

## **Ο ΚΑΡΥΟΤΥΠΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΖΕΥΓΟΥΣ: Η ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ ΤΟΥ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ**

Απώλεια κύησης ονομάζεται η αυτόματη διακοπή της κύησης πριν το έμβρυο γίνει βιώσιμο και παρατηρείται συχνότερα στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Περίπου 1 στις 4 γυναίκες έχει τουλάχιστον μια αποβολή στο ιστορικό της. Σοβαρό πρόβλημα αναπαραγωγής αποτελούν οι καθ' έξιν αποβολές, που ορίζονται ως η απώλεια 2 ή περισσότερων κυήσεων, εξαιρουμένων των έκτοπων και μύλων κυήσεων, και αφορά το 2-5 % των ζευγαριών. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τις καθ' έξιν αποβολές είναι επιδημιολογικοί (ηλικία της μητέρας, προηγούμενο αναπαραγωγικό ιστορικό), περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ανατομικοί, ενδοκρινικοί, ανοσολογικοί, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι λοιμώξεις, η θρομβοφιλία.

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των αποβολών και ευθύνονται για το 2-5% των καθ' έξιν αποβολών. Σε αυτούς περιλαμβάνονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονέων και μεταλλάξεις σε γονίδια σχετιζόμενα με τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Είναι γενικά αποδεκτό ότι όσο πιο νωρίς στην κύηση συμβεί η απώλεια, τόσο πιο αποδιοργανωμένο και μορφολογικά παθολογικό είναι το έμβρυο και τόσο πιο πιθανόν η απώλεια να οφείλεται σε γενετική ανωμαλία. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου ευθύνονται για το 78% των απωλειών την 2<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, το 70% την 6<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, το 48% των απωλειών την 7<sup>η</sup> εβδομάδα, το 37.5% την 12<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ το ποσοστό μειώνεται σε 4% απωλειών μεταξύ 12<sup>ης</sup> - 22<sup>ης</sup> εβδομάδας.

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου αποτελούν γνωστή αιτία σποραδικών και καθ'έξιν αποβολών, ανιχνεύονται με κλασσικές και μοριακές κυτταρογενετικές μεθόδους και ευθύνονται για το 50 - 70% των πρώιμων απωλειών κύησης. Η πιο κοινή αιτία είναι η ανευπλοειδία του εμβρύου, η οποία οφείλεται σε λανθασμένο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στη μείωση κατά τη γαμετογένεση.

Συχνότερα παρατηρούνται αριθμητικές ανωμαλίες των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Οι τρισωμίες ολόκληρων των χρωμοσωμάτων αντιπροσωπεύουν την μεγαλύτερη ομάδα χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα αποβαλλόμενα έμβρυα (~60%). Η πλειοψηφία οφείλεται σε μη διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων στη μείωση της μητέρας και ο κίνδυνος ανευπλοειδίας αυξάνει σημαντικά με την ηλικία της μητέρας. Πιο συχνή είναι η τρισωμία 16. Λάθη στην πατρική μείωση ευθύνονται για το 10% τρισωμίας των ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων (13, 14, 15, 21, 22). Περίπου το 20% των αποβολών οφείλεται σε μονοσωμία του χρωμοσώματος του φύλου X (σύνδρομο Turner), η οποία δεν σχετίζεται με την ηλικία της μητέρας και μόνον 1% των κυήσεων με μονοσωμία X θα φτάσει στο τέλος. Περίπου το 20% των αποβολών προκαλούνται από πολυπλοειδίες (τριπλοειδία, πολυπλοειδία).

Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα αποβαλλόμενα έμβρυα εμφανίζονται de novo από γονείς με φυσιολογικό καρυότυπο, επομένως, ο κίνδυνος να συμβεί μια ανευπλοειδία του εμβρύου σε μια επόμενη κύηση, είναι μικρός. Όσο μεγαλώνει όμως ο αριθμός των αποβολών, τόσο ελαττώνεται η πιθανότητα να σχετίζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου είναι έτσι λιγότερη σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές και φυσιολογικό καρυότυπο υπονοώντας ότι άλλοι μηχανισμοί είναι η αιτία των αποβολών.

Μικρό ποσοστό αποβολών οφείλεται σε δομικές ανωμαλίες του εμβρύου, ισοζυγισμένες ή μη, που μπορεί να είναι σποραδικές ή κληρονομικές. Περίπου 1% των αποβαλλόμενων εμβρύων έχει μη ισοζυγισμένη δομική ανωμαλία, πιθανόν λόγω ισοζυγισμένης δομικής ανωμαλίας σε έναν από τους γονείς (φορέας). Οι δομικές αυτές ανωμαλίες είναι ανεξάρτητες από την ηλικία της μητέρας και έχουν ένα σταθερό κίνδυνο επανάληψης σε κάθε κύηση.

Για την ταυτοποίηση κάποιας δομικής ανωμαλίας στα ζευγάρια με αποβολές είναι απαραίτητος ο καρυοτυπικός τους έλεγχος με κλασσικές κυτταρογενετικές μεθόδους. Διάφορες μελέτες για την εκτίμηση του ποσοστού των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ασθενείς με καθ' έξιν

αποβολές, δείχνουν μια ποικίλη συχνότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών που κυμαίνεται μεταξύ 3-13%, ποσοστό σημαντικά αυξημένο σε σύγκριση με τη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό (0.3-0.4%).

Οι πιο κοινές δομικές ανωμαλίες στους γονείς είναι οι ισοζυγισμένες μεταθέσεις που βρίσκονται στο 2-4% περιπτώσεων με καθ' ἑξιν αποβολές, σε σύγκριση με 0.7% στο γενικό πληθυσμό. Οι μεταθέσεις είναι πιο κοινές στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Μπορεί να είναι αμοιβαίες (60%), που σχετίζονται με αμοιβαία ανταλλαγή γενετικού υλικού από ένα χρωμόσωμα σε άλλο, ή κατά Robertson (~40%), όπου τα μακρά άκρα δύο ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων ενώνονται και σχηματίζουν ένα χρωμόσωμα. Παρακεντρικές και περικεντρικές αναστροφές είναι πιο σπάνιες αλλά επίσης σχετίζονται με καθ' ἑξιν αποβολές.

Η πιθανότητα αποβολής εξαρτάται από τον αριθμό των χρωμοσωμάτων και το μέγεθος του χρωμοσώματος που εμπλέκεται στην ανωμαλία. Οι φορείς είναι συνήθως φαινοτυπικά υγιείς, αλλά υπάρχει αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας μη ισοζυγισμένων γαμετών λόγω άνισου μειωτικού διαχωρισμού κατά την γαμετογένεση.

Στην περίπτωση ανίχνευσης κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας στους γονείς, είναι απαραίτητη η γενετική συμβουλευτική. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης μετά από φυσική σύλληψη, συστήνεται επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος σε κάθε επομένη κύηση. Εναλλακτικά, συνιστάται Εξωσωματική Γονιμοποίηση με Προεμφυτευτικό Προγεννητικό Έλεγχο (PGS), με τον οποίο μειώνεται η πιθανότητα αποβολής, λόγω μεταφοράς φυσιολογικών εμβρύων.

Η ταυτοποίηση κάποιας συγκεκριμένης χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε έναν από τους γονείς βοηθάει τόσο τον ασθενή όσο και τον γιατρό. Επιτρέπει στα ζευγάρια να κατανοήσουν την αιτία της απώλειας και δίνει προγνωστική πληροφορία για επόμενη κύηση. Επιπλέον, τα ζευγάρια γνωρίζοντας την αιτιολογία, δεν υποβάλλονται σε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπείες, μειώνοντας το κόστος.

Υπάρχουν διάφορες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τον κυτταρογενετικό έλεγχο των ζευγαριών με καθ' ἑξιν αποβολές. Σε κάθε

περίπτωση, θα πρέπει να γίνεται μια συνολική εκτίμηση κινδύνου για κάθε ζευγάρι, λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλικία, το ατομικό καθώς και το οικογενειακό αναπαραγωγικό ιστορικό αποβολών.