιασμούς (Copy Number Variants-CNVs), που παραμένουν αδιάγνωστα με τη χρήση του συμβατικού καρυότυπου.

Στον προγεννητικό έλεγχο, ο μοριακός καρυότυπος διαγιγνώσκει ανωμαλίες σε ποσοστό έως και 10% των περιπτώσεων όπου ο συμβατικός καρυότυπος είναι φυσιολογικός. Με αναλυτική και ανιχνευτική ικανότητα έως και 1.000 φορές μεγαλύτερη, παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης μη ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών αναδιατάξεων (ελλειμμάτων και διπλασιασμών) σε όλο το γονιδίωμα του ανθρώπου.

Ο συμβατικός καρυότυπος ανιχνεύει ορατές βλάβες στο μικροσκόπιο, αντιθέτως, ο μοριακός καρυότυπος ανιχνεύει παραλλαγές ακόμη και σε μερικά εκατοντάδες ζεύγη βάσεων, δίνοντας τη δυνατότητα να εντοπίσουμε παραλλαγές που συνδέονται με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις. Αποτελεί μια ποσοτική μέθοδο που ανιχνεύει παθολογικές και φυσιολογικές πολυμορφικές αλλαγές.

Οι παραλλαγές που προκύπτουν εκ νέου στον οργανισμό (de novo) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο (6-8 %) εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων. Ενώ οι παραλλαγές που είναι

κληρονομικές σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο (<1%).

Σύνδρομο Di George (22q11.2 διαγραφή)

Ο μοριακός καρυότυπος αποτελεί το κορυφαίο παράδειγμα για τη διάγνωση του συνδρόμου DiGeorge, το πιο συχνό μικροελλειπτικό σύνδρομο. Το σύνδρομο εμφανίζεται σε περίπου 1 στις 2.000 έως στις 4.000 γεννήσεις και αποτελεί το 2ο πιο συχνό γενετικό σύνδρομο μετά το σύνδρομο Down, ανεξαρτήτου ηλικίας της μητέρας. Έχει ποικίλη διεισδυτικότητα και εκφραστικότητα και μπορεί να κληρονομηθεί με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα ή de Novo (90% των περιπτώσεων).

Κλασικές τεχνικές μοριακού καρυότυπου

Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι υπάρχουν δυο γενικές κατηγορίες τεχνικών μοριακού καρυότυπου, η τεχνική των μικροσυστοιχειών και τεχνική των σημειακών πολυμορφισμών, που προτιμώνται στις μονογονεϊκές δισωμίες (Prader-Willi, Angelman), στις ισοζυγισμένες μεταθέσεις, στις τριπλοειδίες και στη διενέργεια του Test πατρότητας.

Οι Hillman SC και οι συνεργάτες, σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση παρατήρησαν ότι η διαγνωστική αξία του μοριακού καρυότυπου σε έμβρυα με ανατομικές υπερηχογραφικές ανωμαλίες προσθέτει ένα 7% στην ανίχνευση παθολογίας. Περαιτέρω, οι Martinez-Portilla RJ και οι συνεργάτες, παρατήρησαν ότι ο μοριακός καρυότυπος προτιμάται στον ενδομήτριο θάνατο, στη βιοψία νεκρού υλικού, ειδικά στο πρώτο τρίμηνο, αφού η αποτυχία του περιορίζεται στο 10%.

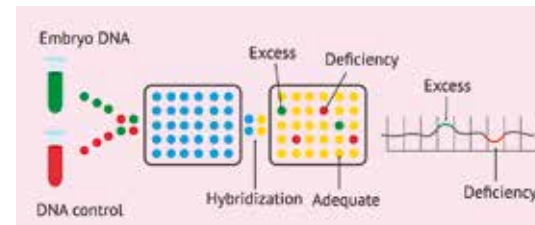
Ενδείξεις εφαρμογής

Κατά την προγεννητική διάγνωση, ο μοριακός καρυότυπος εφαρμόζεται σε δείγματα DNA που απομονώνονται από τις χοριακές λάχνες, το αμνιακό υγρό ή και το περιφερικό αίμα των γονιών, όταν κριθεί απαραίτητο.

Ενδείξεις για την διενέργεια του αποτελούν η παρουσία εμβρυικών ανωμαλιών στο υπερηχογράφημα, η παθολογική αυχενική δι-αφάνεια, το προηγούμενο μαιευτικό ή και οικογενειακό ιστορικό (γενετική διαταραχή, καθ' ἑξιν αποβολές, παρουσία χρωμοσωμικής ανωμαλίας). Σε όλες τις ενδείξεις προγεννητικής εξωμικής ανάλυσης (Prenatal Exome Sequencing, PES) που ακολουθούν, απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η προηγούμενη ή ταυτόχρονη εφαρμογή μοριακού καρυοτύπου.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Μεταξύ των πλεονεκτημάτων του είναι η μεγαλύτερη διαγνωστική του ικανότητα, η έκδοση αποτελέσματος σε συντομότερο χρονικό διάστημα, η μικρότερη ποσότητα δείγματος αλλά και το πιο απλό εργαστηριακό πρωτόκολλο που απαιτείται. Περιορισμοί αποτελούν η αδυναμία ανίχνευσης ισοζυγι-



σμένων μετατοπίσεων, η πιθανότητα μη ανίχνευσης χαμηλού επιπέδου μωσαϊκισμού, η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τον μηχανισμό δημιουργίας της παραλλαγής, καθώς και η αδυναμία ανίχνευσης σημειακών μεταλλάξεων. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει ότι ένας παθολογικός φαινότυπος μπορεί να οφείλεται σε μεμονωμένες μεταλλάξεις, ευρήματα μικρού μεγέθους καθώς και σε άλλες γενετικές διαταραχές.

Κλινική Σημασία των Παραλλαγών Αριθμού Αντιγράφων

Όσον αφορά τη κλινική σημαντικότητα, οι παραλλαγές εμφανίζουν μεγάλη διακύμανση, η οποία ταξινομείται σύμφωνα με τη κλασική κατηγοριοποίηση. Η κατηγορία άγνωστης αιτιολογίας (Variant of Uncertain Significance, VUS) αφορά παραλλαγές που

δεν έχουν καταγραφεί προηγουμένως στη διεθνή βιβλιογραφία και τις βάσεις δεδομένων. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνεται συσχέτιση μεταγεννητικά του φαινοτύπου με την παραλλαγή.

Φαινοτυπική ετερογένεια- ερμηνεία παθολογικού αποτελέσματος

Στις περισσότερες περιπτώσεις το αποτέλεσμα θα είναι σαφές, όμως σε ένα μικρό ποσοστό δεν θα είναι, και αυτό οφείλεται στην φαινοτυπική ετερογένεια (λόγω της μεταβαλλόμενης διεισδυτικότητας και εκφραστικότητας), όπου η κλινική σοβαρότητα μιας κατάστασης καθίσταται πολύπλοκη. Ενδέχεται η ίδια χρωμοσωματική ανωμαλία να μην προκαλεί πρόβλημα στον γονέα, αλλά σοβαρά προβλήματα στο έμβρυο. Οι παραλλαγές που συνδέονται με διαταραχές όψιμης έναρξης στην παιδική ηλικία και για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμες προληπτικές ή θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να γνωστοποιούνται. Αντίθετα, ασθένειες χωρίς θεραπευτικές δυνατότητες (νόσος Αλτσχάιμερ), κοινοποιούνται μετά από γενετική και ψυχολογική συμβουλευτική, στο πλαίσιο βεβαρημένου οικογενειακού ιστορικού. Η αναγνώριση ενός θήλεος εμβρύου (ή της μητέρας) ως φορέα μιας φυλοσύνδετης διαταραχής είναι ωφέλιμο να γνωστοποιείται. Η καλή συμβουλευτική από εξειδικευμένους κλινικούς-εργαστηριακούς γενετιστές, εμβρυομητρικούς και παιδιάτρους, πριν και μετά βοηθάει στην κατανόηση και αποδοχή του αποτελέσματος. Η ένταξη σε ομάδες υποστήριξης, καθώς και σε άλλες οικογένειες με παιδί που έχει την ίδια πάθηση, είναι χρήσιμη για να βοηθήσουν την έγκυο να κατανοήσει τη διάγνωση και να λάβει απόφαση σχετικά με την εγκυμοσύνη. Οι γονείς πρέπει να γνωρίζουν ότι η συμβουλευτική βασίζεται στην υπάρχουσα γνώση η οποία συνεχώς ανανεώνεται και καταγράφεται στη βάση δεδομένων OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Σε προγεννητικό επίπεδο, οι ηθικές προεκτάσεις για την εμφάνιση μιας ασθένειας, αποτελούν ένα περίπλοκο

πεδίο, αφού οι ίδιες παραλλαγές μπορεί να σχετίζονται με την προδιάθεση το παιδί να αναπτύξει σοβαρό αυτισμό ή πιο καλοήθεις μαθησιακές διαταραχές. Όπως επίσης, άτομα με σύνδρομο Di George μπορεί να αναπτύξουν μείζονες ή άλλες πιο ήπιες μορφές ψυχικής ασθένειας στην ενήλικη ζωή.

Βιβλιογραφία

1. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet AL, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2175-84.
2. Callaway JL, Shaffer LG, Chitty LS, Rosenfeld JA, Crolla JA. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. *Prenat Diagn*. 2013 Dec;33(12):1119-23.
3. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, Meller CH, Williams D, Wapner RJ, Maher ER, Kilby MD. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jun;41(6):610-20.
4. Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, Blaumeiser B, Bulk S, Caberg JH, De Leener A, De Rademaeker M, de Ravel T, Desir J, Destree A, Dheedene A, Gaillez S, Grisart B, Hellin AC, Janssens S, Keymolen K, Menten B, Pichon B, Ravoet M, Revencu N, Rombout S, Staessens C, Van Den Bogaert A, Van Den Bogaert K, Vermeesch JR, Kooy F, Sznajder Y, Devriendt K. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet*. 2014 Mar;57(4):151-6.
5. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016

May;127(5):e123-e137.

6. Shah MS, Cinnioglu C, Maisenbacher M, Comstock I, Kort J, Lathi RB. Comparison of cytogenetics and molecular karyotyping for chromosome testing of miscarriage specimens. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):1028-1033.

7. Nowakowska, B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genet* 58, 449-457, (2017).

8. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):201-212.

9. Stosic M, Levy B, Wapner R. The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Mar;45(1):55-68.

10. Martinez-Portilla RJ, Pauta M, Hawkins-Villarreal A, Rial-Crestelo M, Paz Y Miño F, Madrigal I, Figueras F, Borrell A. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May;53(5):590-597.

11. Cortés-Martín J, Peñuela NL, Sánchez-García JC, Montiel-Troya M, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Blanque R. Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022 Aug 3;9(8):1168.

12. Βούλα Βελισσαρίου, Αθηνά Βέρβερη, Ασπασία Διβανέ, Αναστασία Κωνσταντινίδου, Γιώργος Μακρυδήμας, Περικλής Μακρυθανάσης, Ανδρέας Πάμπανος, Ιωάννης Παπουλίδης, Σταύρος Σηφάκης (συντονιστής), Χρισταλένα Σοφοκλέους, Αλέξανδρος Σωτηριάδης, Μαρία Τζέτη, Ιωάννα Traeger-Συνοδινού, Λίνα Φλωρεντίν, Ελένη Φρουσίρα. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ (NGS/WES) ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ. Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής Μάρτιος 2024.

ΤΟ WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ



ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ
MD, PhD

Ιατρός Γενετίστρια,
τ. Διευθύντρια ΕΣΥ Παιδιατρικής Κλινικής ΠαΓΝΗ

Το Whole Exome Sequencing (WES) αποτελεί βασικό εργαλείο της σύγχρονης Παιδιατρικής. Η εφαρμογή του προσφέρει υψηλή διαγνωστική απόδοση και μειώνει σημαντικά τον χρόνο διάγνωσης των γενετικών νόσων στα παιδιά.

Περίληψη

Η πρόοδος της Μοριακής Γενετικής έχει καταστήσει το Whole Exome Sequencing (WES) ένα από τα σημαντικότερα διαγνωστικά εργαλεία στην Παιδιατρική, καθώς επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση όλων των εξωνίων του γονιδιώματος, όπου εντοπίζεται περίπου το 85% των παθογόνων μεταλλάξεων, υπεύθυνων για τα μονογονιδιακά νοσήματα του ανθρώπου.

Το WES παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική

απόδοση σε παιδιά με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, πρώιμης έναρξης ή ανθεκτική επιληψία, συγγενείς δυσμορφίες, μεταβολικά και μιτοχονδριακά νοσήματα, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες και σοβαρά, αδιευκρίνιστα νεογνικά ή παιδιατρικά περιστατικά, μειώνοντας δραστικά τον χρόνο διάγνωσης σε σύγκριση με την κλασική διαγνωστική προσέγγιση.

Η χρήση trio-WES και ταχέος WES σε μονάδες εντατικής θεραπείας ενισχύει περαιτέρω την κλινική του αξία, οδηγώντας σε αλλαγές στη θεραπευτική στρατηγική και στη βελτίωση της πρόγνωσης, ενώ παράλληλα αναδεικνύονται τεχνικοί, ερμηνευτικοί και βιοηθικοί περιορισμοί που καθιστούν απαραίτητη τη διεπιστημονική συνεργασία και την εξειδικευμένη γενετική συμβουλευτική.

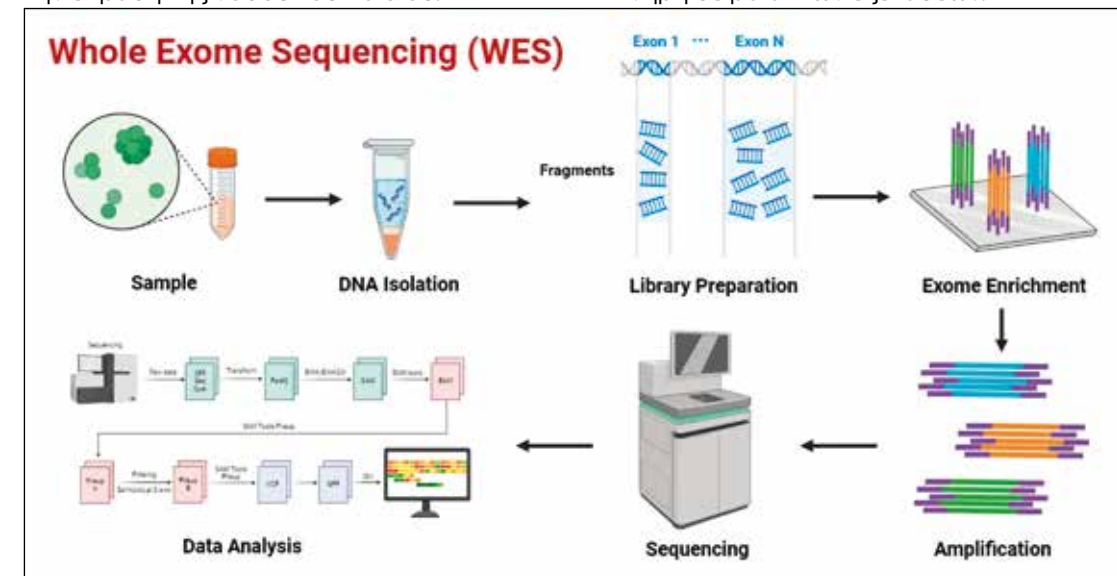
ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ WES ΣΤΗ ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ

Η ραγδαία εξέλιξη της Γενετικής και της Μοριακής Διαγνωστικής έχει αναβαθμίσει σημαντικά την Παιδιατρική Ιατρική την τελευταία δεκαετία. Μεταξύ των σημαντικότερων εξελίξεων συγκαταλέγεται η εφαρμογή της τεχνολογίας **Whole Exome Sequencing (WES)**, η οποία επιτρέπει την ανάλυση όλων των εξωνίων του ανθρώπινου γονιδιώματος. Καθώς περίπου το **85% των παθογονικών μεταλλάξεων** εντοπίζονται σε κωδικοποιητικές περιοχές, το WES αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για τη διάγνωση γενετικών νοσημάτων στην παιδική ηλικία, μια περίοδο όπου η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να αλλάξει ριζικά την έκβαση της νόσου του παιδιού.

παιδιατρικών καταστάσεων, από συγγενείς δυσμορφίες και νευροαναπτυξιακές διαταραχές έως μεταβολικά νοσήματα, καρδιοπάθειες και ανοσοανεπάρκειες. Ωστόσο, η κλινική εικόνα συχνά είναι μη ειδική, με αποτέλεσμα η διάγνωση να καθυστερεί για μήνες ή και χρόνια.

Εδώ αναδεικνύεται η αξία του WES, το οποίο προσφέρει:

- **Υψηλή διαγνωστική απόδοση**, συχνά 25-50% ανάλογα με το φαινότυπο.
- **Δυνατότητα ταυτόχρονης ανάλυσης χιλιάδων γονιδίων**, χωρίς την ανάγκη διαδοχικών εξετάσεων.
- **Αποτελεσματικότητα κόστους**, καθώς συχνά υποκαθιστά μία μακρά και δαπανηρή σειρά άλλων εξετάσεων.



Σχηματική απεικόνιση του WES - από τη λήψη δείγματος στη βιοπληροφορική ανάλυση.

Η επίπτωση των γενετικών νοσημάτων παραμένει σταθερή, παρά την εξέλιξη στο πεδίο της Γενετικής. Υπολογίζεται ότι περίπου 53 στα 1000 άτομα θα εμφανίσουν κάποια μονογονιδιακή, χρωμοσωμική ή πολυπαραγοντική νόσο μέχρι την ηλικία των 25 ετών. Τα σπάνια γενετικά νοσήματα δεν είναι τόσο “σπάνια” στην Παιδιατρική: εκτιμάται ότι **1 στα 25 παιδιά** πάσχει από κάποια γενετική διαταραχή. Επιπλέον, οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά σε πληθώρα

• Εφαρμογή σε οξείες και χρόνιες παιδιατρικές καταστάσεις.

Η διερεύνηση ακολουθεί πλέον μια προσέγγιση που ξεκινά από το γονίδιο (“gene-first”) και οδηγεί σε μια ακριβή διάγνωση βάσει του φαινότυπου (“phenotype-guided precision diagnosis”).

Με απλά λόγια, αντί να προσπαθούμε πρώτα να «μαντέψουμε» τη διάγνωση μόνο από τα συμπτώματα και μετά να ζητήσουμε

στοχευμένες εξετάσεις, εξετάζουμε μεγάλο αριθμό γονιδίων εξαρχής (π.χ. με WES). Έτσι εντοπίζουμε πιθανές παθολογικές μεταλλάξεις και στη συνέχεια ερμηνεύουμε τα ευρήματα σε σχέση με την κλινική εικόνα του παιδιού.

Τι κερδίζουμε με αυτή την προσέγγιση:

- πιο γρήγορος και ακριβής προσδιορισμός της διάγνωσης
- καλύτερος προγραμματισμός θεραπείας ή παρακολούθησης
- στοχευμένη και τεκμηριωμένη γενετική συμβουλευτική προς την οικογένεια
- αποφυγή άσκοπων εξετάσεων, βιοψιών ή επαναλαμβανόμενων ελέγχων

Φαινοτυπική Κατηγορία	Βασικά Χαρακτηριστικά / Παραδείγματα	Διαγνωστική απόδοση (%)
Σφαιρική Αναπτυξιακή Καθυστέρηση (GDD)	Νοητική καθυστέρηση, διαταραχές λόγου/ομιλίας, αυτισμός	25-50
Επιληψία (πρώιμη έναρξης / ανθεκτική)	Βρεφικοί σπασμοί, ανθεκτική επιληψία	30-60
Συγγενείς Ανωμαλίες / Πολλαπλές Δυσμορφίες	Δυσμορφικά χαρακτηριστικά, συστηματικές ανωμαλίες	20-40
Υποψία Μονογονοδιακού Συνδρόμου	Ατυπικά ή ετερογενή φαινότυπα, αρνητικός προηγούμενος έλεγχος	25-40
Νευρομυϊκές Διαταραχές	Υποτονία, μυοπάθειες, νευροπάθειες	30-50
Μεταβολικές / Μιτοχονδριακές Διαταραχές	Υποτροπιάζοντα επεισόδια μεταβολικής απορρύθμισης, ανεξήγητη καρδιο/ηπατοπάθεια	30-50
Σοβαρή / Πρώιμη Έναρξη Ανεξήγητης Νόσου	Κρίσιμη νεογνική ή βρεφική νόσος, αρνητικός συμβατικός έλεγχος	έως 50+

Φαινοτυπικές κατηγορίες παιδιών όπου το WES έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική απόδοση.

Το WES ενδείκνυται ιδιαίτερα όταν:

- Υπάρχει **πολυπαραγοντική ή ασαφής κλινική εικόνα**.
- Υποψιαζόμαστε **σπάνιο, γονιδιακά ετερογενές νόσημα**.
- Υπάρχει πιθανότητα **de novo (νέων) μεταλλάξεων** (συχνές στα παιδιά).
- Έχουν προηγηθεί **αρνητικά στοχευμένα γενετικά τεστ**.

Οι διεθνείς οδηγίες από American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) και American Academy of Pediatrics (AAP) συστήνουν πλέον την πρώιμη χρήση του WES σε δύσκολα διαγνωστικά περιστα-

τικά, αναγνωρίζοντας την υψηλή του κλινική αξία.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ WES

Το WES έχει ευρεία εφαρμογή στην Παιδιατρική και αποτελεί σήμερα βασικό εργαλείο σε πολλούς τομείς της κλινικής πρακτικής. Οι υψηλότερες αποδόσεις καταγράφονται στις ακόλουθες ομάδες νοσημάτων:

1. Νευροαναπτυξιακές διαταραχές (NDDs)

Αυτές περιλαμβάνουν **νοητική καθυστέρηση, αυτισμό, επιληψία, υποτονία και δια-**

ταραχές συμπεριφοράς. Μελέτες δείχνουν διαγνωστική απόδοση 30-60%. Τα αποτελέσματα συχνά οδηγούν σε αλλαγή θεραπευτικής προσέγγισης, όπως στοχευμένη αντιεπιληπτική αγωγή ή παραπομπή για γονιδιακές θεραπείες.

2. Συγγενείς δυσμορφίες και σύνδρομα πολλαπλών ανωμαλιών

Το WES επιτρέπει την αναγνώριση νέων ή άτυπων συνδρόμων, διευκολύνοντας την κλινική διαχείριση και την πρόγνωση.

3. Μεταβολικά νοσήματα

Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να είναι κυρι-

Γονίδιο	Λειτουργία	Συνδεδεμένα γονίδια NDD	Σημασία WES
SCN2A	Κανάλι νατρίου (Nav1.2)	Επιληψία πρώιμης έναρξης, νοητική καθυστέρηση, ASD	De novo μεταλλάξεις → άμεση διάγνωση
MECP2	Ρύθμιση γονιδίων μέσω DNA methylation	Σύνδρομο Rett, νοητική καθυστέρηση, κινητικές/γλωσσικές διαταραχές	Διάγνωση Rett ακόμα και σε άτυπες περιπτώσεις
STXBP1	Συμμετέχει στη μεταφορά νευροδιαβιβαστών	Επιληψία, καθυστέρηση ανάπτυξης, κινητικές διαταραχές	Αναγνώριση σοβαρών επιληπτικών εγκεφαλοπαθειών
TCF4	Μεταγραφικός παράγοντας ανάπτυξης εγκεφάλου	Σύνδρομο Pitt-Hopkins, αυτισμός, νοητική καθυστέρηση	Ακριβής διάγνωση και στοχευμένη συμβουλευτική

Γονίδια και κλινικά παραδείγματα: παράδειγμα γονιδίων NDD (SCN2A, MECP2, STXBP1, TCF4)

ολεκτικά σωτήρια. Το WES συμβάλλει σε καταστάσεις όπου οι βιοχημικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές.

4. Συγγενείς καρδιοπάθειες

Η χρήση WES μπορεί να εντοπίσει παθολόνες μεταλλάξεις σε παιδιά με υποψία μονογονιδιακής αιτιολογίας, ειδικά όταν υπάρχουν επιπλέον εξωκαρδιακές ανωμαλίες.

5. Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Η ταχεία έναρξη ανοσορρυθμιστικής αγωγής ή η λήψη αποφάσεων για μεταμόσχευση εξαρτάται συχνά από τη γενετική επιβεβαίωση.

6. Νεογνική και Παιδιατρική ΜΕΘ

Το WES, ιδίως το **ταχύ WES (rWES)**, μπορεί να οδηγήσει σε διάγνωση εντός 5-10 ημερών, επηρεάζοντας άμεσα την κλινική έκβαση και την επιβίωση.

Διαγνωστική Προσέγγιση	Μέσος Χρόνος Διάγνωσης	Σχόλια
Κλασική διαγνωστική οδός	18-24 μήνες (μπορεί και περισσότερο)	πολλαπλές διαδοχικές εξετάσεις, βιοψίες, απεικονιστικά τεστ, αναμονές εργαστηρίων
WES	4-8 εβδομάδες (trio WES)	άμεση ανάλυση πολλών γονιδίων, υψηλή διαγνωστική απόδοση, εντοπισμός de novo μεταλλάξεων

Σύγκριση χρόνου διάγνωσης - WES vs. κλασικής διαγνωστικής οδού

Διαγνωστική απόδοση (Diagnostic Yield)

- Με βάση διεθνείς μετα-αναλύσεις:
 - **Συνολική απόδοση WES: 30-40%**
 - **Τριπλέτα γονιδίων (Trio-WES): 40-55%**
 - **Ταχύ WES στη ΜΕΘ: έως 60%**
- Η χρήση Trio-WES (παιδί + γονείς) αυξά-

νει σημαντικά την ακρίβεια ερμηνείας των ευρημάτων, περιορίζοντας τα VUS (variants of uncertain significance).

Συγκριτικά πλεονεκτήματα έναντι άλλων τεχνικών

- Καλύτερη απόδοση από targeted panels στις ετερογενείς συνθήκες.
- Καλύτερη κάλυψη των εξωνίων από το Whole Genome Sequencing (αν και το WGS προσφέρει ευρύτερη ανάλυση, το WES παραμένει πιο προσιτό και διαθέσιμο).
- Αποτελεσματικότερο από τη χρωμοσωμική ανάλυση σε μονογονιδιακές διαταραχές.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ, ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΟΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Παρά τα πολλαπλά πλεονεκτήματα, το

WES έχει σημαντικούς περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην κλινική πράξη.

1. Τεχνικοί περιορισμοί

- Μη ανίχνευση **μεγάλων αναδιατάξεων**,



μεθυλίωσης, επανειλημμένων επεκτάσεων (repeat expansions).

- Περιοχές δύσκολες στην κάλυψη (GC-rich, pseudogenes).
- Περιορισμένη ανίχνευση CNVs σε σχέση με array-CGH, αν και υπάρχει βελτίωση με τις σύγχρονες πλατφόρμες.
- Δυσκολία στην ανάλυση ρυθμιστικών περιοχών (μη κωδικοποιητικές).

2. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Η ερμηνεία των παραλλαγών (variants) είναι ίσως το πλέον κρίσιμο στάδιο. Τα VUS αποτελούν συχνό εύρημα και μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση στην οικογένεια και στους θεράποντες ιατρούς. Η ταξινόμηση κατά ACMG/AMP απαιτεί εξειδίκευση και συνεχή ενημέρωση.

3. Ευρήματα δευτερεύουσας σημασίας (secondary findings)

Το WES ενδέχεται να αποκαλύψει πληροφορίες άσχετες με το αίτημα εξέτασης αλλά σημαντικές για την υγεία του παιδιού ή των γονέων (π.χ. BRCA1, καρδιομυοπάθειες).

Στην Ελλάδα και διεθνώς, η προγενέστερη συναίνεση (informed consent) πρέπει να καθορίζει:

- αν θα αναζητηθούν αυτά τα ευρήματα
- αν θα δοθούν στους γονείς

• πώς θα γνωστοποιούνται στο παιδί όταν ενηλικιωθεί.

4. Βιοηθικά ζητήματα

- Δικαίωμα του παιδιού στο “να μην γνωρίζει”.
- Πληροφόρηση για μη αναστρέψιμα νοσήματα χωρίς θεραπεία.
- Επιπτώσεις στην αναπαραγωγική συμβουλευτική των γονέων.
- Ψυχολογική επιβάρυνση της οικογένειας.

5. Ζητήματα κόστους και πρόσβασης

Παρά τη μείωση του κόστους, το WES παραμένει σχετικά δαπανηρό για πολλά συστήματα υγείας. Υπάρχει ανισότητα στην πρόσβαση ανάλογα με το κέντρο, τη χώρα και την ασφαλιστική κάλυψη.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ, ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Πώς ενσωματώνεται το WES στην Παιδιατρική πρακτική

Η επιτυχής χρήση του WES απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση:

- Παιδίατρος - Κλινικός Γενετιστής
- Βιοπληροφορικός
- Εξειδικευμένα εργαστήρια
- Ομάδα υποστήριξης οικογένειας

Η διαδικασία περιλαμβάνει:

1. **Λεπτομερές κλινικό ιστορικό και φαινότυπο**
2. **Επιλογή κατάλληλου τύπου WES** (solo, duo, trio).
3. **Ανάλυση και διασταύρωση ευρημάτων με φαινότυπο.**
4. **Επιστροφή αποτελεσμάτων με συμβουλευτική.**
5. **Επαναστοχοποίηση μετά από νέα δεδομένα (reanalysis)** - με όφελος 10-15%.

2. Μελλοντικές προοπτικές

- **WGS (Whole Genome Sequencing):** Θα αποτελέσει την επόμενη γενιά διαγνωστικής, αλλά ακόμη έχει υψηλότερο κόστος.
- **Γονιδιακές και RNA-based θεραπείες:** Η μοριακή διάγνωση αποτελεί κρίσιμο βήμα για εξατομικευμένες θεραπείες.
- **AI & machine learning:** Βελτιώνουν συνεχώς την ερμηνεία των παραλλαγών και τη φαινοτυπική αντιστοίχιση.
- **Νεογνικός γενετικός έλεγχος:** Πιθανότητα ενσωμάτωσης WES/WGS σε προγράμματα newborn screening για σοβαρά, θεραπεύσιμα νοσήματα.
- **Φαρμακογονιδιωματική:** Εξατομίκευση φαρμακευτικής αγωγής σε παιδιατρικούς ασθενείς.

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

ACMG Board of Directors. *Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.* *Genet Med* 2015;17(6):505-507.

Manickam et al. *Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the ACMG.* *Genet Med* 2021;23(11):2029-2037.

Miller et al, *Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*

(ACMG). *Genet Med* 2021;23(8):1391-1398

Rehm et al. *ClinGen--the Clinical Genome Resource.* *N Engl J Med* 2015;372(23):2235-2242.

Saunders et al. *Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units.* *Sci Transl Med* 2012;4(154):154ra135.

Srivastava et al. *Clinical whole exome sequencing in child neurology practice.*

Ann Neurol 2014;76(4):473-483.

Stark et al. *A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders.* *Genet Med* 2016;18(11):1090-1096.

Vissers et al. *A de novo paradigm for mental retardation.*

Nat Genet 2010;42(12):1109-1112.

Wright et al. *Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data.* *Lancet.* 2015;385(9975):1305-1314.

Yang et al. *Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing.*

JAMA. 2014;312(18):1870-1879.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΥΣΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΔΟΜΩΝ ΕΜΒΡΥΟΥ



ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΕΡΜΑΝΑΚΗΣ
MD, PhD

Καθηγητής
Παιδιατρικής - Παιδοκαρδιολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Η διαφορά μεγέθους (δυσαναλογία) μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς καρδιακής κοιλότητας (κόλποι, κοιλίες) ή/και των μεγάλων αρτηριών εντοπίζεται εύκολα κατά τη διάρκεια του ανατομικού υπερηχογραφήματος (βασική απεικόνιση εμβρυϊκής καρδιάς), αποτελώντας ένδειξη παραπομπής για λεπτομερές εμβρυϊκό ηχοκαρδιογράφημα για τον αποκλεισμό της παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας του εμβρύου. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται η κατάλληλη τεχνική απεικόνισης για την αποφυγή της φαινομενικής βράχυνσης των κοιλιακών κοιλοτήτων κατά τη διάρκεια της βασικής απεικόνισης εμβρυϊκής καρδιάς.

Ορισμός

Η δυσαναλογία ορίζεται ως μια προφα-

νής διαφορά μεγέθους κατά τη σύγκριση δύο δομών. Οι ελληνικοί όροι δυσαναλογία (μη φυσιολογικές αναλογίες) ή ασυμμετρία (έλλειψη συμμετρίας) εκφράζουν επίσης την οπτική ανισορροπία μεγέθους μεταξύ δομών. Η αξιολόγηση της δυσαναλογίας είναι συνήθως υποκειμενική (ποιοτική), εκφράζοντας την οπτική εντύπωση του παρατηρητή κατά τη σύγκριση δύο δομών. Ωστόσο, για την επιβεβαίωση της υποκειμενικής οπτικής εντύπωσης απαιτείται ακριβής μέτρηση του μεγέθους κάθε δομής και εκτίμηση της αναλογίας μεγέθους (αντικειμενική αξιολόγηση).

Η υποκειμενική αξιολόγηση για την παρουσία - ή την απουσία - συμμετρίας μεταξύ των εμβρυϊκών καρδιακών δομών αποτελεί θεμελιώδες μέρος της ρουτίνας απεικόνισης της εμβρυϊκής καρδιάς κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής αξιολόγησης της ανατομι-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σωστή θέση τομής εμβρυϊκού θώρακα για αξιολόγηση δυσαναλογίας

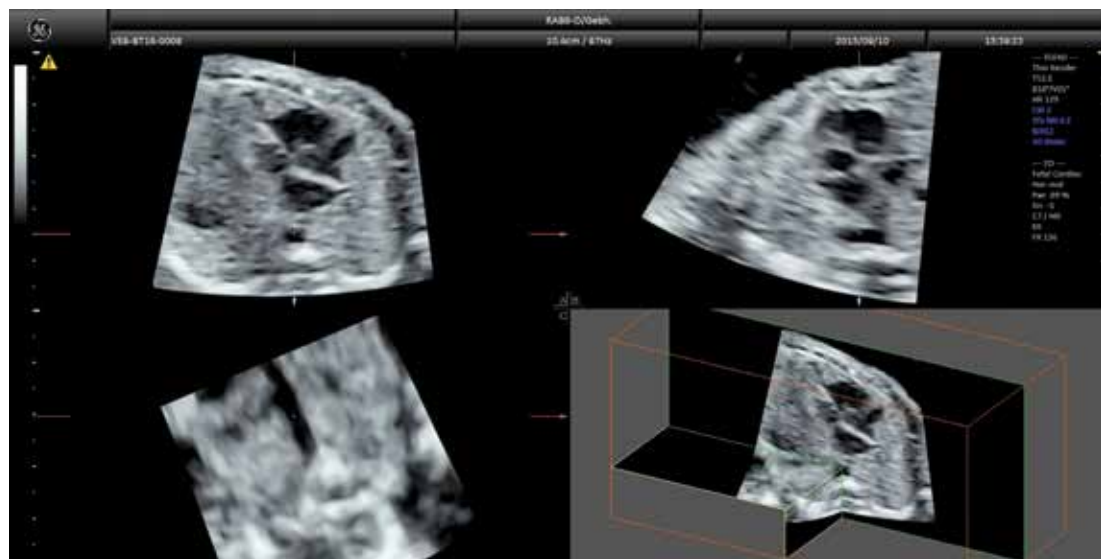
κής παρακολούθησης του εμβρύου στα μέσα της κύησης (1). Λόγω της συμβολής και των δύο εμβρυϊκών κυκλοφοριών στη συνδυασμένη καρδιακή παροχή (συνδεδεμένες στο επίπεδο των κόλπων με το ωοειδές τρήμα και στο επίπεδο των αρτηριών με τον αρτηριακό πόρο), οι αριστερές και δεξιές εμβρυϊκές καρδιακές δομές έχουν οπτικά ίσο μέγεθος. Η τεκμηρίωση της συμμετρίας μεταξύ των αριστερών και δεξιών εμβρυϊκών καρδιακών δομών είναι υποχρεωτική τόσο για τους κόλπους όσο και για τις κοιλίες, που αξιολογούνται κατά τη «βασική» εμβρυϊκή καρδιακή απεικόνιση 4 κοιλοτήτων, καθώς και για τις μεγάλες αρτηρίες, που αξιολογούνται την απεικόνιση 3 αγγείων / 3 αγγείων-τραχείας κατά τη διάρκεια «εκτεταμένης» βασικής εμβρυϊκής καρδιακής απεικόνισης. Η απουσία συμμετρίας μεταξύ των αριστερών και δεξιών εμβρυϊκών καρδιακών δομών, όταν εξαιρούνται τα σφάλματα απεικόνισης, υποδηλώνει ανισορροπία στο φορτίο ή/και την ανάπτυξη της εμβρυϊκής καρδιάς.

Σύμφωνα με τις οδηγίες για την εκτέλεση της ρουτίνας υπερηχογραφικής αξιολόγησης της εμβρυϊκής καρδιάς (2), ως ουσιαστικό στοιχείο της υπερηχογραφικής ανατομικής παρακολούθησης του εμβρύου κατά το μέσο της κύησης, ο ανιχνευτικός έλεγχος αξιολογεί την ακεραιότητα του εμβρυϊκού

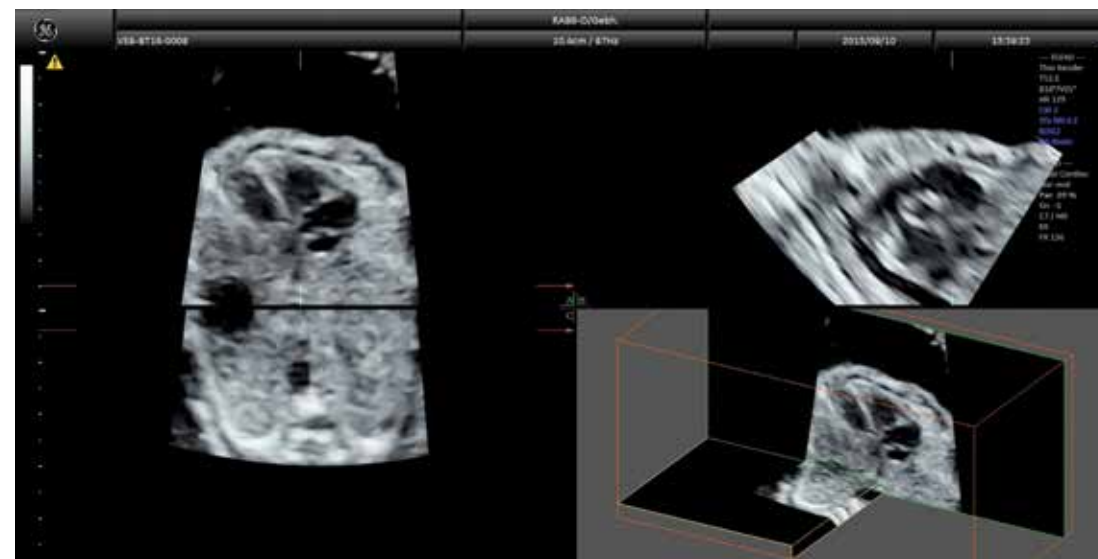
καρδιαγγειακού συστήματος, με βάση την λεπτομερή αξιολόγηση πέντε διαδοχικών εγκάρσιων όψεων του εμβρυϊκού θώρακα, από την άνω κοιλία έως το μεσοθωράκιο. Αυτές περιλαμβάνουν 1) άνω κοιλία, 2) απεικόνιση 4 κοιλοτήτων (4CH), 3) εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT), 4) εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT), 5) απεικόνιση 3 αγγείων (3V) και 6) απεικόνιση 3 αγγείων και τραχείας (3V-T).

Δυσαναλογία κατά την απεικόνιση εμβρυϊκής καρδιάς

Η παρουσία συμμετρίας μεταξύ αριστερών και δεξιών καρδιακών δομών είναι ένα ουσιαστικό στοιχείο μιας φυσιολογικής τετρακοιλιακής εικόνας (Εικόνα 1): 1) θα πρέπει να καταγράφονται δύο κόλποι, περίπου ίσου μεγέθους. Διαφοροποιούνται σε αριστερό και δεξιό κόλπο όχι μόνο από τη σχετική τους θέση (ο αριστερός κόλπος είναι ο πιο οπίσθιος εμβρυϊκός καρδιακός θάλαμος, πρόσθια της σπονδυλικής στήλης, ο δεξιός κόλπος είναι πιο πρόσθιος και δεξιότερα σε σχέση με τον αριστερό κόλπο) αλλά και λόγω διακριτών ανατομικών ορόσημων: οι πνευμονικές φλέβες εισέρχονται στον αριστερό κόλπο, ενώ η μεμβράνη του ωοειδούς τρήματος προεξέχει στον αριστερό κόλπο. 2) θα πρέπει επίσης να καταγράφονται δύο



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ψευδοδυσαναλογία λόγω λανθασμένης τομής



ΕΙΚΟΝΑ 3. Ψευδοδυσαναλογία λόγω λανθασμένης τομής

κοιλίες, περίπου ίσου μεγέθους. Ομοίως, διαφοροποιούνται σε αριστερή και δεξιά κοιλία όχι μόνο με βάση τη σχετική τους θέση (η δεξιά κοιλία είναι η πιο πρόσθια εμβρυϊκή καρδιακή κοιλότητα ακριβώς πίσω από το στέρνο του εμβρύου, η αριστερή κοιλία οπίσθια και αριστερά από την αριστερή κοιλία, με το ενδοκοιλιακό διάφραγμα να έχει κανονική γωνία 45 μοιρών σε σχέση με τον πρόσσο-οπίσθιο άξονα του εμβρυϊκού θώρακα) αλλά και λόγω διακριτών ανατομικών χαρακτηριστικών: η μετατόπιση της κολποκοιλιακής βαλβίδας της δεξιάς κοιλίας (τριγλώχινας) είναι πιο κοντά στην κορυφή της καρδιάς του εμβρύου σε σύγκριση με την κολποκοιλιακή βαλβίδα της αριστερής κοιλίας (μιτροειδής), η δεξιά κοιλία έχει μια μυϊκή ταινία κοντά στην κορυφή της (moderator band). (2-5)

Η παρουσία συμμετρίας μεταξύ των μεγάλων αρτηριών μπορεί ήδη να αξιολογηθεί στα εγγύς τμήματά τους, καθώς εκφύονται από τις αντίστοιχες κοιλίες με τρόπο «διασταυρούμενο» (προβολές LVOT και RVOT), καθώς η εγγύς αορτή έχει κατεύθυνση προς τα δεξιά (προς τον δεξιό ώμο) και η εγγύς πνευμονική αρτηρία ευθύγραμμη προς τα πίσω (προς την αριστερή παρασπονδυλική περιοχή).

Η αξιολόγηση της συμμετρίας στα περιφερικά τμήματα των μεγάλων αρτηριών

(εγκάρσια αορτή σε σύγκριση με την περιφερική πνευμονική αρτηρία - αρτηριακός πόρος) αξιολογείται στις ανώτερες μεσοθωρακικές τομές, δηλαδή στην απεικόνιση τριών αγγείων/ τριών αγγείων -τραχείας. Στην απεικόνιση αυτή από δεξιά προς τα αριστερά απεικονίζεται η διατομή της δεξιάς άνω κοίλης φλέβας, το εγκάρσιο αορτικό τόξο (με κατεύθυνση προς τα αριστερά τώρα) και η πνευμονική αρτηρία - αρτηριακός πόρος (ευθεία προς τα πίσω κατεύθυνση). Οι δύο μεγάλες αρτηρίες (αορτή και αρτηριακός πόρος ως συνέχεια της πνευμονικής) συμβάλλουν στα αριστερά της τραχείας (ονομάζεται σημείο V), όπου η κατιούσα αορτή δέχεται τη συνδυασμένη ροή τους. Αναμένεται μια ήπια ασυμμετρία των αγγειακών δομών που αντιπροσωπεύει ένα φυσιολογικό εύρημα, με την άνω κοίλη φλέβα να έχει μικρότερη διάμετρο σε σύγκριση με την αορτή, η οποία είναι σχετικά μικρότερη από την πνευμονική αρτηρία - αρτηριακό πόρο. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία διασταύρωσης των μεγάλων αρτηριών και του σημείου V στη συμβολή τους στα αριστερά της τραχείας δεν επαρκεί για να αναγνωριστεί η αρτηρία που προέρχεται από την αριστερή κοιλία ως αορτή και αυτή που προέρχεται από τη δεξιά κοιλία ως πνευμονική αρτηρία: τα ξεχωριστά ανατομικά χαρακτηριστικά κάθε αγγείου θα

πρέπει επίσης να καταδειχθούν για τον σωστό χαρακτηρισμό τους (η πνευμονική αρτηρία δίνει κλάδους - διχασμό πολύ κοντά στο εγγύς τμήμα της, οι κλάδοι της αορτής ξεκινούν πολύ πιο περιφερικά).

Ψευδοδυσαναλογία.

Αυτός ο όρος προτείνεται ως ο καταλληλότερος στην παρούσα ανασκόπηση, για να περιγράψει την οπτική εντύπωση της δυσαναλογίας των εμβρυϊκών καρδιακών κοιλοτήτων όταν μια τέτοια δυσαναλογία δεν υπάρχει στην πραγματικότητα, ένα εύρημα που βασίζεται αποκλειστικά σε περιορισμούς που σχετίζονται με την απεικόνιση (Εικόνες 2,3). Η ψευδο-δυσαναλογία είναι μια κοινή ένδειξη παραπομπής για εμβρυϊκή ηχοκαρδιογραφία, ειδικά σε περιπτώσεις όπου η εμβρυϊκή θέση είναι δυσμενής, συνδυάζοντας μια στρεβλή και καμπυλική εμβρυϊκή προβολή, ή όταν υπάρχει αδυναμία λήψης τέλει εγκάρσιας τομής του εμβρυϊκού θώρακα, λόγω δυσμενούς προβολής της εμβρυϊκής σπονδυλικής στήλης σε σχέση με οποιαδήποτε διαθέσιμη γωνία υπερηχογραφικού καθετήρα που τοποθετείται στην κοιλιακή χώρα της μητέρας.

Μια ιδανική απεικόνιση 4 κοιλοτήτων θα πρέπει να λαμβάνεται σε ένα τέλει εγκάρσιο υπερηχογραφικό επίπεδο του εμβρυϊκού

θώρακα (Σχήμα 1). Αρχικά, πρέπει να αξιολογήσουμε εάν το υπερηχογραφικό επίπεδο είναι κατάλληλο (τέλειο εγκάρσιο) και στη συνέχεια να επικυρώσουμε τη συμμετρία των εμβρυϊκών καρδιακών κοιλοτήτων. Το σωστό επίπεδο απεικόνισης θα πρέπει να είναι κάθετο (στις 90 μοίρες) στον άξονα της εμβρυϊκής σπονδυλικής στήλης: Αυτό μπορεί να επιτευχθεί απεικονίζοντας πρώτα την εμβρυϊκή σπονδυλική στήλη σε μια οβελιαία απεικόνιση (όπου φαίνεται όλο το μήκος της θωρακικής σπονδυλικής στήλης), πρώτα μετακινώντας/γέροντας τον ηχοβόλο μας προς την κοιλία της μητέρας έτσι ώστε η εμβρυϊκή σπονδυλική στήλη να βρίσκεται παράλληλα με τη επαφή της ηχοβόλου κεφαλής, στη συνέχεια περιστρέφοντας προσεκτικά την ηχοβόλο κεφαλή (διατηρώντας παράλληλα την ίδια γωνία ηχογράφησης σε σχέση με τη σπονδυλική στήλη) στις 90 μοίρες και προσαρμόζοντας το εγκάρσιο επίπεδο στο συνιστώμενο επίπεδο απεικόνισης της εμβρυϊκής καρδιάς σύροντας τον καθετήρα προς την κεφαλή ή την κοιλία του εμβρύου, όπως απαιτείται. Σε περιπτώσεις όπου η εμβρυϊκή προβολή είναι ένας συνδυασμός στροφής και κάμψης, μπορεί να είναι αδύνατο να έχουμε μια τέλεια εγκάρσια απεικόνιση, όπως υποδεικνύεται από την απεικόνιση πολλαπλών τομών πλευρών

στη μία πλευρά του εμβρυϊκού θώρακα σε σύγκριση με την άλλη. Συνεπώς, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στον σχολιασμό της ύπαρξης ή μη συμμετρίας των εμβρυϊκών καρδιακών κοιλοτήτων, όταν δεν έχει επιτευχθεί ή δεν μπορεί να επιτευχθεί τέλει εγκάρσιο επίπεδο απεικόνισης. Συνιστάται η επανάληψη της σάρωσης σε μεταγενέστερο στάδιο και η παραπομπή της περίπτωσης για εμβρυϊκό ηχοκαρδιογράφημα σε περίπτωση επίμονης δυσαναλογίας των εμβρυϊκών κοιλοτήτων παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες απεικόνισης. Η εκπαίδευση με χρήση τεχνικών ανασύστασης όγκων (4D STIC), με βάση την εμπειρία μας (Summer School, Introduction in 4D Fetal Echocardiography, School of Medicine, University of Crete, 12-16.9.2022) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για όλους τους ιατρούς με αντικείμενο την απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας (6)

Συμπεράσματα

Η εκπαίδευση στην απεικόνιση των συνιστώμενων εμβρυϊκών καρδιακών απεικονίσεων κατά τη διάρκεια της ρουτίνας εμβρυϊκής καρδιοπάθειας είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη ανίχνευση της εμβρυϊκής συγγενούς καρδιοπάθειας, καθώς οι περισσότερες περιπτώσεις δεν έχουν ένδειξη για εμβρυϊκό ηχοκαρδιογράφημα, αντιπροσωπεύοντας μια εξειδικευμένη αξιολόγηση που προορίζεται για συγκεκριμένες ενδείξεις. Η δυσαναλογία κοιλιών και μεγάλων αγγείων είναι εύκολα ανιχνεύσιμη κατά τη διάρκεια του ρουτίνας υπερηχογραφικού ελέγχου μέσου τριμήνου. Εφόσον το εύρημα δεν οφείλεται σε δυσμενή θέση του εμβρύου, εξωτερική συμπίεση της εμβρυϊκής καρδιάς ή συνθήκες φόρτισης, υπάρχει άμεση ένδειξη παραπομπής για εμβρυϊκό ηχοκαρδιογράφημα, καθώς ο κίνδυνος συγγενούς καρδιοπάθειας του εμβρύου είναι υψηλός.

Παραπομπές

1. Germanakis I. Ventricular and Great Artery Disproportion during routine Fetal Heart Imaging Evaluation and Management

Technical Report. *Obstetric & Gynecological Imaging*. Vol. 2 No. 1 (2022) <https://www.ogijournal.com/ogi/article/view/37>

2. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348-359

3. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2020 Jan;39(1):E5-E16

4. Donofrio M, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and Treatment of Fetal Cardiac Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:2183-2242

5. Lee W, Allan L, Carvalho JS, et al. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 239-242

6. Γερμανάκης, Ι., Βλάχος, Α., Γιαννόπουλος, Α., & Παπαδοπούλου-Λεγμπέλου, Κ. (2015). Εισαγωγή στην Παιδοκαρδιολογία / Βασικές αρχές εμβρυϊκής και παιδιατρικής Καρδιολογίας. [Προπτυχιακό εγχειρίδιο]. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. <https://hdl.handle.net/11419/304>



ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε.

ΧΑΡ. ΜΠΑΤΑΚΗΣ & ΣΙΑ

Υπηρεσίες ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

- Μοριακός έλεγχος παθογόνων μικροοργανισμών (Ιοί & Βακτήρια)
- Προγεννητικός έλεγχος (Κυστική ίνωση, Μεσογειακή αναιμία, Καρυότυπος, Μικροελλειπτικά σύνδρομα, Arrays κ.α.)
- Μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών από το αίμα της εγκύου (Σύνδρομο Down, Edwards, Patau κ.α.)
- Έλεγχος υπογονιμότητας/ καθ' έξιν αποβολών (Θρομβοφιλία, Καρυότυπος, Μικροελλείψεις στο Υ χρωμόσωμα, FISH & απόπτωση σπέρματος κ.α.)
- Ανίχνευση σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων- ιός των κονδυλωμάτων (HPV), του AIDS (HIV), έρπη κ.α.
- Ανεύρεση φορέων για 253 υπολειπόμενες κληρονομικές ασθένειες (> 400γονίδια) σε ζευγάρια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν
- Σάρωση όλου του γονιδιώματος (Exome) για μοριακή εύρεση & επιβεβαίωση της νόσου
- Έλεγχος πατρότητας/ συγγένειας (πραγματογνωμοσύνες)
- Υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής με τη μορφή συνεδριών



Δρ. Ειρήνη Μπαλαντίνου • Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD
Δικαστικός Πραγματογνώμων Ανάλυσης DNA

Δρ. Ευαγγελία Σκλαβούνου • Μοριακός Βιολόγος, MSc, PhD
Κυτταρογενετίστρια

Δρ. Μυρτώ Ρίζου • Κλινικός Χημικός, MSc, PhD,
Διδάκτορας Μοριακής Βιολογίας

Δρ. Μπατάκης Χαράλαμπος • Μαιευτήρας, Γυναικολόγος
Εξειδικευμένος στην εμβρυϊκή ιατρική και τον προγεννητικό έλεγχο

Μπατάκης Εμμανουήλ • Χημικός, MSc,
Ειδίκευση στην Κλινική Χημεία

8ης Δεκεμβρίου 37 Χανιά · τηλ.: 28210 28472 | fax: 28210 28072
www.batakis-elftho.gr | info@batakis-elftho.gr

Υπηρεσίες Υγείας για τη Γυναίκα



- Γυναικολογικές Επεμβάσεις σε συνεργασία με ιδιωτικό θεραπευτήριο
- Εγκυμοσύνη και Ψυχολογία
 - Προγεννητικός έλεγχος
- Τεχνικές Προγεννητικού Ελέγχου- Εμβρυομητρική Ιατρική
- Ενδοσκοπικές Επεμβάσεις σε συνεργασία με ιδιωτικό θεραπευτήριο
 - Διατροφή και Κύηση
 - Γονιμότητα-Αναπαραγωγή



Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ WHOLE EXOME SEQUENCING (WES) ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ



ΕΙΡΗΝΗ ΜΠΑΛΑΝΤΙΝΟΥ
MSc, PhD, ErCLG

Βιολόγος - Κλινική Εργαστηριακή Γενετίστρια
Υπεύθυνη τμήματος Γενετικής του εργαστηρίου ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε.

Η πρόοδος της τεχνολογίας προσφέρει σήμερα στη φαρέτρα του ιατρού ένα καταπληκτικό όπλο για την ανίχνευση ασθενειών, το Whole Exome Sequencing (WES), το οποίο επιτρέπει την σάρωση ολόκληρου του λειτουργικού γονιδιώματος ταυτόχρονα, πάνω από 22,000 γονίδια, δίνοντας λύση σε πολλά αδιάγνωστα περιστατικά.

Τι είναι το Whole Exome Sequencing (WES);

Το Whole Exome Sequencing (WES) αναφέρεται στην ταυτοποίηση της αλληλουχίας ολόκληρου του κωδικοποιούντος γονιδιώματος του ανθρώπου, δηλαδή τις περιοχές του DNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, τα εξώνια, μέσω της τεχνικής της Αλληλούχισης

Νέας Γενιάς- Next Generation Sequencing (NGS). Αλλαγές στην αλληλουχία αυτών των περιοχών μπορεί να επιφέρουν αλλοιώσεις στη δομή των παραγόμενων πρωτεϊνών καθιστώντας τις μη λειτουργικές ή μερικώς λειτουργικές, ακόμα και να παρεμποδίζουν παντελώς την παραγωγή τους. Παρόλο που τα εξώνια αποτελούν μόνο το 1-2% του ανθρώπινου γονιδιώματος, το WES καλύπτει περίπου το 85% των παθογόνων μεταλλάξεων που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση νόσου.

Τι μπορεί να ανιχνεύσει το Whole Exome Sequencing (WES) και τι όχι;

Με το Whole Exome Sequencing (WES) εντοπίζονται παραλλαγές στο επίπεδο του ενός ή μερικών νουκλεοτιδίων, καθώς και μι-



κρές ενθέσεις και ελλείμματα εντός της κωδικοποιούσας περιοχής του γονιδιώματος. Το WES δεν μπορεί να ανιχνεύσει “βαθείες” εσωνικές παραλλαγές, καθώς και παραλλαγές σε μη κωδικοποιούσες περιοχές, όπως υποκινητές, ενισχυτές κ.α.. Επίσης, δεν ανιχνεύει μεγάλα ελλείμματα/διπλασιασμούς, παραλλαγές αριθμού αντιγράφων, επεκτάσεις επαναλήψεων τρινουκλεοτιδίων, διαταραχές μεθυσίωσης και μονογονεϊκή δισωμία. Τέλος, το WES δεν είναι αξιόπιστο σε παραλλαγές που βρίσκονται σε περιοχές με ψευδογονίδια ή αντίγραφα γονίδια, σε περιοχές με υψηλό ποσοστό G/C βάσεων και περιοχές με επαναλαμβανόμενα ίδια νουκλεοτιδία. Για τεχνικούς λόγους, η μέγιστη κάλυψη που δίνουν οι κατασκευάστριες εταιρείες φτάνει το 97% για το γενωμικό DNA.

Ποιες είναι οι ενδείξεις για τον προγεννητικό έλεγχο με Whole Exome Sequencing (WES);

Το Whole Exome Sequencing (WES) δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας για κάθε κύηση. Τον Αύγουστο του 2025 η Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία (ΕΜΓΕ) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες (No 73) βασισμένη στα EuroGentest and

the European Society of Human Genetics (ESHG), 2016 , American College of Medical Genetics & Genomics (ACMG), 2020, 2021, 2022, 2023, ACMG-ClinGen, 2020, Canadian College of Medical Geneticists (CCMG), 2021, British Society for Genetic Medicine (BSGM), 2021 και International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), 2022. Το WES πραγματοποιείται όταν ο υπέρηχος δείχνει δομικές ανωμαλίες, όπως καρδιακές βλάβες, σκελετικές δυσπλασίες, ανεξήγητη εμβρυϊκή υπερ- ή υποανάπτυξη, αυξημένη αυχενική διαφάνεια >4 χιλ. και άλλα. Επίσης, πραγματοποιείται σε περιπτώσεις που οι ενδείξεις παραπέμπουν σε συγκεκριμένα σύνδρομα/μονογονιδιακά νοσήματα και τέλος, όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό παιδιού με αδιάγνωστο γενετικό νόσημα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκτέλεση WES στο έμβρυο αποτελεί η προηγούμενη ή ταυτόχρονη εφαρμογή απλού και μοριακού καρυότυπου.

Ποια βήματα ακολουθούνται κατά την εξέταση του Whole Exome Sequencing (WES);

Πριν τη λήψη του δείγματος, προηγείται μια συνεδρία γενετικής συμβουλευτικής κατά την οποία συλλέγεται όλο το οικογε-



νειακό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων και προγενέστερων εργαστηριακών/κλινικών εξετάσεων. Στην συνέχεια, εξηγείται στον υποψήφιο εξεταζόμενο λεπτομερώς η εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση, η οποία πρόκειται να ακολουθηθεί. Τι είναι αυτό που ελέγχεται, πόσος χρόνος απαιτείται, ποιοι είναι οι διαγνωστικοί περιορισμοί της εξέτασης και αν επιθυμούν οι γονείς να ενημερωθούν για δευτερεύοντα και τυχαία ευρήματα, δηλαδή για παθογόνες ή πιθανά παθογόνες παραλλαγές σε γονίδια που δεν συνδέονται με την αιτία παραπομπής, αλλά ευθύνονται για την εκδήλωση άλλων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, οι νευροεκφυλιστικές νόσοι κ.α.. Επίσης, πρέπει οι γονείς να γνωρίζουν ότι υπάρχει και η πιθανότητα να γίνει γνωστή η μη πατρότητα/μητρότητα. Πριν την λήψη της απόφασης, θα πρέπει να έχουν κατανοήσει ότι ακόμα και αν δεν βρεθεί παθογόνος γενετική παραλλαγή που να εξηγεί τα εμβρυϊκά ευρήματα, δεν είναι εξασφαλισμένο ότι το παιδί που θα γεννηθεί θα είναι υγιές. Στη συνέχεια, οι ενδιαφερόμενοι υπογράφουν το έγγραφο συναίνεσης του εργαστηρίου που θα αναλάβει τη διεξαγωγή της γενετικής ανάλυσης και ο θεράπων ιατρός λαμβάνει το δείγμα, αμνιακό υγρό ή χοριακή λάχνη, και ενημερώνει το εργαστήριο εγγράφως, πριν την ανάλυση, για τον διαθέσιμο φαινότυπο

του εμβρύου καταγράφοντας λεπτομερώς τα υπερηχογραφικά ευρήματα καθώς και το οικογενειακό ιστορικό. Όσο πιο πολλές πληροφορίες παρέχει ο γιατρός για την κατάσταση του εμβρύου, τόσο πιο πιθανό είναι να έχουμε σωστή συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου. Κατά τον προγεννητικό έλεγχο με WES υπάρχει ισχυρή σύσταση η εξέταση να περιλαμβάνει ταυτόχρονη ανάλυση του εμβρύου και των γονέων, καθώς αυτό βοηθάει στην ορθότερη ερμηνεία των ευρημάτων και μειώνει τον χρόνο της ανάλυσης.

Πώς πρέπει να κοινοποιούνται τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων του προγεννητικού ελέγχου με Whole Exome Sequencing (WES) στους ενδιαφερόμενους;

Στην γραπτή έκθεση θα πρέπει να γνωστοποιούνται τα αποτελέσματα με απλή γλώσσα, κατανοητή από μη ειδικούς. Οι παραλλαγές που αναφέρονται θα πρέπει να είναι οι παθογόνες και οι πιθανά παθογόνες σε γονίδια που σχετίζονται με τον διαθέσιμο εμβρυϊκό φαινότυπο. Μη παθογόνες ή πιθανά μη παθογόνες παραλλαγές δεν αναφέρονται. Παραλλαγές αβέβαιης κλινικής σημασίας (VUS) δεν αναφέρονται, εκτός και αν η παραλλαγή αυτή εντοπίζεται σε κάποιο γονίδιο που να έχει συσχετιστεί βιβλιογρα-

φικά με τον εμβρυϊκό φαινότυπο. Παθογόνες και πιθανά παθογόνες σε γονίδια που δεν συνδέονται με την αιτία παραπομπής, αλλά ευθύνονται για την εκδήλωση άλλων ασθενειών, αναφέρονται μόνο αν έχει δοθεί η αντίστοιχη εντολή. Σε περίπτωση παθολογικού ευρήματος θα πρέπει να αναφέρονται οι επιλογές για επόμενη κύηση, καθώς και η αναγκαιότητα ελέγχου και άλλων μελών της οικογένειας για εντοπισμό φορέων. Τέλος, μετά την ολοκλήρωση των αποτελεσμάτων είναι πολύ σημαντικό οι γονείς του εμβρύου να λάβουν γενετική συμβουλευτική από ειδικούς, ακόμη και όταν δεν έχει βρεθεί κάποιο κλινικά σημαντικό εύρημα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyd PA, Tonks AM, Rankin J, Rounding C, Wellesley D, Draper ES, BINOCAR working group. Monitoring the prenatal detection of structural fetal congenital anomalies in England and Wales: Register-based study. *J Med Screen* 2011;18:2-7.
2. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT populationbased registry study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2014;100:270-276.
3. Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. Fetal Genomics Steering Group of the British Society for Genetic Medicine; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *Scientific Impact Paper No. 64. BJOG* 2021;128(9):e39-e50.
4. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367:2175-2184.
5. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy number

variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* 2020;22(2):245-257.

6. Lazier J, Hartley T, Brock JA, Caluseriu O, Chitayat D, Laberge AM, et al. On behalf of the Canadian College of Medical Geneticists. Clinical application of fetal genome-wide sequencing during pregnancy: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists. *J Med Genet* 2022;59:931-937

7. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:2-5.

8. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22(4):675-680.

9. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(8):1381-1390.

10. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG STATEMENT. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022;24(7):1407-1414.

11. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement

of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25(8):100866.

12. Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS; ISPD Board of Directors. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2022;42(6):796-803.

13. Mone F, Abu Subieh H, Doyle S, Hamilton S, McMullan DJ, Allen S, et al. Evolving fetal phenotypes and clinical impact of progressive prenatal exome sequencing pathways: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;59(6):723-730.

14. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2022;42(6):662-685.

15. Chandler NJ, Scotchman E, Mellis R, Ramachandran V, Roberts R, Chitty LS. Lessons learnt from prenatal exome sequencing. *Prenat Diagn* 2022;42(7):831-844.

16. Shickh S, Mighton C, Uleryk E, Pechlivanoglou P, Bombard Y. The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review. *Hum Genet* 2021;140(10):1403-1416.

17. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(11):2029-2037.

18. Wang Y, Greenfeld E, Watkins N, Belesiotis P, Zaidi SH, Marshall C, et al. Diagnostic yield of genome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies. *Prenat Diagn* 2022;42(7):822-830.

19. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.

20. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23(8):1391-1398.

21. Shi X, Ding H, Li C, Liu L, Yu L, Zhu J, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis and whole exome sequencing in fetuses with oligohydramnios.



Menopace Plus

Με επιπλέον δισκία ενεργών βοτάνων που συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των έντονων συμπτωμάτων.



Menopace Original

Ολοκληρωμένη φόρμουλα συστατικών που συμβάλλουν στη ρύθμιση της ορμονικής δραστηριότητας.



Menopace Night

Ενισχυμένη σύνθεση με εκχυλίσματα χαμομηλιού και λυκίσκου που συμβάλλουν σε έναν ξεκούραστο ύπνο.



Τα Συμπληρώματα Διατροφής δεν υποκαθιστούν μια ισορροπημένη και ποικίλη διατροφή. Τα προϊόντα αυτά δεν προορίζονται για πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό θεραπευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Αριθ. Γνωστ. ΕΟΦ: 71960/28.06.22 (original), 140438/15.12.22 (plus), 63175/28.05.24 (night). Ο αριθμός γνωστοποίησης ΕΟΦ δεν επέχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ.

*Menopause Category: Total VMS Branded Manufacturer Category; Nielsen GB ScanTrack Total Coverage Value and Unit Retail Sales 52 Week, period ending 12/07/25.

ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ



ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΑΤΑΚΗΣ
Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

Εξειδ. στην Εμβρυική Ιατρική - Προγεννητικό Έλεγχο
Υπεύθυνος Τμ. Εμβρυικής Ιατρικής «ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ»

Η δημιουργία και η γέννηση ενός παιδιού δεν αποτελεί σήμερα ένα ασυναίσθητο γεγονός μπροστά στο οποίο οι γονείς αισθάνονται αδύναμοι. Η ανάπτυξη των γνώσεων στην προγεννητική διάγνωση έχει επεκταθεί πάρα πολύ και αυτή ακριβώς η επέκταση είναι η αιτία που έχει αυξηθεί η ιατρική ευθύνη και ειδικότερα των Μαιευτήρων-Γυναικολόγων αλλά και των άλλων κλάδων που εμπλέκονται στην αναπαραγωγή του ανθρώπου.

Η εργασία αυτή επικεντρώνεται στα ηθικά διλήμματα που προκύπτουν κατά την διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου. Τα διλήμματα αυτά είναι συνέπεια της προσπάθειας του εμβρυομητρικού γιατρού να συνδέσει την επιστημονική λογική, η οποία αποτελεί συνισταμένη της επιστημονικής γνώσης και

της υπευθυνότητας, με τον ανθρώπινο συναισθηματισμό.

Τα σύγχρονα ερωτήματα που απασχολούν την εμβρυομητρική ιατρική σε πρακτικό και σε θεωρητικό επίπεδο είναι: 1) **Δικαίωμα** στο να γνωρίζω και δικαίωμα στο να μην γνωρίζω, 2) **επιθυμία** για ένα ιδανικό επίπεδο υγείας, όπου όλα θα είναι ελεγμένα σ'ένα προγεννητικό επίπεδο, με σκοπό να προσεγγίσουμε την τελειότητα, 3) στην διατύπωση των ποσοστών κινδύνου εμφάνισης μιας νόσου (**πρόγνωση**) σε σχέση με την **διάγνωση-πρόληψη**, προγεννητικά, 4) σύνδεση της **ιδιωτικής ζωής του ατόμου** με την **ζωή του ατόμου στην κοινότητα**, 5) ποια είναι η **σχέση** ανάμεσα στην ηθική και στο **δικαίωμα να γνωρίζει** ή **να μην γνωρίζει**, 6) ποια η θέση της **προκλητής ζήτησης** και των πραγματι-

κών αναγκών στην προγεννητική διάγνωση, και τέλος η ποιότητα στην **σχέση γιατρού ασθενούς**.

Εισαγωγή

Η τεχνολογική ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλει στην εξέλιξη των απεικονιστικών πληροφοριών που παρέχονται από τα συνεχώς βελτιούμενα μηχανήματα υπερήχων μαζί με τα τεστ γενετικής έχουν επιταχύνει αρκετά την δυνατότητα μίας τέλει προσέγγισης των χαρακτηριστικών του εμβρύου.

Η Ιατρική διαχείριση όλου αυτού του όγκου των πληροφοριών μαζί με την διαδικασία της γέννησης δημιούργησαν την εμβρυομητρική ιατρική.

Τα TEST γενετικής έχουν συμβάλει σημαντικά σε αυτή την κατεύθυνση.

Νέα γονίδια που αφορούν μία νόσο ή που προδιαθέτουν σε μία νόσο εμφανίζονται συνεχώς, αλλά και σε γνωστά γονίδια διαφόρων νόσων νέες μεταλλάξεις προκύπτουν, επίσης, συνεχώς.

Σήμερα με την βοήθεια των γενετικών τεστ σε άτομα που πάσχουν από ένα γενετικό νόσημα, μπορούμε να γνωρίζουμε τις πιθανότητες μετάδοσης του νοσήματος, στο παιδί, πριν την γέννηση. Αυτή η δυνατότητα μας επιτρέπει να πάρουμε μέτρα που να ωφελούν το παιδί μετά την γέννηση. Στο σημείο αυτό μπορούμε να αναφερθούμε στο πρόβλημα της φαινυλκετονουρίας (μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή του καταβολισμού της φαινυλαλάνης που οφείλεται σε μετάλλαξη στην υδροξυλάση της φαινυλαλάνης το ένζυμο που μετατρέπει την φαινυλαλάνη σε τιροσίνη). Η κλωνοποίηση του γονιδίου της υδροξυλάσης της φαινυλαλάνης του ανθρώπου επέτρεψε την προγεννητική διάγνωση της κλασικής PKU. Η διάγνωση στο έμβρυο είναι σήμερα δυνατή στις περισσότερες οικογένειες που έχουν τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο παιδί. Η αξιοποίηση αυτού του γενετικού τεστ μας δι-

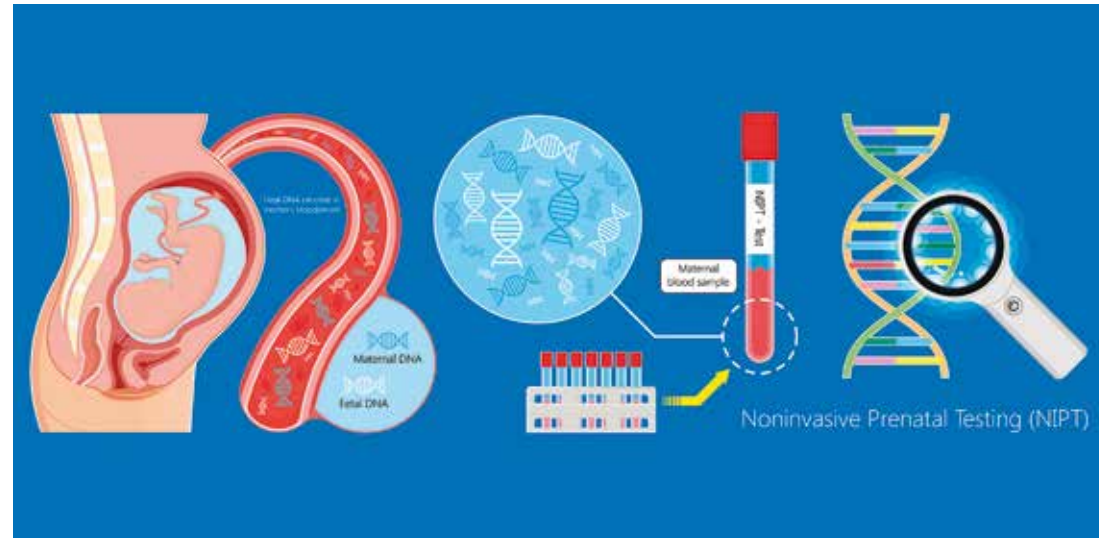


νει την δυνατότητα να εκτιμήσουμε την βαρύτητα του προβλήματος στη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και έτσι επιτρέπει στους γονείς να πάρουν τις αποφάσεις τους για την πορεία της εγκυμοσύνης και δυνατότητα διαχείρισης του προβλήματος του παιδιού μετά την γέννηση του.

Πέρα, όμως, από τις περιπτώσεις των κληρονομικά μεταδιδόμενων νοσημάτων υπάρχει η δυνατότητα για νοσήματα και αναπηρίες που είναι συχνά στον πληθυσμό να πραγματοποιούμε με τα TEST γενετικής πληθυσμιακούς ελέγχους που αποσκοπούν στην ανίχνευση των νοσημάτων αυτών. Για παράδειγμα για την ανίχνευση του συνδρόμου down-τρισωμία 21 έχουμε το PAPP-A TEST και πριν από αυτό το τριπλό test.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ πληθυσμιακά τεστ μπορούμε να κάνουμε όταν αυτά αποσκοπούν να αποφύγουμε η να μειώσουμε τον αριθμό και την βαρύτητα των νόσων ή ατυχημάτων. **Το ηθικό δίλημμα που προκύπτει από τις δυνατότητες πραγματοποίησης γενετικών τεστ είναι να γίνονται αυτά σε περιστατικά που υπάρχουν ιατρικές ενδείξεις ή να πραγματοποιούνται πληθυσμιακά τεστ για την ανίχνευση περιστατικών με πιθανότητες;** Πιθανότητες όμως που να ανταποκρίνονται στο στόχο του ΠΟΥ.

Την δυνατότητα αυτή που παρέχουν τα προγεννητικά τεστ (απεικονιστικά και μη) να διαχειριστούμε προβλήματα υγείας του παιδιού πριν την γέννηση **δημιουργεί ένα νέο περιβάλλον υπευθυνότητας στους γιατρούς αλλά και στους μελλοντικούς γονείς και σε**



όσους έχουν σχέση με την υγεία του μελλοντικού παιδιού.

Η «υπευθυνότητα» αυτή με την σειρά της δημιουργεί την αναγκαιότητα της γνώσης. Μιας γνώσης που ο γιατρός που παρακολουθεί την κύηση οφείλει να την μοιραστεί με τους μελλοντικούς γονείς και μάλιστα με ένα τέτοιο τρόπο που να γίνει απόλυτα αντιληπτή από αυτούς, έτσι ώστε αυτοί να είναι σε θέση να πάρουν υπεύθυνες αποφάσεις.

Ο προβληματισμός, βέβαια, που έχει αναπτυχθεί ανάμεσα στους γιατρούς μαιευτήρες-γυναικολόγους αλλά και στις άλλες κατηγορίες υγειονομικών που έχουν σχέση με την γέννηση και το μεγάλωμα του παιδιού (Παιδιάτροι, Μοριακοί βιολόγοι-χημικοί, κυτταρογενετιστές, μαιές, κοινωνικοί λειτουργοί κ.α.) είναι η σύνδεση που θα μπορούσε να έχει η γνώση για την κατάσταση του εμβρύου, με την υπευθυνότητα των εμπλεκόμενων στην γέννηση του παιδιού, (γιατροί, υγειονομικοί, γονείς) και την αυτονομία του ατόμου να αποφασίζει για την κατάσταση της υγείας του ίδιου και του παιδιού που περιμένει.

Διλήμματα

Στο παραπάνω προβληματισμό (το άτομο να γνωρίζει ή να μην γνωρίζει) έχουν αναπτυχθεί δύο απόψεις, η μία που υπερασπίζεται ότι το «άτομο» έχει δικαίωμα και οφείλει

να γνωρίζει και η άλλη που υπερασπίζεται ότι το «άτομο» έχει δικαίωμα να μην γνωρίζει.

- Για τους υποστηρικτές της πρώτης άποψης, τα άτομα μπορούν να αναπτύξουν την αυτονομία τους και να γίνουν υπεύθυνα για την υγεία την δικιά τους και του παιδιού που πρόκειται να φέρουν στο κόσμο γνωρίζοντας από πρώτα με ακρίβεια τα προβλήματα υγείας του.
- Για τους υποστηρικτές της δεύτερης άποψης, το να είσαι υπεύθυνος για την υγεία σου και την υγεία του παιδιού που πρόκειται να γεννηθεί δεν είναι απαραίτητο να αποκρυπτογραφήσεις τα χαρακτηριστικά του από πρώτα.

Από αυτές τις δύο απόψεις γεννιέται το ερώτημα της έκτασης της γνώσης που είναι αναγκαία έτσι ώστε το άτομο να μπορεί να διαμορφώσει μια υπεύθυνη στάση. **Μέχρι ποιού σημείου είναι χρήσιμο να γνωρίζουν οι μελλοντικοί γονείς;**

Μήπως είναι χρήσιμο να ορίσουμε το είδος και τα όρια της γνώσης που χρειάζεται να μοιράζονται γιατρός και μελλοντικοί γονείς στο προγεννητικό έλεγχο; Π.χ. τα αποτελέσματα των γενετικών τεστ όπως αυτό το τριπλό τεστ ή Α τεστ, γνωρίζουμε ότι αφορά πιθανότητες το έμβρυο να έχει κάποια χρωμοσωμική βλάβη και ότι έχει πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα έτσι η πραγματοποίηση του είναι αμφιλεγόμενη.

Ένα 2ο παράδειγμα είναι όταν οι μελλοντικοί γονείς έχουν πιθανότητες να αποκτήσουν ένα άρρωστο παιδί. Αυτό, είναι κάτι που δημιουργεί ένα ηθικό πρόβλημα και στους μελλοντικούς γονείς αλλά και στο γιατρό για την απόφαση που θα πάρουν.

Γενετική γνώση δεν σημαίνει απαραίτητα και μία ξεκάθαρη κλινική γνώση, δηλαδή γνωρίζοντας ότι το έμβρυο φέρει ομόζυγο παθολογικό γονίδιο ορισμένες φορές δεν είναι ξεκάθαρη και η κλινική του έκφραση.

Έτσι λοιπόν, έχουμε την περίπτωση της κυστικής ίνωσης. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της νόσου, τότε: 1ον) Υπάρχει περίπτωση να πάσχει το έμβρυο κατά 25%, 2ον) η διάρκεια ζωής των πασχόντων είναι πιθα-



νό να φθάσει μέχρι 30 ετών και πάνω, 3ον) πολλές από τις προγεννητικά διαγνωσμένες μορφές της νόσου δεν έχουν γνωστή κλινική εικόνα. Άλλη περίπτωση είναι αυτή της «χορίας του HAUNTIGTON», όπου οι πάσχοντες σε μεγάλο ποσοστό την εμφανίζουν μετά το 40ο έτος της ηλικίας τους, το ίδιο και με το συνδρόμου Charcot-Marie-Tooth αλλά ακόμα και του συνδρόμου της τρισωμίας 21.

Πολλές φορές τα γενετικά τεστ δεν δίνουν μια ξεκάθαρη πληροφορία αλλά αναφέρονται σε ένα ποσοστό κινδύνου (ρίσκο) το οποίο το συγκρίνουν με ένα όριο κινδύνου. Εάν ένα τεστ έχει εκ των προτέρων μικρό κίνδυνο τότε που θα μπορούσαμε να αναζητήσουμε το ηθικό όσον αφορά την εκ των προτέρων γνώση; Έτσι αν ένα τεστ μας πει ότι το παιδί μετά την γέννηση του έχει πι-

θανότητα 40% να πάθει μανιοκατάθλιψη, τι να το κάνουμε αυτό το τεστ;

• Η επιθυμία για ένα ιδανικό επίπεδο υγείας όπου όλα θα είναι τέλεια.

Η ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας και η γρήγορη διάδοση των δυνατοτήτων πληροφόρησης που μας παρέχει δημιουργήσαν την εντύπωση της απόλυτης τελειότητας στις δυνατότητες της διάγνωσης και της διαχείρισης στα προβλήματα της κύησης και του εμβρύου. Αυτή η αντίληψη κυρίαρχη τόσο στους γιατρούς που έχουν αφεθεί να ελπίζουν στην δυνατότητα ανίχνευσης όλων των ανωμαλιών του εμβρύου και στην πραγματοποίηση απίστευτων διαγνωστικών αποτελεσμάτων, αλλά και στους μελλοντικούς γονείς και στον περίγυρο τους ότι είναι δυνατόν να μηδενιστεί η πιθανότητα παρουσίας οποιασδήποτε ανωμαλίας στο έμβρυο.

Οι αντιλήψεις που είχαν να κάνουν με το πεπρωμένο, την πιθανότητα κάποιου τυχαίου γεγονότος - ατυχήματος ακόμα και με αυτό το απρόσμενο που είναι δυνατόν να συμβεί σε όλους, έχουν εξαφανιστεί εντελώς.

Μέσα σε ένα τέτοιο πιεστικό περιβάλλον ο γιατρός που παρακολουθεί την κύηση βρίσκεται απροετοίμαστος πολλές φορές να δεχθεί το λάθος, να διαχειριστεί μια διαγνωστική αστοχία ή μία θεραπευτική αποτυχία. πράγματα για τα οποία θα πρέπει να εκπαιδευτεί για να μπορεί στη συνέχεια να βοηθήσει και να συμπαρασταθεί στους γονείς και το περιβάλλον που έχει συμβεί κάτι δυσάρεστο στην κύηση ή στον τοκετό.

Με αυτό τον τρόπο θα μπορέσουμε να αποφύγουμε τις συγκρούσεις ανάμεσα στο γιατρό και στους γονείς που πολύ συχνά έχουν σαν κατάληξη την προσφυγή στα δικαστήρια.

• Διατύπωση των ποσοστών κινδύνου εμφάνισης (πρόγνωση) μιας νόσου σε σχέση με την διάγνωση-πρόληψη, προγεννητικά.

Με τον όρο **πρόληψη** ο ΠΟΥ ορίζει «Το σύνολο των μέτρων που αποσκοπούν να αποφύγουμε η να μειώσουμε τον αριθμό και



την βαρύτητα των νόσων ή ατυχημάτων». Με τον όρο **πρόγνωση** ορίζουμε την δυνατότητα να προσδιορίσουμε μια διάγνωση για μία νόσο που κάποιος είναι επιρρεπής, για μια ασυμπτωματική νόσο ή για μια νόσο που έχει πιθανότητες να εμφανιστεί.

Μέσα από τις συνεχώς εξελισσόμενες δυνατότητες πρόγνωσης νόσων και δυσμορφιών κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής, η σχέση γιατρού και ασθενούς αλλάζει συνεχώς. Από την μία ο γιατρός στηριζόμενος στις συνεχώς εξελισσόμενες δυνατότητες πρόγνωσης βλέπει τον εαυτό του να προσλαμβάνει διαστάσεις «μάντη» και από την άλλη ο ασθενής μη έχοντας την δυνατότητα να αντιληφθεί τα υποκειμενικά συμπτώματα της νόσου αισθάνεται να το κυριεύει ο φόβος για κάτι που πρόκειται να του συμβεί και που είναι ανάλογο με μια ασθένεια που έχουν άτομα του οικογενειακού του περιβάλλοντος ή του στενού του εργασιακού περιβάλλοντος. Έτσι ο ασθενής βρίσκεται κάτω από μία συναισθηματική πίεση συνδεδεμένη και με μια αδυναμία να αντιδράσει ή να αναιρέσει την πρόγνωση. Του προτείνονται θεραπευτικές παρεμβάσεις με βάση τις πιθανότητες να του συμβεί κάτι μη γνωρίζοντας όμως την αποτελεσματικότητά τους.

Στις περιπτώσεις αυτές η ευθύνη του γιατρού να δώσει έγκυρες και ολοκληρωμένες πληροφορίες όσον αφορά τις πιθανότητες είναι σημαντική. Όταν μία προγνωστική διά-

γνωση δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη θα πρέπει να την αποφεύγουμε διότι αυτή είναι δυνατόν να οδηγήσει το άτομο να πάρει καθοριστικές αποφάσεις για την ζωή.

• **Σύνδεση της ιδιωτικής ζωής του ατόμου με αυτήν της κοινότητας.**

Το άτομο είναι ένα αναπόσπαστο μέλος μιας κοινότητας ανθρώπων που το ένα μέλος της επηρεάζει ακόμα και με την παρουσία του την ζωή των άλλων. Στην σημερινή εποχή αυτό έχει αντικατασταθεί από τον έντονο ατομικισμό που διαπερνά τις ανθρώπινες σχέσεις και που εκφράζεται σε όλα τα επίπεδα της καθημερινότητας στο δυτικό πολιτισμό. Έτσι η αρχή της αυτονομίας του ατόμου όσον αφορά την λήψη αποφάσεων που αφορούν στην υγεία του στην περίπτωση του προγεννητικού ελέγχου τονίζει την υπευθυνότητα του ατόμου, της μητέρας ή του ζευγαριού για την στάση που θα κρατήσουν απέναντι σε θέματα υγείας του εμβρύου τους. Η ευθύνη της κοινότητας απέναντι σένα ζευγάρι που το έμβρυο του έχει ένα πρόβλημα υγείας δεν φαίνεται πουθενά, δεν φαίνεται να καλύπτει τις ανάγκες ενός ζευγαριού που γέννησε ένα παιδί με κυστική ίνωση, δεν συμμετέχει στην προσπάθεια που καταβάλλει ένα ζευγάρι για την θεραπεία ενός παιδιού που παρουσιάζει κινητικά προβλήματα και που ήταν επιλογή του να το γεννήσει.

Η έλλειψη υπευθυνότητας και αλληλεγγ-

υνης της κοινότητας απέναντι σ' ένα ζευγάρι που έχει ένα παιδί με προβλήματα δημιουργεί το ερώτημα αν πραγματικά το άτομο έχει την πραγματική δυνατότητα να πάρει υπεύθυνες αποφάσεις μπροστά σε ένα θέμα υγείας του εμβρύου.

• **Σχέση ανάμεσα στην ηθική και στο δικαίωμα να γνωρίζει ή να μην γνωρίζει.**

Το ερώτημα που τίθεται είναι «κατά πόσο είναι σωστό και ηθικό χρησιμοποιώντας τα γενετικά τεστ να χαρτογραφούμε το επίπεδο υγείας του ατόμου στο παρόν και στο μέλλον»; Η στηριζόμενοι πάνω στην αγωνία των μελλοντικών γονιών να χαρτογραφούμε τη υγεία του εμβρύου και μετά την γέννηση του; Μέχρι ποιου σημείου θα μπορούμε να χρησιμοποιούμε τις πληροφορίες για την υγεία του εμβρύου που προκύπτουν από τα γενετικά τεστ; Σήμερα στην προγεννητική διάγνωση έχουμε τα τεστ από τον απλό καρυότυπο, MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), ARRAY-CGH, καθεμία από τις μεθόδους αυτές χαρτογραφεί και διαφορετικές πληροφορίες. Ποιες από όλες θα χρησιμοποιήσουμε; Τι αξία θα έχει για εμάς αλλά και για τους μελλοντικούς γονείς κάθε πληροφορία που θα πάρουμε; Πώς θα διαχειριστούμε κάθε μία από αυτές τις πληροφορίες; Τι στάση θα κρατήσουν οι μελλοντικοί γονείς όταν τους ενημερώσουμε για τις πληροφορίες που θα πάρουμε;

• **Προκλητή ζήτηση και πραγματικές ανάγκες στην προγεννητική διάγνωση.**

Είναι γεγονός ότι η αγωνία των μελλοντικών γονιών για την υγεία του μελλοντικού παιδιού τους τροφοδοτεί την αγορά των γενετικών τεστ, και τα γενετικά τεστ με τη σειρά τους τροφοδοτούν την αγωνία των μελλοντικών γονιών.

Το φαινόμενο αυτό τροφοδοτείται από τους ίδιους τους μελλοντικούς γονείς οι οποίοι κυριαρχούνται από μια λανθάνουσα αντίληψη ευγονικής και από την ίδια την κοινωνία που περιθωριοποιεί τους πιο αδύνατους. Από τους γιατρούς που προκειμένου

να αποφύγουν τις επαγγελματικές επικρίσεις αλλά και τις δικαστικές διώξεις συστήνουν και την πραγματοποίηση τέτοιων ελέγχων.

Θα μπορούσαμε να παρατηρήσουμε ότι οι σύγχρονες επιστημονικές εξελίξεις έχουν βοηθήσει στην διάγνωση νοσημάτων αλλά έχουν αυξήσει και την αγωνία των μελλοντικών γονιών για την απόκτηση υγιών παιδιών με ότι αυτό συνεπάγεται.

• **Ποιότητα στην σχέση γιατρού ασθενούς.**

Στην προγεννητική διάγνωση δημιουργείται μια ασυμμετρία στην σχέση γιατρού ο οποίος μεταδίδει τη πληροφορία και γονιών οι οποίοι την δέχονται. Αυτό που για τον γιατρό είναι μια επιστημονική γνώση για τους μελλοντικούς γονείς μπορεί να αποτελεί ένα βαρύ κτύπημα στη προσωπικότητά τους μια και θεωρούν ότι όποιο πρόβλημα έχει το παιδί τους μπορεί να είναι αυτοί υπεύθυνοι.

Η ασυμμετρία αυτή δημιουργεί αντιθέσεις και παρανοήσεις που πολλές φορές οδηγούν σε ακραίες συμπεριφορές.

Συμπεράσματα

Για να διαχειριστούμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα ηθικά προβλήματα που προκύπτουν στην διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου σε όλο του το φάσμα θα πρέπει να ακολουθούμε τα αξιώματα, να κάνεις καλό και όχι κακό, αυτονομία του ατόμου, και δικαιοσύνη.

Οι Μαιευτήρες-Γυναικολόγοι και όσοι εμπλέκονται στην υγεία του εμβρύου και του νεογνού στη σχέση τους με το «ασθενή» θα πρέπει να υιοθετήσουν το μοντέλο του λειτουργού υγείας που με τα λόγια του και την στάση του πείθει τον «ασθενή» ότι η προσωπικότητά του δεν ταυτίζεται με τις επιπτώσεις της ασθένειάς του.

«ΤΟ ΤΕΣΤ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΔΕΝ ΑΡΚΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ» ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ HPV



ΔΕΛΗΓΕΩΡΓΟΓΛΟΥ ΕΥΘΥΜΙΟΣ
Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας/
Παιδικής & Εφηβικής Γυναικολογίας Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ,
Ειδικός Παιδογυναικολόγος,
Πρόεδρος ΔΣ Ελληνικής Εταιρείας
Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας,
Επίτιμο μέλος Μαιευτικής και Γυναικολογικής
εταιρείας Κρήτης

Το HPV εμβόλιο διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα να παράγει αντισώματα έναντι συγκεκριμένων τύπων που στοχεύουν στην αποτροπή της προσκόλλησης του ιού στα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας, αποτρέποντας την λοίμωξη του τραχηλικού επιθηλίου. Το εμβόλιο προσφέρει μακροχρόνια προστασία έναντι των πιο ογκογόνων στελεχών, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης των οξυτενών κονδυλωμάτων, του καρκίνου του γεννητικού συστήματος καθώς και των καρκίνων του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα.

Με βάση επιδημιολογικές μελέτες, το 9-δύναμο εμβόλιο έναντι του HPV αναμένεται να προστατεύσει έναντι των τύπων

του HPV που προκαλούν περίπου το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, περισσότερο από το 95% του αδενοκαρκινώματος in situ (AIS), το 75-85% της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3), το 85-90% των σχετιζόμενων με HPV καρκίνων του αιδοίου, το 90-95% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3), το 80-85% των σχετιζόμενων με τον HPV καρκίνων του κόλπου, το 75-85% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του κόλπου (VaIN 2/3), το 90-95% του σχετιζόμενου με τον HPV καρκίνου του πρωκτού, το 85-90% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του πρωκτού (AIN 2/3) πάνω

Εμβόλιο HPV: Γενικός Πληθυσμός (Κορίτσια και Αγόρια)	Σχήμα Δόσεων
9-14ετών	2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών
15-18 ετών	2 δόσεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών
Εμβόλιο HPV: Ειδικές Ομάδες Αυξημένου Κινδύνου	Σχήμα Δόσεων
Αυτοάνοσα νοσήματα, λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, λοίμωξη HPV, κακοήγη νεοπλασμάτα, μεταμόσχευση, άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άντρες και γυναίκες που είναι ανεμβολίαστες και έχουν υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθούν σε κωνοειδή εκτομή (CIN2+)	2 δόσεις (0, 6 μήνες) (3 δόσεις για HIV ή άλλους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς)

από 90% των σχετιζόμενων με HPV καρκίνων του στοματοφάρυγγα και το 90% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων.

Ο εμβολιασμός προσφέρεται δωρεάν μέσω του Εθνικού Προγράμματος Εμβολιασμών για τις ηλικίες 9-18 ετών και για ομάδες υψηλού κινδύνου μέχρι την ηλικία των 45.

Η Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία δεν προτείνει τον επανεμβολιασμό με το 9-δύναμο εμβόλιο σε άτομα που έχουν εμβολιαστεί με το 2-δύναμο ή το 4-δύναμο εμβόλιο, παρά μόνο αν δεν έχουν ολοκληρωθεί οι προτεινόμενες δόσεις. Περαιτέρω, δεν συστήνει την διενέργεια HPV DNA test ή test κηρίσεως πριν τον εμβολιασμό. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί κήση μετά τη χορήγηση του εμβολίου, ο εμβολιασμός διακόπτεται και ολοκληρώνεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας-λοχείας.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας με σύνθημα «90-70-90» (εμβολιασμός στο 90% των κοριτσιών <15 ετών, διενέργεια HPV DNA τεστ στο 70% των γυναικών ≥30 ετών και 90% δυνατότητα θεραπείας των βλα-

βών ως το 2030) στοχεύει να εξαλείψει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εντός των επόμενων δεκαετιών. Όμως, στη χώρα μας αν και ο εμβολιασμός έχει εισαχθεί από το 2009 για τα κορίτσια, και το 2022 για τα αγόρια από την ηλικία των 9 ετών, τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η εμβολιαστική κάλυψη αγγίζει το 65% για τα κορίτσια και το 25% για τα αγόρια στην ηλικία των 15 ετών.

Στο πλαίσιο των δράσεων ευαισθητοποίησης και πρόληψης για την 7η Απριλίου, παγκόσμια ημέρα υγείας, μετά από την εξαιρετικά τιμητική πρόσκληση του τμήματος Νοσηλευτικής του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου (ΕΛΜΕΠΑ), η Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία Κρήτης δημιούργησε το παρόν φυλλάδιο για να ευαισθητοποιήσει και να ενημερώσει το προσωπικό του τμήματος για τη σημαντικότητα του εμβολιασμού σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Το 2002 ξεκίνησε η 3η φάση της μελέτης για το εμβόλιο έναντι του HPV και συμμετείχαν συνολικά 23 κέντρα από όλο τον κόσμο. Ένα εξ αυτών ήταν το τμήμα Παιδικής

& Εφηβικής Γυναικολογίας της β' Μαιευτικής-Γυναικολογικής κλινικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών, με πρωτοστάτη τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κύριο Δεληγεώρογλου Ευθύμιο.

Ερώτηση προς τον Καθηγητή Μαιευτικής- Γυναικολογίας κύριο Δεληγεώρογλου Ευθύμιο

«Ποιο είναι το μήνυμά σας για τα μέλη ΔΕΠ, ΕΤΕΠ, το διοικητικό προσωπικό και τους φοιτητές του τμήματος Νοσηλευτικής του ΕΛΜΕΠΑ, στη προσπάθεια να καταρρίψουμε τη διστακτικότητα για τον εμβολιασμό ώστε να εξαλείψουμε το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας;

Είναι πολύ σημαντική η προσπάθεια ορθής ενημέρωσης, για να ανασταλεί η διστακτικότητα για εμβολιασμό και κατ' επέκταση με αυτό τον τρόπο, η αποφυγή του καρκίνου που οφείλεται στον ιό ΗΡV. Πρέπει να στηριχθεί στον τρίποδα: **α) λειτουργοί υγείας, β) σχολείο, γ) ΜΜΕ.**

α) Ενημερωτικές διαλέξεις για το κοινό, με πρωτοβουλία της Περιφέρειας, της Δημοτικής-Κοινοτικής Αρχής, Συλλόγων και Οργανώσεων από άτομα με γνώση και μεταδοτικότητα.

β) Ενημέρωση και εμβολιασμός στα σχολεία, καθότι το ηλικιακό φάσμα, 9-14 και 15-18, αφορά κατ' εξοχήν κορίτσια και αγόρια που φοιτούν σε Δημοτικό, Γυμνάσιο και Λύκειο.

γ) ΜΜΕ, γραπτός και ηλεκτρονικός τύπος, τηλεόραση, ραδιόφωνο, που ήδη μερικά σποτάκια στα μέσα ενημέρωσης, είχαν πολύ καλή μετρήσιμη θετικά απήχηση.

Για την επίτευξη του στόχου της εξάλειψης των γεννητικών κονδυλωμάτων, του καρκίνου του γεννητικού συστήματος, του πρωκτού και του στοματοφάρυγγα που οφείλονται στον ιό ΗΡV, απαιτείται υψηλή εμβολιαστική κάλυψη. Αυτός ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί μόνον με την ενημέρωση

της χρησιμότητας και της ασφάλειας του anti-HPV εμβολίου, καθότι το εμβολιαστικό φάσμα αφορά και τα δύο φύλα ηλικίας 9-45 ετών.

Εμβολιασμός για όλες και όλους, σε όσο το δυνατόν υψηλότερα ποσοστά, για να νικηθεί ο καρκίνος και τα γεννητικά κονδυλώματα που οφείλονται στον ιό ΗΡV».

Ματαλλιωτάκης Μιχαήλ
Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, MSc, PhD, Post Doc, Επιμελητής Β' ΓΝ Ηρακλείου «Βε-νιζέλειο-Πανάειο»

Μπατάκης Χαράλαμπος
Αντιπρόεδρος Μαιευτικής και Γυναικολογικής εταιρείας Κρήτης. Μαιευτήρας Γυναικολόγος. Υπεύθυνος τμήματος Εμβρυομητρικής, Κέντρο ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ Χανιά

Το παρόν φυλλάδιο διανεμήθηκε στο προσωπικό του ΕΛΜΕΠΑ και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Ιατρικά Χρονικά Κρήτης



ΜΠΑΤΑΚΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

Μαιευτήρας-Χειρ. Γυναικολόγος

- Υπεύθυνος του τμήματος Εμβρυομητρικής Ιατρικής του ΕΛΕΥΘΩ ΟΕ
- Τ. ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΥ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟΥ Τμήματος Νομαρχιακού Γενικού Νοσοκομείου Χανίων.
- Εξειδικευμένος-ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ στην Εμβρυϊκή Ιατρική και τον Προγεννητικό έλεγχο από το POLICLINICO της Ρώμης και το νοσοκομείο COHIN TARNIER LA ROCHEFOUCAULD-ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ PORT ROYAL στο ΠΑΡΙΣΙ.
- Μέλος του Δ.Σ. Επιστημονικών Εταιριών με σειρά δημοσιευμένων εργασιών σε Επιστημονικά Ελληνικά Περιοδικά και με σημαντικό αριθμό ανακοινώσεων επιστημονικών εργασιών σε μεγάλο αριθμό Ελληνικών και διεθνών συνεδρίων.
- Κύριος εισηγητής σε σεμινάρια που οργανώθηκαν από το Πανεπιστήμιο Κρήτης και από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικών Υπηρεσιών.



ΚΟΥΤΣΟΥΛΑΚΗ ΕΡΑΣΜΙΑ

Μαία

- Απόφοιτη ΤΕΙ Αθηνών
- Εκπαίδευση στον Ανώδικο Τοκετό στο τμήμα ψυχοπροφυλακτικής του νοσοκομείου ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ



ΜΠΑΛΑΝΤΙΝΟΥ ΕΙΡΗΝΗ

Μοριακή Βιολόγος MSc - PhD

- Τμήμα Γενετικής «ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε»



ΜΠΑΤΑΚΗΣ ΜΑΝΩΛΗΣ

Χημικός MSc

- Ειδίκευση στην Κλινική Χημεία - Τμήμα Γενετικής «ΕΛΕΥΘΩ Ο.Ε»



ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ

MSc., PhD, ErGC

- Υπ. Τμήματος Κυτταρογενετικής & Γενετικής Συμβουλευτικής
- Γενετικός Σύμβουλος του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Ιατρικής Γενετικής



ΜΠΑΤΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Οικονομολόγος Υγείας BSc, MSc, Ph.D.

- Άμισθος εξωτερικός συνεργάτης Management και Πολιτικών Υγείας



ΠΕΡΙΣΤΕΡΙΔΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ

Φιλολόγος

- Άμισθος εξωτερικός συνεργάτης Επικοινωνίας και Δημοσίων Σχέσεων



ΦΟΥΤΑΚΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

Γραμματειακή υποστήριξη



ΡΙΖΟΥ ΜΥΡΤΩ

Κλινικός Βιοχημικός

- Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

HYDRONIT® INTIMCARE

ΝΕΑ ΚΑΙΝΟΤΟΜΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

με Υαλουρονικό & Γαλακτικό Οξύ

pH 4.5
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ
+ Calendula,
Tea Tree Oil



pH 3.5
ΠΡΟΛΗΨΗ
+ Polycarbophil

pH 3.5
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
+ Boric Acid,
Polycarbophil

Ενδοκολπική Φροντίδα ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΓΥΝΑΙΚΑ

Ασφαλή

**Φιλικά
προς τη γυναίκα**

Η γόνιμη επιλογή! Από την προετοιμασία στη σύλληψη.

Ολοκληρωμένες και ισορροπημένες συνθέσεις για υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.



Διευκολύνει τη διαδικασία της σύλληψης και προετοιμάζει τον οργανισμό για την περίοδο της εγκυμοσύνης.



Συμβάλλει στην ποιότητα, την ποσότητα και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.



Διπλή συσκευασία που περιλαμβάνει το Pregnacare® conception & το Wellman® conception.

Για την κύηση



Για τη λοχεία



Τα Συμπληρώματα Διατροφής δεν υποκαθιστούν μια ισορροπημένη και ποικίλη διατροφή. Τα προϊόντα αυτά δεν προορίζονται για πρόληψη, αγωγή ή θεραπεία ανθρώπινης νόσου. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος, θηλάζετε, βρίσκεστε υπό θεραπευτική αγωγή ή αντιμετωπίζετε προβλήματα υγείας. Αριθ. Γνωστ. ΕΟΦ: 59908/02.06.2022 (Pregnacare® before Conception), 61465/10.06.20 (Wellman® Conception), 59882/2.6.2022 (Pregnacare® Him & Her Conception), 63404/10.6.2022 (Pregnacare® Original), 63405/10.06.2022 (Pregnacare® Plus), 61861/29.06.21 (Pregnacare® Liquid), 85266/29.07.2022 (Pregnacare® Max), 59887/02.06.2022 (Pregnacare® New Mum), 85269/29.07.2022 (Pregnacare® Breast-Feeding). Ο αριθμός γνωστοποίησης ΕΟΦ δεν επέχει θέση άδειας κυκλοφορίας από τον ΕΟΦ.

*Total VMS Branded Manufacturer Pregnancy/Conception Category: Nielsen GB ScanTrack Total Coverage Value and Unit Retail Sales 52 Week, period ending 12/07/25.