



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**«Γενετικά νοσήματα που οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
Αιτιολογία, κλινική εικόνα και νοσηλευτικές παρεμβάσεις»**

Φοιτήτριες: Παναγιώτα Ανάσταση
Σοφία-Θάνα Άμουντσον
Αλίκη Καρανικόλα

Επιβλέπουσα: Κλείτα Μιχαηλίδου

Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract	5
Εισαγωγή	6
1ο Κεφάλαιο: Τα χρωμοσώματα	8
1.1 Περιγραφή χρωμοσώματος	8
1.2 Ορισμός κυττάρου	8
1.3 Γονίδια	10
1.4 DNA χωρίς κωδικοποίηση	13
1.5 Μέθοδοι κυτταρογενετικής έρευνας	15
1.6 Η σημασία του καρυότυπου	19
1.6.1 Κανονικός αρσενικός καρυότυπος - ένα θηλυκό θα έχει δύο Χ αντί για Χ και Υ.	21
1.7 Array-CGH	22
2ο Κεφάλαιο: Χρωμοσωματικές ανωμαλίες	25
2.1 Ορισμός	25
2.2 Πώς επισημαίνονται τα χρωμοσώματα και οι ανωμαλίες χρωμοσωμάτων;	26
2.3 Πρόσθετοι γενετικοί παράγοντες.	29
2.4 Χρωμοσωμικές διαταραχές	30
2.5 Αιτιολογία χρωμοσωμικών ανωμαλιών	30
2.5.1 Ηλικία των γονέων	31
2.5.2 Επιρροή του περιβάλλοντος	32
2.6 Τύποι δομικών ανωμαλιών	32
2.6.1 Μετατόπιση	32
2.6.2 Διαγραφή	33
2.6.3 Ισοχρωμοσώματα	34
2.6.4 Αναπαραγωγή χρωμοσωμάτων	35
2.6.5 Αντιστροφή	35
2.6.6 Μεταλλαγή γονιδίων έναντι διαγραφής χρωμοσωμάτων	36
2.6.7 Δακτύλιος χρωμοσωμάτων	37
2.7 Μέρη ενός χρωμοσώματος	37
2.8 Αυτοσωμική μονοσωμία	39

	2
2.9 Τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)	39
3ο Κεφάλαιο: Γενετήσια Σύνδρομα	40
3.1 Σύνδρομο Klinefelter	40
3.2 Σύνδρομο Turner	42
3.3 Σύνδρομο Patau	44
3.4 Σύνδρομο Edward	45
3.5 Τρισωμία μωσαϊκού 18	46
3.6 Μερική τρισωμία 18	46
3.7 Σύνδρομο Rett	47
3.8 Το σύνδρομο Angelman	47
3.9 Το σύνδρομο Cri du Chat	49
3.10 Το Σύνδρομο Wolf- Hirschhorn (WHS)	53
3.11 Το σύνδρομο Asperger	54
4ο Κεφάλαιο: Σύνδρομο Down	56
4.1 Ανασκόπηση	58
4.1.1 Ανθρώπινο χρωμόσωμα 21	58
4.1.2 Χαρακτηριστικά του DS	58
4.2 Γενετική της νόσου	59
4.3 Συσχέτιση γονότυπου-φαινοτύπου	59
4.4 Διάφορες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο Down	60
4.4.1 Νευρολογικά προβλήματα	61
4.4.2 Καρδιακά προβλήματα	61
4.4.3 Αιματολογικά προβλήματα	62
5ο Κεφάλαιο: Η νοσηλευτική φροντίδα στις Χρωμοσωματικές ανωμαλίες	63
5.1 Η νοσηλευτική	63
5.2 Εφαρμογή της γενετικής και της γονιδιωματικής στη νοσηλευτική	64
5.3 Οικογενειακό ιστορικό	66
5.4 Γενετικός έλεγχος	67
5.5 Φαρμακευτική αγωγή	69
5.6 Συναισθηματική υποστήριξη	71
5.7 Φροντίδα για ενήλικες ασθενείς	71
5.8 Πλάνο νοσηλευτικής φροντίδας παιδιού με Σύνδρομο Down	72
Συμπέρασμα	75
Βιβλιογραφία	77

Ευχαριστίες

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια προσπάθειά ανάδειξης και κατανόησής του φαινομένου των χρωμοσωματικών ανωμαλιών καθώς και των συνδρομών ,που εν συνεχεία μπορούν να επιφέρουν. Κατά το πρώτο κεφάλαιο αναφορά γίνεται στη δομή των χρωμοσωμάτων, ενώ κατά το δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι Χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα γενετήσια σύνδρομα ενώ ξεχωριστή νύξη γίνεται για το σύνδρομο Down στο τέταρτο κεφάλαιο. Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η σημασία της νοσηλευτικής φροντίδας καθώς και οι πρακτικές των νοσηλευτών σε περιπτώσεις χρωμοσωματικών ανωμαλιών.

Λέξεις κλειδιά: Χρωμοσώματα, Χρωμοσωματικές Ανωμαλίες, Γενετήσια Σύνδρομα, Σύνδρομο Down, Νοσηλευτική φροντίδα.

Abstract

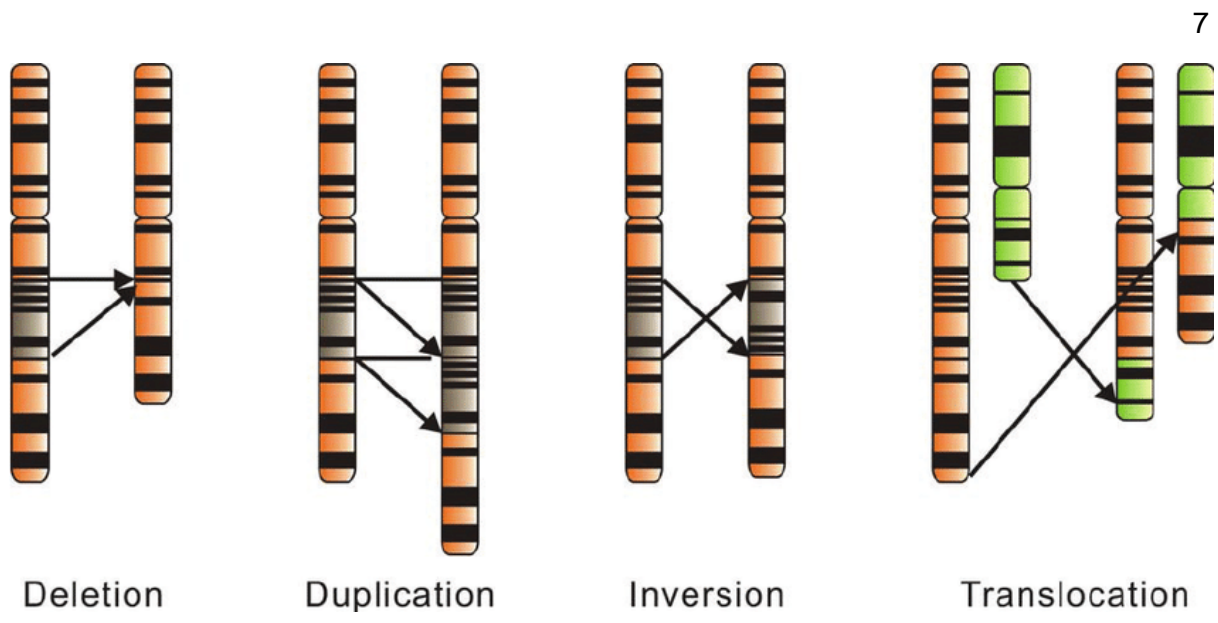
The present work is an attempt to highlight and understand the phenomenon of chromosomal abnormalities as well as the syndromes, which can then lead to. The first chapter refers to the structure of chromosomes, while the second chapter presents the Chromosomal abnormalities. The third chapter presents the sexual syndromes while a separate mention is made for Down syndrome in the fourth chapter. The fifth chapter presents the importance of nursing care as well as the practices of nurses in cases of chromosomal abnormalities.

Keywords: Chromosomes, Chromosomal Abnormalities, Genital Syndromes, Down Syndrome, Nursing.

Εισαγωγή

Οι ερευνητές μελετούν τις ανθρώπινες γενετήσιες ανωμαλίες μετά την περιγραφή της πρώτης περίπτωσης τρισωμίας 21 (σύνδρομο Down) το 1959 από τους Lejeune και Patricia Jacob. Επικέντρωσαν την έρευνα και τις μελέτες τους στη γένεση αυτής της ανώμαλης κατάστασης που ανέπτυξαν οι άνθρωποι. Μια χρωμοσωμική ανωμαλία συμβαίνει όταν ένα έμβρυο έχει είτε τον λανθασμένο αριθμό χρωμοσωμάτων, εσφαλμένη ποσότητα DNA εντός ενός χρωμοσώματος ή χρωμοσώματα που είναι δομικά ελαττωματικά. Αυτές οι ανωμαλίες μπορούν να μεταφραστούν στην ανάπτυξη γενετικών ανωμαλιών, διαταραχών όπως το σύνδρομο Down, αποβολής ή μπορεί να είναι μια φυσιολογική παραλλαγή. Η επικοινωνία μεταξύ νοσηλευτή και ασθενή αποτελεί ζωτικό κλειδί για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης των ασθενών. Η επικοινωνία είναι σημαντική σε όλες τις πτυχές της ζωής, ειδικά όταν πρόκειται για νοσηλευτές που κατανοούν τις ανάγκες των ασθενών τους.

Μια άλλη σημαντική πτυχή της ποιοτικής περίθαλψης των ασθενών είναι τα πρωτόκολλα και οι κανονισμοί σε όλο το νοσοκομείο. Είναι σημαντικό για όλο το προσωπικό και τους διευθυντές να κατανοήσουν τα πρωτόκολλα σε όλο το νοσοκομείο, διότι διατηρεί το προσωπικό, τους διευθυντές και τους ασθενείς ασφαλείς. Αυτό σημαίνει ότι όλοι καταλαβαίνουν τις διαδικασίες και τι πρέπει να κάνουν σε χαοτικές καταστάσεις. Η ποιότητα της περίθαλψης των ασθενών κάνει τη μεγαλύτερη διαφορά όταν πρόκειται για την εμπειρία ενός ασθενούς σε μια υγειονομική περίθαλψη. Αυτό μπορεί να καθορίσει τον χρόνο αποκατάστασης και πόσο πιθανό είναι να επιστρέψουν στη συγκεκριμένη εγκατάσταση.



Εικ. 1 Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

1ο Κεφάλαιο: Τα χρωμοσώματα

1.1 Περιγραφή χρωμοσώματος

Στον πυρήνα κάθε κυττάρου, το μόριο DNA συσκευάζεται σε δομές τύπου νήματος που ονομάζονται χρωμοσώματα. Κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από DNA που τυλίγεται σφιχτά πολλές φορές γύρω από πρωτεΐνες που ονομάζονται ιστόνες που υποστηρίζουν τη δομή του.

Τα χρωμοσώματα δεν είναι ορατά στον πυρήνα του κυττάρου - ούτε καν κάτω από ένα μικροσκόπιο - όταν το κύτταρο δεν διαιρείται. Ωστόσο, το DNA που σχηματίζει τα χρωμοσώματα συσκευάζεται πιο σφιχτά κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης και στη συνέχεια είναι ορατό με μικροσκόπιο. Τα περισσότερα από αυτά που γνωρίζουν οι ερευνητές για τα χρωμοσώματα τα μαθαίνουν παρατηρώντας τα χρωμοσώματα κατά την κυτταρική διαίρεση (Σκούρας,1997).

Κάθε χρωμόσωμα έχει ένα σημείο συστολής που ονομάζεται κεντρομερές, το οποίο διαιρεί το χρωμόσωμα σε δύο τμήματα ή «βραχίονες». Ο κοντός βραχίονας του χρωμοσώματος ονομάζεται «βραχίονας p». Ο μακρύς βραχίονας του χρωμοσώματος φέρει την ένδειξη «βραχίονας q». Η θέση του κεντρομερούς σε κάθε χρωμόσωμα δίνει στο χρωμόσωμα το χαρακτηριστικό του σχήμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην περιγραφή της θέσης συγκεκριμένων γονιδίων. Στους ανθρώπους, κάθε κύτταρο συνήθως περιέχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, για ένα σύνολο 46. Είκοσι δύο από αυτά τα ζεύγη, που ονομάζονται αυτόσωμα, μοιάζουν το ίδιο και στους άνδρες και στις γυναίκες. Το 23ο ζεύγος και τα χρωμοσώματα φύλου, διαφέρουν μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα θηλυκά έχουν δύο αντίγραφα του χρωμοσώματος X , ενώ τα αρσενικά έχουν ένα χρωμόσωμα X και ένα Y (Τριανταφυλλίδης,2001)

1.2 Ορισμός κυττάρου

Τα κύτταρα είναι τα βασικά δομικά στοιχεία όλων των ζωντανών όντων. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα. Παρέχουν δομή για το σώμα, λαμβάνουν θρεπτικά συστατικά από τα τρόφιμα, μετατρέπουν αυτά τα θρεπτικά συστατικά σε ενέργεια

και εκτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες. Τα κύτταρα περιέχουν επίσης κληρονομικό υλικό του σώματος και μπορούν να δημιουργήσουν αντίγραφα από αυτά. Τα κελιά έχουν πολλά μέρη, το καθένα με διαφορετική λειτουργία. Μερικά από αυτά τα μέρη, που ονομάζονται οργανίδια, είναι εξειδικευμένες δομές που εκτελούν συγκεκριμένες εργασίες μέσα στο κελί. Τα ανθρώπινα κύτταρα περιέχουν τα ακόλουθα κύρια μέρη, που αναφέρονται με αλφαβητική σειρά (Τριανταφυλλίδης,2001):

Κυτόπλασμα

Μέσα στα κύτταρα, το κυτταρόπλασμα αποτελείται από ένα υγρό τύπου ζελέ (που ονομάζεται κυτοσόλη) και άλλες δομές που περιβάλλουν τον πυρήνα.

Κυτταροσκελετός

Ο κυτταροσκελετός είναι ένα δίκτυο μακρών ινών που αποτελούν το δομικό πλαίσιο του κυττάρου. Ο κυτταροσκελετός έχει αρκετές κρίσιμες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού του κυτταρικού σχήματος, της συμμετοχής στην κυτταρική διαίρεση και της επιτρέψης των κυττάρων να κινηθούν. Παρέχει επίσης ένα σύστημα που μοιάζει με ίχνη, που κατευθύνει την κίνηση των οργανιδίων και άλλων ουσιών μέσα στα κύτταρα.

Ενδοπλασματικό πρόγραμμα (ER)

Αυτό το οργανικό βοηθά στην επεξεργασία μορίων που δημιουργούνται από το κύτταρο. Το ενδοπλασματικό δίκτυο μεταφέρει επίσης αυτά τα μόρια στους συγκεκριμένους προορισμούς τους είτε εντός είτε εκτός του κυττάρου.

Συσκευές Golgi

Η συσκευή Golgi συσκευάζει μόρια που υποβάλλονται σε επεξεργασία από το ενδοπλασματικό δίκτυο προς μεταφορά από το κύτταρο.

Λυσοσώματα και υπεροξυσώματα

Αυτά τα οργανίδια είναι το κέντρο ανακύκλωσης του κελιού. Χωνεύουν ξένα βακτήρια που εισβάλλουν στο κύτταρο, απαλλάσσουν το κύτταρο από τοξικές ουσίες και ανακυκλώνουν φθαρμένα συστατικά κυττάρων.

Μιτοχόνδρια

Τα Μιτοχόνδρια είναι σύνθετα οργανίδια που μετατρέπουν την ενέργεια από τα τρόφιμα σε μια μορφή που μπορεί να χρησιμοποιήσει το κύτταρο. Έχουν το δικό τους γενετικό υλικό, ξεχωριστό από το DNA στον πυρήνα, και μπορούν να φτιάξουν αντίγραφα τους.

Πυρήνας

Ο πυρήνας χρησιμεύει ως κέντρο εντολών του κελιού, στέλνοντας οδηγίες προς το κελί για να μεγαλώσει, να ωριμάσει, να διαιρεθεί ή να πεθάνει. Στεγάζει επίσης το DNA (δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ), το κληρονομικό υλικό του κυττάρου. Ο πυρήνας περιβάλλεται από μια μεμβράνη που ονομάζεται πυρηνικός φάκελος, η οποία προστατεύει το DNA και διαχωρίζει τον πυρήνα από το υπόλοιπο κύτταρο.

Μεμβράνη πλάσματος

Η μεμβράνη του πλάσματος είναι η εξωτερική επένδυση του κελιού. Διαχωρίζει το κελί από το περιβάλλον του και επιτρέπει στα υλικά να εισέρχονται και να αφήνουν το κελί.

Ριβοσώματα

Τα Ριβοσώματα είναι οργανίδια που επεξεργάζονται τις γενετικές οδηγίες του κυττάρου για τη δημιουργία πρωτεϊνών. Αυτά τα οργανίδια μπορούν να επιπλέουν ελεύθερα στο κυτόπλασμα ή να συνδέονται με το ενδοπλασματικό δίκτυο

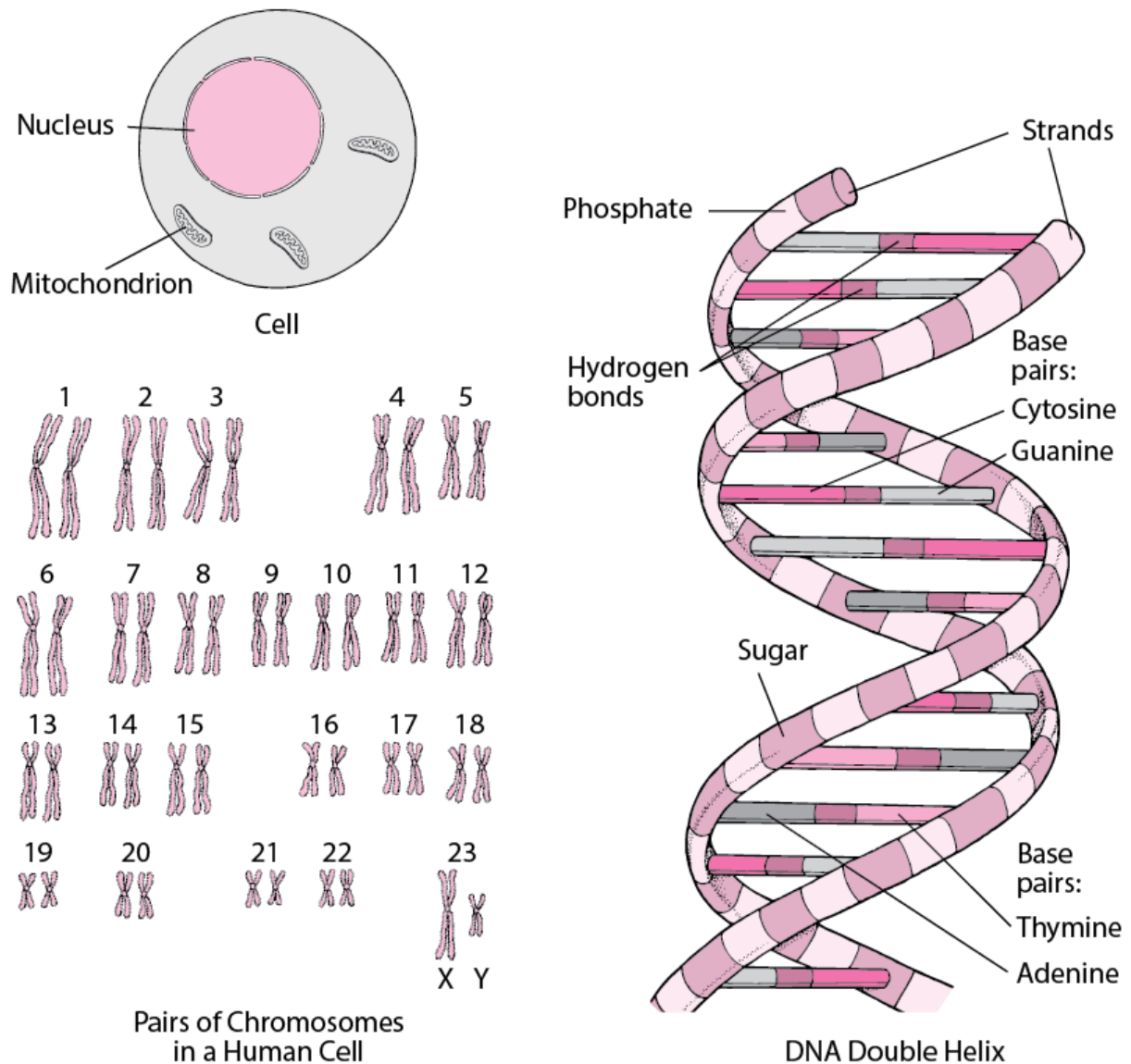
1.3 Γονίδια

Το DNA, ή το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, είναι το κληρονομικό υλικό στον άνθρωπο και σχεδόν σε όλους τους άλλους οργανισμούς. Σχεδόν κάθε κύτταρο στο σώμα ενός ατόμου έχει το ίδιο DNA. Τα περισσότερα DNA βρίσκονται στον πυρήνα των κυττάρων (όπου ονομάζεται πυρηνικό DNA), αλλά μια μικρή ποσότητα DNA μπορεί επίσης να βρεθεί στα μιτοχόνδρια (όπου ονομάζεται μιτοχονδριακό DNA ή mtDNA). Τα Μιτοχόνδρια είναι δομές εντός κυττάρων που μετατρέπουν την ενέργεια από τα τρόφιμα σε μια μορφή που μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα κύτταρα ((Θωμόπουλος,1995).

Οι πληροφορίες στο DNA αποθηκεύονται ως κωδικός που αποτελείται από τέσσερις χημικές βάσεις: αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T). Το ανθρώπινο DNA αποτελείται από περίπου 3 δισεκατομμύρια βάσεις και περισσότερο από το 99% αυτών των βάσεων είναι το ίδιο σε όλους τους ανθρώπους. Η σειρά ή η ακολουθία αυτών των βάσεων καθορίζει τις διαθέσιμες πληροφορίες για την οικοδόμηση και συντήρηση ενός οργανισμού, παρόμοια με τον τρόπο με τον οποίο εμφανίζονται τα γράμματα του αλφαβήτου με συγκεκριμένη σειρά για να σχηματίσουν λέξεις και προτάσεις. Οι βάσεις DNA συνδυάζονται μεταξύ τους, A με T και C με G, για να σχηματίσουν μονάδες που ονομάζονται ζεύγη βάσεων. Κάθε βάση συνδέεται επίσης με ένα μόριο σακχάρου και ένα μόριο φωσφορικού. Τα νουκλεοτίδια είναι διατεταγμένα σε δύο μακριά σκέλη που σχηματίζουν μια σπείρα που ονομάζεται διπλή έλικα. Η δομή της διπλής έλικας είναι κάπως σαν μια σκάλα, με τα ζεύγη βάσεων να σχηματίζουν τα σκαλοπάτια της σκάλας και τα μόρια σακχάρου και φωσφορικού να σχηματίζουν τα κάθετα πλευρικά τμήματα της σκάλας.

Μια σημαντική ιδιότητα του DNA είναι ότι μπορεί να αναπαραγάγει ή να δημιουργήσει αντίγραφο του. Κάθε κλώνος DNA στη διπλή έλικα μπορεί να χρησιμεύσει ως πρότυπο για την αναπαραγωγή της αλληλουχίας των βάσεων. Αυτό είναι κρίσιμο όταν τα κύτταρα χωρίζονται επειδή κάθε νέο κελί πρέπει να έχει ένα ακριβές αντίγραφο του DNA που υπάρχει στο παλιό κελί. Ένα γονίδιο είναι η βασική φυσική και λειτουργική μονάδα κληρονομικότητας. Τα γονίδια αποτελούνται από DNA. Μερικά γονίδια δρουν ως οδηγίες για την παραγωγή μορίων που ονομάζονται πρωτεΐνες. Ωστόσο, πολλά γονίδια δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Στους ανθρώπους, τα γονίδια ποικίλλουν σε μέγεθος από μερικές εκατοντάδες βάσεις DNA έως περισσότερες από 2 εκατομμύρια βάσεις. Το Human Genome Project υπολόγισε ότι οι άνθρωποι έχουν μεταξύ 20.000 και 25.000 γονίδια.

Κάθε άτομο έχει δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου, το ένα κληρονομείται από κάθε γονέα. Τα περισσότερα γονίδια είναι τα ίδια σε όλους τους ανθρώπους, αλλά ένας μικρός αριθμός γονιδίων (λιγότερο από 1 τοις εκατό του συνόλου) είναι ελαφρώς διαφορετικός μεταξύ των ανθρώπων. Τα αλληλόμορφα είναι μορφές του ίδιου γονιδίου με μικρές διαφορές στην αλληλουχία των βάσεων DNA. Αυτές οι μικρές διαφορές συμβάλλουν στα μοναδικά φυσικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).



Εικ.2 Η δομή του DNA

Οι επιστήμονες παρακολουθούν τα γονίδια δίνοντάς τους μοναδικά ονόματα. Επειδή τα ονόματα γονιδίων μπορεί να είναι μεγάλα, στα γονίδια εκχωρούνται επίσης σύμβολα, τα οποία είναι σύντομοι συνδυασμοί γραμμάτων (και μερικές φορές αριθμών) που αντιπροσωπεύουν μια συντομευμένη έκδοση του ονόματος γονιδίου. Για παράδειγμα, ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 7 που έχει συσχετιστεί με την κυστική ίνωση ονομάζεται ρυθμιστής αγωγιμότητας διαμεμβρανικής κυστικής ίνωσης. το σύμβολό του είναι *CFTR*.

1.4 DNA χωρίς κωδικοποίηση

Μόνο περίπου το 1% του DNA αποτελείται από γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. το άλλο 99 τοις εκατό δεν κωδικοποιεί. Το DNA χωρίς κωδικοποίηση δεν παρέχει οδηγίες για την παραγωγή πρωτεϊνών. Οι επιστήμονες κάποτε πίστευαν ότι το μη κωδικοποιητικό DNA ήταν «σκουπίδια», χωρίς γνωστό σκοπό. Ωστόσο, καθίσταται σαφές ότι τουλάχιστον μερικά από αυτά είναι αναπόσπαστο μέρος της λειτουργίας των κυττάρων, ιδιαίτερα του ελέγχου της γονιδιακής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, το μη κωδικοποιητικό DNA περιέχει αλληλουχίες που δρουν ως ρυθμιστικά στοιχεία, καθορίζοντας πότε και πού ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται τα γονίδια (Chen, Chen & Wang, 2001).

Τέτοια στοιχεία παρέχουν τοποθεσίες για εξειδικευμένες πρωτεΐνες (που ονομάζονται παράγοντες μεταγραφής) για προσάρτηση (δέσμευση) και είτε ενεργοποιούν είτε καταστέλλουν τη διαδικασία με την οποία οι πληροφορίες από τα γονίδια μετατρέπονται σε πρωτεΐνες (μεταγραφή). Το DNA χωρίς κωδικοποίηση περιέχει πολλούς τύπους ρυθμιστικών στοιχείων:

- Οι υποστηρικτές παρέχουν δεσμευτικούς ιστότοπους για τα μηχανήματα πρωτεΐνης που πραγματοποιούν μεταγραφή. Οι υποκινητές συνήθως βρίσκονται ακριβώς μπροστά από το γονίδιο στον κλώνο του DNA.
- Οι ενισχυτές παρέχουν δεσμευτικές θέσεις για πρωτεΐνες που βοηθούν στην ενεργοποίηση της μεταγραφής. Ενισχυτές μπορούν να βρεθούν στον κλώνο DNA πριν ή μετά το γονίδιο που ελέγχουν, μερικές φορές πολύ μακριά.
- Οι σιγαστήρες παρέχουν θέσεις δέσμευσης για πρωτεΐνες που καταστέλλουν τη μεταγραφή. Όπως οι ενισχυτές, οι σιγαστήρες μπορούν να βρεθούν πριν ή μετά το γονίδιο που ελέγχουν και μπορεί να βρίσκονται σε απόσταση από τον κλώνο του DNA.
- Οι μονωτές παρέχουν δεσμευτικές θέσεις για πρωτεΐνες που ελέγχουν τη μεταγραφή με διάφορους τρόπους. Μερικοί εμποδίζουν τους ενισχυτές να βοηθήσουν στη μεταγραφή (μονωτές ενισχυτή-αποκλεισμού). Άλλοι αποτρέπουν δομικές αλλαγές στο DNA που καταστέλλουν τη γονιδιακή δραστηριότητα (μονωτές φραγμού). Ορισμένοι μονωτές μπορούν να λειτουργήσουν τόσο ως ενισχυτής όσο και ως φράγμα.

Άλλες περιοχές μη κωδικοποιητικού DNA παρέχουν οδηγίες για το σχηματισμό ορισμένων ειδών μορίων RNA. Το RNA είναι χημικός ξάδελφος του DNA. Παραδείγματα εξειδικευμένων μορίων RNA που παράγονται από μη κωδικοποιητικό DNA περιλαμβάνουν RNA μεταφοράς (tRNAs) και ριβοσωματικά RNA (rRNAs), τα οποία βοηθούν στη συγκέντρωση δομικών μονάδων πρωτεΐνης (αμινοξέα) σε μια αλυσίδα που σχηματίζει μια πρωτεΐνη. microRNAs (miRNAs), τα οποία είναι μικρού μήκους RNA που εμποδίζουν τη διαδικασία παραγωγής πρωτεϊνών. και μακρά μη κωδικοποιητικά RNA (lncRNAs), τα οποία είναι μεγαλύτερα μήκη RNA που έχουν διαφορετικούς ρόλους στη ρύθμιση της γονιδιακής δραστηριότητας.

Ορισμένα δομικά στοιχεία χρωμοσωμάτων είναι επίσης μέρος του μη κωδικοποιητικού DNA. Για παράδειγμα, επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που δεν κωδικοποιούν στα άκρα των χρωμοσωμάτων σχηματίζουν τελομερή. Τα τελομερή προστατεύουν τα άκρα των χρωμοσωμάτων από την υποβάθμιση κατά την αντιγραφή γενετικού υλικού. Οι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA χωρίς κωδικοποίηση σχηματίζουν επίσης δορυφορικό DNA, το οποίο αποτελεί μέρος άλλων δομικών στοιχείων. Το δορυφορικό DNA είναι η βάση της κεντρομερούς, που είναι το σημείο συστολής του ζεύγους χρωμοσωμάτων σχήματος X. Το δορυφορικό DNA σχηματίζει επίσης ετεροχρωματίνη, το οποίο είναι πυκνό DNA που είναι σημαντικό για τον έλεγχο της γονιδιακής δραστηριότητας και τη διατήρηση της δομής των χρωμοσωμάτων. Ορισμένες περιοχές DNA που δεν κωδικοποιούν, που ονομάζονται ιντρόνια, βρίσκονται εντός των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά αφαιρούνται πριν από την παρασκευή μιας πρωτεΐνης. Τα ρυθμιστικά στοιχεία, όπως οι ενισχυτές, μπορούν να βρίσκονται σε ιντρόνια. Άλλες μη κωδικοποιητικές περιοχές βρίσκονται μεταξύ των γονιδίων και είναι γνωστές ως διαγονιδιακές περιοχές. Η ταυτότητα των ρυθμιστικών στοιχείων και άλλων λειτουργικών περιοχών στο DNA χωρίς κωδικοποίηση δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι ερευνητές εργάζονται για να κατανοήσουν τη θέση και το ρόλο αυτών των γενετικών συστατικών (Consensus Panel, 2006).

1.5 Μέθοδοι κυτταρογενετικής έρευνας

Οι διαταραχές του χρωμοσώματος είναι καταστάσεις, που προκαλούνται από συνταγματικές αριθμητικές ή δομικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων. Κανονικά κάθε κύτταρο του ανθρώπινου σώματος έχει 46 χρωμοσώματα, οργανωμένα σε 23 ζεύγη (22 ζεύγη αυτοσωμάτων, πανομοιότυπα σε άνδρες και γυναίκες) και ένα ζεύγος χρωμοσωμάτων φύλου - XX σε γυναίκες και XY σε άνδρες. Οι μόνες εξαιρέσεις είναι τα κύτταρα των ωαρίων και τα σπερματοζώαρια, τα οποία έχουν μόνο απλοειδές σύνολο χρωμοσωμάτων. Όλα τα φυσιολογικά ωάρια-κύτταρα έχουν καρυότυπο 23, X; τα σπερματοζώαρια μπορεί να είναι 23, X και 23, Y. Η γονιμοποίηση του ωαρίου-κυττάρου κατά 23, το X-σπέρμα θα οδηγήσει σε ανάπτυξη της γυναίκας, η γονιμοποίηση κατά 23, το Y-σπέρμα θα παράγει αρσενικό οργανισμό 46, XY. Η διάγνωση χρωμοσωμικών διαταραχών απαιτεί ανάλυση χρωμοσωμάτων. Οι έμπειροι κλινικοί γιατροί (γενετιστές, δυσμορφολόγοι) μπορούν να διαγνώσουν πολλές χρωμοσωμικές διαταραχές με κλινική εξέταση. Αλλά ακόμη και αν η κλινική διάγνωση είναι προφανής, πρέπει να επιβεβαιωθεί με κυτταρογενετική εξέταση, επειδή σχεδόν όλες οι χρωμοσωμικές διαταραχές μπορεί να υπάρχουν σε διαφορετικές κυτταρογενετικές παραλλαγές με πολύ διαφορετική πρόγνωση για την οικογένεια. Επομένως, ο κυτταρογενετικός έλεγχος είναι απαραίτητος ακόμη και σε ασθενείς με σαφή κλινική διάγνωση (Discoll,2008).

Η τυπική κυτταρογενετική εξέταση απαιτεί ανάλυση χρωμοσωμάτων στο στάδιο της μεταφάσης (ανάλυση μεταφάσης). Σε αυτό το στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης όλα τα χρωμοσώματα έγιναν σαφώς ορατές δομές. Όλα τα χρωμοσώματα μπορούν να αναγνωριστούν από το μέγεθός τους, τη θέση ενός κεντρομερούς και το χαρακτηριστικό μοτίβο των σκοτεινών και φωτεινών ζωνών, τα οποία φαίνονται μετά από ειδική χρώση. Ένας κυτταρογενετικός μετρά τον αριθμό των χρωμοσωμάτων σε κάθε ένα από τα μελετημένα κύτταρα και συγκρίνει το μέγεθος και το μοτίβο ζωνών με ένα πρότυπο. Εάν τα μελετημένα κύτταρα έχουν 46 χρωμοσώματα με καρυότυπο φυσιολογικής δομής του ατόμου που θεωρείται φυσιολογικό. Εάν υπάρχουν κάποιες ανωμαλίες, μπορεί να είναι ένδειξη χρωμοσωμικής διαταραχής. Βασικά (σε κανονικές συνθήκες) όλα τα κύτταρα του οργανισμού έχουν τον ίδιο καρυότυπο. Επομένως, θεωρητικά όλα τα κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για κυτταρογενετική εξέταση. Ωστόσο, οι προτιμητέοι τύποι κυττάρων για

χρωμοσωμική εξέταση είναι κύτταρα χοριακών λαχνών ή αμνιακών κυττάρων (κατά την προγεννητική διάγνωση καρυότυπου) και λεμφοκυττάρων (για μεταγεννητική εξέταση). Η προγεννητική εξέταση του καρυότυπου πραγματοποιείται συνήθως για πολλές ομάδες εγκύων γυναικών. Αποδείχθηκε ότι η εγκυμοσύνη από ένα έμβρυο με μερικά χρωμοσωμικά σύνδρομα (τρισωμία 21 και τρισωμία 18) συχνά συνοδεύεται από αύξηση ή μείωση αρκετών βιοχημικών συστατικών του ορού. Σχεδόν όλες οι τρισωμίες (τρισωμίες 13, 18 και 21) εμφανίζονται συχνότερα σε έμβρυα «μεγαλύτερης ηλικίας» γυναίκας (ειδικά μετά την ηλικία των 35 ετών). Η ηλικία και οι βιοχημικές παράμετροι (μαζί) επιτρέπουν τον υπολογισμό του κινδύνου για σύνδρομο Down. Εάν αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος, συνιστάται αυθαίρετα επιλεγμένο επίπεδο (για παράδειγμα, μεγαλύτερο από 1%) προγεννητική εξέταση του καρυότυπου. Μερικές ανωμαλίες του εμβρύου, οι οποίες παρατηρούνται κατά την υπερηχογραφική εξέταση μπορεί να είναι μια άλλη ένδειξη για προγεννητική κυτταρογενετική διάγνωση (Discoll,2008).

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι απόκτησης κυττάρων, πανομοιότυπων με τα εμβρυϊκά κύτταρα. Το πιο γνωστό τεστ για την απόκτηση κυττάρων σε πρώιμο στάδιο (~ 10–11 εβδομάδες) είναι η δειγματοληψία χοριακών λαχνών. Υπό τον έλεγχο υπερήχων το ειδικό όργανο εισάγεται μέσω του τραχήλου της μήτρας ή σε βάθος του κοιλιακού τοιχώματος. Ένα μικρό κομμάτι πλακούντα με αναπτυσσόμενες χοριακές βίλες λαμβάνονται για ανάλυση. Συνήθως απαιτείται βραχυπρόθεσμη καλλιέργεια. Η αμνιοπαρακέντηση είναι ένας κυρίαρχος τρόπος απόκτησης κυττάρων για προγεννητική διάγνωση. Μικρή ποσότητα (5–10 ml) αμνιακού υγρού λαμβάνεται από την αμνιακή κοιλότητα μέσω διαδερμικής αμνιοκέντησης. Αυτή η διαδικασία εκτελείται συνήθως στις 14-17 εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Το αμνιακό υγρό έχει πολλά αμνιακά κύτταρα. Μετά τη φυγοκέντρηση σχεδόν όλα τα αμνιακά κύτταρα συγκεντρώνονται στον πυθμένα του σωλήνα. ~ 1 ml εναιωρήματος από το κάτω μέρος του σωλήνα τοποθετείται στις πλάκες κάλυψης στα μικρά τρυβλία Petri. Προστίθεται ένα ειδικό μέσο για τη διευκόλυνση της ανάπτυξης αμνιακών κυττάρων. Μετά από βραχυπρόθεσμη καλλιέργεια (συνήθως 6-7 ημέρες) τα κύτταρα είναι έτοιμα για ανάλυση. Ένας κυτταρογενετικός μετρά ~ 20 κύτταρα τουλάχιστον από 2 φιάλες και καρυότυπους αρκετά κύτταρα. Σε ορισμένα κέντρα ο κυτταρογενετικός εξετάζει τα κύτταρα μέσω του μικροσκοπίου, άλλα κέντρα προτιμούν την αυτόματη ανάλυση, όταν ο κυτταρογενετιστής κοιτάζει στην οθόνη του ειδικού υπολογιστή που έχει σχεδιαστεί για την επιλογή και ανάλυση μεταφάσεων. Υπάρχει φωτογραφική τεκμηρίωση για κάθε μελετημένο άτομο. Τα αποτελέσματα παρέχονται στον ασθενή και (εάν τα αποτελέσματα δείχνουν χρωμοσωμική

διαταραχή) η οικογένεια μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει την εγκυμοσύνη ή να την τερματίσει (Genetics Home Reference,2008a).

Τεχνικά η αμνιοπαρακέντηση μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε μια πιο προχωρημένη εγκυμοσύνη. Ωστόσο, τα αμνιακά κύτταρα που λήφθηκαν μετά από 22 εβδομάδες είχαν χειρότερα αναπτυξιακά δυναμικά (από τα αμνιακά κύτταρα στις 14-17 εβδομάδες). Εάν ο καρυότυπος στα τέλη της εγκυμοσύνης έγινε πραγματικά απαραίτητο δείγματα εμβρυϊκού αίματος μπορούν να ληφθούν με διάτρηση του εμβρυϊκού ομφάλιου λώρου (υπό την καθοδήγηση υπερήχων).

Πρακτικά, η προγεννητική κυτταρογενετική διάγνωση είναι μια πολύ καλή μέθοδος για τη μείωση των αριθμητικών ανωμαλιών, κυρίως τρισωμιών. Ο ρόλος του στην ανίχνευση χρωμοσωμικών διαταραχών, που προκαλούνται από δομικές ανωμαλίες, είναι πολύ μικρότερος, επειδή οι περισσότερες γυναίκες που είναι έγκυες με έμβρυα που έχουν δομικά χρωμοσωμικά ελαττώματα είναι νεαρές και δεν έχουν βιοχημικές ενδείξεις για αμνιοκέντηση. Οι μόνες (αλλά πολύ σημαντικές) εξαιρέσεις είναι οικογένειες με δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε έναν από τους γονείς. Σε αυτές τις οικογένειες η προγεννητική διάγνωση του καρυότυπου μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την απόφαση σχετικά με την τύχη της εγκυμοσύνης. Στην πραγματικότητα, η τελευταία ομάδα οικογενειών μπορεί να επωφεληθεί από την προκαταρκτική διάγνωση. Αυτή η μέθοδος (ή καλύτερα αυτές οι μέθοδοι) μπορεί να επιτρέψει την επιλογή φυσιολογικών ωαρίων για περαιτέρω γονιμοποίηση in vitro και εμφύτευση του εμβρύου με ήδη γνωστό καρυότυπο. Εάν βρεθεί ισορροπημένη αναδιάταξη (συνήθως μετατόπιση) σε έναν πατέρα, τα σπερματοζώαρια του χρησιμοποιούνται για ταυτόχρονη γονιμοποίηση αρκετών ωαρίων με καρυότυπο του πολύ πρώιμου προεμφυτευτικού εμβρύου και εμφύτευση του εμβρύου που έχει φυσιολογικό καρυότυπο. Σε αυτήν την περίπτωση η οικογένεια δεν χρειάζεται να αποφασίσει τη μοίρα του αγέννητου εμβρύου. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί τεχνικοί περιορισμοί σχετικά με τη χρήση αυτών των μεθόδων (Genetics Home Reference,2008b).

Η μεταγεννητική κυτταρογενετική διάγνωση βασίζεται στη συντριπτική πλειονότητα των καταστάσεων στην εξέταση των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Τα κύτταρα του περιφερικού αίματος είναι ώριμα κύτταρα, αναπτύσσονται και χωρίζονται στον μυελό των οστών, στον σπλήνα και στους λεμφικούς κόμβους. Η προσθήκη συγκεκριμένου διεγέρτη φυτοαιμοσυγκολλητίνης (PHA) είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί διαίρεση λεμφοκυττάρων, που λαμβάνεται από περιφερικό αίμα. Μικρή ποσότητα αίματος (λιγότερο

από 1 ml) αναμεμιγμένη με PHA και ειδικό μέσο καλλιεργείται σε θερμοστάτη στους 37 ° C για 72 ώρες. Μετά από αυτό, το ληφθέν εναιώρημα των διαχωριστικών κυττάρων υποβάλλεται σε επεξεργασία με Colchicine, η οποία εμποδίζει την κυτταρική διαίρεση. Προστίθεται υποτονικό διάλυμα για να παρέχει καλύτερη διασπορά χρωμοσωμάτων στα πλακίδια. Η ειδική χρώση επιτρέπει την οπτικοποίηση των χρωμοσωμάτων ως δομών που έχουν ένα μεμονωμένο σχέδιο κατανομής σκοτεινών και φωτεινών ζωνών.

Ωστόσο, η τυπική (οπτική) κυτταρογενετική ανάλυση δεν επιτρέπει την αναγνώριση μικρών διαγραφών ή επαναλήψεων. Ακόμη και σε ιδανικές τεχνικές συνθήκες, το επίπεδο αναγνώρισης είναι περίπου 5-6 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων (Mb). Πρακτικά, ωστόσο, διαγραφές ή επαναλήψεις λιγότερο από 10 Mb δύσκολα είναι αναγνωρίσιμες. Ο επί τόπου υβριδισμός φθορισμού (FISH) είναι μια μέθοδος, η οποία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της κυτταρογενετικής διάγνωσης σε ασθενείς, όπου ενδέχεται να υπάρχουν υποψίες για ορισμένες δομικές ανωμαλίες. Υπάρχουν ανιχνευτές σε ορισμένα συγκεκριμένα τμήματα του DNA. Αυτοί οι ανιχνευτές επισημαίνονται με λεκέδες φθορισμού. Σε κανονική κατάσταση, το άτομο θα έχει δύο περιοχές υβριδοποίησης (2 σημεία υβριδοποίησης) στα ομόλογα χρωμοσώματα (Genetics Home Reference 2008c).

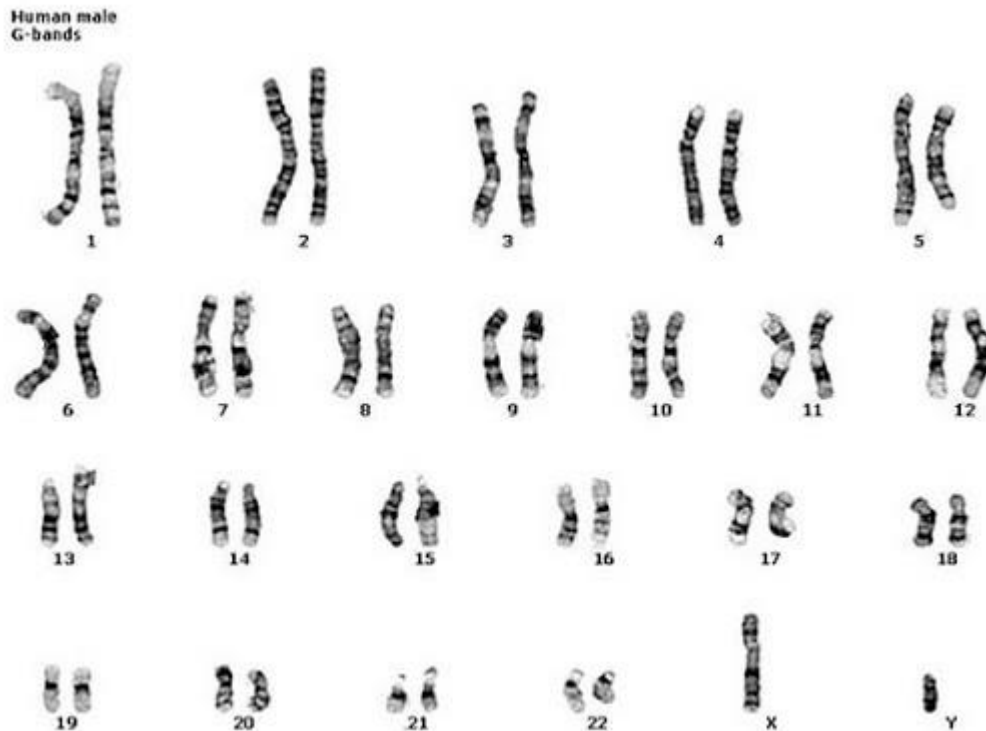
Όταν ο ασθενής έχει σημείο υβριδοποίησης μόνο σε ένα από τα ομόλογα χρωμοσώματα, αυτό σημαίνει ότι αυτό το τμήμα DNA στο άλλο ομόλογο χρωμόσωμα έχει χαθεί. Αντίστροφα, τρία σημεία υβριδοποίησης μπορεί να υποδηλώνουν ενδείξεις επανάληψης αυτού του τμήματος DNA. Αυτή η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για τη μελέτη μη διαχωρισμένων (ενδιάμεσων φάσεων) κυττάρων, που λαμβάνονται, για παράδειγμα, από στοματικό επίχρισμα (ή μη καλλιεργημένο αμνιακό υγρό). Πρακτικά, το FISH μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αποκλεισμό (ή επιβεβαίωση) τρισωμιών ή σχετικά συχνές διαγραφές, για παράδειγμα del 22q11.2, που προκαλεί σύνδρομο diGeorge ή del 7q11.23, που προκαλεί σύνδρομο Williams. Οι περιορισμοί της εξέτασης FISH είναι προφανείς: α) εάν έχει κανείς φυσιολογικά αποτελέσματα με ανιχνευτές "a", "b" και "c" αυτό σημαίνει ότι ένας ασθενής δεν έχει διαγραφές ή επαναλήψεις για αυτές τις περιοχές, αλλά δεν αποκλείει ανωμαλίες για περιοχές "d" και "e", οι οποίες δεν έχουν δοκιμαστεί. β) Το FISH δεν δίνει ακριβείς συντεταγμένες του διαγραμμένου τμήματος. Μερικές φορές, ο ασθενής μπορεί να έχει μωσαϊκό: την κατάσταση, όταν έχει αρκετούς κλώνους κυττάρων με διαφορετικό χρωμοσωμικό συμπλήρωμα. Ο μωσαϊκός είναι πολύ συχνός για αριθμητικές ανωμαλίες χρωμοσωμάτων φύλου, αλλά όχι τόσο συχνός για αυτοσωμικά τρισώματα και για δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Οι μέθοδοι κυτταρογενετικής εξέτασης για τη διάγνωση του

μωσαϊκού είναι οι ίδιες αλλά ο αριθμός των κυττάρων που μελετήθηκαν πρέπει να αυξηθεί. Συνήθως ο αριθμός των κυττάρων με διαφορετικούς καρυότυπους εμφανίζεται σε αγκύλες μετά τον τυπικό τύπο. Για παράδειγμα, ο τύπος 47, XX, + 21 [80] / 46, XX [20] σημαίνει ότι ο ασθενής έχει μωσαϊκή τρισωμία 21 με τρισωμία στο 80% των κυττάρων (Grimshaw et al., 2003).

1.6 Η σημασία του καρυότυπου

Υπάρχουν μερικές σπάνιες καταστάσεις, όπου ένας ανώμαλος καρυότυπος μπορεί να βρεθεί κυρίως (ή ακόμη και αποκλειστικά) στους ινοβλάστες, ενώ τα λεμφοκύτταρα εμφανίζουν έναν κανονικό καρυότυπο. Αυτή η κατάσταση είναι τυπική για την τετρατομή μωσαϊκού 12 p (σύνδρομο Pallister – Killian) και συχνή σε μερικές «σπάνιες» τρισωμίες. Η βιοψία του δέρματος και η καλλιέργεια ινοβλαστών του δέρματος μπορεί να είναι απαραίτητες για κυτταρογενετικές εξετάσεις για την επιβεβαίωση (ή τον αποκλεισμό) αυτών των συνδρόμων. Η εξέταση FISH κυττάρων ενδιάμεσης φάσης χρησιμοποιώντας ανιχνευτές για 12 p μπορεί να διευκολύνει τη διάγνωση του συνδρόμου Pallister-Killian. Ο απώτερος στόχος όλων αυτών των μεθόδων είναι η διάγνωση συνταγματικών (κληρονομικών) χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η δομή των χρωμοσωμάτων μπορεί να αλλάξει σε διάφορους όγκους. Οι μέθοδοι για την εξέταση αυτών των αποκτημένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής μας.

Η μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση (NIPD) χρωμοσωμικών διαταραχών είναι μια νέα μέθοδος που εισήχθη τα τελευταία χρόνια. Σχεδόν όλο το ανθρώπινο DNA είναι οργανωμένο σε χρωμοσώματα και βρίσκεται σε κύτταρα. Ωστόσο, ένα μικρό μέρος του DNA υπάρχει έξω από τα κύτταρα. Είναι το λεγόμενο DNA χωρίς κύτταρα (cfDNA). Όταν μια γυναίκα είναι έγκυος, ένα μικρό μέρος του εμβρυϊκού cfDNA εισέρχεται στο μητρικό αίμα μέσω του πλακούντα. Η ανάλυση του μητρικού αίματος επιτρέπει 1) να διακρίνει το μητρικό και το εμβρυϊκό cfDNA και 2) να αναλύσει την παρουσία ορισμένων ειδικών συστατικών στο εμβρυϊκό cfDNA.



Εικ. 3 Ο καρύοτυπος

Εάν ένα έμβρυο έχει επιπρόσθετα χρωμοσώματα 13, 18, 21 ή X καθώς και μονοσωμία X, αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να ανακαλυφθούν αναλύοντας το εμβρυϊκό DNA που λαμβάνεται από μητρικό αίμα. Έχει αποδειχθεί ότι το NIPD ανιχνεύει σχεδόν όλες τις περιπτώσεις τρισωμίας 18 ή τρισωμίας 21, καθώς και τη συντριπτική πλειονότητα άλλων τρισωμιών ή μονοσωμίας X. Τα κανονικά αποτελέσματα της δοκιμής NIPD προσφέρουν επίσης την ευκαιρία να αποφευχθούν CVS ή αμνιοκέντηση, τα οποία είναι πιο τραυματικά και (σε σπάνιες περιπτώσεις) μπορεί να οδηγήσουν σε αποβολή. Το NIPD μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά από 10 εβδομάδες εγκυμοσύνης. Παρόλο που υπάρχουν ορισμένες αναφορές για την ανακάλυψη δομικών ανωμαλιών (διαγραφές ή μερική τρισωμία) μέσω του NIPD, είναι πολύ νωρίς να πούμε με βεβαιότητα ότι αυτή η μέθοδος είναι αξιόπιστη για τη διάγνωση τέτοιων καταστάσεων. Επί του παρόντος, οι ιατρικές ασφάλειες καλύπτουν το κόστος της NIPD για έγκυες γυναίκες άνω των 35 ετών και για τις οικογένειες με χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε προηγούμενο παιδί ή έμβρυο. Ένας καρύοτυπος είναι μια πραγματική φωτογραφία των χρωμοσωμάτων από ένα κύτταρο. Τα κύτταρα που αναλύονται είναι συνήθως λευκά αιμοσφαίρια από τακτική λήψη αίματος ή από προγεννητικό δείγμα. Μετά τη χρώση, τα χρωμοσώματα μπορούν να θεωρηθούν ως λωρίδες με μεγέθυνση κάτω από 1.000 x. Αναλύονται από ειδικά εκπαιδευμένους κυτταρογενετικούς τεχνολόγους, Ph.D κυτταρογενετικούς, ή ιατρικούς γενετιστές. Η κυτταρογενετική είναι μια λέξη για τη μελέτη

των χρωμοσωμάτων. Μετά την ανάλυση στο μικροσκόπιο εκτυπώνεται μια εικόνα (καρυότυπος) (Genetics Home Reference,2008d).

1.6.1 Κανονικός αρσενικός καρυότυπος - ένα θηλυκό θα έχει δύο X αντί για X και Y.

Σε έναν καρυότυπο τα χρωμοσώματα μπορεί να φαίνονται λυγισμένα ή στριμμένα. Αυτό είναι φυσιολογικό και αντικατοπτρίζει απλώς πώς κάθονται στη διαφάνεια. Τα χρωμοσώματα είναι εύκαμπτες δομές που αποτελούνται από DNA. Η σειρά κωδικοποίησης αυτού του DNA αποτελεί τα γονίδια. Τα χρωμοσώματα αναλύονται κατά τη διάρκεια ενός κυτταρικού κύκλου όταν είναι συμπαγή. Κατά τη διάρκεια άλλων χρόνων στον κυτταρικό κύκλο τα χρωμοσώματα ξετυλίγονται σε μακρά σκέλη DNA. Εκείνη την εποχή δεν θα μπορούσαμε να τα δούμε κάτω από το μικροσκόπιο. Αν επρόκειτο να βγάλεις όλα τα χρωμοσώματα σε μακρά σκέλη DNA θα υπήρχε πάνω από 7 πόδια DNA σε κάθε κύτταρο! Αυτό είναι περίπου 80 δισεκατομμύρια μίλια DNA στον μέσο άνθρωπο ενήλικα. Μερικές φορές όταν αναλύονται τα χρωμοσώματα, πραγματοποιείται ανάλυση υψηλής ανάλυσης. Αυτό σημαίνει ότι τα χρωμοσώματα εξετάζονται όταν είναι λίγο μεγαλύτερα από μια τυπική ανάλυση. Δεδομένου ότι είναι πλέον περισσότερες μπάντες μπορούν να δουν. Αυτό γίνεται συνήθως όταν πιστεύεται ότι υπάρχει μια μικρή διαγραφή ή επανάληψη. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι χρώσης που κάνουν τα χρωμοσώματα να φαίνονται διαφορετικά. Ο λεκές που χρησιμοποιείται εξαρτάται από το είδος της ανωμαλίας που πιστεύουν οι κυτταρογενετικοί. Αυτό βοηθά στην αποσαφήνιση των αποτελεσμάτων (Genetics Home Reference,2008e).

1.7 Array-CGH

Η «τυπική» κυτταρογενετική μελέτη, ωστόσο, δεν είναι τέλεια. Το κύριο ζήτημα είναι ότι σχετικά μικρές χρωμοσωμικές αναδιατάξεις μπορεί να παραμείνουν μη αναγνωρισμένες από μια «τυπική» κυτταρογενετική μελέτη και συνεπώς απαιτούν τις πιο προηγμένες μεθοδολογίες μοριακής γενετικής. Η απόσταση μεταξύ δύο σημείων εντός ενός χρωμοσώματος μετράται σε megabases (Mb) ή kilobases (Kb). Ένα MB ισοδυναμεί με ένα εκατομμύριο ζεύγη βάσεων DNA. Το συνολικό μήκος του χρωμοσώματος 16, για παράδειγμα, είναι περίπου 89 Mb. Ακόμα και σε τέλειες συνθήκες, ωστόσο, ο πιο έμπειρος κυτταρογενετικός δεν μπορεί να αναγνωρίσει οπτικά διαγραφές ή επαναλήψεις μικρότερα από 5 Mb. Στην πραγματικότητα, τα όρια της οπτικής αναγνώρισης είναι ακόμη μεγαλύτερα και εδώ χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι μοριακής κυτταρογενετικής για την επίλυση αυτού του προβλήματος. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος μοριακής κυτταρογενετικής είναι ένας συγκριτικός βασισμένος σε συστοιχία γονιδιωματικός υβριδισμός (πίνακας-CGH ή aCGH). Σε αυτή τη μέθοδο το ειδικά επισημασμένο DNA από τον ασθενή που μελετήθηκε και από το φυσιολογικό άτομο ελέγχου υβριδοποιήθηκε στην αντίστοιχη περιοχή του DNA στο πλακίδιο μικροσυστοιχιών. Τα δείγματα στο πλακίδιο μπορούν να ληφθούν είτε από ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές είτε από βακτηριακά τεχνητά χρωμοσώματα (BAC). Εάν ο ασθενής δεν έχει χρωμοσωμική ανισορροπία, η υβριδοποίηση του DNA του ασθενούς και του μάρτυρα θα είναι ίση. Εάν όμως ο ασθενής έχει οποιαδήποτε διαγραφή ή επανάληψη, αυτό θα αναγνωριστεί από τον υπολογιστή, ο οποίος συγκρίνει το επίπεδο υβριδοποίησης για κάθε ανιχνευτή. Αυτές οι μέθοδοι επιτρέπουν την ανίχνευση σχετικά μικρών διαγραφών αντιγράφων (ξεκινώντας από ~ 1 Mb χρησιμοποιώντας BAC ή ακόμη και 100-200 Kb χρησιμοποιώντας ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές). Το Array-CGH είναι επί του παρόντος η κοινή μέθοδος για τη διάγνωση διπλών αντιγράφων ή διαγραφών. Η πλήρης περιγραφή του χρωμοσωμικού τύπου που λαμβάνεται μετά από μια τέτοια μελέτη περιλαμβάνει την ακριβή τοποθεσία και το μέγεθος του διαγραμμένου (ή διπλού) τμήματος [για παράδειγμα, απώλεια 5 Mb [17.000 Mb-22.000 Mb] σε 6p22.3]. Ωστόσο, το Array-CGH δεν θα ανιχνεύσει μωσαϊκό χαμηλού επιπέδου, πραγματικά ισορροπημένες μετατοπίσεις ή αντιστροφές.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι 5-10% των ασθενών με αναπτυξιακή καθυστέρηση και γενετικές ανωμαλίες που βρέθηκαν να είναι φυσιολογικοί από την «τυπική» κυτταρογενετική έχουν μικρές επαναλήψεις ή διαγραφές, οι οποίες δεν μπορούσαν να βρεθούν χωρίς

συστοιχία-CGH. Οι περισσότερες από αυτές τις αναδιατάξεις συμβαίνουν de novo, σε τέτοιες περιπτώσεις υπάρχουν καλοί λόγοι να πιστεύουμε ότι αυτή η επανάληψη (ή διαγραφή) είναι υπεύθυνη για τις κλινικές εκδηλώσεις του ασθενούς. Σε ορισμένες οικογένειες, ωστόσο, μικρές διαγραφές ή επαναλήψεις (συνήθως <1 Mb) μπορεί να βρεθούν επίσης σε έναν από τους γονείς που δεν έχουν ελαττώματα. Η κλινική σημασία τέτοιων ανωμαλιών σε αυτές τις οικογένειες παραμένει αβέβαιη. Όχι επιβλαβείς ανωμαλίες, οι οποίες έχουν βρεθεί επανειλημμένα, πολλές οικογένειες θεωρούνται «οικογενειακές παραλλαγές». Η μοριακή κυτταρογενετική επιτρέπει την ακριβέστερη θέση των σημείων διακοπής, η οποία μπορεί να είναι σημαντική για πολλούς ασθενείς με παρενθετικές διαγραφές ή επαναλήψεις. Η «τυπική» κυτταρογενετική φόρμουλα για δύο ασθενείς μπορεί να είναι ακριβώς η ίδια, αλλά μια πραγματική ποσότητα του χαμένου (προστιθέμενου) γενετικού υλικού μπορεί να είναι διαφορετική. Για παράδειγμα, δύο ασθενείς μπορούν να περιγραφούν [χρησιμοποιώντας τύπους «τυπικής» κυτταρογενετικής] ως έχουν del (16) (q21q22.1). Ένας από αυτούς τους ασθενείς, στην πραγματικότητα, μπορεί να έχει διαγραφή 3 Mb [61.000-64.000] και άλλος μπορεί να έχει διαγραφή 11 Mb [59.000-70.000]. Το μέγεθος της διαγραφής ή της επανάληψης μπορεί να εξηγήσει κάποιες διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις δύο ατόμων με τον ίδιο «τυπικό» καρυότυπο. Δεν σημαίνει, ωστόσο, ότι η κλινική εικόνα σε δύο ασθενείς με ακριβώς την ίδια ανισορροπία θα είναι εντελώς ίδια: όλα τα άτομα με εντελώς φυσιολογικά χρωμοσώματα είναι διαφορετικά. Φυσικά, η ανάγκη για μοριακό-γενετικό έλεγχο πρέπει να συζητηθεί με τον γενετιστή ή τον γενετικό σας σύμβουλο (Hunter et al. 2008).

Μερικά άτομα μπορεί να έχουν τις φαινομενικά ισορροπημένες αναδιατάξεις (μετατοπίσεις, αντιστροφές) αλλά εκδηλώνουν κάποιες κλινικές ανωμαλίες (αναπτυξιακή καθυστέρηση και / ή συγγενείς δυσπλασίες). Πρόσφατες μελέτες (χρησιμοποιώντας τις μοριακές μεθόδους) έδειξαν ότι ~ 40% αυτών των ασθενών έχουν μικρές αναδιατάξεις (κυρίως διαγραφές) που δεν μπορούν να βρεθούν με τυπικό καρυότυπο. Παραδόξως αρκετά σημαντικό μέρος αυτών των διαγραφών δεν βρέθηκε στα σημεία διακοπής (όπου θα μπορούσε να αναμένεται) αλλά σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος. Γενικά, η σοβαρότητα της κατάστασης εξαρτάται από το μήκος του χαμένου (ή διπλού) τμήματος. Όμως το μέγεθος δεν είναι το μόνο κριτήριο. Πρέπει να σημειωθεί ότι η κατανομή των γονιδίων στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι εξαιρετικά άνιση. Κάθε χρωμόσωμα έχει περιοχές πλούσιες σε γονίδια και φτωχές γονίδια. Ορισμένα χρωμοσώματα (π.χ. χρωμόσωμα 13) περιέχουν σχετικά λίγα γονίδια, άλλα (π.χ. χρωμόσωμα 19) είναι πολύ πλούσια σε γονίδια. Το γενετικό περιεχόμενο του διαγραμμένου

(ή διπλού) τμήματος μπορεί να είναι πιο σημαντικό από το μέγεθος της διαγραφής (επανάληψη) (Hunter et al,2008).

Παρόλο που όλα τα γονίδια σε ένα φυσιολογικό άτομο υπάρχουν σε 2 αντίγραφα (ένα κληρονομήθηκε από κάθε γονέα), στην πραγματικότητα σε πολλές περιπτώσεις η απώλεια ενός αντιγράφου (μητρική ή πατρική) δεν έχει κλινική σημασία. Η λειτουργία του εναπομείναντος γονιδίου θα είναι αρκετή για να παραμείνει υγιής. Αυτά τα δύο γεγονότα: 1) άνιση κατανομή των γονιδίων εντός του γονιδιώματος και 2) ικανότητα πολλών γονιδίων να διατηρούν φυσιολογική λειτουργία ακόμη και χωρίς ομόλογο γονίδιο (ή να είναι ανεπαρκές) εξηγούν ότι ορισμένοι ασθενείς με σχετικά μεγάλες διαγραφές (διπλές) επηρεάζονται λιγότερο από άλλους ασθενείς με σχετικά μικρές αναδιατάξεις.

Η ευρεία εφαρμογή του πίνακα-CGH προκάλεσε οριοθέτηση δεκάδων νέων συνδρόμων λόγω μικρών διαγραφών ή διπλών αντιγράφων. Συνήθως υπάρχει ένας συγκεκριμένος φαινότυπος που σχετίζεται με κάθε συγκεκριμένη διαγραφή ή επανάληψη. Ταυτόχρονα υπάρχει μια ομάδα μικροδιαστολών που δεν σχετίζονται με μια συγκεκριμένη κλινική εικόνα. Αυτές οι διαγραφές (del 15q11.2, del 15q13.3, del 16p11.2) μπορεί να βρεθούν σε ασθενείς με διάφορες ανωμαλίες καθώς και σε υγιή άτομα. Παραδόξως βρέθηκε ότι όλες αυτές οι μικροδιαστολές εμφανίζονται ~ 10 φορές πιο συχνές μεταξύ τους. ασθενείς με σχιζοφρένεια, αυτισμό ή επιληψία σε σχέση με τα υγιή άτομα. Επομένως, αυτές οι μικροδιαστολές μπορούν να θεωρηθούν ως «μεταβατικές» μορφές μεταξύ φυσιολογικών παραλλαγών και γνήσιων «χρωμοσωμικών διαταραχών». Φυσικά, αυτές οι διαγραφές προϋποθέτουν αναπτυξιακές ανωμαλίες, αλλά οι πραγματικοί μηχανισμοί της δράσης τους εξακολουθούν να είναι ασαφείς.

2ο Κεφάλαιο: Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

2.1 Ορισμός

Για πολλά χρόνια πιστεύαμε ότι οι χρωμοσωμικές διαταραχές είναι καταστάσεις όπου η διαγραφή (ή επανάληψη) διαφόρων γονιδίων είναι απαραίτητη και επαρκής για να προκαλέσει ένα σύμπλεγμα μορφολογικών και / ή λειτουργικών ανωμαλιών στον πάσχοντα ασθενή. Τα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι αυτός ο ορισμός δεν είναι τέλειος. Ο αυξανόμενος αριθμός στοιχείων δείχνει ότι ενδέχεται να είναι απαραίτητοι ορισμένοι επιπλέον γενετικοί παράγοντες για την παραγωγή ενός συγκεκριμένου φαινοτύπου. Οι διαγραφές 1q21.1 είναι σχετικά συχνές, αλλά μόνο μικρό ποσοστό ατόμων με τέτοια διαγραφή αναπτύσσουν φαινότυπο TAR [απουσία θρομβοκυτταροπενίας. Ειδική ανάλυση έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο TAR έχουν πάνω από το χαρακτηριστικό πολυμορφισμό del 1q21.1 στη ρυθμιστική παραλλαγή του γονιδίου RBM8A. Ο ίδιος ο πολυμορφισμός δεν είναι επιβλαβής. Επομένως, η διαγραφή είναι απαραίτητη, αλλά δεν επαρκεί για την παραγωγή συνδρόμου TAR. Ομοίως, μόνο ορισμένοι ασθενείς με del 8q22.1 αναπτύσσουν σύνδρομο τύπου μάσκας Nablus, όπου οι διαγραφές είναι επίσης απαραίτητες αλλά όχι επαρκείς (Hulten et al.,2003).

2.2 Πώς επισημαίνονται τα χρωμοσώματα και οι ανωμαλίες χρωμοσωμάτων;

Το 1960 πραγματοποιήθηκε η πρώτη συνάντηση που πρότεινε ένα τυπικό σύστημα ονομασίας των χρωμοσωμάτων. Από τότε, αυτή η μέθοδος περιγραφής χρωμοσωμάτων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών έχει αναθεωρηθεί και έχει προστεθεί αρκετές φορές. Έχει δημιουργήσει ένα Διεθνές Πρότυπο Κυτταρογενετικής Ονοματολογίας. Αυτό επιτρέπει σε ένα εργαστήριο να γράψει τα ευρήματα του χρωμοσώματος. Οποιοδήποτε άλλο εργαστήριο θα ξέρει τι έχουν βρει χωρίς να κοιτάξει τον καρύοτυπο (Σκούρας, 1997).

Μερικά παραδείγματα:

- 46, XX - Κανονικός θηλυκός Καρυότυπος
- 46, XY - Κανονικός Αρσενικός Καρυότυπος

Αυτές οι περιγραφές αναφέρουν ότι υπάρχουν 46 χρωμοσώματα και ότι είναι αρσενικό ή θηλυκό.

- 46, XX, del (14) (q23)

Θηλυκό με 46 χρωμοσώματα με απάλειψη του χρωμοσώματος 14 στον μακρύ βραχίονα (q) στη ζώνη 23.

- 46, XY, dup (14) (q22q25)

Αρσενικό με 46 χρωμοσώματα με επανάληψη του χρωμοσώματος 14 στον μακρύ βραχίονα (q) που περιλαμβάνει ζώνες 22 έως 25.

- 46, XX, r (7) (σελ. 22q36)

Θηλυκό με 46 χρωμοσώματα με δακτύλιο 7 χρωμοσωμάτων. Το άκρο του κοντού βραχίονα (σελ. 22) έχει συντήξει στο άκρο του μακρού βραχίονα (q36) σχηματίζοντας κύκλο ή δακτύλιο

- 47, XY, + 21

Το αρσενικό με 47 αντί για 46 χρωμοσώματα και το επιπλέον χρωμόσωμα είναι 21. (Σύνδρομο Down)

Υπάρχουν κυριολεκτικά εκατομμύρια τύποι ανωμαλιών. Εάν το παιδί σας έχει χρωμοσωμική ανωμαλία, η παραπάνω ονοματολογία περιγράφει ακριβώς τι είναι. Ζητήστε από τον γενετικό σας σύμβουλο, γιατρό ή επαγγελματία υγείας να περιγράψει την ανωμαλία του χρωμοσώματος που βρέθηκε. Ακολουθούν μερικοί από τους κωδικούς που χρησιμοποιούνται στην τυπική ονοματολογία.

- add = Προσθήκη υλικού άγνωστης προέλευσης del = Deletion de novo = Ανωμαλία χρωμοσώματος που δεν έχει κληρονομηθεί der = Παράγωγο Chromosome dic = Dententric dup = Duplication fra = Fragile Site idic = Isodicentric chromosome ins = Insertion inv = Inversion i or iso = Isochromosome mar = Χρώμα χρωμοσώματος μαρκαρίσματος = Μητρική προέλευση Μείον σημάδι (-) = Απώλεια mos = Μωσαϊκό p = Κοντός βραχίονας χρωμοσωμικής πατς = Πατρική προέλευση Σύμβολο συν (+) = Κέρδος q = Μακρύ βραχίονα χρωμοσώματος r = Δαχτυλίδι χρωμόσωμα rcp = Αμοιβαίο rea = Αναδιάταξη rec = Ανασυνδυασμένο χρωμόσωμα rob = Robertsonian μετατόπιση t = μετατόπιση tel = Telomere (άκρο βραχίονα χρωμοσώματος) ter = Τερματικό άκρο του χρωμοσώματος ενημέρωση = Μονομετρική δυστομία; = Αβέβαιο

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι περισσότερες ανωμαλίες χρωμοσωμάτων συμβαίνουν ως ατύχημα στο ωάριο ή στο σπέρμα. Επομένως, κάθε κύτταρο στο σώμα θα έχει την ανωμαλία. Μερικές ανωμαλίες μπορεί να συμβούν μετά τη σύλληψη και τα άτομα μπορούν να έχουν μωσαϊκό (μερικά κύτταρα με την ανωμαλία και μερικά χωρίς). Οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος μπορούν να κληρονομηθούν από έναν γονέα, όπως μια μετατόπιση ή να είναι *de novo* (νέο σε αυτό το άτομο). Εάν πραγματοποιήθηκε εξέταση χρησιμοποιώντας τεχνολογία array-CGH, ο τύπος θα δείξει όχι μόνο τις διαγραμμένες ή διπλότυπες περιοχές, αλλά και τα σημεία διακοπής, υποδεικνύοντας την αρχή και το τέλος του διαγραμμένου ή διπλότυπου τμήματος. Για παράδειγμα, εάν ο τυπικός κυτταρογενετικός τύπος μοιάζει με *del* (8) (q13.2q13.3), ο τύπος του ίδιου ατόμου που επανεξετάζεται με τεχνική πίνακα θα μοιάζει με:

- *arr* [hg19] 8q13.2q13.3 (69.902.365-72.554.018) x1.

Αυτό δείχνει ότι το διαγραμμένο τμήμα είναι από τη θέση 69.902.365 έως τη θέση 72.554.018. Συνήθως ένα συμπέρασμα περιλαμβάνει μια λίστα γονιδίων που χάθηκαν κατά τη διαγραφή.

Το ίδιο ισχύει και για την αναπαραγωγή. Ο τυπικός τύπος μπορεί να μοιάζει με *dup* (18) (q22.1q22.3). Το ίδιο άτομο που εξετάζεται με τεχνικές πίνακα μπορεί να έχει τον τύπο:

- *arr* [hg19] 18q22.1q22.3 (63.719.224-69.023.919) x3.

Το [hg19] υποδεικνύει ποια έκδοση του συστήματος ανθρώπινου γονιδιώματος χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της θέσης των σημείων διακοπής. Το Hg 19 είναι η νεότερη έκδοση.

2.3 Πρόσθετοι γενετικοί παράγοντες.

Υπάρχουν συγκεκριμένες περιοχές του DNA που επηρεάζουν τη δραστηριότητα ενός συγκεκριμένου γονιδίου. Υπάρχουν περιοχές που μπορεί να είναι κοντά σε ένα λειτουργικό γονίδιο ή μπορεί να είναι πολύ μακριά από αυτό (το DNA είναι μια σπειροειδής δομή, και ακόμη και περιοχές που βρίσκονται μακριά από το γονίδιο σε σχέση με τον αριθμό των νουκλεοτιδίων, μπορεί να είναι γεωμετρικά πολύ κοντά στο γονίδιο). Σε πολλές περιπτώσεις, η διαγραφή αυτών των περιοχών ελέγχου μπορεί να προκαλέσει το ίδιο αποτέλεσμα με τις διαγραφές των ίδιων των λειτουργικών γονιδίων (ακόμη και όταν υπάρχουν αυτά τα λειτουργικά γονίδια). Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη συζήτηση της «χρωμοσωμικής» παθολογίας (Gouas et al.,2008).

Με την ανακάλυψη το 1956 ότι ο σωστός αριθμός χρωμοσωμάτων στους ανθρώπους είναι 46, η νέα εποχή της κλινικής κυτταρογενετικής ξεκίνησε την ταχεία ανάπτυξή της. Κατά τα επόμενα χρόνια, αναφέρθηκαν αρκετά μεγάλα χρωμοσωμικά σύνδρομα με μεταβαλλόμενο αριθμό χρωμοσωμάτων, όπως το σύνδρομο Downsyn (trisomy21), το σύνδρομο turner (45, x) και το σύνδρομο klinefelter (47, xxy). Από τότε έχει αποδειχθεί καλά ότι οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος συμβάλλουν σημαντικά στη γενετική νόσο με αποτέλεσμα την αναπαραγωγική απώλεια, τη στειρότητα, τους τοκετούς, τις συγγενείς ανωμαλίες, την ανώμαλη σεξουαλική ανάπτυξη καθυστερημένη ανάπτυξη και την παθογένεση κακοήθειας. Συγκεκριμένες ανωμαλίες χρωμοσωμάτων έχουν συσχετιστεί με περισσότερα από 60 αναγνωρίσιμα σύνδρομα. Εμφανίζονται τουλάχιστον στο 50% των αυθόρμητων αμβλώσεων, στο 6% των νεκρών, περίπου στο 5% των ζευγαριών με δύο ή περισσότερες αποβολές και περίπου 0. 5% των νεογέννητων. Σε γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω, ανωμαλίες χρωμοσωμάτων ανιχνεύονται σε περίπου 2% όλων των κήσεων.

2.4 Χρωμοσωμικές διαταραχές

Η κύρια κατηγορία ανθρώπινων ασθενειών, αντιπροσωπεύει το 1% των ζωντανών γεννήσεων, το 2% των κυήσεων σε γυναίκες άνω των 35 ετών, το 50% όλων των αυθόρμητων αμβλώσεων του πρώτου τριμήνου, υπεύθυνες για περισσότερα από 100 ανθρώπινα σύνδρομα και είναι πιο συχνές από όλες. Μερικές φορές ονομάζονται επίσης κυτταρογενετικές διαταραχές - είναι πολύ συχνές. Τα περισσότερα έμβρυα με κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία συνήθως δεν επιβιώνουν. Περίπου το 50% των αμβλώσεων πρώτου τριμήνου συνδέονται με κάποιο κυτταρογενετικό λάθος. Η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι περίπου 1 στα 200 νεογέννητα. Είμαστε σε θέση να εντοπίσουμε τις διαταραχές που οφείλονται σε δοκιμές καρυότυπου. Οι κυτταρογενετικοί λαμβάνουν τα δείγματα (αίμα, αμνιακό υγρό), μετά χρωματίζουν τα χρωμοσώματα και τακτοποιούν με τη σωστή σειρά από το μήκος τους. Τότε μπορούμε να δούμε κάποιες αλλαγές στο μοτίβο (banding). Η πιο τυπική μέθοδος είναι η χρώση giemsa, επομένως συνήθως ονομάζεται "g banding". Αυτό είναι σημαντικό για δομικές ανωμαλίες. Αριθμητικές ανωμαλίες μπορούμε αναγνώριση ακόμη πιο εύκολο. Άλλη κατηγορία χρωμοσωμικών ανωμαλιών στην κατηγορία εξαρτάται από το γεγονός ότι επηρεάζεται ο τύπος του χρωμοσώματος - αυτοσωμάτων (σύνδρομο down, σύνδρομο digeorge) ή χρωμοσωμάτων φύλου (σύνδρομο klinefelter, σύνδρομο turner) (Kotzot,2008).

2.5 Αιτιολογία χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Η αιτιολογία των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι αρκετά μεταβλητή. Ο πιο συχνά λόγος είναι το λάθος που εμφανίζεται κατά τη διαίρεση των κυττάρων. Συνδέεται με λανθασμένη ανάπτυξη του σπέρματος ή του ωαρίου (γυναικείο κύτταρο αναπαραγωγής). Υπάρχουν δύο τύποι κυτταρικής διαίρεσης - μίτωση και μύωση. Άλλες αιτίες είναι η μητρική ηλικία και η επίδραση του περιβάλλοντος. Οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος είναι συνήθως

θανατηφόρες. Κάθε δεύτερη άμβλωση του πρώτου τριμήνου προκαλείται από αυτούς. Τα παιδιά που επιβιώνουν και γεννιούνται υποφέρουν από πολύ σοβαρά ψυχικά και σωματικά προβλήματα. Ο έλεγχος για ανωμαλίες χρωμοσωμάτων είναι πολύ σημαντικός. Οι κυτταρογενετικοί χρησιμοποιούν τη δοκιμή καρυότυπου. Προβλήματα στην κυτταρική διαίρεση Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι της κυτταρικής διαίρεσης. Το πρώτο είναι η μύωση. Είναι η διαδικασία διαίρεσης των κυττάρων αναπαραγωγής. Το αποτέλεσμα είναι ένα κύτταρο με 23 χρωμοσώματα (είναι απλοειδές). Το έμβρυο παίρνει 23 χρωμοσώματα από τη μητέρα και 23 χρωμοσώματα από τον πατέρα. Τα κύτταρα του εμβρύου είναι ήδη διπλοειδή (2n). Το λάθος κατά τη διάρκεια της μείωσης οδηγεί σε λανθασμένο αριθμό χρωμοσωμάτων 5 στο ωάριο ή στο σπέρμα. Το παιδί μπορεί να πάρει κάποιο επιπλέον χρωμόσωμα (τρισωμία) ή να το χάσει (μονοσωμία) (Kotzot,2008).

Ο δεύτερος τύπος κυτταρικής διαίρεσης είναι η μίτωση. Εμφανίζεται σε όλα τα μη αναπαραγωγικά κύτταρα. Είναι μια μορφή επανάληψης των γενετικών πληροφοριών, ακολουθούμενη από τη διχοτόμηση του υλικού. Το μητρικό κύτταρο έχει 92 χρωμοσώματα (4n), δύο δευτερεύοντα κύτταρα έχουν 46 χρωμόσωμα το καθένα (2n). Η μίωση ξεκινά αμέσως μετά τη γονιμοποίηση και συνεχίζεται σε όλη τη ζωή. Όταν συμβαίνει λάθος, τα χρωμοσώματα ενδέχεται να μην είναι ίδια. Τα προβλήματα στη μίωση οδηγούν συχνότερα στο μωσαϊκό.

2.5.1 Ηλικία των γονέων

Υπάρχει ισχυρή επίδραση της μητρικής ηλικίας (ειδικά στο σύνδρομο Down). Η πατρική ηλικία είναι λιγότερο σημαντική, αλλά εξακολουθεί να έχει τη σημασία της. Η διαφορά είναι στην κυτταρική διαίρεση της αναπαραγωγής κύτταρα. Ο αριθμός των ωαρίων (θηλυκά κύτταρα) γίνεται από τη γέννησή μας. Έτσι τα ωάρια υποβάλλονται σε μύωση πολλές φορές. Η μεταγενέστερη ηλικία παράδοσης σημαίνει τον υψηλότερο κίνδυνο ορισμένων ανωμαλιών. Χρειάζονται μόλις 72 ώρες για την ανάπτυξη των σπερματοζωαρίων. Συνιστάται στις ηλικιωμένες γυναίκες να επισκεφθούν κάποιο γενετικό κέντρο παροχής συμβουλών. "Οι μεγαλύτερες γυναίκες" σημαίνει περισσότερα από 35 χρόνια. Η

προγεννητική διάγνωση είναι ο καλύτερος τρόπος για να βρείτε μερικά παιδιά που έχουν προσβληθεί (Shen J, WuW, Gao C, et al.2016).

2.5.2 Επιρροή του περιβάλλοντος

Είναι πολύ δύσκολο να πούμε πόσο σημαντικό είναι το περιβάλλον. Δεν μπορούμε να βρούμε σημαντικές διαφορές μεταξύ γονέων με παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία και γονέων με υγιές παιδί. Συνήθως έχουν πολύ παρόμοιο τρόπο ζωής ή συνήθειες. Αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένες επικίνδυνες επιδράσεις - ακτινογραφίες, φάρμακα ή τρόφιμα. Τα περισσότερα έχουν αθροιστικό χαρακτήρα. Επειδή δεν είμαστε σίγουροι για την προέλευση των ανωμαλιών, είναι δύσκολο να προτείνουμε οποιαδήποτε πρόληψη. Μερικές φορές λέγεται ότι το φολικό οξύ έχει θετικό ρόλο στην πρόληψη συγγενών ανωμαλιών. Εγκυος γυναίκα θα πρέπει επίσης να πάρει βιταμίνες για τη μείωση των κινδύνων (Shen J, WuW, Gao C, et al.2016).

2.6 Τύποι δομικών ανωμαλιών

2.6.1 Μετατόπιση

Κατά τη μετατόπιση, όπου ένα μέρος ενός χρωμοσώματος μεταφέρεται σε ένα άλλο χρωμόσωμα. Είναι πολύ σημαντικό αν η μετατόπιση είναι ισορροπημένη ή μη ισορροπημένη. Ισορροπημένο σημαίνει ότι δύο χρωμοσώματα ανταλλάσσουν τα μέρη τους αλλά το ο αριθμός των χρωμοσωμάτων (46 χρωμοσώματα) καθώς και η απώλεια γενετικού

υλικού παραμένει το 2,3 το ίδιο. Ευτυχώς - το τυπικό σημείο διακοπής είναι κοντά στο κέντρο, συνήθως μόνο μικροί βραχίονες των ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων χάνονται. Δεν υπάρχουν κρίσιμα σημαντικά γονίδια που κωδικοποιούνται από αυτά τα χρωμοσωμικά τμήματα. Έτσι, ένας φορέας τέτοιας μετατόπισης μπορεί κανονικά να επιβιώσει από αυτήν την κυτταρογενετική αλλαγή. Δυστυχώς εμφανίζονται προβλήματα κατά τη γονιμοποίηση με γαμέτη ενός φορέα ισορροπημένης μετατόπισης. Ο φορέας της μετατόπισης μπορεί να παράγει μη ισορροπημένους ζυγώτες, επειδή διακόπτεται η διαδικασία σύζευξης ομόλογων χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της μείωσης. Αυτό είναι πολύ σημαντικό επειδή οι μη ισορροπημένοι γαμέτες οδηγούν σε ανωμαλίες στους απογόνους. Ο λόγος είναι ότι ο απόγονος δέχεται αλλοιωμένο χρωμόσωμα από τον φορέα που μπορεί να στερούνται πολλά σημαντικά γονίδια. Επομένως, το μόνο κλινικό σύμπτωμα που βρίσκεται στους φορείς ισορροπημένων μετατοπίσεων μπορεί να είναι η αποτυχία αναπαραγωγής. Οι μετατοπίσεις μπορεί να είναι λίγο δύσκολες. Πάνω είναι ένα παράδειγμα ισορροπημένης μετατόπισης. Τα μακριά χέρια του χρωμοσώματος 7 και 21 έχουν σπάσει και αλλάζουν θέσεις. Έτσι, μπορείτε να δείτε ένα φυσιολογικό 7 και 21, και ένα μετατοπισμένο 7 και 21. Αυτό το άτομο έχει όλο το υλικό που χρειάζεται, μόλις μετακινηθεί (μετατοπίστηκε), οπότε δεν θα έπρεπε να έχει προβλήματα υγείας, επειδή είναι ισορροπημένο. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει πρόβλημα όταν αυτό το άτομο έχει παιδιά (Dhillon et al., 2014).

2.6.2 Διαγραφή

Η διαγραφή χαρακτηρίζεται από την απώλεια μέρους του χρωμοσώματος. Πρέπει να συμβούν δύο διαλείμματα για τη διαγραφή του παρενθετικού τμήματος. Για διαγραφή τμήματος τερματικού (telomere) αρκεί ένα διάλειμμα. Τμήματα που διαγράφηκαν από το χρωμόσωμα δεν είναι σε θέση να «ζουν» μόνα τους και τα γονίδια που υπάρχουν σε αυτά τα

τιμήματα χάνονται. Υπάρχει ένα ειδικό παράδειγμα διαγραφής. Ονομάζεται «χρωμόσωμα δακτυλίου». Είναι μια κατάσταση που το χρωμόσωμα έχασε και τα δύο άκρα του. Στη συνέχεια, το μακρύ και το μικρό χέρι συνδέονται μεταξύ τους και το χρωμόσωμα έγινε δακτυλίδι. Η διαγραφή χρωμοσωμάτων είναι όταν ένα μέρος χρωμοσώματος έχει διαγραφεί. Μια διαγραφή μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε χρωμόσωμα, σε οποιαδήποτε ζώνη και μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος (μεγάλο ή μικρό). Το τι προκαλεί μια διαγραφή εξαρτάται από το πόσο μεγάλο λείπει ένα κομμάτι και ποια γονίδια λείπουν στην ενότητα (δηλαδή πού βρίσκεται η διαγραφή). Κάτω από την ανάλυση χρωμοσωμάτων μπορεί να προσδιοριστεί συνήθως η ενότητα που λείπει. Ωστόσο, είναι δύσκολο να συγκρίνουμε ένα παιδί με μια συγκεκριμένη διαγραφή με ένα άλλο με την ίδια διαγραφή. Στο παραπάνω παράδειγμα, η περιοχή των μπλε αγκυλών δεν υπάρχει (διαγράφεται) στο ζεύγος που ορίζεται από το κόκκινο βέλος. Τα άλλα 22 ζεύγη χρωμοσωμάτων ήταν φυσιολογικά (δεν φαίνονται). Η ονοματολογία για αυτήν τη διαγραφή θα είναι:

- 46, XX, del (1) (q24q31)

Θηλυκό με απαλοιφή του χρωμοσώματος 1 στον μακρύ βραχίονα (q) μεταξύ των ζωνών q24 έως q31.

Ορισμένες διαγραφές συμβαίνουν συχνότερα και σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο σύνδρομο όπως 46, XX, 5p-, που ονομάζεται επίσης σύνδρομο cri-du-chat.

2.6.3 Ισοχρωμοσώματα

Τα ισοχρωμοσώματα δημιουργούνται από τη λανθασμένη διαίρεση των κεντρομερών. Κανονικά το κεντρομερές διαιρείται κάθετα. Σε αυτήν την περίπτωση χωρίζεται οριζόντια. Το αποτέλεσμα είναι συνήθως η απώλεια ενός βραχίονα. Αυτό σημαίνει ότι το νεοσυσταθέν χρωμόσωμα έχει μόνο δύο μακρούς βραχίονες ή δύο κοντούς βραχίονες που

συνήθως συνδέονται με κεντρομερές. Εμφανίζεται σχετικά συχνά στο X χρωμόσωμα. Είναι ένα τεράστιο πρόβλημα κατά τη γονιμοποίηση. Επειδή το έμβρυο γίνεται τρισωμικό για το ένα χέρι και μονοσωμικό για το δεύτερο χέρι (Gurovich, et al.,2019).

2.6.4 Αναπαραγωγή χρωμοσωμάτων

Μια επανάληψη είναι ακριβώς αυτό, μια επανάληψη μιας τομής ενός χρωμοσώματος. Μια επανάληψη αναφέρεται μερικές φορές ως μερική τρισωμία. Η τρισωμία αναφέρεται σε τρία. Επομένως, εάν υπάρχει επανάληψη, αυτό το άτομο έχει τρία αντίγραφα αυτής της περιοχής αντί για δύο. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν επιπλέον οδηγίες (γονίδια) που μπορούν να προκαλέσουν αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών ή αναπτυξιακών προβλημάτων. Το χρωμόσωμα στα δεξιά είναι μεγαλύτερο. Η ονοματολογία για αυτήν την ανωμαλία θα είναι:

- 46, XY, dup (7) (q11.2q22)

Αρσενικό με επανάληψη του χρωμοσώματος 7 στον μακρύ βραχίονα (q) μεταξύ των ζωνών 11.2 έως 22.

2.6.5 Αντιστροφή

Για αντιστροφή είναι τυπικές δύο θραύσεις στο διαφορετικό μέρος του χρωμοσώματος. Τα πρόσφατα δημιουργημένα τμήματα στη συνέχεια αντικαθιστούν το ένα το άλλο. Η αναστροφή ανακαλύφθηκε το 1921. Παρόλο που δεν γνωρίζουμε ακόμα γιατί υπάρχει αντιστροφή, γνωρίζουμε ότι είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός αναδιοργάνωσης του γονιδιώματος. Υπάρχουν 2 τύποι αντιστροφής: Pericentric - προκαλεί διαγραφές,

παρεμβολές ή μη φυσιολογικές κεντρομερές. Παρακεντρικός - πιο κοινός τύπος, είναι λιγότερο επιβλαβής για τον φορέα του. Η αντιστροφή καταστέλλει τη διαδικασία ανασυνδυασμού. Μια αντιστροφή αποτελείται από δύο διαλείμματα σε ένα χρωμόσωμα. Η περιοχή μεταξύ των διαλειμμάτων αναστρέφεται (περιστρέφεται), και στη συνέχεια επανατοποθετείται και τα διαλείμματα ενωθούν στη συνέχεια με το υπόλοιπο χρωμόσωμα. Εάν η ανεστραμμένη περιοχή περιλαμβάνει το κεντρόμετρο ονομάζεται περικεντρική αντιστροφή. Εάν όχι, ονομάζεται παρακεντρική αντιστροφή. Όταν ένας γονέας έχει αντιστροφή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για απογόνους με λανθασμένη ποσότητα γενετικού υλικού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μωρά με γενετικές ανωμαλίες ή / και ανώμαλη ανάπτυξη ή αυξημένο κίνδυνο αποβολής. Τα πιθανά αποτελέσματα εγκυμοσύνης για ένα άτομο με αντιστροφή είναι μάλλον περίπλοκο και εξαρτάται από το πόσο μεγάλη είναι η αντιστροφή, πού είναι, και τι είδους αντιστροφή υπάρχει, παρακεντρική ή περικεντρική. Υπάρχουν πολλές αντιστροφές που συμβαίνουν στον γενικό πληθυσμό που ονομάζονται κανονικές παραλλαγές. Συμπεριλαμβανομένων των Inν (9) και Inν (2). Αυτές οι αντιστροφές δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών ή / και αναπτυξιακών δυσκολιών. Αυτή ήταν μια απλοποιημένη περιγραφή των χρωμοσωμάτων και των ανωμαλιών τους. Η ανάλυση χρωμοσωμάτων είναι γεμάτη εξαιρέσεις και αποτελέσματα που μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν (Gurovich et al, 2019).

2.6.6 Μεταλλαγή γονιδίων έναντι διαγραφής χρωμοσωμάτων

Οι σύγχρονες μέθοδοι μοριακής γενετικής μπορούν να αποκαλύψουν πολλές αλλαγές μέσα σε ένα γονίδιο. Ορισμένες από αυτές τις αλλαγές τεχνικά μπορεί να είναι διαγραφές, όταν υπάρχει απώλεια πολλών νουκλεοτιδίων ή ακόμη και αρκετών εξονίων μέσα σε ένα γονίδιο. Σχεδόν κάθε γονίδιο αποτελείται από πολλά εξόνια (μέρη που συμμετέχουν στην κωδικοποίηση των πρωτεϊνών) και ιντρόνια (βασικά περιοχές που δεν κωδικοποιούν απαραίτητες για τη δομική ακεραιότητα ενός γονιδίου). Τα εξόνια μπορούν να συγκριθούν με τα τούβλα σε έναν τοίχο, ενώ τα ιντρόνια είναι σαν τις περιοχές τσιμέντου. Οι αλλαγές που περιορίζονται σε ένα γονίδιο πρέπει να θεωρούνται μεταλλάξεις. Οι χρωμοσωμικές

διαταραχές εξ ορισμού είναι καταστάσεις όταν υπάρχει απώλεια ή περίσσεια σημαντικού τμήματος του χρωμοσώματος που περιλαμβάνει τουλάχιστον πολλά διαδοχικά γονίδια (Gurovich et al.,2019).

2.6.7 Δακτύλιος χρωμοσωμάτων

Ένα χρωμόσωμα δακτυλίου μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους. Το ένα φαίνεται στην εικόνα. το άκρο του βραχίονα p και q σπάει και μετά κολλάει το ένα στο άλλο. Τα μπλε μέρη του καθενός χάνονται με αποτέλεσμα την απώλεια πληροφοριών. Δεύτερον, τα άκρα του βραχίονα p και q κολλάνε μεταξύ τους (σύντηξη), συνήθως χωρίς απώλεια υλικού. Ωστόσο, ο δακτύλιος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όταν το κελί διαιρείται και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα για το άτομο. Είναι επίσης δυνατό να έχετε δαχτυλίδι και να είστε προφανώς υγιείς χωρίς καθυστερήσεις στην ανάπτυξη. Όπως συμβαίνει με όλες τις ανωμαλίες του χρωμοσώματος εξαρτάται από το τι βρίσκεται στην πραγματικότητα, το μέγεθος του δακτυλίου, πόσο υλικό έχει χαθεί, ποια χρωμοσώματα εμπλέκονται κ.λπ. (Gurovich et al.,2019).

2.7 Μέρη ενός χρωμοσώματος

Όταν θέλουμε να περιγράψουμε τη θέση κάποιων δομικών ανωμαλιών χρησιμοποιήσαμε ειδικά σήματα. Πρέπει να μετράμε τις περιοχές πάντα από το κέντρο - και για τα δύο σκέλη.

Παράδειγμα: 1q13 Ο πρώτος αριθμός είναι ένας αριθμός χρωμοσώματος - χρωμόσωμα 1;

(p) και (q) χρησιμοποιούνται για τη σήμανση του βραχίονα - (p) για το μικρό χέρι και (q) για το μακρύ βραχίονα - το μακρύ βραχίονα. Ο τρίτος αριθμός αφορά την περιοχή του χρωμοσώματος - περιοχή 1.

Χρωμοσωμική σήμανση: ο τελευταίος αριθμός είναι για το ζώνη - ζώνη 3. Έτσι, η αλλαγή βρίσκεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1

Ανωμαλίες στον χρωμοσωμικό αριθμό:

Nondisjunction - Λάθος στην κυτταρική διαίρεση όπου τα χρωμοσώματα δεν διαχωρίζονται σωστά στην ανάφαση. Συνήθως στη μύωση, αν και σε μίτωση περιστασιακά. Στη μέωση, μπορεί να εμφανιστεί στην αναπάση I ή II.

Polyploidy - πλήρες επιπλέον σύνολο ($3n$, κ.λπ.) - θανατηφόρα για τον άνθρωπο, τα περισσότερα ζώα. Aneuploidy - λείπει ένα αντίγραφο ή έχει ένα επιπλέον αντίγραφο ενός μόνο χρωμοσώματος. Τρία αντίγραφα ενός χρωμοσώματος στα σωματικά κύτταρα: Τρισωμία. Ένα αντίγραφο ενός χρωμοσώματος στα σωματικά σας κύτταρα: Μονοσωμία Τα περισσότερα τρισώματα και τα μονοσώματα είναι θανατηφόρα πολύ πριν από τη γέννηση στον άνθρωπο. εξαιρέσεις που αναφέρονται παρακάτω. Γενικά, τα αυτοσωματικά ανευπλοειδή τείνουν να ματαιώνονται αυθόρμητα. Πάνω από το 1/5 των ανθρώπινων κυήσεων χάνονται αυτόματα μετά την εμφύτευση. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι κύρια γνωστή αιτία απώλειας εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα δείχνουν ότι τουλάχιστον 10-15% των αντιλήψεων έχουν χρωμοσωμική ανωμαλία. Τουλάχιστον το 95% αυτών των αντιλήψεων ματαιώνονται αυτόματα (συχνά χωρίς να γίνονται αντιληπτές) (Gurovich et al., 2019).

Αρσενικό XYY (σύνδρομο XYY)

Συνήθως ψηλό, με βαριά ακμή. κάποια συσχέτιση με ήπια διανοητική καθυστέρηση και με επιθετικότητα. συνήθως ακόμη γόνιμο. Περίπου 1 στους 1000 γεννήσεις ανδρών

XXX γυναίκα (σύνδρομο τριπλού X)

Συνήθως όπως τα XX θηλυκά, εκτός από το ότι έχουν 2 Barr σώματα σε σωματικά κύτταρα. Ωστόσο, είναι πιο πιθανό να είναι αποστειρωμένο και αν είναι γόνιμο, πιο πιθανό να έχει παιδιά XXY και XXX. Περίπου 1 στις 1000 γεννήσεις ανθρώπινων γυναικών. Ανεπιπλοειδία σε ανθρώπινα αυτοσωμάτια

2.8 Αυτοσωμική μονοσωμία

φαίνεται να είναι πάντοτε θανατηφόρο, συνήθως πολύ νωρίς στην εγκυμοσύνη. Το μεγαλύτερο μέρος της αυτοσωμικής τρισωμίας είναι θανατηφόρο, αλλά μερικές φορές τα άτομα τρισωμικά για τα αυτοσωμάτια 13, 15, 18, 21 ή 22 επιβιώνουν μέχρι τη γέννηση και ακόμη και πέρα. Ο αριθμός χρωμοσώματος αντικατοπτρίζει το μέγεθος. μεγαλύτερος αριθμός = μικρότερο μέγεθος και συνήθως λιγότερα γονίδια. Τα επιπλέον 13, 15 ή 18 οδηγούν σε πολλαπλά ελαττώματα και συνήθως θάνατο πολύ πριν από την ηλικία του 1 έτους. Το Extra 22 μοιάζει με το επιπλέον 21 αλλά συνήθως πιο σοβαρό, με μικρότερο προσδόκιμο ζωής (Kotzat,2008).

2.9 Τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)

Η μόνη κατάσταση αυτοσωμικής τρισωμίας στον άνθρωπο που επιτρέπει σε μεγάλο αριθμό ατόμων να επιβιώσουν έως την ενηλικίωση. Βρέθηκε σε περίπου 1 στις 750 ζωντανές γεννήσεις. Εμφανίζεται μια πανομοιότυπη κατάσταση φαινοτυπικού συμμάχου που δεν οφείλεται σε πραγματική τρισωμία (περιλαμβάνει χρωμοσωμική μετατόπιση, καλύπτεται αργότερα) Τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν μη φυσιολογική εμφάνιση του προσώπου, υψηλή πιθανότητα διανοητικής καθυστέρησης (ο βαθμός ποικίλλει σημαντικά) και

αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας και νόσου του Αλτσχάιμερ Η πιθανότητα ενός παιδιού που γεννιέται με σύνδρομο Down αυξάνεται με την ηλικία της μητέρας το ποσοστό να είναι τόσο υψηλό όσο 1 στις 16 ζωντανές γεννήσεις για μητέρες ηλικίας 45 ετών και άνω κατά τη σύλληψη. Δεν είναι απολύτως σαφές γιατί οι πιθανότητες ανεβαίνουν τόσο δραματικά, πιθανώς ένας συνδυασμός παραγόντων. Είναι σαφές ότι το Nondisjunction είναι πιο συνηθισμένο στα ωάρια από το σπέρμα. Φαίνεται ότι η αυθόρμητη απόρριψη των ανευπλοειδών κυήσεων είναι πιο συχνή σε νεότερες γυναίκες (Kotzat,2008).

3ο Κεφάλαιο: Γενετήσια Σύνδρομα

3.1 Σύνδρομο Klinefelter

Το σύνδρομο Klinefelter είναι μια χρωμοσωμική κατάσταση σε αγόρια και άνδρες που μπορεί να επηρεάσει τη σωματική και πνευματική ανάπτυξη. Συνήθως, τα προσβεβλημένα άτομα είναι ψηλότερα από το μέσο όρο που δεν μπορούν να γεννήσουν βιολογικά παιδιά (στείρα). Ωστόσο, τα σημεία και τα συμπτώματα του συνδρόμου Klinefelter ποικίλλουν μεταξύ αγοριών με αυτήν την πάθηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα χαρακτηριστικά της πάθησης είναι τόσο ήπια που η κατάσταση δεν διαγιγνώσκεται μέχρι την εφηβεία ή την ενηλικίωση και οι ερευνητές πιστεύουν ότι έως και το 75% των προσβεβλημένων ανδρών και αγοριών δεν διαγιγνώσκονται ποτέ. Αγόρια και άνδρες με σύνδρομο Klinefelter συνήθως έχουν μικρούς όρχεις που παράγουν μειωμένη ποσότητα τεστοστερόνης (πρωτοπαθή ανεπάρκεια όρχεων). Η τεστοστερόνη είναι η ορμόνη που κατευθύνει την ανδρική σεξουαλική ανάπτυξη πριν από τη γέννηση και κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Χωρίς θεραπεία, η έλλειψη τεστοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη ή ατελή εφηβεία, διεύρυνση του μαστού (γυναικομαστία), μειωμένη μυϊκή μάζα, μειωμένη οστική πυκνότητα και μειωμένη ποσότητα τριχών προσώπου και σώματος. Ως αποτέλεσμα των μικρών όρχεων

και της μειωμένης παραγωγής ορμονών, τα προσβεβλημένα αρσενικά είναι στείρα αλλά μπορούν να επωφεληθούν από τις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ορισμένα άτομα που έχουν προσβληθεί έχουν επίσης διαφορές στα γεννητικά τους όργανα, συμπεριλαμβανομένων των υποβαθμισμένων όρχεων (κρυπτορχιδισμός), του ανοίγματος της ουρήθρας στην κάτω πλευρά του πέους (υποσπαδία) ή ενός ασυνήθιστα μικρού πέους (micropenis).

Άλλες φυσικές αλλαγές που σχετίζονται με το σύνδρομο Klinefelter είναι συνήθως ανεπαίσθητες. Τα μεγαλύτερα παιδιά και οι ενήλικες με την πάθηση τείνουν να είναι κάπως ψηλότερα από τους συνομηλίκους τους. Άλλες διαφορές μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογική συγχώνευση ορισμένων οστών στο αντιβράχιο (ακτινοσύνθεση), καμπύλα ροζ δάχτυλα (πέμπτο δάχτυλο κλινικοδυστακτικά), και επίπεδα πόδια (pes planus) (Yusuf & Naem,2004).

Τα παιδιά με σύνδρομο Klinefelter μπορεί να έχουν χαμηλό μυϊκό τόνο (υποτονία) και προβλήματα συντονισμού που μπορεί να καθυστερήσουν την ανάπτυξη κινητικών δεξιοτήτων, όπως το κάθισμα, η στάση και το περπάτημα. Τα προσβεβλημένα αγόρια συχνά έχουν μαθησιακές δυσκολίες, με αποτέλεσμα ήπιες καθυστερήσεις στην ανάπτυξη του λόγου και της γλώσσας και προβλήματα στην ανάγνωση. Τα αγόρια και οι άνδρες με σύνδρομο Klinefelter τείνουν να έχουν καλύτερες δεξιότητες γλωσσικής δεκτικότητας (την ικανότητα κατανόησης της ομιλίας) από τις ικανότητες εκφραστικής γλώσσας (λεξιλόγιο και παραγωγή ομιλίας) και μπορεί να έχουν δυσκολία στην επικοινωνία και την έκφραση. Τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter τείνουν να έχουν άγχος, κατάθλιψη, μειωμένες κοινωνικές δεξιότητες, προβλήματα συμπεριφοράς όπως συναισθηματική ανωριμότητα και παρορμητικότητα, διαταραχή έλλειψης προσοχής / υπερκινητικότητας (ADHD) και περιορισμένες δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων (εκτελεστική λειτουργία). Περίπου το 10% των αγοριών και των ανδρών με σύνδρομο Klinefelter έχουν διαταραχή του φάσματος του αυτισμού .

Σχεδόν οι μισοί από τους άνδρες με σύνδρομο Klinefelter αναπτύσσουν μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο είναι μια ομάδα καταστάσεων που περιλαμβάνουν διαβήτη τύπου 2, υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), αυξημένο λίπος στην κοιλιά, υψηλά επίπεδα λιπών (λιπίδια) όπως χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στο αίμα . Σε σύγκριση με τους άντρες που δεν έχουν επηρεαστεί, οι ενήλικες με σύνδρομο Klinefelter έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ακούσιου τρόμου (τρόμου), καρκίνου του μαστού (εάν αναπτυχθεί γυναικομαστία), αραίωσης και εξασθένησης των οστών (οστεοπόρωση) και αυτοάνοσες

διαταραχές όπως συστηματικός ερυθματώδης λύκος και ρευματοειδής αρθρίτιδα. (Οι αυτοάνοσες διαταραχές είναι μια μεγάλη ομάδα καταστάσεων που εμφανίζονται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους ιστούς και τα όργανα του ίδιου του σώματος) (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

3.2 Σύνδρομο Turner

Το σύνδρομο Turner, μια κατάσταση που επηρεάζει μόνο τα θηλυκά, προκύπτει όταν ένα από τα X χρωμοσώματα (χρωμοσώματα φύλου) λείπει ή μερικώς λείπει. Το σύνδρομο Turner μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία ιατρικών και αναπτυξιακών προβλημάτων, όπως μικρό ύψος, ανεπάρκεια των ωοθηκών να αναπτυχθούν και καρδιακά ελαττώματα. Το σύνδρομο Turner μπορεί να διαγνωστεί πριν από τη γέννηση (προγεννητικά), κατά τη βρεφική ηλικία ή στην πρώιμη παιδική ηλικία. Περιστασιακά, σε γυναίκες με ήπια σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου Turner, η διάγνωση καθυστερεί έως τα έτη εφήβων ή νεαρών ενηλίκων (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

Κορίτσια και γυναίκες με σύνδρομο Turner χρειάζονται συνεχή ιατρική περίθαλψη από μια ποικιλία ειδικών. Οι τακτικοί έλεγχοι και η κατάλληλη φροντίδα μπορούν να βοηθήσουν τα περισσότερα κορίτσια και γυναίκες να ζήσουν υγιείς, ανεξάρτητες ζωές. Τα σημεία και τα συμπτώματα του συνδρόμου Turner μπορεί να διαφέρουν μεταξύ κοριτσιών . Για ορισμένα κορίτσια, η παρουσία του συνδρόμου Turner μπορεί να μην είναι άμεσα εμφανής, αλλά σε άλλα κορίτσια, ένας αριθμός φυσικών χαρακτηριστικών και η κακή ανάπτυξη είναι εμφανείς νωρίς. Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι λεπτά, να αναπτύσσονται αργά με την πάροδο του χρόνου ή να είναι σημαντικά, όπως καρδιακά ελαττώματα. Το σύνδρομο Turner μπορεί να υποψιαστεί προγεννητικά με βάση τον προγεννητικό έλεγχο DNA χωρίς κύτταρα - μια μέθοδο για τον έλεγχο ορισμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ένα αναπτυσσόμενο

μωρό χρησιμοποιώντας δείγμα αίματος από τη μητέρα - ή τον προγεννητικό υπέρηχο. Ο προγεννητικός υπέρηχος ενός μωρού με σύνδρομο Turner μπορεί να δείξει:

- Μεγάλη συλλογή υγρών στο πίσω μέρος του λαιμού ή άλλες ανώμαλες συλλογές υγρών (οίδημα)
- Καρδιακές ανωμαλίες
- Μη φυσιολογικά νεφρά

Τα συμπτώματα του συνδρόμου Turner κατά τη γέννηση ή κατά τη βρεφική ηλικία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ευρύς ή δικτυωτός λαιμός
- Χαμηλά αυτιά
- Ευρύ στήθος με θηλές ευρείας απόστασης
- Υψηλή, στενή οροφή του στόματος (ουρανίσκος)
- Τα νύχια είναι στενά και περιστρέφονται προς τα πάνω
- Οίδημα των χεριών και των ποδιών, ειδικά κατά τη γέννηση
- Ελαφρώς μικρότερο από το μέσο ύψος κατά τη γέννηση
- Αργή ανάπτυξη
- Καρδιακά ελαττώματα
- Χαμηλή γραμμή μαλλιών στο πίσω μέρος του κεφαλιού
- Υποχωρώντας ή μικρή κάτω γνάθο
- Κοντά δάχτυλα και δάχτυλα

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα σε όλα σχεδόν τα κορίτσια, τους εφήβους και τις νεαρές γυναίκες με σύνδρομο Turner είναι η μικρή ανεπάρκεια των ωοθηκών που μπορεί να έχει συμβεί κατά τη γέννηση ή σταδιακά κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, των εφήβων ετών ή της νεαρής ενηλικίωσης. Σημάδια και συμπτώματα αυτών περιλαμβάνουν:

- Αργή ανάπτυξη
- Δεν αυξάνεται η ανάπτυξη στις αναμενόμενες ώρες στην παιδική ηλικία

- Το ύψος των ενηλίκων είναι σημαντικά μικρότερο από το αναμενόμενο για μια γυναίκα μέλος της οικογένειας
- Αποτυχία έναρξης σεξουαλικών αλλαγών που αναμένονται κατά την εφηβεία
- Σεξουαλική ανάπτυξη που «σταματά» κατά τη διάρκεια των εφηβικών ετών
- Νωρίς το τέλος των εμμηνορροϊκών κύκλων που δεν οφείλεται στην εγκυμοσύνη
- Για τις περισσότερες γυναίκες με σύνδρομο Turner, αδυναμία σύλληψης ενός παιδιού χωρίς θεραπεία γονιμότητας

3.3 Σύνδρομο Patau

Περίπου 1 στα 10.000 μωρά διαγιγνώσκεται με τρισωμία 13, γνωστό και ως σύνδρομο Patau. Κανονικά, ένα άτομο έχει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων. Τα χρωμοσώματα είναι τα πακέτα γενετικών πληροφοριών, φτιαγμένων από DNA, που περιέχουν τις οδηγίες που χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την κατασκευή ενός ατόμου. Τα χρωμοσώματα έρχονται σε 23 ζεύγη, με τα περισσότερα άτομα να έχουν 46 συνολικά χρωμοσώματα. Η τρισωμία 13 προκαλείται όταν ένα άτομο έχει τρία αντίγραφα του χρωμοσώματος # 13 αντί των συνηθισμένων δύο, για συνολικά 47 χρωμοσώματα. Αυτό το επιπλέον χρωμόσωμα επηρεάζει την ανάπτυξη ενός μωρού, με αποτέλεσμα μια σειρά από ιατρικά ζητήματα που μπορεί να περιλαμβάνουν: καρδιακές ανωμαλίες, ανωμαλίες στον εγκέφαλο ή στον νωτιαίο μυελό, σχισμή στα χείλη και / ή στη σχισμή, επιπλέον δάχτυλα και δάχτυλα των ποδιών, προβλήματα όρασης και ακοής, επιληπτικές κρίσεις ή / και υποτονία (αδύναμοι μύες). Όλα τα μωρά που επιβιώνουν με Trisomy 13 έχουν σημαντική διανοητική αναπηρία (συνήθως σε σοβαρό εύρος) (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

Υπάρχουν τρεις τύποι τρισωμίας 13:

- Πλήρης τρισωμία 13: Η ύπαρξη ενός τρίτου αντιγράφου του χρωμοσώματος 13 σε όλα τα κύτταρα. Περίπου το 95% των περιπτώσεων τρισωμίας 13 είναι αυτού του τύπου.

- Μωσαϊκό Τρισωμία 13: Η ύπαρξη ενός τρίτου αντιγράφου του χρωμοσώματος 13 σε μερικά από τα κύτταρα. Περίπου το 5% των περιπτώσεων τρισωμίας 13 είναι αυτού του τύπου.
- Μερική τρισωμία 13: Η ύπαρξη μέρους ενός τρίτου αντιγράφου του χρωμοσώματος 13 στα κύτταρα. Λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων τρισωμίας 13 είναι αυτού του τύπου.

Όταν ένα ζευγάρι έχει ένα μωρό με τρισωμία 13, είναι συνήθως απροσδόκητο. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, η πιθανότητα γέννησης μωρού με τρισωμία 13 είναι μεγαλύτερη στις μεγαλύτερες μητέρες. Σε άλλες περιπτώσεις, η Τρισωμία 13 μπορεί να κληρονομηθεί λόγω μιας οικογενειακής αναδιάταξης χρωμοσωμάτων που ονομάζεται μετατόπιση. Η τρισωμία 13 δεν είναι ποτέ αποτέλεσμα οτιδήποτε δεν έκανε ή δεν έκανε μια μητέρα ή ένας πατέρας. Οι εγκυμοσύνες με αυξημένο κίνδυνο για τρισωμία 13 μπορούν να εντοπιστούν μέσω εξετάσεων διαλογής όπως μη επεμβατικές προγεννητικές εξετάσεις (NIPT) και εξετάσεις υπερήχων. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί προγενέστερα με καλύτερη ακρίβεια 99% μέσω δειγματοληψίας χοριακών λαχνών (CVS) ή αμνιοκέντησης. Η διάγνωση μπορεί επίσης να επιβεβαιωθεί λίγο μετά τη γέννηση μέσω εξετάσεων αίματος.

3.4 Σύνδρομο Edward

Το σύνδρομο Edward είναι ένα γενετικό ελάττωμα που έχει ως αποτέλεσμα αρκετές ανωμαλίες στο σώμα των μωρών που γεννιούνται με κατάσταση. Τα μωρά με αυτήν τη χρωμοσωμική κατάσταση πεθαίνουν αμέσως μετά τη γέννηση. Δεν υπάρχει θεραπεία για την πάθηση. Είναι επίσης γνωστό ως Τρισωμία 18 και επηρεάζει μία στις πέντε χιλιάδες ζωντανές γεννήσεις. Η πιθανότητα μιας γυναίκας να γεννήσει ένα παιδί με σύνδρομο Edward αυξάνεται με την ηλικία της εγκύου γυναίκας. Ενώ η κατάσταση προκαλείται από ελάττωμα

στα χρωμοσώματα, δεν είναι κληρονομική ασθένεια. Στην τρισωμία 18, το μωρό έχει τρία αντίγραφα του χρωμοσώματος νούμερο 18 αντί των απαιτούμενων δύο. Το σφάλμα εμφανίζεται συνήθως κατά την παραγωγή του σπέρματος ή του ωαρίου. Επηρεάζει τη φυσιολογική ανάπτυξη του μωρού. Στο 90% των περιπτώσεων το ελάττωμα έχει αποδοθεί στο ωάριο (Ke, Zhao, Wang, 2015).

Το σφάλμα παρουσιάζεται στην κυτταρική διαίρεση και είναι γνωστή ως μηωτική διάσπαση. Το μωρό θα πεθάνει λίγο μετά τη γέννησή του. Το μωρό έχει συνήθως πολλαπλά ελαττώματα και ανωμαλίες οργάνων, όπως μια μικρή κεφαλή, ένα σαγόνι μικρότερο από το μέσο όρο, σφιγμένες γροθιές με επικαλυπτόμενα δάχτυλα, αυτιά με χαμηλά επίπεδα και εξώφαλους (αυτό συμβαίνει όταν τα έντερα βρίσκονται σε σάκο έξω από το στομάχι). Μπορεί επίσης να υπάρχουν προβλήματα με την ανάπτυξη της καρδιάς, των πνευμόνων και της σπονδυλικής στήλης. Αυτά τα μωρά δεν επιβιώνουν πέρα από τον πρώτο μήνα μετά τη γέννηση (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

3.5 Τρισωμία μωσαϊκού 18

Μια ελαφρώς λιγότερο σοβαρή μορφή της κατάστασης, στο μωσαϊκό τρισωμία 18 μόνο ορισμένα κύτταρα του μωρού έχουν ένα επιπλέον αντίγραφο του χρωμοσώματος 18. Ανάλογα με τον αριθμό και τον τύπο των κυττάρων που επηρεάζονται, οι αναπηρίες θα διαφέρουν από το μωρό στο μωρό. Περίπου επτά στα δέκα μωρά με αυτή την πάθηση μπορεί να επιβιώσουν ένα χρόνο ή περισσότερο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπου οι αναπηρίες δεν είναι πολύ έντονες, το άτομο μπορεί να επιβιώσει στην πρόωμη ενηλικίωση, αλλά ποτέ δεν θα μπορεί να λειτουργήσει ανεξάρτητα (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

3.6 Μερική τρισωμία 18

Αυτή είναι η λιγότερο σοβαρή μορφή της κατάστασης. Στη μερική τρισωμία 18 υπάρχει μόνο ένα τμήμα του επιπρόσθετου χρωμοσώματος και όχι ολόκληρο το επιπλέον χρωμόσωμα. Η σοβαρότητα των αναπηριών του μωρού θα εξαρτηθεί από το μέρος του χρωμοσώματος που υπάρχει στα κύτταρα, καθώς και από τον αριθμό των κυττάρων που έχουν το χρωμοσωμικό ελάττωμα. Μερική τρισωμία 18 μπορεί να κληρονομηθεί όταν ο

γονέας φέρνει μια αναδιάταξη γενετικού υλικού μεταξύ δύο χρωμοσωμάτων, που ονομάζεται ισορροπημένη μετατόπιση (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

3.7 Σύνδρομο Rett

Το σύνδρομο Rett είναι μια διαταραχή του εγκεφάλου που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα κορίτσια. Η πιο κοινή μορφή της πάθησης είναι γνωστή ως κλασικό σύνδρομο Rett . Μετά τη γέννηση, τα κορίτσια με κλασικό σύνδρομο Rett έχουν 6 έως 18 μήνες φαινομενικά φυσιολογικής ανάπτυξης πριν αναπτύξουν σοβαρά προβλήματα με τη γλώσσα και την επικοινωνία, τη μάθηση, τον συντονισμό και άλλες λειτουργίες του εγκεφάλου. Στις αρχές της παιδικής ηλικίας, τα προσβεβλημένα κορίτσια χάνουν σκόπιμη χρήση των χεριών τους και αρχίζουν να κάνουν επαναλαμβανόμενες κινήσεις χεριών, πλύσιμο ή χειροκροτήματα. Τείνουν να μεγαλώνουν πιο αργά από άλλα παιδιά και περίπου τα τρία τέταρτα έχουν μικρό μέγεθος κεφαλής (μικροκεφαλία). Άλλα σημεία και συμπτώματα που μπορούν να αναπτυχθούν περιλαμβάνουν ανωμαλίες στην αναπνοή, φτύσιμο ή σάλιασμα, ασυνήθιστες κινήσεις των ματιών, όπως έντονο βλέμμα ή υπερβολική αναλαμπή, κρύα χέρια και πόδια, ευερεθιστότητα, διαταραχές του ύπνου, επιληπτικές κρίσεις και μη φυσιολογική καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης (σκολίωση). Οι ερευνητές έχουν περιγράψει διάφορες παραλλαγές ή άτυπες μορφές του συνδρόμου Rett , οι οποίες μπορεί να είναι πιο ήπιες ή πιο σοβαρές από την κλασική μορφή. Το σύνδρομο Rett είναι μέρος ενός φάσματος διαταραχών με την ίδια γενετική αιτία. Άλλες διαταραχές του φάσματος περιλαμβάνουν σύνδρομο PPM-X , MECP2 σύνδρομο επικάλυψη , και MECP2 -σχετικές σοβαρή νεογνική εγκεφαλοπάθεια . Αυτές οι άλλες καταστάσεις μπορούν να επηρεάσουν τους άνδρες (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

3.8 Το σύνδρομο Angelman

Το σύνδρομο Angelman (AS) είναι μια σπάνια διαταραχή που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1965. Διακυβεύει σημαντικά όλους τους τομείς της ανάπτυξης των παιδιών, με αντίκτυπο

στην ποιότητα ζωής των παιδιών και των οικογενειών τους. Ο επιπολασμός του εκτιμάται σε 1: 15.000 γεννήσεις ζωντανά. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας του AS είναι η διαγραφή στο χρωμόσωμα 15q11-q13, με αποτέλεσμα την έλλειψη έκφρασης του γονιδίου της μητρικής ουμπικιτίνης-λιγάσης E3A (UBE3A), το οποίο είναι απαραίτητο για τη συναπτική ανάπτυξη και τη νευρωνική πλαστικότητα. Άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί διαφορετικών υπομοριακών κατηγοριών χρωμοσώματος έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, παρουσιάζουν χαμηλότερο επιπολασμό και η μητρική διαγραφή συμβαίνει στο 70-80% των περιπτώσεων. Τα πιο συνηθισμένα κλινικά ευρήματα ήταν ιδιαιτερότητες όπως το συχνό και αποσυμφωνημένο χαμόγελο και το γέλιο, ένα χαρακτηριστικό που συνθέτει ένα διαφορικό διαγνωστικό κριτήριο σε σύγκριση με άλλα σύνδρομα που εκδηλώνονται με καθυστέρηση της παγκόσμιας ανάπτυξης. Η διανοητική αναπηρία είναι συνήθως σοβαρή σε όλες τις περιπτώσεις που περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Η κινητική συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από δυσκολίες στον έλεγχο και τον προγραμματισμό, επηρεάζοντας την απόκτηση και την εκτέλεση ακαθάριστων και λεπτών κινητικών δεξιοτήτων, με παρουσία αταξικού βηματισμού και / ή τρόμου στα άκρα. Πρόσθετες ανωμαλίες παρατηρούνται σε αυτό το σύνδρομο, όπως φαρδύ στόμα, δόντια ευρέως διαστήματος, ανυψωμένες ραχιαίες ρωγμές, προγναθισμός, στραβισμός, σκολίωση, επιθετικότητα και άγχος. Οι διαταραχές του ύπνου έχουν επίσης περιγραφεί ως χαρακτηριστικά σε αυτό το σύνδρομο (Ledbetter, Riggs & Martin, 2013).

Η επικοινωνία επηρεάζεται επίσης ιδιαίτερα στην περίπτωση AS. Τα επικοινωνιακά και γλωσσικά ελλείμματα αποδίδονται σε διανοητικές αλλαγές, οι οποίες εμποδίζουν την απόκτηση επικοινωνιακών ικανοτήτων, και υπάρχουν κινητικές αλλαγές που υποδηλώνουν την απραξία του λόγου στην παιδική ηλικία (Ledbetter et al., 2013).

Η διάγνωση είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει κλινικές, νευρολογικές και γενετικές αναλύσεις. Καθώς τα μοναδικά κλινικά χαρακτηριστικά του AS δεν εμφανίζονται πριν από το πρώτο έτος της ζωής, η οριστική κλινική διάγνωση συνήθως αναβάλλεται. Ο ρόλος, που διαδραματίζουν οι παθολόγοι στη γλώσσα της διάγνωσης στη διαγνωστική διαδικασία και στη διαχείριση περιπτώσεων είναι θεμελιώδης έτσι ώστε οι δεξιότητες επικοινωνίας και άλλα κλινικά σημεία να μπορούν να παρατηρηθούν και να επαληθευτούν, συμβάλλοντας στην έγκαιρη ανίχνευση σημείων που υποδηλώνουν το σύνδρομο AS. Ωστόσο, εξακολουθούν να

υπάρχουν περιορισμοί στην αξιολόγηση και τη θεραπεία των γλωσσικών πτυχών των παιδιών με αυτό το σύνδρομο, επειδή πολλά από τα μέσα που είναι διαθέσιμα για τη γλωσσική τους αξιολόγηση δεν επιτρέπουν την αξιολόγηση περιορισμένων επικοινωνιακών ικανοτήτων σε αυτόν τον πληθυσμό. Επιπλέον, οι τυποποιημένες μέθοδοι, που είναι διαθέσιμες για τη θεραπευτική διαδικασία σε παιδιά, που παρουσιάζουν άτυπες συμπεριφορές, που σχετίζονται με σοβαρή διανοητική δυσλειτουργία παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς, με αποτέλεσμα μη ικανοποιητικές κλινικές ανάγκες και επακόλουθο αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη και την ποιότητα ζωής (Ledbetter et al.,2013).

3.9 Το σύνδρομο Cri du Chat

Το σύνδρομο Cri du Chat (CdCS ή 5p-) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία ένα μεταβλητό τμήμα του κοντού βραχίονα του χρωμοσώματος 5 λείπει ή διαγράφεται (μονοσωμικό). Τα συμπτώματα ποικίλλουν πολύ από περίπτωση σε περίπτωση ανάλογα με το ακριβές μέγεθος και τη θέση του διαγραμμένου γενετικού υλικού. Τα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν μια διακριτική κραυγή που μοιάζει με τη γάτα, χαρακτηριστικά χαρακτηριστικά του προσώπου, αργή ανάπτυξη και μικροκεφαλία, μια κατάσταση που δείχνει ότι η περιφέρεια του κεφαλιού είναι μικρότερη από την αναμενόμενη για την ηλικία και το φύλο ενός βρέφους. Τα προσβεβλημένα παιδιά παρουσιάζουν επίσης καθυστερήσεις στην απόκτηση δεξιοτήτων που απαιτούν συντονισμό μυϊκών και διανοητικών δραστηριοτήτων (ψυχοκινητική αναπηρία) και μέτρια έως σοβαρή διανοητική αναπηρία. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν επιπλέον συμπτώματα που επηρεάζουν διαφορετικά συστήματα οργάνων του σώματος. Η διαταραχή περιγράφηκε για πρώτη φορά στην ιατρική βιβλιογραφία το 1963 από τον γιατρό Lejeune, ο οποίος ονόμασε τη διαταραχή μετά τη διακριτική κραυγή που μοιάζει με γάτα. Στα γαλλικά, το Cri du chat μεταφράζεται σε «κραυγή της γάτας».

Τα συμπτώματα του συνδρόμου cri du chat διαφέρουν από περίπτωση σε περίπτωση. Η χαρακτηριστική έντονη φωνή που σχετίζεται με το σύνδρομο cri du chat είναι παρούσα κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής. Η κραυγή, που μοιάζει με τη γάτα, γίνεται λιγότερο έντονη καθώς τα προσβεβλημένα βρέφη μεγαλώνουν. Τα προσβεβλημένα βρέφη μπορεί επίσης να εμφανίζουν χαμηλό βάρος γέννησης, ελλείψεις ανάπτυξης, μειωμένο μυϊκό τόνο (υποτονία) και μικροκεφαλία, μια κατάσταση που δείχνει ότι η περιφέρεια της κεφαλής είναι μικρότερη

από την αναμενόμενη για την ηλικία και το φύλο ενός βρέφους. Τα διακριτικά χαρακτηριστικά του προσώπου μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ασυνήθιστα στρογγυλό ή παχουλό (φεγγάρι) πρόσωπο, μια ευρεία ρινική γέφυρα, ευρέως διαχωρισμένα μάτια (υπερτελισμός), σταυρωμένα μάτια (στραβισμός), πτυχές βλεφάρων με κλίση προς τα κάτω (ραχιαίες ρωγμές), κάθετες πτυχές του δέρματος που μπορούν να καλύψουν τα μάτια «εσωτερικές γωνίες (επικάνθιες πτυχές), χαμηλά αυτιά και ασυνήθιστα μικρή γνάθο (μικρογνώσια). Μπορεί επίσης να εμφανιστεί λανθασμένη ευθυγράμμιση των άνω και κάτω δοντιών (δυσλειτουργία).

Πρόσθετα χαρακτηριστικά του προσώπου περιλαμβάνουν μια ασυνήθιστα μικρή απόσταση από το άνω χείλος έως τη μύτη (κοντό φίλτράρισμα), ελλειπές κλείσιμο της οροφής του στόματος (σχισμένος ουρανίσκος), ανώμαλη εγκοπή ή διάκενο στο άνω χείλος (σχιστό χείλος) και ανώμαλη πληρότητα του κάτω χείλους. Επιπλέον, η σαρκώδης μάζα (uvula) που κρέμεται στο πίσω μέρος του λαιμού μπορεί να χυθεί (bifid uvula). Καθώς τα προσβεβλημένα βρέφη γερνούν, το πρόσωπο μπορεί να χάσει το παλμό του και να γίνει ασυνήθιστα μακρύ και στενό. Τα περισσότερα προσβεβλημένα βρέφη εμφανίζουν επίσης κάποιο βαθμό ψυχοκινητικής και διανοητικής αναπηρίας. Η ψυχοκινητική αναπηρία είναι μια καθυστέρηση στην απόκτηση δεξιοτήτων που απαιτούν ψυχικές και μυϊκές δραστηριότητες όπως έλεγχο του κεφαλιού, όρθια και περπάτημα. Περίπου τα μισά παιδιά με σύνδρομο cri du chat ήταν σε θέση να ντύσουν μέχρι την ηλικία των 5 ετών. Στις μέσες περιπτώσεις υπάρχει μέτρια έως σοβαρή διανοητική αναπηρία. Η ανάπτυξη της ομιλίας καθυστερεί ιδιαίτερα σε παιδιά με σύνδρομο cri du chat. Τα προσβεβλημένα παιδιά συνήθως καταλαβαίνουν την ομιλία καλύτερα από ό, τι μπορούν να επικοινωνήσουν. Μερικά παιδιά ενδέχεται να παρουσιάζουν υπερκινητικότητα ή συμπεριφορές αυτοκαταστροφής. Ενώ τα παιδιά με σύνδρομο cri du chat γεννιούνται υποτονικά (χαμηλός μυϊκός τόνος), τείνουν να γίνουν υπερτονικά (υψηλός μυϊκός τόνος) καθώς μεγαλώνουν. Τα προσβεβλημένα βρέφη μπορεί να έχουν δυσκολίες στη διατροφή λόγω χαμηλού μυϊκού τόνου, κακής αναρρόφησης και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Μερικοί διατρέχουν επίσης κίνδυνο αναρρόφησης που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονίες. Σε μία μελέτη, μόνο το 50% των παιδιών με σύνδρομο cri du chat κατάφεραν να ταΐσουν με ένα κουτάλι ηλικίας 3,5 ετών.

Ποικίλα πρόσθετα ευρήματα μπορεί να εμφανιστούν σε συνδυασμό με το σύνδρομο cri du chat. Η μη φυσιολογική πλευρική καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης (σκολίωση) είναι συχνή επιπλοκή. Τα προσβεβλημένα παιδιά έχουν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων του αυτιού και απώλειας ακοής. Περίπου 15-20 τοις εκατό των προσβεβλημένων βρεφών

έχουν συγγενή καρδιακά ελαττώματα. Το πιο συνηθισμένο καρδιακό ελάττωμα είναι ο αρτηριακός πόρος του διπλώματος ευρεσιτεχνίας, μια κατάσταση κατά την οποία η διέλευση (πόρος) μεταξύ του αιμοφόρου αγγείου που οδηγεί στους πνεύμονες (πνευμονική αρτηρία) και της κύριας αρτηρίας του σώματος (αορτή) αποτυγχάνει να κλείσει μετά τη γέννηση.

Λιγότερο κοινά ευρήματα που σχετίζονται με το σύνδρομο cri du chat περιλαμβάνουν την ανάπτυξη δακρύων στον υποστηρικτικό ιστό της κάτω κοιλιακής κοιλότητας (βουβωνική κήλη) επιτρέποντας σε ένα τμήμα των εντέρων να προεξέχουν. η διέλευση ή αναρροή (παλινδρόμηση) του περιεχομένου του στομάχου ή του λεπτού εντέρου (δωδεκαδάκτυλο) στον οισοφάγο (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) · ανωμαλίες του νεφρού και του ουροποιητικού συστήματος αναπνευστικές δυσκολίες πλέγμα των δακτύλων και των ποδιών (syndactyly) μη φυσιολογική κάμψη ή καμπύλη των ροδίνων προς τα μέσα προς το τέταρτο δάχτυλο (κλινικοδραστικά) clubfeet; και δομικές ανωμαλίες του φωνητικού κουτιού (λάρυγγας). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να αναπτυχθεί μυωπία (μυωπία) και καταρράκτης. Έχει επίσης αναφερθεί πρόωρα γκριζάρισμα των μαλλιών. Μερικά άτομα μπορεί να αναπτύξουν επαναλαμβανόμενες αναπνευστικές και εντερικές λοιμώξεις. Σε προσβεβλημένα αρσενικά βρέφη, Οι όρχεις μπορεί να μην πέσουν στο όσχεο (κρυπτορχιδισμός) και το άνοιγμα των ούρων μπορεί να βρίσκεται στην κάτω πλευρά του πέους (υποσπαδία). Υπήρξε επίσης συσχέτιση με το cri du chat και τη νόσο του Hirschsprung.

Το σύνδρομο Cri du Chat είναι μια χρωμοσωμική διαταραχή που προκαλείται από μερική διαγραφή (μονοσωμία) ποικίλου μήκους του βραχέος βραχίονα (p) του χρωμοσώματος 5. Τα χρωμοσώματα, τα οποία υπάρχουν στον πυρήνα των ανθρώπινων κυττάρων, φέρουν τις γενετικές πληροφορίες για κάθε άτομο . Ζεύγη ανθρώπινων χρωμοσωμάτων αριθμούνται από 1 έως 22, και ένα επιπλέον 23ο ζεύγος χρωμοσωμάτων φύλου που περιλαμβάνει ένα X και ένα Y χρωμόσωμα σε άνδρες και δύο X χρωμοσώματα σε γυναίκες. Κάθε χρωμόσωμα έχει έναν βραχίονα που ονομάζεται "p" και έναν μακρύ βραχίονα που ονομάζεται "q".

Τα χρωμοσώματα υποδιαιρούνται περαιτέρω σε πολλές ζώνες που είναι αριθμημένες. Για παράδειγμα, το «χρωμόσωμα 5p15.3» αναφέρεται στη ζώνη 15 στον βραχίονα του χρωμοσώματος 5. Οι αριθμημένες ζώνες καθορίζουν τη θέση των χιλιάδων γονιδίων που υπάρχουν σε κάθε χρωμόσωμα. Σε άτομα με σύνδρομο cri du chat, το εύρος και η σοβαρότητα των σχετικών συμπτωμάτων και ευρημάτων μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με το ακριβές μήκος ή τη θέση του διαγραμμένου τμήματος του χρωμοσώματος 5 p. Οι ερευνητές

έχουν διαπιστώσει ότι ορισμένα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένες περιοχές στο βραχίονα του χρωμοσώματος 5. Οι ερευνητές έχουν εντοπίσει αρκετά γονίδια που πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου cri du chat. Το γονίδιο αντίστροφης μεταγραφάσης τελομεράσης που βρίσκεται στον βραχίονα του χρωμοσώματος 5 στη ζώνη 13.33 (5p13.33) και γονίδιο semaphorin F στο 5p15.2 θα μπορούσε να συμβάλει στη μεγάλη ποικιλία χαρακτηριστικών. Η διαγραφή του γονιδίου d-catenin, επίσης στα 5p15.2, συνδέεται με πιο σοβαρή διανοητική αναπηρία καθώς αυτή η πρωτεΐνη εκφράζεται στην πρώιμη νευρωνική ανάπτυξη. Εάν οι ερευνητές μπορούν να συνδέσουν συγκεκριμένα σύνολα συμπτωμάτων και ευρημάτων (φαινότυποι) με συγκεκριμένη διαγραφή του χρωμοσώματος 5p, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση και την πρόγνωση.

Οι περισσότερες περιπτώσεις συνδρόμου cri du chat φαίνεται να εμφανίζονται αυθόρμητα (de novo) για άγνωστους λόγους πολύ νωρίς στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι περισσότερες διαγραφές (80-90%) έχουν πατρική προέλευση, πράγμα που σημαίνει ότι πιθανώς εμφανίζονται ως μέρος του σχηματισμού σπέρματος. Οι γονείς ενός παιδιού με «de novo» διαγραφή συνήθως έχουν φυσιολογικά χρωμοσώματα και σχετικά χαμηλό κίνδυνο να αποκτήσουν άλλο παιδί με τη χρωμοσωμική ανωμαλία. Σε περίπου 10-15 τοις εκατό των περιπτώσεων, το σύνδρομο cri du chat μπορεί να προκύψει από μια ισορροπημένη μετατόπιση που περιλαμβάνει το χρωμόσωμα 5p και ένα άλλο χρωμόσωμα ή χρωμοσώματα. Οι μετατοπίσεις συμβαίνουν όταν οι περιοχές ορισμένων χρωμοσωμάτων αποσυνδέονται και αναδιατάσσονται, με αποτέλεσμα τη μετατόπιση γενετικού υλικού και ένα αλλαγμένο σύνολο χρωμοσωμάτων. Τέτοιες μετατοπίσεις μπορεί να συμβούν αυθόρμητα για άγνωστους λόγους (de novo) ή να μεταδοθούν από έναν γονέα που είναι φορέας μιας τόσο ισορροπημένης μετατόπισης. Μια ισορροπημένη μετατόπιση αποτελείται από ένα αλλαγμένο αλλά ισορροπημένο σύνολο χρωμοσωμάτων και είναι συνήθως ακίνδυνο για τον φορέα. Ωστόσο, μια τέτοια χρωμοσωμική αναδιάταξη μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικής χρωμοσωμικής ανάπτυξης στους απογόνους του φορέα. Η χρωμοσωμική ανάλυση μπορεί να καθορίσει εάν ένας γονέας έχει μια ισορροπημένη μετατόπιση Ledbetter et al,2013).

Στα νεογέννητα, η διάγνωση του συνδρόμου cri du chat επιβεβαιώνεται από μια εμπειριστατωμένη κλινική αξιολόγηση, τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών ευρημάτων (π.χ., γάτα που μοιάζει με γάτα) και χρωμοσωμικές μελέτες (καρυοτυπία) που αποκαλύπτουν μια διαγραφή στο βραχίονα του χρωμοσώματος 5. Ένα συγκεκριμένο Το τεστ γνωστό ως υβριδισμός in situ φθορισμού (FISH) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει τη

διάγνωση του συνδρόμου cri du chat. Χρωμοσωμικές μελέτες μπορούν επίσης να πραγματοποιηθούν για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ισορροπημένη μετατόπιση σε έναν γονέα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό της έκτασης της διαταραχής, όπως ακτινογραφίες για την αποκάλυψη σκελετικών ανωμαλιών όπως η σκολίωση. Οι επιστημονικές τεχνικές για τον προσδιορισμό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών γίνονται ολοένα και πιο εξευγενισμένες. Αυτό σημαίνει ότι οι διαγνωστικές τεχνικές έχουν βελτιωθεί και σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατή η προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου cri du chat.

3.10 Το Σύνδρομο Wolf- Hirschhorn (WHS)

Το σύνδρομο Wolf-Hirschhorn (WHS) είναι μια γενετική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από μια ομάδα κλινικών εκδηλώσεων, που θέτουν σε κίνδυνο την ανάπτυξη. Η ασθένεια επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς και μπορεί να είναι απειλή για αυτόν, οδηγώντας σε θάνατο τα πρώτα χρόνια. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Wolff et al. το 1965 και αργότερα από τους Hirschhorn et al. Η επίπτωση είναι σπάνια (1: 50.000), επειδή επηρεάζεται περισσότερο το γυναικείο φύλο (2: 1). Έχει στη βιβλιογραφία περίπου 100 περιγραφείσες περιπτώσεις έως το 1981. Τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι τεράστια και γνωστά: έλλειμμα γενικής ανάπτυξης, παρεγκεφαλιδικές και οσφρητικές νευρικές υποπλασίες, αντιγονική εγκεφαλική δομή, υποτονία, επιληπτικές κρίσεις, χαμηλό βάρος και ύψος (κάτω από το εκατοστημόριο 3%) και μικροκεφαλία. Οι όψεις χαρακτηρίζονται από υπερτροφία, μεγάλη μύτη, μικρογνωσία και άλλες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

Οι οφθαλμικές αλλοιώσεις είναι συχνές όπως η βλεφαρόπτωση, ο αποκλίνων στραβισμός και τα υψηλά τοξωτά φρύδια. Υπάρχουν μερικά σκελετικά χαρακτηριστικά, όπως σκολίωση, σπόνδυλοι ημίου, δυσπλασία ή μετατόπιση του ισχίου. Επίσης αιμαγγειώματα, υποσπαδία, ιποπλασία της μήτρας, κήλες, υδρονέφρωση, πολυκυστικοί νεφροί και

αυξημένη απόσταση μεταξύ των θηλών. Τα συγγενή καρδιακά ελαττώματα μπορούν να εντοπιστούν στο WHS, όπως η διατρητική επικοινωνία (IAC) και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία (IVC). Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν μελέτες που έχουν βρει ανεπάρκεια αντισωμάτων σε παιδιά που πάσχουν από WHS, γεγονός, που υποδηλώνει την τάση για σοβαρές λοιμώξεις, ειδικά αναπνευστικές (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

Η αιτιολογία του WHS είναι γνωστή και σχετίζεται με τη διαγραφή βραχέος βραχίονα ενός χρωμοσώματος, συγκεκριμένα της περιοχής 4p16.3. Η διαγραφή μπορεί να συμβεί κατά τον σχηματισμό των γαμέτων των γονέων ή νωρίς στη μίωση του εμβρύου και ονομάζονται de novo. Μπορεί επίσης να κληρονομηθεί από γονείς που μεταφέρουν μια ισορροπημένη μετατόπιση. Η χρήση ειδικών τεχνικών (PCR, GTG, φθορισμού) μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό της σωστής περιοχής που διαγράφεται του χρωμοσώματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου μπορούν να παρατηρηθούν από τα πρώτα χρόνια της ζωής και είναι σημαντικές ενδείξεις για την κλινική διάγνωση. Ωστόσο, δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την ασθένεια και ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς η θεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί. Το προσδόκιμο ζωής θεωρείται σύντομο, ειδικά λόγω καρδιακών και αναπνευστικών επιπλοκών, αν και υπάρχει αναφορά περίπτωσης παιδιών με 12 ετών (Ledbetter et al,2013).

3.11 Το σύνδρομο Asperger

Το σύνδρομο Asperger (AS) είναι μία από τις διαδεδομένες αναπτυξιακές διαταραχές (PDD), οι οποίες είναι μια οικογένεια συγγενών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από αξιοσημείωτες κοινωνικές διαταραχές, δυσκολίες επικοινωνίας, ελλείμματα παιχνιδιού και φαντασίας και μια σειρά επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών ή ενδιαφερόντων. Το πρωτότυπο PDD είναι ο αυτισμός, ο οποίος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Leo Kanner στο Johns Hopkins το 1943. Ο αυτισμός εμφανίζεται σε 1 στις 1.000 γεννήσεις, είναι μια νευροβιολογική διαταραχή με ισχυρό γενετικό συστατικό (ποσοστό υποτροπής 2%

έως 5% στα αδέρφια, που είναι 50 φορές αύξηση σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό), και μερικοί, ως προς το παρόν, δοκιμαστικοί βιολογικοί δείκτες που περιλαμβάνουν τη δομή του εγκεφάλου (π.χ., ορισμένα άτομα μπορεί να έχουν μεγαλύτερους εγκεφάλους) και τη λειτουργία του εγκεφάλου (π.χ., δεν υπάρχει η τυπική εξειδίκευση του εγκεφάλου για την αναγνώριση προσώπων). Περίπου το 70% των ατόμων με αυτισμό έχουν βαθμό νοητικής καθυστέρησης και το τυπικό γνωστικό προφίλ περιλαμβάνει μεγάλη μεταβλητότητα δεξιοτήτων (π.χ., συνήθως υψηλότερου επιπέδου δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων και χαμηλότερου επιπέδου γλωσσικές και εννοιολογικές δεξιότητες). Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ του γνωστικού δυναμικού ενός ατόμου (δηλ. του IQ του) και της ικανότητάς του να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της καθημερινής ζωής (ή προσαρμοστικές δεξιότητες). Η διάγνωση του αυτισμού είναι εντελώς συμπεριφορική, μέσω της κλινικής εξέτασης του ιστορικού ενός παιδιού και της τρέχουσας παρουσίας στους τομείς των κοινωνικών, επικοινωνιακών και συμπεριφορών παιχνιδιού / φαντασίας. Κατά την τελευταία δεκαετία, σημειώθηκε πρόοδος στην έρευνα για την προέλευση του αυτισμού, ιδιαίτερα στους τομείς της γενετικής και της λειτουργίας του εγκεφάλου, αλλά δεν υπάρχει βιολογικό τεστ ακόμα (π.χ., μέσω της ανάλυσης του αίματος) για να προσδιορίσει τα άτομα με αυτόν τον όρο (Donnelly, Platt, Rebarber et al., 2014).

Η διάγνωση του AS απαιτεί την επίδειξη ποιοτικών βλαβών στην κοινωνική αλληλεπίδραση και περιορισμένα πρότυπα ενδιαφέροντος, κριτήρια που είναι πανομοιότυπα με τον αυτισμό. Σε αντίθεση με τον αυτισμό, δεν υπάρχουν κριτήρια στο σύμπλεγμα γλωσσικών και επικοινωνιακών συμπτωμάτων, και τα κριτήρια έναρξης διαφέρουν στο ότι δεν θα πρέπει να υπάρχει κλινικά σημαντική καθυστέρηση στην απόκτηση γλωσσών, τις γνωστικές και αυτοβοηθούμενες δεξιότητες. Αυτά τα συμπτώματα οδηγούν σε σημαντική εξασθένηση της κοινωνικής και επαγγελματικής λειτουργίας (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση, 2003).

Σε κάποια αντίθεση με την κοινωνική παρουσίαση στον αυτισμό, τα άτομα με AS βρίσκονται κοινωνικά απομονωμένα, αλλά συνήθως δεν αποσύρονται παρουσία άλλων ανθρώπων, συνήθως πλησιάζουν άλλους αλλά με ακατάλληλο ή εκκεντρικό τρόπο. Για παράδειγμα, μπορούν να εμπλέκουν τον συνομιλητή, συνήθως έναν ενήλικο, σε μια μονόπλευρη συνομιλία που χαρακτηρίζεται από μακρόχρονη, παθιασμένη ομιλία, για ένα αγαπημένο και συχνά ασυνήθιστο και στενό θέμα. Μπορεί να εκδηλώσουν ενδιαφέρον για φίλιες και να συναντήσουν ανθρώπους, αλλά οι επιθυμίες τους αποτρέπονται πάντοτε από τις αδέξιες προσεγγίσεις και την ευαισθησία τους στα συναισθήματα, τις προθέσεις και τις μη λεκτικές και σιωπηρές επικοινωνίες του άλλου ατόμου (π.χ. σημάδια πλήξης, βιασύνη να

φύγουν και ανάγκη για μυστικότητα). Χρόνια απογοητευμένοι από τις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες τους να εμπλακούν σε άλλους και να σχηματίσουν φιλίες, ορισμένα άτομα με σύνδρομο Asperger αναπτύσσουν συμπτώματα διαταραχής της διάθεσης που μπορεί να απαιτούν θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης φαρμακευτικής αγωγής (Τριανταφυλλίδης & Κουβάτση,2003).

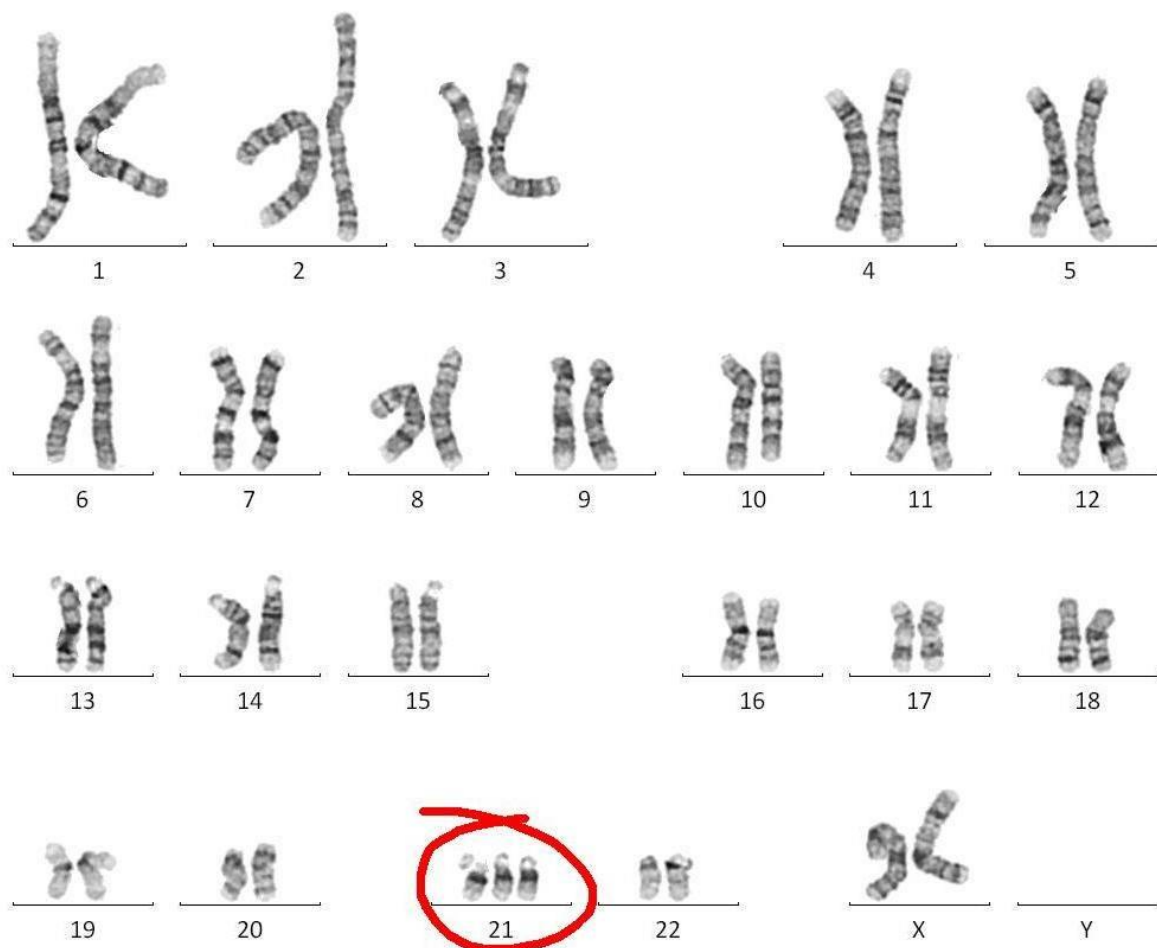
Πρώτον, η ομιλία μπορεί να χαρακτηρίζεται από κακή προσώδη, αν και η κλίση και ο τονισμός μπορεί να μην είναι τόσο άκαμπτα και μονοτονικά όσο στον αυτισμό. Παρουσιάζουν συχνά ένα περιορισμένο εύρος προτύπων τονισμού, που χρησιμοποιείται με ελάχιστη προσοχή στην επικοινωνιακή λειτουργία της ομιλίας (ισχυρισμοί για την πραγματικότητα, χιουμοριστικές παρατηρήσεις κ.λπ.). Ο ρυθμός ομιλίας μπορεί να είναι ασυνήθιστος (π.χ., πολύ γρήγορος) ή μπορεί να μην έχει ευχέρεια (π.χ. ομιλία) και υπάρχει συχνά κακή διαμόρφωση της έντασης (π.χ. η φωνή είναι πολύ δυνατή παρά τη φυσική γεινίαση με τον συνομιλητή). Δεύτερον, η ομιλία μπορεί συχνά να είναι εφραπτομενική και περιστασιακή, εκφράζοντας την αίσθηση της χαλαρότητας των συσχετίσεων και της ασυνέπειας. Τρίτον, το στυλ επικοινωνίας των ατόμων με AS χαρακτηρίζεται συχνά από έντονη λεκτικότητα. Το παιδί ή ο ενήλικας μπορεί να μιλά ασταμάτητα, συνήθως για ένα αγαπημένο θέμα, αγνοώντας εάν ο ακροατής μπορεί να ενδιαφέρεται, να ασχοληθεί ή να επιχειρήσει να κάνει ένα σχόλιο ή να αλλάξει το θέμα της συνομιλίας. Παρά τα τόσο μακροχρόνια μονολόγια, το άτομο δεν μπορεί ποτέ να φτάσει σε κάποιο σημείο ή συμπέρασμα. Οι προσπάθειες του συνομιλητή να επεξεργαστούν ζητήματα περιεχομένου ή λογικής ή να μετατοπίσουν την ανταλλαγή σε συναφή θέματα, συχνά είναι ανεπιτυχείς (Donnelly, Platt, Rebarber et al.,2014).

4ο Κεφάλαιο: Σύνδρομο Down

Το σύνδρομο Down είναι μία από τις σημαντικότερες αιτίες διανοητικής αναπηρίας και εκατομμύρια από αυτούς τους ασθενείς αντιμετωπίζουν διάφορα προβλήματα υγείας, όπως μάθηση και μνήμη, συγγενείς καρδιακές παθήσεις (CHD), ασθένειες του Alzheimer (AD), λευχαιμία, καρκίνοι και ασθένεια Hirschprung (HD). Η επίπτωση της τρισωμίας επηρεάζεται

από την ηλικία της μητέρας και διαφέρει στον πληθυσμό (μεταξύ 1 στα 319 και 1 στις 1000 ζωντανές γεννήσεις). Το DS έχει υψηλή γενετική πολυπλοκότητα και μεταβλητότητα φαινοτύπου. Τα τρισωμικά έμβρυα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αποβολών και τα άτομα με DS έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αρκετών ιατρικών παθήσεων. Η πρόσφατη πρόοδος στην ιατρική περίθαλψη με κοινωνική υποστήριξη αύξησε το προσδόκιμο ζωής για τον πληθυσμό DS. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η μέση διάρκεια ζωής για τον πληθυσμό DS είναι 55 έτη (Korbel et al.,2009).

Down syndrome karyotype



Εικ. 4 Αποτύπωση του συνδρόμου Down

4.1 Ανασκόπηση

4.1.1 Ανθρώπινο χρωμόσωμα 21

Ο φαινότυπος του συμπλέγματος DS προκύπτει από την ανισορροπία της δοσολογίας των γονιδίων που βρίσκονται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 21 (Hsa 21). Η γενετική φύση του DS μαζί με το σχετικά μικρό μέγεθος του Hsa 21 ενθάρρυνε τον επιστήμονα να επικεντρώσει τις προσπάθειές του στον πλήρη χαρακτηρισμό αυτού του χρωμοσώματος τα τελευταία χρόνια. Το μήκος των 21q είναι 33,5 Mb και το 21 p είναι 5-15 Mb. Υπολογίστηκε συνολικά 225 γονίδια όταν δημοσιεύθηκε αρχική ακολουθία 21q. Το Hsa 21 έχει 40,06% περιεχόμενο επανάληψης από το οποίο το περιεχόμενο επανάληψης των SINE's, LINE's και LTR είναι 10,84%, 15,15%, 9,21% αντίστοιχα (Korbel et al.,2009).

4.1.2 Χαρακτηριστικά του DS

Υπάρχουν διάφορα διατηρημένα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε όλο τον πληθυσμό DS, συμπεριλαμβανομένων μαθησιακών δυσκολιών, κρανιοπροσωπικής ανωμαλίας και υποτονίας στα πρώιμα βρέφη. Μερικοί άνθρωποι του DS επηρεάζονται από παραλλαγές φαινοτύπων, συμπεριλαμβανομένων των κολποκοιλιακών διαφραγμάτων (AVSD) στην καρδιά, της λευχαιμίας (τόσο οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία (AMKL) και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL), AD και HD. Το άτομο με DS έχει ποικιλία φυσικών χαρακτηριστικών όπως ένα μικρό πηγούνι, κεκλιμένο μάτι, κακό μυϊκό τόνο, μια επίπεδη ρινική γέφυρα, μία μόνο πτυχή της παλάμης και προεξέχον λόγω μικρού στόματος και μεγάλης γλώσσας. Άλλα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν μεγάλο δάχτυλο, μη φυσιολογικό μοτίβο δακτυλικών αποτυπωμάτων και κοντά δάχτυλα (Korbel et al.,2009).

4.2 Γενετική της νόσου

Η πιο συνηθισμένη αιτία της ύπαρξης μωρών με DS είναι η παρουσία επιπλέον αντιγράφου χρωμοσώματος 21 με αποτέλεσμα τρισωμία. Οι άλλες αιτίες μπορεί να είναι η μετατόπιση του Robertsonian και το ισοχρωμόσωμα ή το χρωμόσωμα δακτυλίου. Το ισοχρωμόσωμα είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια κατάσταση κατά την οποία δύο μακρύι βραχίονες χρωμοσώματος διαχωρίζονται μεταξύ τους παρά ο μακρύς και κοντός βραχίονας που διαχωρίζονται μαζί κατά την ανάπτυξη του σπέρματος. Η τρισωμία 21 (καρυότυπος 47, XX, + 21 για γυναίκες και 47, XY, + 21 για άνδρες) προκαλείται από αποτυχία του διαχωρισμού του χρωμοσώματος 21 κατά την ανάπτυξη ωαρίων ή σπέρματος. Στη μετατόπιση Robertsonian που εμφανίζεται μόνο στο 2-4% των περιπτώσεων, ο μακρύς βραχίονας του χρωμοσώματος 21 συνδέεται με ένα άλλο χρωμόσωμα (γενικά το χρωμόσωμα 14). Ενώ το μωσαϊκό ασχολείται με το λάθος ή την εσφαλμένη κατανομή εμφανίζεται μετά τη γονιμοποίηση σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης (Korbel et al., 2009).

4.3 Συσχέτιση γονότυπου-φαινοτύπου

Αυτή η υπόθεση επεκτάθηκε για να συμπεριλάβει την πιθανότητα συγκεκριμένα γονίδια ή υποσύνολα γονιδίων να ελέγχουν συγκεκριμένους φαινοτύπους DS. Η υπόθεση της ενισχυμένης αναπτυξιακής αστάθειας δηλώνει ότι μια μη ειδική δοσολογία ενός αριθμού τρισωμικών γονιδίων οδηγεί σε μια γενετική ανισορροπία που προκαλεί μεγάλο αντίκτυπο στην έκφραση και ρύθμιση πολλών γονιδίων σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Μια άλλη υπόθεση γνωστή ως υπόθεση κρίσιμης περιοχής προστέθηκε επίσης σε αυτήν τη λίστα. Οι φαινοτυπικές αναλύσεις έγιναν σε άτομα με μερική τρισωμία για το Hsa21 που διαπίστωσαν ότι μόνο μία ή μερικές μικρές χρωμοσωμικές περιοχές, ονομαζόμενες «κρίσιμες περιοχές Down Syndrome» (DSCR) περιοχή 3,8-6,5 Mb στα 21q21,22, με περίπου 30 γονίδια υπεύθυνα για η πλειοψηφία των φαινοτύπων DS. Προηγουμένως μια περιοχή 1,6 έως 2,5 Mb αναγνωρίστηκε ως επαρκής αιτία για DS phenotype. Η αλληλούχιση του Hsa 21

αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας για την εξέλιξη της έρευνας DS και οδήγησε σε περαιτέρω γνώση των συσχετίσεων γονότυπου-φαινοτύπου που σχετίζονται με το DS και ακριβείς χαρακτηρισμούς των περιοχών DSCR. Μια «κρίσιμη περιοχή» εντός 21q22 θεωρήθηκε υπεύθυνη για διάφορους φαινοτύπους DS, συμπεριλαμβανομένων κраниοπροσωπικών ανωμαλιών, συγγενών καρδιακών ελαττωμάτων των ενδοκαρδιακών μαξιλαιών, κλινικοδραστικά του πέμπτου δακτύλου και διανοητικής καθυστέρησης (Ke et al.,2015).

Διπλή εξειδίκευση τυροσίνης φωσφορυλίωση κινάσης (DYRK1A) και ρυθμιστής καλσινευρίνης 1 (RCAN1), μόριο προσκόλλησης κυττάρου Down (DSCAM) έχει προταθεί να παίζει κρίσιμο ρόλο στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και έχει επίσης αναγνωριστεί ως υποψήφιο γονίδιο για τον αυξημένο κίνδυνο CHD σε άτομα DS . Το DSCAM είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στη νευρική διαφοροποίηση, στην καθοδήγηση του άξονα και στη δημιουργία νευρωνικών δικτύων και έχει προταθεί ότι η διακοπή αυτών των διαδικασιών συμβάλλει στον νευρογνωστικό φαινότυπο DS. Με βάση διεξοδικές αναλύσεις μελετών σε ανθρώπους και μοντέλα ποντικών DS, είναι προφανές ότι δεν υπάρχει ούτε μία κρίσιμη περιοχή γονιδίων επαρκής για να προκαλέσει όλους τους φαινοτύπους DS. Εναλλακτικά, είναι πιθανό ότι υπάρχουν πολλές κρίσιμες περιοχές ή κρίσιμα γονίδια που συμβάλλουν στον αντίστοιχο φαινότυπο ή ομάδα φαινοτύπων που σχετίζονται με το DS (Korbel et al,2009).

4.4 Διάφορες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο Down

Οι διάφορες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με το DS είναι η νόσος του Alzheimer, τα καρδιακά ελαττώματα, η λευχαιμία, η υπέρταση και τα γαστρεντερικά προβλήματα (Σχήμα 1). Ο μοριακός μηχανισμός παθογένεσης αυτού του φαινοτύπου που σχετίζεται με το DS πρέπει να μελετηθεί μαζί με τους αιτιολογικούς παράγοντες για να κατανοηθεί καλύτερα η ασθένεια. Ακολουθούν μερικοί σχετικοί με το φαινότυπο DS που συζητούνται λεπτομερώς και έχουν ως εξής.

4.4.1 Νευρολογικά προβλήματα

Οι ασθενείς με DS έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο πρόωμης εμφάνισης AD. Μετά την ηλικία των 50 ετών, ο κίνδυνος άνοιας αυξάνεται σε ασθενείς με DS έως και 70%. Υπάρχουν διάφορα γονίδια που αναφέρουν ότι προκαλούν πρόωμη έναρξη AD. Μερικά από τα γονίδια που περιγράφονται στην τρέχουσα βιβλιογραφία είναι APP (πρόδρομος αμυλοειδής πρωτεΐνη), BACE2 (βήτα εκκρίταση 2), PICALM (πρωτεΐνη συγκροτήματος κλαθρίνης δέσμωσης φωσφατιδυλινοσιτόλης) και APO (Απολιποπρωτεΐνη E) κ.λπ. Η σύναψη νευρώνων και η τρισωμία αυτής της πρωτεΐνης είναι πιθανό να συμβάλλουν σημαντικά στην αυξημένη συχνότητα άνοιας σε άτομα με DS. Ο πολλαπλασιασμός του Hsa 21 μαζί με την εφαρμογή APP σε άτομα χωρίς DS έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την πρόωμη έναρξη AD. Μια επανάληψη τετρα νουκλεοτιδίων, ATTT, στο ιντρόνιο 7 της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς έχει συσχετιστεί με την ηλικία έναρξης της AD σε DS σε μια προκαταρκτική μελέτη. Διάφορα μοντέλα ποντικών χρησιμοποιούνται για την παρατήρηση του εκφυλισμού των βασικών χολινεργικών νευρώνων του πρόσθιου εγκεφάλου (BFCNs). Τα ποντίκια Ts65Dn εξαρτώνται από την τρισωμία της έκφρασης APP της οπισθοδρομικής αξονικής μεταφοράς. Μελέτες έχουν επίσης αποκαλύψει ότι το BACE2 που κωδικοποιεί το ένζυμο βήτα εκκρίταση 2 εμπλέκεται επίσης στην AD. Τα γονίδια APP και BACE 2 βρίσκονται στο χρωμόσωμα 21. Τα τρέχοντα δεδομένα για το DS υποστηρίζουν τη συσχέτιση των απλότυπων στο BACE2 με το AD. Εκτός από τα γονίδια APP και BACE2, άλλα γονίδια όπως το PICALM και το APOE βρέθηκαν επίσης να συσχετίζονται με την ηλικία εμφάνισης της νόσου του Alzheimer στο DS (Salehi et al., 2006).

4.4.2 Καρδιακά προβλήματα

Η συχνότητα εμφάνισης CHD σε νεογέννητα μωρά με DS είναι έως και 50%. Το ελάττωμα του ενδοκαρδιακού μαξιλαριού που ονομάζεται επίσης ως κολποκοιλιακό ελάττωμα μαξιλαριού είναι η πιο κοινή μορφή που επηρεάζει έως και το 40% των ασθενών. Το κοιλιακό σηπτικό ελάττωμα (VSD) υπάρχει επίσης σε αυτούς τους πληθυσμούς που επηρεάζει έως και το 35% των ασθενών. Το βασικό μορφολογικό χαρακτηριστικό ενός AVSD είναι η παρουσία μιας κοινής κολποκοιλιακής διασταύρωσης σε σύγκριση με την ξεχωριστή δεξιά και αριστερή κολποκοιλιακή σύνδεση στην κανονική καρδιά. Άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν ελαττώματα του μυϊκού και μεμβρανώδους

κολποκοιλιακού διαφράγματος και ένα ωοειδές σχήμα της κοινής κολποκοιλιακής σύνδεσης. Υπάρχει δυσαναλογία των διαστάσεων εξόδου και εισόδου της αριστερής κοιλίας, με την πρώτη να είναι μεγαλύτερη από την τελευταία σε σύγκριση με την κανονική καρδιά όπου και οι δύο διαστάσεις είναι παρόμοιες. Ενώ σε περίπτωση VSD, το ελάττωμα βρίσκεται στο κοιλιακό διάφραγμα της καρδιάς λόγω του οποίου μέρος του αίματος από την αριστερή κοιλία διαρρέει στη δεξιά κοιλία οδηγώντας σε πνευμονική υπέρταση. Η μετάλλαξη στο γονίδιο non Hsa 21 CRELD1 (πλούσιο σε κυστεΐνη EGF όπως το domain1) συμβάλλει στην ανάπτυξη του AVSD σε DS. Το CRELD1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p25. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας που λειτουργεί ως μόριο προσκόλλησης κυττάρων και εκφράζεται κατά την ανάπτυξη καρδιακών μαξιλαριών. Το γονίδιο CRELD1 περιέχει 11 εξόνια που εκτείνονται σε περίπου 12 kb. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί δύο συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι για το AVSD. Ένας ήταν ο τόπος AVSD 1 που υπάρχει στο χρωμόσωμα 1p31-p21. Άλλος τόπος υπήρχε στο χρωμόσωμα 3p25 και το αντίστοιχο γονίδιο ήταν CRELD1. Οι Maslen et al έχουν εντοπίσει δύο ετερόζυγες μεταλλάξεις παραλείψεων (p.R329C και p.E414K) με δύο άτομα σε DS και AVSD. Έχουν προσλάβει 39 άτομα DS με πλήρη AVSD και έχουν βρει τις ίδιες μεταλλάξεις. Στην ίδια μελέτη, το DNA 30 ατόμων τρισωμίας χωρίς CHD μελετήθηκε και για τις δύο μεταλλάξεις, δεν εντοπίστηκε τέτοια μετάλλαξη [35]. R329C που αναφέρθηκε αρχικά σε ένα άτομο με μερική σποραδική AVSD και τώρα ανιχνεύεται επίσης σε άτομο DS με AVSD. Είναι ενδιαφέρον, με την ίδια μετάλλαξη (σελ. R329C), η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με DS με AVSD. Έτσι, η ταυτοποίηση της μετάλλαξης CRELD 1 σε 2/39 άτομα (5,1%) DS με πλήρη AVSD υποδηλώνει ότι τα ελαττώματα στο CRELD 1 συμβάλλουν στην παθογένεση του AVSD σε σχέση με την τρισωμία 21 (Korbel et al,2009).

4.4.3 Αιματολογικά προβλήματα

Οι ασθενείς με DS εμφανίζουν ένα μοναδικό φάσμα κακοηθειών, που περιλαμβάνουν λευχαιμία καθώς και συμπαγείς όγκους. Η πρώτη αναφορά λευχαιμίας σε ασθενή με DS εμφανίστηκε το 1930 και η πρώτη συστηματική μελέτη το 1957. Μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με DS έχουν 10-20 φορές αυξημένο σχετικό κίνδυνο λευχαιμίας, με σωρευτικό κίνδυνο 2% έως την ηλικία των 5 ετών και 2,7% έως την ηλικία των 30 ετών. Αποτελούν περίπου το 2% του συνόλου της παιδιατρικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) και

περίπου το 10% της παιδιατρικής οξείας μυελογενής λευχαιμίας (AML). Η λευχαιμογένεση της οξείας μεγακαρυοβλαστικής λευχαιμίας (AMKL) σε ασθενείς με DS σχετίζεται με την παρουσία σωματικών μεταλλάξεων που εμπλέκουν το γονίδιο GATA 1 (ή ονομάζεται επίσης ως παράγοντας δέσμευσης GATA 1). Το GATA 1 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που συνδέεται με το χρωμόσωμα X ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση των ερυθροειδών και των μεγακαρυοκυττάρων. Λόγω αυτών των μεταλλάξεων GATA 1, υπάρχει παραγωγή μικρότερης πρωτεΐνης GATA 1, οδηγώντας έτσι σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ανώριμων μεγακαρυοκυττάρων. Από την άλλη πλευρά, το επίκτητο κέρδος της μετάλλαξης της λειτουργίας στο γονίδιο Janus Kinase 2 υπάρχει σε περίπου 30% των περιπτώσεων με ALL σε DS (Korbel et al, 2009).

5ο Κεφάλαιο: Η νοσηλευτική φροντίδα στις Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

5.1 Η νοσηλευτική

Υπάρχουν τέσσερα επίπεδα θεωριών στη νοσηλευτική: μετα-θεωρία, μεγάλη θεωρία, θεωρία μεσαίου εύρους και θεωρία μικρο-εμβέλειας. Οι θεωρίες μεσαίου εύρους περιγράφονται ως εκείνες μεταξύ των μικρών υποθέσεων της καθημερινής έρευνας και της ενοποιημένης θεωρίας. Έτσι, το επίπεδο του μεσαίου εύρους είναι κάτω από τις πιο φιλοσοφικές ή μεγάλες θεωρίες και πάνω από τις εμπειρικές γενικεύσεις που πλαισιώνονται ως υποθέσεις. Το θεωρητικό πλαίσιο που παρουσιάζεται είναι μια θεωρία μεσαίου εύρους, η οποία εξηγεί τον εμπειρικό κόσμο της νοσηλευτικής πειθαρχίας στη γενετική και γονιδιωματική εποχή. Αν και είναι συγκεκριμένο στο πλαίσιο (νοσηλευτική στη γενετική και την εποχή της γονιδιωματικής), μπορεί να είναι γενικό να διασχίσουμε πολλούς κλινικούς πληθυσμούς και να συμπεριλάβουμε παρόμοια φαινόμενα. Επιπλέον, ως βασικός ρόλος των θεωριών μεσαίας

εμβέλειας είναι να κατευθύνει τις συνταγές της θεωρίας μικρο-εμβέλειας που στοχεύουν σε συγκεκριμένη πρακτική και πρόβλεψη αυτό το προτεινόμενο πλαίσιο θα μπορούσε να κατευθύνει περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη μέτρηση και τις παρεμβάσεις της γενετικής νοσηλευτικής περίθαλψης και επίσης να βελτιώσει το ουσιαστικό περιεχόμενο της νοσηλευτικής επιστήμης στον γενετικό και γονιδιωματικό τομέα. Η νοσηλευτική εστιάζει επίσης περισσότερο σε ψυχολογικές ή συμπεριφορικές αποκρίσεις, όπως διαταραχή μετατραυματικού στρες, γνωστική εξασθένηση, κάπνισμα, παχυσαρκία και ύπνος. Εάν περισσότερη έρευνα έδειξε ότι αυτές οι ψυχολογικές ή συμπεριφορικές αποκρίσεις σχετίζονται πραγματικά με τα γονίδια, η νοσηλευτική θα τροποποιήσει τις παραδοσιακές αντιλήψεις αυτών των ζητημάτων και θα αναπτύξει καταλληλότερες παρεμβάσεις για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών (Jenkins & Lea, 2005).

Αυτή η νέα γνώση, η γενετική και η γονιδιωματική, και οι εφαρμογές της κατά την παροχή υγειονομικής περίθαλψης φέρουν ψυχολογικά, κοινωνικά, ηθικά και νομικά ζητήματα που σχετίζονται με τον έλεγχο, την καταγραφή, την κοινή χρήση και την αποθήκευση γενετικών / γονιδιωματικών πληροφοριών. Οι νοσοκόμες πρέπει να αναμένονται και να είναι προετοιμασμένοι να υποστηρίζουν τα δικαιώματα όλων των ατόμων αντιμετωπίζοντας ζητήματα και προβλήματα που σχετίζονται με την τεράστια επιστημονική πρόοδο στην ανθρώπινη γενετική (Jenkins & Lea, 2005).

5.2 Εφαρμογή της γενετικής και της γονιδιωματικής στη νοσηλευτική

Οι ανακαλύψεις γενετικής και γονιδιωματικής οδηγούν σε νέες και βελτιωμένες μεθόδους διαλογής, διάγνωσης, πρόληψης και θεραπείας σπάνιων και κοινών ασθενειών. Τα μέλη του ευρύτερου κοινού αναμένουν όλο και περισσότερο ότι όλες οι εγγεγραμμένοι νοσηλευτές συμπεριλαμβανομένων των RN, APN και ειδικών νοσοκόμων, θα χρησιμοποιούν γενετικές και γονιδιωματικές πληροφορίες και τεχνολογίες όταν παρέχουν νοσηλευτική περίθαλψη. Οι νοσηλευτές σε όλα τα επίπεδα και σε όλους τους τομείς της πρακτικής θα συμμετάσχουν

σύντομα στην αξιολόγηση κινδύνου για γενετικές καταστάσεις και διαταραχές, εξηγώντας γενετικό κίνδυνο και γενετικές δοκιμές και υποστηρίζοντας ενημερωμένες αποφάσεις για την υγεία και ευκαιρίες για έγκαιρη παρέμβαση. Οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές νοσηλευτικής ικανότητας και αναλυτικών προγραμμάτων για τη γενετική και τη γονιδιωματική αναφέρουν (Knight & Flint,2004):

- Για τη φροντίδα ατόμων / οικογενειών / κοινοτήτων ή / και πληθυσμών καθ 'όλη τη διάρκεια ζωής, οι εγγεγραμμένοι νοσηλευτές θα πρέπει να επιδείξουν επάρκεια με την ενσωμάτωση γενετικών και γονιδιωματικών πληροφοριών στην πρακτική τους. Παραδείγματα εφαρμογών γενετικής και γονιδιωματικής στη νοσηλευτική πρακτική περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:
- αναγνώριση ενός νεογέννητου βρέφους που κινδυνεύει από νοσηρότητα ή θνησιμότητα λόγω σφαλμάτων γενετικού μεταβολισμού
- προσδιορισμός ενός ασυμπτωματικού εφήβου που διατρέχει υψηλό κίνδυνο για κληρονομικό καρκίνο του παχέος εντέρου με βάση το οικογενειακό ιστορικό του
- τον εντοπισμό ενός ζευγαριού που κινδυνεύει να αποκτήσει παιδί με γενετική κατάσταση
- βοηθώντας στην επιλογή ενός φαρμάκου ή μιας δόσης ενός φαρμάκου, βάσει γενετικών δεικτών, στη θεραπεία ενός ενήλικα που έχει καρκίνο
- βοηθώντας οποιονδήποτε ασθενή ή οικογένεια που έχει ερωτήσεις σχετικά με γενετικές ή γονιδιωματικές πληροφορίες ή υπηρεσίες να βρει αξιόπιστες πληροφορίες.

Αναμένεται ότι κάθε πρόγραμμα σπουδών νοσηλευτικής που προετοιμάζει νοσηλευτές για πρακτική σε οποιοδήποτε επίπεδο θα ενσωματώσει θέματα γενετικής και γονιδιωματικής και μαθησιακές εμπειρίες σε υπάρχουσες τάξεις. Οι εκπαιδευτικοί νοσοκόμων, με καθοδήγηση από τις βασικές ικανότητες νοσηλευτικής και τις οδηγίες για τα προγράμματα σπουδών στη γενετική και τη γονιδιωματική, σύντομα θα σχεδιάσουν και θα εφαρμόσουν μαθησιακές εμπειρίες που θα βοηθήσουν τους μαθητές σε όλα τα επίπεδα, μαζί με τις ασκούμενες νοσοκόμες να επιτύχουν τις γενετικές και γονιδιωματικές ικανότητες που θα χρειαστούν για εξάσκηση. Για να υποστηρίξει αυτήν την ένταξη, οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές νοσηλευτικής ικανότητας και αναλυτικών προγραμμάτων στη γενετική και τη γονιδιωματική

περιλαμβάνουν μια ολοκληρωμένη λίστα πόρων για εκπαιδευτικούς νοσοκόμων. Αυτή η ενότητα θα επικεντρωθεί τώρα σε διάφορα παραδείγματα ρόλων νοσηλευτικής σε όλα τα επίπεδα πρακτικής στη γενετική και γονιδιοματική υγειονομική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της συλλογής οικογενειακού ιστορικού και της γενεαλογικής κατασκευής, παραπομπή για γενετικές διαβουλεύσεις, γενετικές δοκιμές, φαρμακογενετική και φαρμακογονιδιοματική, και ένας νέος τύπος γενετικών δοκιμών που ονομάζεται άμεσος - γενετικές δοκιμές.

5.3 Οικογενειακό ιστορικό

Η γνώση του ρόλου του οικογενειακού ιστορικού σε κοινές και σπάνιες γενετικές καταστάσεις και διαταραχές είναι ένα πρώτο βήμα στην αξιολόγηση γενετικών και γονιδιοματικών κινδύνων και στην έγκαιρη παρέμβαση. Ο Γενικός Χειρουργός των Ηνωμένων Πολιτειών (ΗΠΑ), σε συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ και άλλες κυβερνητικές υπηρεσίες, ξεκίνησε μια εθνική εκστρατεία δημόσιας υγείας το 2004 που ονομάζεται Πρωτοβουλία Οικογενειακού Ιστορικού του Γενικού Χειρουργού των ΗΠΑ στην αναγνώριση του σημαντικού ρόλου του οικογενειακού ιστορικού στην υγεία και τις ασθένειες. Η Πρωτοβουλία ενθαρρύνει όλες τις αμερικανικές οικογένειες να μάθουν περισσότερα για την οικογενειακή τους ιστορία. Προσφέρει ένα ηλεκτρονικό εργαλείο για να βοηθήσει τις οικογένειες να δημιουργήσουν ένα πορτρέτο της οικογενειακής τους υγείας. Αν και οι Αμερικανοί γνωρίζουν ότι το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικό για την υγεία τους, όσο το ένα τρίτο δεν έχουν προσπαθήσει ποτέ να συγκεντρώσουν και να γράψουν το ιστορικό υγείας της οικογένειάς τους (Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ, 2008). Οι νοσηλευτές μπορούν να βοηθήσουν τις οικογένειες να μάθουν για το οικογενειακό ιστορικό υγείας τους, προσφέροντάς τους πληροφορίες σχετικά με την Πρωτοβουλία Οικογενειακού Ιστορικού του Γενικού Χειρουργού των ΗΠΑ.

Οι νοσηλευτές θα πρέπει επίσης να είναι προετοιμασμένοι να συλλέξουν ένα ιστορικό οικογενειακής υγείας τριών γενεών και να δημιουργήσουν ένα γενεαλογικό από τις συλλεγμένες πληροφορίες οικογενειακού ιστορικού, χρησιμοποιώντας τα τυποποιημένα σύμβολα και ορολογία. Κατά τη συλλογή του οικογενειακού ιστορικού, οι νοσηλευτές πρέπει

να είναι σε εγρήγορση για τους πελάτες που παρουσιάζουν οικογενειακό ιστορικό που έχουν πολλές γενιές που έχουν προσβληθεί από μια συγκεκριμένη διαταραχή (αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομιά) ή εκείνων με πολλαπλά αδέρφια που έχουν γενετική διαταραχή (αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομιά) ή εκείνους που επηρεάζονται με ασθένεια ή πάθηση σε νεαρή ηλικία (πολλαπλές γενιές με πρώιμο καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών). Όταν ένας πελάτης αναγνωρίζεται ότι έχει οικογενειακό ιστορικό πιθανής κληρονομικής γενετικής διαταραχής, η νοσηκόμα συζητά το οικογενειακό ιστορικό με την ομάδα υγειονομικής περίθαλψης και ενημερώνει τον πελάτη ότι αυτός ή αυτή έχει παράγοντα κινδύνου για μια ασθένεια. Ο νοσηλευτής και η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης μπορούν στη συνέχεια να προσφέρουν στους ασθενείς γενετικούς πόρους και παραπομπή σε γενετικούς ειδικούς, συμπεριλαμβανομένων ιατρικών γενετιστών, γενετικών συμβούλων και ειδικών νοσοκόμων γενετικής (Knight & Flint,2004).

5.4 Γενετικός έλεγχος

Οι γενετικές και γονιδιωματικές ανακαλύψεις έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός αυξανόμενου αριθμού γενετικών εξετάσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό ενός χαρακτηριστικού, τη διάγνωση μιας γενετικής διαταραχής ή / και τον εντοπισμό ατόμων που έχουν γενετική προδιάθεση για ασθένειες, όπως καρκίνος ή καρδιακές παθήσεις. Υπάρχει τώρα γενετικός έλεγχος για περισσότερες από 1.600 γενετικές διαταραχές που κυμαίνονται από διαταραχές ενός γονιδίου, όπως κυστική ίνωση, έως πολύπλοκες διαταραχές, όπως ο διαβήτης. Οι νοσηλευτές σε όλα τα επίπεδα πρακτικής και σε όλα τα επίπεδα πρακτικής θα εμπλέκονται όλο και περισσότερο με τον εντοπισμό ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από γενετικές εξετάσεις, την εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη φύση και τον σκοπό μιας γενετικής εξέτασης και τη χρήση γενετικών δοκιμών για να καθοδηγήσουν την πρόληψη και τη θεραπεία σπάνιων και κοινών ασθενειών.

Οι γενετικοί έλεγχοι χρησιμοποιούνται τώρα σε προγεννητικούς, παιδιατρικούς και ενήλικες πληθυσμούς. Ο προγεννητικός γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται για τον έλεγχο και τη διάγνωση γενετικών καταστάσεων, όπως το σύνδρομο Down. Η δοκιμή φορέα συμβάλλει στον εντοπισμό ατόμων που φέρουν ένα αντίγραφο γονιδιακής μετάλλαξης που, όταν υπάρχει σε δύο αντίγραφα, προκαλεί γενετική διαταραχή, όπως η κυστική ίνωση. Η

δοκιμή φορέα παρέχεται σε άτομα που προέρχονται από συγκεκριμένες εθνικές ομάδες που έχουν αυξημένο κίνδυνο συγκεκριμένων γενετικών διαταραχών, όπως η ασθένεια Tay-Sachs στους εβραϊκούς πληθυσμούς Ashkenazi. Όταν και οι δύο γονείς δοκιμάζονται, το τεστ δίνει πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα ενός ζευγαριού να αποκτήσει παιδί με γενετική Διαταραχή (Knight & Flint,2004).

Ο έλεγχος των νεογέννητων έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει έναν αυξανόμενο αριθμό γενετικών διαταραχών που θα μπορούσαν να αποδειχθούν επικίνδυνες εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία. Επί του παρόντος, πολλές πολιτείες προσφέρουν έλεγχο για περισσότερες από 29 συνθήκες μέσω των προγραμμάτων ελέγχου νεογέννητων. Ως εκ τούτου, εντοπίζονται περισσότερες γενετικές διαταραχές κατά την πρώιμη νεογέννητη περίοδο, έτσι ώστε οι παρεμβάσεις και οι θεραπείες να μπορούν να χορηγούνται άμεσα. Η φαινυλκετονουρία (PKU) είναι ένα παράδειγμα γενετικής διαταραχής για την οποία διατίθεται έλεγχος νεογέννητου. Ο διαγνωστικός γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση μιας συγκεκριμένης γενετικής διαταραχής όταν υπάρχει υποψία βάσει φυσικών συμπτωμάτων ή θετικών αποτελεσμάτων διαλογής νεογέννητου. Τα αποτελέσματα μιας διαγνωστικής εξέτασης μπορούν να επηρεάσουν τη διαχείριση της γενετικής διαταραχής και τις επιλογές ενός ατόμου σχετικά με την υγειονομική περίθαλψη. Μια άλλη χρήση γενετικών δοκιμών είναι η προεμφυτευτική γενετική εξέταση, που ονομάζεται επίσης προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) . Το PGD χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό γενετικών αλλαγών στα έμβρυα που δημιουργούνται χρησιμοποιώντας τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η γονιμοποίηση in vitro. Κατά τη γονιμοποίηση in-vitro, τα κύτταρα των ωαρίων μιας γυναίκας αφαιρούνται από τις ωοθήκες της και γονιμοποιούνται με σπέρμα έξω από το σώμα της. Στη συνέχεια λαμβάνεται ένας μικρός αριθμός κυττάρων από τα έμβρυα και εξετάζεται για μεταλλάξεις ή παραλλαγές γονιδίων. Αυτά τα έμβρυα χωρίς τις γονιδιακές μεταλλάξεις ή παραλλαγές εμφυτεύονται στη συνέχεια στη μήτρα της γυναίκας για να ξεκινήσει η εγκυμοσύνη της (Knight & Flint,2004).

Οι γενετικοί έλεγχοι προσφέρονται όλο και περισσότερο σε ενήλικες που διατρέχουν κίνδυνο για πρώιμες διαταραχές έναρξης, όπως καρκίνος του μαστού, καρκίνος του παχέος εντέρου και αιμοχρωμάτωση. Αυτός ο τύπος γενετικών δοκιμών ονομάζεται προκαταρκτική ή γενετική δοκιμή προδιάθεσης. Μια προ-συμπτωματική γενετική δοκιμή είναι μια δοκιμή για μια εντελώς διεισδυτική νόσο ενός γονιδίου (που σημαίνει ότι εάν ένα άτομο έχει το γονίδιο που προκαλεί την ασθένεια, θα αναπτύξει τη διαταραχή). Η γενετική δοκιμή προδιάθεσης είναι μια δοκιμή για μια γενετική προδιάθεση (ατελείς διεισδυτικές συνθήκες).

Δεν θα αναπτύξουν όλα τα άτομα που έχουν θετικό αποτέλεσμα γενετικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Τα γενετικά τεστ προεμπτωματικής και προδιάθεσης παρέχουν σε ασυμπτωματικά άτομα πληροφορίες σχετικά με το εάν έχουν γονιδιακή μετάλλαξη ή / και τον κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένης διαταραχής. Οι γενετικές δοκιμές προ-συμπτωματικής και προδιάθεσης προσφέρονται σε άτομα που προέρχονται από οικογένειες με γνωστή πάθηση για ενήλικες (Skirton et al.,2005).

5.5 Φαρμακευτική αγωγή

Οι γνώσεις μας σχετικά με το ρόλο της γενετικής, σε σχέση με τον τρόπο με τον οποίο το σώμα ενός ατόμου διαλύεται και ανταποκρίνεται σε ορισμένα φάρμακα, αυξάνεται συνεχώς. Αναπτύσσονται δύο νέοι τομείς της μελέτης και εφαρμογής της γενετικής και της γονιδιωματικής για ιατρική θεραπεία ασθενειών. Ένα νέο πεδίο είναι το πεδίο της φαρμακογενετικής που ασχολείται με τη μεταβλητότητα των απαντήσεων των ατόμων σε φάρμακα λόγω γενετικής μεταβολής. Η φαρμακογενετική εξετάζει τις γενετικές πληροφορίες ενός ατόμου σχετικά με τον τρόπο μεταφοράς και μεταβολισμού των φαρμάκων στο σώμα τους και τους συγκεκριμένους υποδοχείς φαρμάκων. Ο στόχος της φαρμακογενετικής είναι να δημιουργήσει ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα θεραπείας φαρμάκων, επιτρέποντας έτσι την καλύτερη επιλογή και δόση φαρμάκων. Για παράδειγμα, γενετικός έλεγχος για ορισμένα γονίδια (CYP2C9 και VKORC1) που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης, ενός αραιωτικού αίματος (Knight & Flint,2004).

Ένα άλλο νέο πεδίο είναι αυτό της φαρμακογονιδιωματικής που αναζητά γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την ανακάλυψη και την ανάπτυξη φαρμάκων. Η φαρμακογενετική έρευνα οδηγεί στην ανάπτυξη φαρμάκων που μπορούν να προσαρμοστούν ειδικά σε συγκεκριμένα άτομα και να προσαρμοστούν στη γενετική σύνθεση κάθε ατόμου. Το περιβάλλον, η διατροφή, η ηλικία, ο τρόπος ζωής και η κατάσταση της υγείας ενός ατόμου μπορούν να επηρεάσουν την ανταπόκριση του ατόμου στα φάρμακα. Επιπλέον, η κατανόηση της γενετικής σύνθεσης ενός ατόμου μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία εξατομικευμένων φαρμάκων που είναι πιο αποτελεσματικά και έχουν λιγότερες παρενέργειες, για ένα συγκεκριμένο άτομο. Για παράδειγμα, είναι πλέον γνωστό ότι οι ασθενείς που έχουν προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου και που έχουν μετάλλαξη στο

γονίδιο που ονομάζεται KRAS στους όγκους τους, δεν πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία και το φάρμακο που ονομάζεται cetuximab (Erbix), επειδή δεν είναι πιθανό να ωφεληθούν από τη συνδυασμένη θεραπεία. Η αποφυγή αυτής της συνδυασμένης θεραπείας θα μπορούσε να τους αποτρέψει τις παρενέργειες και το κόστος αυτής της θεραπείας. Οι ειδικοί προβλέπουν ότι σύντομα θα γίνει συνήθης πρακτική για τη δοκιμή όλων των όγκων του παχέος εντέρου για μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS πριν ξεκινήσουν εκείνοι οι ασθενείς που έχουν προχωρήσει νόσο σε θεραπείες που περιλαμβάνουν το cetuximab.

Η έρευνα Genomic άνοιξε επίσης την πόρτα για ιδιωτικές, κερδοσκοπικές εταιρείες να χρησιμοποιούν γονιδιωματικές πληροφορίες για την ανάπτυξη και την εμπορία γενετικών δοκιμών απευθείας στους καταναλωτές μέσω του Διαδικτύου. Υπάρχει ένας αυξανόμενος αριθμός εταιρειών που προσφέρουν γενικές δοκιμές απευθείας προς καταναλωτές (DTC) για την αξιολόγηση γενετικών κινδύνων για την υγεία. Οι γενετικές εξετάσεις DTC συνήθως περιλαμβάνουν απόξεση κυττάρων από το εσωτερικό του μάγουλου και αποστολή του δείγματος σε εργαστήριο δοκιμών που θα εκτελέσει τη δοκιμή. Η εταιρεία αναλύει τα δεδομένα γονιδιακής ακολουθίας, τα ερμηνεύει για τις πληροφορίες κινδύνου που αποκαλύπτει και δημιουργεί μια αναφορά. Η αναφορά αποστέλλεται απευθείας στον καταναλωτή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης δεν εμπλέκεται. Άλλες ανησυχίες που εγείρονται από τους γενετικούς ελέγχους DTC περιλαμβάνουν την πιθανότητα το κοινό να παρερμηνεύσει εσφαλμένα τις γενετικές πληροφορίες που τους δίνονται απευθείας ή την πιθανότητα να διατάξουν γενετικές εξετάσεις που είναι ακατάλληλες. Αρκετοί οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας, αναπτύσσουν προγράμματα και πόρους για να εκπαιδεύσουν το ευρύ κοινό και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις. Η νοσηλευτική πρακτική περιλαμβάνει όλο και περισσότερο αυτές τις νέες κατευθύνσεις στην υγειονομική περίθαλψη. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να επεκτείνουν τις γνώσεις και τις δεξιότητές τους στην προσαρμογή γενετικών και γονιδιωματικών πληροφοριών και δοκιμών στους ασθενείς τους. Έχοντας γνώση τόσο των οφελών όσο και των περιορισμών των αναδυόμενων γενετικών τεστ θα επιτρέψει στους νοσηλευτές να βοηθήσουν τους καταναλωτές να ενημερωθούν, οι υπεύθυνοι λήψης αποφάσεων περί υγειονομικής περίθαλψης (Knight & Flint,2004).

5.6 Συναισθηματική υποστήριξη

Η συναισθηματική υποστήριξη μπορεί να είναι απαραίτητη για τις οικογένειες, επειδή μπορεί να βιώσουν σοκ και θλίψη όταν μάθουν τη διάγνωση. Διατηρεί ο νοσηλευτής πάντα μια μη κρίσιμη στάση και παρέχετε συναισθηματική υποστήριξη όπως απαιτείται. Λάβετε υπόψη ότι οι γονείς μπορούν να περάσουν από τη διαδικασία πένθους, η οποία περιλαμβάνει άρνηση, θυμό, διαπραγματεύσεις, κατάθλιψη και αποδοχή. Αυτοί οι γονείς μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσουν την απώλεια του μωρού που σχεδίαζαν να έχουν και να δεχτούν το παιδί που είχαν. Αρχικά, μπορεί να σκεφτούν μόνο τις προκλήσεις και τα εμπόδια που θα αντιμετωπίσει το παιδί. Μπορεί επίσης να ανησυχούν για τον αυξημένο κίνδυνο σχετιζόμενων επιπλοκών στην υγεία. Η εκπαίδευση και η υποστήριξη κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου είναι απαραίτητες. Οι γονείς μπορεί επίσης να έχουν ερωτήσεις σχετικά με το ποιος θα φροντίσει το μεγάλο παιδί τους. Εκπαιδεύει τις οικογένειες ο νοσηλευτής για το πώς να σχεδιάσουν το μέλλον. Για παράδειγμα, καθώς το παιδί τους γίνεται ενήλικος, μπορεί να είναι κατάλληλο να βρει εργασία, ανάλογα με το βαθμό γνωστικής καθυστέρησης. Η διδασκαλία των οικογενειών σχετικά με τους διαθέσιμους πόρους και τα συστήματα υποστήριξης είναι επωφελής και απαραίτητο στοιχείο φροντίδας (Jenkins & Lea, 2005).

5.7 Φροντίδα για ενήλικες ασθενείς

Είναι σημαντικό να καταλάβουμε πώς να φροντίζουμε αποτελεσματικά τους ασθενείς με σύνδρομο Down στο περιβάλλον της υγειονομικής περίθαλψης. Οι εισαγωγές στο νοσοκομείο είναι πιο συχνές σε άτομα με νοητική αναπηρία, όπως αυτά με σύνδρομο Down. Η έρευνα έχει δείξει ότι πολλοί επαγγελματίες υγείας έχουν έλλειψη γνώσεων σχετικά με τη φροντίδα ασθενών με αναπηρίες. Ως αποτέλεσμα, αυτοί οι ασθενείς τείνουν να λαμβάνουν μειωμένο επίπεδο φροντίδας στο χώρο της υγειονομικής περίθαλψης. Οι υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι ευέλικτες ώστε να ανταποκρίνονται καλύτερα στις

ανάγκες του ασθενούς Η παροχή δίκαιης και δίκαιης μεταχείρισης πρέπει να είναι ύψιστης σημασίας. Αυτό σημαίνει ότι ίσως χρειαστεί να προσαρμόσουμε τη φροντίδα μας για να καλύψουμε τις εξειδικευμένες ανάγκες του ασθενούς με σύνδρομο Down (Knight & Flint,2004).

5.8 Πλάνο νοσηλευτικής φροντίδας παιδιού με Σύνδρομο Down

Λόγω του γεγονότος ότι το σύνδρομο Down είναι η κύρια αιτία διανοητικής αναπηρίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, είναι σημαντικό οι νοσηλευτές να κατανοήσουν τη διαταραχή και πώς να φροντίζουν ασθενείς με σύνδρομο Down. Βεβαιωθείτε ότι υπάρχει εκπαίδευση στην εγκατάστασή σας σχετικά με τη φροντίδα ατόμων με αναπηρία. Είναι δική μας ευθύνη να κατανοήσουμε τη νομοθεσία στην περιοχή μας και να παρακολουθούμε τις βέλτιστες πρακτικές για την παροχή φροντίδας σε αυτούς τους ασθενείς.

Η αξιολόγηση ενός παιδιού με σύνδρομο Down περιλαμβάνει:

- Φυσική αξιολόγηση. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να πραγματοποιήσει μια εμπειριστατωμένη, συστηματική αξιολόγηση από το κεφάλι μέχρι τα δάχτυλα του νεογέννητου.
- Ιστορία. Οι νοσηλευτές πρέπει να αποκτήσουν ιστορικό εγκυμοσύνης , ιστορικού γέννησης και γενετικού ελέγχου.

Διαγνωστικές Νοσηλευτικές

Με βάση τα δεδομένα αξιολόγησης, οι κύριες νοσηλευτικές διαγνώσεις είναι:

- Καθυστερημένη ανάπτυξη και ανάπτυξη που σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα επίτευξης αναπτυξιακών εργασιών.
- Έλλειμμα αυτοεξυπηρέτησης : μπάνιο και υγιεινή, ντύσιμο, σίτιση, τουαλέτα που σχετίζεται με γνωστική εξασθένηση.
- Μειωμένη λεκτική επικοινωνία που σχετίζεται με μειωμένες δεξιότητες υποδοχής ή εκφραστικής ικανότητας.
- Κίνδυνος λοίμωξης που σχετίζεται με μειωμένο μυϊκό τόνο και κακή αποστράγγιση βλέννας.

Σχεδιασμός και Στόχοι Νοσηλευτικής Φροντίδας

Οι κύριοι στόχοι για ένα παιδί με σύνδρομο Down είναι:

- Το παιδί θα μπορεί να εκτελεί κινητικές, κοινωνικές ή / και εκφραστικές δεξιότητες χαρακτηριστικές της ηλικιακής ομάδας εντός του πεδίου των σημερινών ικανοτήτων.
- Το παιδί θα κάνει δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης και αυτοέλεγχου κατάλληλες για την ηλικία.
- Το παιδί θα είναι σε θέση να καθιερώσει μια μέθοδο επικοινωνίας στην οποία μπορούν να εκφραστούν οι ανάγκες.
- Το παιδί θα είναι σε θέση να επιτύχει έγκαιρη επούλωση πληγών. να είστε απαλλαγμένοι από πυώδη αποστράγγιση ή ερύθημα, και να είστε αφελείς.

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις

Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις είναι:

- Παρέχετε επαρκή διατροφή. Αξιολογήστε την ικανότητα του παιδιού να καταπιεί, να παρέχει πληροφορίες για τον σωστό τρόπο παροχής τροφής και να παρέχει καλή συμβουλευτική για τη διατροφή.
- Οι συχνές διαβουλεύσεις είναι απαραίτητες. Ενθαρρύνετε τους γονείς να ελέγχουν τακτικά την ακοή και την όραση του παιδιού .
- Αξιολογήστε την κατανόηση του συνδρόμου Down. Εκπαιδεύστε τους γονείς για το σύνδρομο Down και τη φροντίδα ενός παιδιού με την ασθένεια.
- Παρέχετε συναισθηματική υποστήριξη και κίνητρα. Οι γονείς χρειάζονται υποστήριξη σε αυτούς τους δύσκολους καιρούς. Χρειάζονται ισχυρή υποστήριξη και καθοδήγηση από τη στιγμή που το παιδί γεννιέται.

Εκτίμηση

Οι στόχοι επιτυγχάνονται όπως αποδεικνύεται από:

- Το παιδί μπόρεσε να εκτελέσει κινητικές, κοινωνικές ή / και εκφραστικές δεξιότητες χαρακτηριστικές της ηλικιακής ομάδας εντός του πεδίου των σημερινών ικανοτήτων.
- Το παιδί πραγματοποίησε δραστηριότητες αυτοεξυπηρέτησης και αυτοέλεγχου κατάλληλες για ηλικία.
- Το παιδί ήταν σε θέση να καθιερώσει μια μέθοδο επικοινωνίας στην οποία οι ανάγκες μπορούν να εκφραστούν.
- Το παιδί μπόρεσε να επιτύχει έγκαιρη επούλωση πληγών. να είστε απαλλαγμένοι από πυώδη αποστράγγιση ή ερύθημα, και να είστε αφελείς.

Οδηγίες τεκμηρίωσης

Η τεκμηρίωση σε ένα παιδί με σύνδρομο Down περιλαμβάνει:

- Διαθεσιμότητα και χρήση συστημάτων υποστήριξης και πόρων κοινότητας.

- Σχέδιο φροντίδας.
- Σχέδιο διδασκαλίας.
- Επίτευξη ή πρόοδος προς τα επιθυμητά αποτελέσματα.
- Αποκλίσεις από τις κανονικές προσδοκίες των γονέων.

Συμπέρασμα

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες προέρχονται κυρίως από γυναικεία μύωση. Όπως αποδεικνύεται από μελέτες πολυμορφισμού DNA που διεξήχθησαν σε οικογένειες με αυθόρμητες αμβλώσεις ανευπλοειδών ή ζωντανά μωρά με σύνδρομα τρισωμίας, αυτές οι ανωμαλίες προέρχονται κυρίως από τη μέση I. Προτάθηκε ότι η αύξηση των συνηθισμένων τρισωμιών που σχετίζεται με την ηλικία καθορίζεται πιθανότατα από τη σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση του μυϊκού ανασυνδυασμού, με αποτέλεσμα τον πρόωρο διαχωρισμό των δισθενών και της χρωμοσωμικής μη διάσπασης. Τα σφάλματα Meiosis II υποστηρίχθηκαν επίσης για να προέλθουν από το meiosis I, ως αποτέλεσμα του αυξημένου ρυθμού ανασυνδυασμού του meiotic, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία διαχωρισμού των δισθενών.

Με την έλευση της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης (PGD) για ανευπλοειδίες, κατέστη δυνατή η άμεση δοκιμή του αποτελέσματος του πρώτου και του δεύτερου μυϊκού τμήματος, χρησιμοποιώντας το πρώτο και το δεύτερο πολικό σώμα (PB1 και PB2).. Το PB1 εξωθείται μετά την ωρίμανση των ωοκυττάρων, που αντιπροσωπεύει ένα υποπροϊόν της μύωσης I, ενώ το PB2 είναι ένα υποπροϊόν της μύωσης II και εξωθείται μετά την έκθεση των ωαρίων στο σπέρμα ή το ICSI. Η χρήση δοκιμών PB για την πρόβλεψη της χρωμοσωμικής κατάστασης του προκύπτοντος ωοκυττάρου βασίζεται στη μελέτη ταυτόχρονης δοκιμής των ωοκυττάρων MII με τα αντίστοιχα PBI τους, η οποία έδειξε ότι το κανονικό μοτίβο χρωμοσωμάτων αντιπροσωπεύεται από ζευγμένα σήματα φθορισμού για κάθε χρωμόσωμα, ενώ η έλλειψη ή η προσθήκη ενός ή και των δύο σημάτων είτε σε ωοκύτταρα είτε σε PB1 αντανακλά ένα ακριβώς αντίθετο μοτίβο στα αντίστοιχα ωοκύτταρα MII ή PB1, υποδηλώνοντας υψηλή ακρίβεια δοκιμών PB1 για πρόβλεψη του γονότυπου των ωοκυττάρων. Το ιατρικό επάγγελμα δεν έχει να κάνει με τη θεραπεία της ασθένειας, αλλά και με την ενίσχυση της φροντίδας των ασθενών με κάθε δυνατό τρόπο. Η φροντίδα με επίκεντρο τον ασθενή έχει ποικίλα οφέλη και όλα μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τόσο των πρακτικών όσο και των νοσοκόμων και των ατόμων που φροντίζουν. Η παροχή ποιοτικής φροντίδας ασθενών μπορεί να έχει απολύτως επίδραση στα αποτελέσματα της υγείας. Συμβάλλει σε μια πιο θετική εμπειρία ανάκαμψης των ασθενών και μπορεί να βελτιώσει τη σωματική και ψυχική ποιότητα ζωής των ατόμων με σοβαρές ασθένειες, όπως ο καρκίνος. Η εξατομίκευση της φροντίδας βοηθά επίσης τους ασθενείς να ξεπεράσουν τους φυσικούς φόβους και τις ανησυχίες που έρχονται όταν βρίσκονται στο νοσοκομείο (Knight & Flint, 2004).

Βιβλιογραφία

Ελληνόγλωσση

Θωμόπουλος Γ.Ν., (1995). Ο υποκυτταρικός κόσμος, οργανίδια και ασθένειες. University studio press

Σκούρας Ζ. Γ., (1997). Ειδικά θέματα γενετικής, γενετική μηχανική. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Έκδοση: Υπηρεσία Δημοσιευμάτων

Τριανταφυλλίδης Κ., (2001). Κλασική μοριακή και γενετική. Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη

Τριανταφυλλίδης Κ., Κουβάτση Α., (2003). Γενετική ανθρώπου. Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη

Ξενόγλωσση

Chen C.P., Chern S.R., Wang W., (2001). Fetal DNA analyzed in plasma from a mother's three consecutive pregnancies to detect paternally inherited aneuploidy, *Clinical Chemistry*, 47, 937–939

Consensus Panel on Genetics/Genomics Nursing Competencies. (2006). Essential nursing competencies and curricula guidelines in genetics and genomics. Silver Spring, MD: American Nurses Association.

Dhillon RK, Hillman SC, Morris RK, McMullan D, Williams D, et al: Additional information from chromosomal microarray analysis (CMA) over conventional karyotyping when diagnosing chromosomal abnormalities in miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 121:11-21 (2014).

Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, et al. Association of Copy Number variants with Specific Ultrasonographically Detected Fetal Anomalies. *Obstet Gynecol* 2014, 124, 83–90

Driscoll D.A., Gross S.J., (2008). First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy, *Genetics in Medicine*, 10(1), 73-75

Genetics Home Reference. (2008a). Can changes in the number of chromosomes affect health and development?

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/chromosomalconditions>

Genetics Home Reference. (2008b). Can changes in the structure of chromosomes affect health and development?

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/structuralchanges>

Genetics Home Reference. (2008c). Genetic conditions.

<http://ghr.nlm.nih.gov/BrowseConditions>

Genetics Home Reference. (2008d). Genetic recombination.

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=geneticrecombination>

Genetics Home Reference. (2008e). Germline mutation.

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=germlinemutation>

Gouas L., Goumy C., Veronese L., Tchirkov A., Vago P., (2008). Gene dosage methods as diagnostic tools for the identification of chromosome abnormalities, *Path. Biolog.*, 56, 345-353

Grimshaw G.M., Szczepura A., Hulten M., MacDonald F., Nevin N.C., Sutton F., Dhanjal S., (2003). Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosomes abnormalities *Health Technology Assessment* 7 1–56

Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med.* 2019;25:60.

Hulten M.A., Dhanjal S., Pertl B., (2003). Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR, *Reproduction*, 126, 279-297

Hunter, D.J., Khoury, M.J., & Drazen, J.M. (2008). Letting the genome out of the bottle - will we get our wish? *New England Journal of Medicine*, 358(2), 105-107.

Jenkins, J. & Lea, D.H. (2005). *Nursing care in the genomic era: A case-based approach*. Boston, MA: Jones & Bartlett Publishers.

Ke WL, Zhao WH, Wang XY, Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down Syndrome, Edward Syndrome and Patau Syndrome of high risk fetus, *Int J Clin Exp Med*. 2015, 15, 8(6) 9525-9530.

Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:12031–6.

Kotzot D., (2008). Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 31, 100-105.

Knight S.J., Flint J., (2004). The use of subtelomeric probes to study mental retardation, *Methods, Cell Biol*, 75, 799-831

Ledbetter DH, Riggs ER, Martin CL. Clinical applications of wholegenome chromosomal microarray analysis. In *Genomic and Personalized Medicine*. Elsevier: Amsterdam, 2013, 2, 133–44.

Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan KWC, Valletta JS, Takimoto-Kimura, et al. Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron*. 2006;51:29–42.23.

Shen J, Wu W, Gao C, et al. Chromosomal copy number analysis on chorionic villus samples from early spontaneous miscarriages by high throughput genetic technology. *Mol Cytogenet* 2016;9:7

Skirton, H., Patch, C., & Williams J. (2005). *Applied genetics in healthcare: A handbook for specialist practitioners*. Abington, OX14: Taylor & Francis Group.

Yusuf R.Z., Naeem R., (2004). Cytogenetic abnormalities in products of conception: a relationship revisited, *AJRI*, 52, 88-96