



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«*Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση*»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«*Υποψήφια Μητέρα με Κληρονομική Καρδιοπάθεια:  
Γενετική Συμβουλευτική*»

**Θεώνη Κανελλοπούλου**

*Ιατρός Αιματολόγος*

*Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών*

**A.M.: 745038220000**

ΑΘΗΝΑ

Ιούλιος 2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«*Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση*»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«*Υποψήφια Μητέρα με Κληρονομική Καρδιοπάθεια:  
Γενετική Συμβουλευτική*»

Θεώνη Κανελλοπούλου

A.M.: 745038220000

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**Περικλής Μακρυθανάσης (Επιβλέπων)**

Επίκουρος καθηγητής Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Χρισταλένα Σοφοκλέους**

Επίκουρη καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική  
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Χριστίνα Βρεττού**

Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό Γενετικής, Μοριακής Γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής  
Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ

Ιούλιος 2024



HELLENIC REPUBLIC  
**National and Kapodistrian  
University of Athens**  
— EST. 1837 —

**School of Health Sciences  
Department of Medicine**

**MASTER PROGRAM IN**  
***“Medical Genetics: Clinic & Laboratory Direction”***

**MASTER THESIS**

***“Prospective Mother with Hereditary Heart Disease: Genetic Counseling”***

**Theoni Kanellopoulou**

*Hematologist, MD, PhD*

**Register Number: 745038220000**

**Examining Board Members**

**Periklis Makrythanasis (Supervisor)**

Assistant Professor Genetics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

**Christalena Sofocleous**

Assistant Professor of Genetics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

**Christina Vrettou**

Laboratory Teaching Personnel of Genetics, Laboratory of Medical Genetics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Athens

July 2024

© [2024]

*Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)*

*[Θεώνη Κανελλοπούλου, Ιατρός]*

*Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και της φοιτήτριας, ο/η καθένας/μια από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και τα άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.*



**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΙΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

**« Υποψήφια Μητέρα με Κληρονομική Καρδιοπάθεια:  
Γενετική Συμβουλευτική»**

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. **“ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ·ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”**, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπευσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην **“ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ·ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”**, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Θεώνη Κανελλοπούλου

A.M.: 745038220000



## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η καταπολέμηση της μητρικής θνητότητας και θνησιμότητας αποτελεί έναν σημαντικό στόχο για την ανάπτυξη και για τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των γυναικών. Στους 8 αναπτυξιακούς στόχους του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών για την χιλιετία “Millennium Development Goals”, ο 5ος στόχος ήταν μέχρι το 2015 να μειωθεί κατά 3/4 η θνησιμότητα των γυναικών λόγω επιπλοκών της κύησης, της διακοπής της και του τοκετού και να υπάρχει παγκόσμια πρόσβαση στην αναπαραγωγική υγεία. Παρά όμως τη σημαντική μείωση που παρατηρήθηκε, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, θάνατοι υπάρχουν ακόμα και σε γυναίκες που έχουν δυνατότητα ιατρικής παρακολούθησης κι αυτό οφείλεται σε σημαντικό βαθμό σε καρδιαγγειακά νοσήματα που αποτελούν και την κύρια αιτία μητρικού θανάτου από μη μαιευτικά αίτια. Σημαντικό ρόλο παίζει η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας τεκνοποίησης (μεγαλύτερος κίνδυνος για υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο), οι εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και γιατί με την εξέλιξη της καρδιολογίας και της καρδιοχειρουργικής πολλές γυναίκες με υποκείμενη κληρονομική ή συγγενή καρδιοπάθεια λαμβάνουν την απαραίτητη φροντίδα ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής τους, ώστε να καταφέρουν να γίνουν μητέρες.

Ωστόσο, το δικαίωμα στη μητρότητα δεν πρέπει να αγνοείται και πρέπει να υπάρχει στήριξη σε κάθε επιλογή της υποψήφιας μελλοντικής μητέρας αφού όμως έχει προηγηθεί εκτενής ενημέρωση για όλες τις αναπαραγωγικές επιλογές αλλά και τους κινδύνους, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο – νεογνό. Πλέον, αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο ο σημαντικός ρόλος της ίδρυσης «Καρδιομαιευτικής» ομάδας επιστημόνων (καρδιολόγοι – καρδιοχειρουργοί – μαιευτήρες – γενετιστές - νεογνολόγοι) που θα αναλάβουν την υποψήφια μητέρα σε όλο το ταξίδι προς τη μητρότητα. Σκοπός όλων πρέπει να είναι η παροχή υψηλού επιπέδου υπηρεσιών υγείας για να εξασφαλίζεται η υγεία της μητέρας και η γέννηση υγιών απογόνων.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν να ολοκληρώσω τη μεταπτυχιακή μου εκπαίδευση και την παρούσα εργασία:

Την κυρία *Ιωάννα Traeger - Συνοδινού*, καθηγήτρια Γενετικής και διευθύντρια του μεταπτυχιακού προγράμματος που με επέλεξε να συμμετέχω στο πρόγραμμα και μου έδωσε τη δυνατότητα να ολοκληρώσω τη συγκεκριμένη εκπαίδευση.

Τη κυρία *Γεωργία Κάκουρου*, Μοριακή Βιολόγο και Γενετίστρια για την πολύτιμη καθοδήγησή της από το σχεδιασμό της εργασίας έως την ολοκλήρωσή της. Η μεθοδικότητά της, η αφοσίωση και η αγάπη για την επιστήμη της, το χαμόγελο και η ευγένεια, η ανάγκη να μεταλαμπαδεύσει τις γνώσεις της, αποτελούν ένα πρότυπο επιτυχημένης επιστήμονα – μέντορα.

Τον κύριο *Μακρυσανιάση Περικλή*, επίκουρο καθηγητή Γενετικής και επιβλέποντα της παρούσας εργασίας για τη σημαντική βοήθειά του στο τρόπο που με εκπαίδευσε να προσεγγίζω τους ασθενείς στα πλαίσια Γενετικής Συμβουλευτικής και για τις σημαντικές παρατηρήσεις του στην παρούσα εργασία.

Την κυρία *Χρυσταλένα Σοφοκλέους*, επίκουρη καθηγήτρια Γενετικής και μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, για τις εκπληκτικές διαλέξεις της στα μαθήματα του μεταπτυχιακού και στον τρόπο που με βοήθησε να μελετήσω ξανά μετά από πολλά έτη τον μαγικό κόσμο της βιολογίας.

Την κυρία *Χριστίνα Βρεττού*, Χημικό και ΕΔΙΠ Ιατρικής Γενετικής και μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, για τις συμβουλές της αλλά κυρίως για την αγάπη της προς την οργάνωση και διεξαγωγή του συγκεκριμένου επιτυχημένου μεταπτυχιακού προγράμματος. Η μεταδοτικότητα της τόσο στα θεωρητικά μαθήματα, όσο και στα εργαστηριακά είναι αξιόπαινη.

Την κυρία *Κοσμά Κωνσταντίνα*, παιδίατρο και ακαδημαϊκό υπότροφο στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του ΕΚΠΑ, στα ιατρεία της οποίας ολοκλήρωσα την κλινική μου άσκηση, για τις γνώσεις και την εμπειρία της που μοιράστηκε μαζί μου.

Ευχαριστώ θερμά τη διοίκηση του Ωνασείου Νοσοκομείου στο οποίο εργάζομαι ως Αιματολόγος ιατρός, που χρηματοδότησε τα έξοδα συμμετοχής μου στο συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και κυρίως για το όραμα του συγκεκριμένου νοσοκομείου για συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στοχευμένη στην Ιατρική Ακριβείας.

Τέλος, θα ήθελα με όλη μου την καρδιά να ευχαριστήσω τη μικρή *Λουίζα* για την υπομονή της και τις ώρες παιχνιδιού που στερήθηκε από τη μαμά της για να ολοκληρώσει τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή εκπαίδευση. Στόχος μου είναι να μάθει πόσο όμορφο είναι το ταξίδι της γνώσης που δεν τελειώνει ποτέ...

Θεώνη Κανελλοπούλου



*Στα νεογνά των ΜΕΝΝ,  
τους μικρούς μαχητές της ζωής*

*... και στους γονείς τους*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδες
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	14
ABBREVIATIONS – ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	15-16
ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	17
ABSTRACT – KEYWORDS.....	18
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....</b>	<b>19-41</b>
<b>A.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....</b>	<b>19-21</b>
A.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	19-20
A.1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ.....	20-21
A.1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	21
<b>A.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....</b>	<b>22-27</b>
A.2.1 ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ: ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	23-25
A.2.2 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΟΣΟΥΛΙΝΗ.....	25-26
A.2.3 ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ.....	26-27
<b>A.3 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ – Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....</b>	<b>27-34</b>
A.3.1 ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	28-33
A.3.1.1 Επιπλοκές – Κίνδυνοι διαδικασίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	29-31
A.3.1.1.1 <i>Σύνδρομο Ωοθηκικής Διέγερσης Ωοθηκών</i> .....	29-30
A.3.1.1.2 <i>Πολύδυμες κνήσεις</i> .....	30-31
A.3.1.1.3 <i>Άλλες επιπλοκές ART</i> .....	31
A.3.1.2 Νομοθεσία.....	31-33
A.3.1.2.1 <i>Δότες γενετικού υλικού</i> .....	31-32
A.3.1.2.2 <i>Παρένθετη μητρότητα</i> .....	32-33
A.3.2 ΥΙΟΘΕΣΙΑ.....	33-34
<b>A.4 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....</b>	<b>34-38</b>
A.4.1 ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	35-36
A.4.1.1 Υπερηχογραφικός και βιοχημικός έλεγχος.....	35
A.4.1.2 Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT).....	35-36
A.4.2 ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	36-38
A.4.2.1 Βιοψία τροφοβλάστης.....	37
A.4.2.2 Αμνιοπαρακέντηση.....	37-38
<b>A.5 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....</b>	<b>38-41</b>
<b>B. ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>42</b>
<b>Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>42-43</b>
<b>Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>43-</b>
<b>Δ.1 ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΗ ΜΗΤΡΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ Ή ΆΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΓΑΛΑ ΑΓΓΕΙΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ.....</b>	<b>44-49</b>
Δ.1.1 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....	43
Δ.1.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ.....	43-44
Δ.1.3 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	44-46
Δ.1.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....	46-
Δ.1.4.1 Ασφάλεια φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για καρδιαγγειακά νοσήματα.....	46-48
Δ.1.4.1.1 <i>Κουμαρινικά αντιπηκτικά</i> .....	49
<b>Δ.2. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ.....</b>	<b>50-</b>
Δ.2.1 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΑΚΗ ΑΝΩΜΑΛΙΑ.....	50-56
Δ.2.1.1 Σύνδρομο Down.....	51-53
Δ.2.1.1.1 <i>Γενετική Συμβουλευτική Αναπαραγωγικών Επιλογών Γυναικών με Σύνδρομο Down</i> .....	52-53
Δ.2.1.2 Σύνδρομο Di George.....	53-56
Δ.2.1.2.1 <i>Γενετική Συμβουλευτική Αναπαραγωγικών Επιλογών Γυναικών με σύνδρομο Di George</i> .....	54-56
Δ.2.2. ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	56-85
Δ.2.2.1 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.....	57-60
Δ.2.2.1.1 <i>Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: Κίνδυνοι στην κύηση</i> .....	58-60

Δ.2.2.2. Διαυλοπάθειες .....	60-65
Δ.2.2.2.1 Διαυλοπάθειες: Κίνδυνοι στην κύηση.....	63-65
Δ.2.2.3 Αρρυθμιόγonos καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας.....	65
Δ.2.2.4 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια .....	66-68
Δ.2.2.4.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια: Κίνδυνοι στην κύηση.....	68
Δ.2.2.5 Αορτοπάθειες .....	68-72
Δ.2.2.5.1 Αορτοπάθειες: Κίνδυνοι στην κύηση.....	72
Δ.2.2.6 Σύνδρομο Noonan .....	72-74
Δ.2.2.6.1 Σύνδρομο Noonan: Κίνδυνοι στην κύηση.....	73-74
Δ.2.2.7 Νόσος Fabry.....	74-76
Δ.2.2.7.1 Νόσος Fabry: Κίνδυνοι στην κύηση.....	75-76
Δ.2.2.8 Γενετική Συμβουλευτική Στα Μονογονιδιακά Νοσήματα.....	76-
Δ.2.2.8.1 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος .....	76-79
Δ.2.2.8.2 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Ειδικά προγράμματα στην Ελλάδα.....	79-80
Δ.2.2.8.3 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Προεμφυτευτικός Έλεγχος.....	80-83
Δ.2.2.8.4 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος Παιδιών.....	84-85
Δ.2.3 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ .....	85-89
Δ.2.3.1 Μιτοχονδριακά νοσήματα: Καρδιακές Εκδηλώσεις.....	85-86
Δ.2.3.2 Μιτοχονδριακά νοσήματα: Κίνδυνοι και Επιπλοκές στην Κύηση.....	86
Δ.2.3.3 Μιτοχονδριακά νοσήματα: Γενετική Συμβουλευτική.....	87-89
Δ.2.3.3.1 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Προγεννητικός έλεγχος.....	87-88
Δ.2.3.3.2 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Τεχνική αντικατάστασης μιτοχονδρίων.....	88-89
Δ.2.4. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	89-94
Δ.2.4.1 Καρδιαγγειακά Νοσήματα Πολυπαραγοντικού Κινδύνου.....	90-
Δ.2.4.1.1 Οικογενής Υπερχοληστερολαμία .....	90
Δ.2.4.1.2 Θρομβοφιλία και Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Στεφανιαία Νόσος.....	91-
Δ.2.4.2 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Κίνδυνοι και Επιπλοκές στην Κύηση.....	91-93
Δ.2.4.3 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Γενετική Συμβουλευτική.....	93-94
Δ.2.4.3.1 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος.....	93-94
Δ.2.4.3.2 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Προεμφυτευτικός Έλεγχος.....	94
<b>E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>95-105</b>
<b>E.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ.....</b>	<b>95-97</b>
E.1.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	95-96
E.1.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ .....	96-97
E.1.2.1 Γενετικός Έλεγχος σε Ασθενείς με Κληρονομικές Καρδιοπάθειες .....	96-97
<b>E.2 Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....</b>	<b>97-100</b>
E.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΛΛΗΨΗ.....	98
E.2.2 ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΥΙΟΘΕΣΙΑ .....	99
E.2.3 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....	99-100
<b>E.3. ΘΕΜΑΤΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ.....</b>	<b>100-104</b>
E.3.4.1 ΘΕΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	101
E.3.4.2 ΑΝΩΝΥΜΙΑ ΔΟΤΩΝ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ.....	101-102
E.3.4.3 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ .....	102-103
E.3.4.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ – ΠΑΙΔΙΩΝ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ .....	103-104
<b>E.4 ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ .....</b>	<b>104</b>
<b>E.5 ΚΑΡΔΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ .....</b>	<b>104-105</b>
<b>ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>106-116</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	<b>Σελίδα</b>
1.ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	20
2.ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	21
3.ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	23
4.ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ 2000.....	23
5.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ.....	24
6.ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ .....	25
7.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	26
8.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	27
9.ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	29
10.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΟΗSS.....	30
11.ΤΡΟΠΟΙ ΝΟΜΙΜΗΣ ΥΙΟΘΕΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	33
12.ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΥΙΟΘΕΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ.....	34
13.ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ.....	38
14.ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΜΒΡΥΟΥ ΚΑΙ ΔΕΙΓΜΑ ΒΙΟΨΙΑΣ ΓΙΑ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ.....	39
15.ΠΗΓΗ DNA ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΘΕ ΒΙΟΨΙΑΣ.....	40
16.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ.....	41
17. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΜΟΝΤΕΛΟ CARPREG II .....	45
18. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΤΑ WHO .....	45
19.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΕ ΚΥΗΣΗ .....	48
20.ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΙΤΙΩΝ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ.....	57
21.ΔΙΑΥΛΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ.....	61
22. ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΑΟΡΤΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	70-71
23. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ.....	71
24.ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΝΟΣΗΜΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	71
25.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN.....	72
26.ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΝΟΟΝΑΝ ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ Ή ΑΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ .....	73
27.ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	77-78
28.ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΓΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	78
29. Ο ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ LQTS...	79
30.ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΠΑΘΗΣΗ.....	87
31.ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΟ-ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	91

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

	<b>Σελίδα</b>
1. Βασικές κατηγορίες καρδιαγγειακών νοσημάτων και παράγοντες κινδύνου	22
2. (Α) Σχηματική απεικόνιση πρωτοκόλλου IVF (Β) Στάδια ανάπτυξης εμβρύου στο προεμφυτευτικό στάδιο.....	28
3. Σχηματική απεικόνιση διαδικασίας λήψης εμβρυϊκού υλικού κατά τον επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο (Α) Βιοψία χοριακών λαχνών (Β) Αμνιοπαρακέντηση.....	38
4. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης – θεραπείας ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κατά τη διάρκεια της κύησης.....	59
5. Σε γυναίκες με ιστορικό LQTS2 απαγορεύονται την περίοδο της λοχείας οι αφυπνίσεις και τα ξυπνητήρια.....	63
6. Αίτια παθογένειας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας.....	66
7. Γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και αλληλοεπικάλυψη με άλλα καρδιολογικά νοσήματα.....	67
8. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση των υποψήφιων γονέων για διενέργεια προεμφυτευτικού ελέγχου (PGT).....	83
9. Διεπιστημονική προσέγγιση υποψήφιας μητέρας με κληρονομική καρδιοπάθεια.....	105

## ABBREVIATIONS – ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Abbreviations	Επεξήγηση συντομογραφίας	Μετάφραση στα ελληνικά
ACEi	Angiotensin-converting-enzyme inhibitors	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (α-MEA)
aCGH	Array Comparative Genomic Hybridization	Χρωμοσωμική και Γονιδιωματική Ανάλυση με τη Χρήση Μικροσυστοιχιών
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	Αμερικάνικου κολλεγίου μαιευτήρων και γυναικολόγων
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology	Αμερικανική Εταιρεία Καρδιά/Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας
2,3 - DPG	2,3 - diphosphoglycerate	2,3 – διφωσφογλυκερικό οξύ
ADMA	Asymmetric dimethylarginine	Ασυμμετρική διμεθυλαργινίνη
AMH	Anti-Mullerian hormone	Αντι Μυλλέριος ορμόνη
APC-R	Activated protein C resistance	Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
ARB	Angiotensin receptor blockers	Αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης
ART	Assisted reproductive technologies	Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy	Αρρυθμογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας
AS	Aortic stenosis	Αορτική στένωση
ASD	Atrial septal defect	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
AVCD	Atrioventricular canal defect	Κολποκοιλιακή επικοινωνία
BAD	Bicuspid aortic valve	Διγλώχινα (δίπτυχη) αορτική βαλβίδα
CCBs	Calcium channel blockers	Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
Cen	Centromere	Κεντρομερίδιο
CES	Clinical exome sequencing	Αλληλούχιση εξονίων κλινικής σημασίας
CNV	Copy number variant	Παραλλαγή αριθμού αντιγράφων
CoA	Coarctation of aorta	Διαχωρισμός αορτής
CPVT	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	Κατεχολαμινεργική πολύμορφη υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
CVS	Chorionic villus sampling	Βοψία χοριακών λαχνών
DCM	Dilated cardiomyopathy	Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
Del	Deletion	Διαγραφή
DOAC	Direct oral anticoagulation agent	Απευθείας δράσης αντιπηκτικά από του στόματος
Dup	Duplication	Διπλασιασμός
ESH	European Society of Cardiology	Ευρωπαϊκή εταιρεία καρδιολογίας
β-HCG	free β- Human Chorionic Gonadotropin	Ελεύθερη β- Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη
FH	Familiar hypercholesterolemia	Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
FISH	Fluorescence in situ hybridization	Φθορίζουσα υβριδοποίηση <i>in situ</i>
A- GAL A	A-Galactosidase A	λυσosomal ενζύμου α-γαλακτοσιδάση α
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	Ορμόνη που απελευθερώνει γοναδοτροπίνες
GWAS	Genome-wide association studies	Μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος σε ευρεία κλίμακα
HAPO study	Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome	Υπεργλυκαιμία και ανεπιθύμητα αποτελέσματα κατά την κύηση
HCMP	Hypertrophic cardiomyopathy	Υπερτροφική καρδιοπάθεια
HeFH	Heterozygous familiar hypercholesterolemia	Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
HELLP	Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets	Αιμόλυση με αύξηση ηπατικών ενζύμων και χαμηλά αιμοπετάλια
HLHS	Hypoplastic left heart syndrome	Υποπλαστικό σύνδρομο αριστερής καρδιάς
HoFH	Homozygous familiar hypercholesterolemia	Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία
HRS	Heart Rhythm Society	Εταιρεία Καρδιάς Ρυθμού
IAA	Interrupted aortic arch	Διακεκομμένο αορτικό τόξο
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	Εμφυτεύσιμος απινιδωτής
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection	Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος
Ins	Insertion	Εισαγωγή

IUGR	Intrauterine growth restriction	Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης
IVF	<i>in vitro</i> fertilization	Γονιμοποίηση <i>in vitro</i> – Εξωσωματική γονιμοποίηση
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LQTS	Long QT syndrome	Σύνδρομο μακρού QT
LSD	Lysosomal Storage Disorders	Λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα
Mat	Maternal origin	Μητρικής προέλευσης
MELAS	Myopathy Encephalopathy Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	Μυοπάθεια Εγκεφαλοπάθεια Γαλακτική Οξείδωση και που ομοιάζουν με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
MIMODS	Mitochondrial, multi-organ disorder syndrome	Μιτοχονδριακό σύνδρομο με πολυοργανική διαταραχή
MRT	Mitochondrial Replacement technique	Τεχνική αντικατάστασης μιτοχονδρίων
MS	Mitral stenosis	Στένωση μιτροειδούς
MST	maternal spindle transfer	Μεταφορά μητρικής ατράκτου
mtDNA	Mitochondrial DNA	Μιτοχονδριακό DNA
NGS	Next Generation Sequencing	Αλληλούχιση επόμενης γενιάς
nuDNA	Nuclear DNA	Πυρηνικό DNA
NYHA	New York Heart Association	Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor	Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου
PAPPA	Pregnancy Associated Plasma Protein A	Σχετιζόμενη με κύηση πρωτεΐνη Α στο πλάσμα
Pat	Paternal origin	Πατρικής προέλευσης
pcos	Polycystic Ovary Syndrome,	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
PCR	Polymerase chain reaction	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
PDA	Patent ductus arteriosus	Βατός αρτηριακός πόρος
PGD	Preimplantation genetic diagnosis	Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση
PGT	Preimplantation genetic testing	Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος
PIGF	Placental growth factor	Πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας
PNT	Pronuclear transfer	Μεταφορά προπυρήνα
PPS	Peripheral pulmonary stenosis	Περιφερική πνευμονική στένωση
PS	pulmonary stenosis	Στένωση πνευμονικής βαλβίδας
qPCR	Quantitive PCR	Ποσοτική PCR
Rob	Robertsonian Translocation	Ρομπερτσόνια μετάθεση
sENG	soluble Endoglin	Διαλυτή ενδογλίνη
s-FLT-1	soluble Fms-like tyrosine kinase -1	Διαλυτή κυνάση τυροσίνης -1 τύπου Fms
SGA	Small gestational age	Μικρό για την ηλικία ανάπτυξης
SNPs	Single nucleotide polymorphisms	Μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
SQTS	short QT syndrome	Σύνδρομο βραχέος QT
TGF-β	Transforming growth factor beta	Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας - β
TM	Thrombomodulin	Θρομβομοντουλίνη
TNF	Tumor necrosis factor	Παράγοντας νέκρωσης όγκων
HTAD	Hereditary thoracic aortic disease	Κληρονομικές αορτοπάθειες
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor	Αναστολέας μονοπατιού σηματοδότησης ιστικού παράγοντα
TOF	Tetralogy of Fallot	Τετραλογία Fallot
t-PA	Tissue-type plasminogen activator	Ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστικού - τύπου
VSD	ventricular septal defect	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
VEGFR-1	Vascular endothelial growth factor receptor-1	Υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα - 1
vWAg	Von Willebrand Antigen	Αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand
WES	Whole Exome Sequencing	Αλληλούχιση όλων των εξονίων
WGS	Whole Genome Sequencing	Αλληλούχιση όλου του γονιδιώματος



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Στην εισαγωγή γίνεται αναφορά στις φυσιολογικές αλλαγές του οργανισμού κατά την εγκυμοσύνη και στις πιθανές επιπλοκές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το καρδιαγγειακό σύστημα. Παρέχεται μια εκτενής ανάλυση για τις διάφορες επιλογές αναπαραγωγής, δίνοντας έμφαση τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τις διαθέσιμες μεθόδους προγεννητικού ελέγχου και τη νομοθεσία που διέπει την εξωσωματική γονιμοποίηση και την προγεννητική φροντίδα στην Ελλάδα.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η παρούσα διπλωματική εργασία διερευνά τον καθοριστικό ρόλο της γενετικής συμβουλευτικής για υποψήφιες μητέρες με κληρονομικές καρδιοπάθειες, εστιάζοντας στην πολυπλοκότητα της αξιολόγησης κινδύνου, των στρατηγικών παρέμβασης και των ψυχοκοινωνικών πτυχών του σχεδιασμού της οικογένειας.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Έγινε εκτενής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στο PubMed ενώ συμπληρωματικά αντλήθηκαν δεδομένα για κάθε κληρονομικό νόσημα από τις βάσεις δεδομένων OMIM και Varsome. Επιπλέον, συζητήσεις με κλινικούς και εργαστηριακούς γενετιστές, καρδιολόγους, δικηγόρους και προσβεβλημένα άτομα βοήθησαν στην περαιτέρω κατανόηση των προκλήσεων της γενετικής συμβουλευτικής σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Περιγράφονται οι γενετικές βάσεις των κυριότερων κληρονομικών καρδιοπαθειών και οι επιπτώσεις τους στην εγκυμοσύνη και την υγεία του εμβρύου. Αναλύεται η διαδικασία της γενετικής συμβουλευτικής ανά νόσημα, επισημαίνοντας τη σημασία της ακριβούς αξιολόγησης κινδύνου και την παρουσίαση των αναπαραγωγικών επιλογών, περιλαμβανομένου του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου, του προγεννητικού ελέγχου, της δωρεάς ωαρίων, μαζί με την παροχή υποστήριξης στα άτομα και τα ζευγάρια που επηρεάζονται.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ:** Αναλύονται ηθικά διλήμματα που είναι εγγενή στη γενετική συμβουλευτική για τις κληρονομικές καρδιοπάθειες, όπως η ισορροπία μεταξύ της αυτονομίας του ασθενούς και της ευημερίας των μελλοντικών απογόνων και οι συνέπειες της εξέλιξης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εξετάζεται επίσης η επιρροή των κοινωνικών και πολιτιστικών παραγόντων στη διαμόρφωση των αντιλήψεων και των αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό. Τα ευρήματα της συγκεκριμένης εργασίας τονίζουν την κρίσιμη ανάγκη για εξειδικευμένες υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής και ομάδες "καρδιο-μαιευτικής" προσαρμοσμένες στις μοναδικές ανάγκες των ατόμων με κληρονομικές καρδιοπάθειες. Ως αποτέλεσμα της μελέτης προτείνονται στρατηγικές για την ενίσχυση των πρωτοκόλλων συμβουλευτικής, τη βελτίωση της διατμηματικής συνεργασίας μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, και την αύξηση της ενημέρωσης και πρόσβασης στις υπηρεσίες γενετικής συμβουλευτικής.

**Λέξεις κλειδιά:** Κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα, Κύηση, Προγεννητικός έλεγχος, Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, Προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος, Γενετική Συμβουλευτική, Καρδιο-μαιευτική ομάδα, Βιοηθική

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The introductory part describes the physiological changes of the body during pregnancy and the potential complications that could affect the cardiovascular system. An extensive analysis is provided on the various reproductive options, emphasizing assisted reproductive techniques, available methods of prenatal testing, and the legislation that governs *in vitro* fertilization and prenatal care in Greece. **AIM:** This master thesis explores the pivotal role of genetic counseling for prospective mothers with inherited cardiac diseases, focusing on the complexity of risk assessment, intervention strategies, and the psychosocial aspects of family planning. **METHODS:** A comprehensive review of the international literature on PubMed was conducted, and additional data for each inherited disease were gathered from the OMIM and Varsome databases. Furthermore, discussions with clinical and laboratory geneticists, cardiologists, lawyers, and affected individuals aided in further understanding the challenges of genetic counseling in this patient group. **RESULTS:** The results analyze the genetic bases of the main inherited cardiac diseases and their implications for pregnancy and fetal health. The process of genetic counseling per disease is analyzed, highlighting the importance of accurate risk assessment and the presentation of reproductive options, including preimplantation genetic testing, prenatal testing, egg donation, along with the provision of support to affected individuals and couples. **DISCUSSION:** An analysis is presented about ethical dilemmas in genetic counseling for inherited cardiac diseases, such as balancing patient autonomy with the welfare of future progeny and the consequences of the evolution of assisted reproduction. The influence of social and cultural factors in shaping perceptions and decisions regarding family planning is also examined. The findings of this specific work emphasize the critical need for specialized genetic counseling services and "cardio-obstetrics" teams tailored to the unique needs of individuals with inherited cardiac diseases. Recommendations are made for enhancing counseling protocols, improving interdepartmental cooperation among healthcare providers, and increasing awareness and access to genetic counseling services.

**Keywords:** Inherited cardiac diseases; Pregnancy; Prenatal testing; Assisted reproductive technique; Preimplantation genetic testing; Genetic counselling; Cardio-obstetrics; Bioethics

## **A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Υποψήφια μητέρα με κληρονομική καρδιοπάθεια: Γενετική Συμβουλευτική» εξερευνά την περίπλοκη σχέση μεταξύ των φιλοδοξιών της μητρότητας και των πραγματικοτήτων της κληρονομικής καρδιακής νόσου. Στο εισαγωγικό μέρος, πλοηγούμαστε μέσα από τον κόσμο της εγκυμοσύνης, αναλύοντας τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις παθολογικές αλλαγές που συμβαίνουν, επικεντρώνοντας ιδιαίτερα στους εντεινόμενους κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι εγκυμονούσες με υποκείμενες καρδιακές παθήσεις. Η ανάλυση στη συνέχεια μεταβαίνει στις αναπαραγωγικές επιλογές των γυναικών με έμφαση στην επιστήμη της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, φωτίζοντας τις λεπτομέρειες της εξωσωματικής γονιμοποίησης, τη δυνατότητα των προγεννητικών δοκιμασιών και την ακριβή φύση του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου. Η εισαγωγική ανάλυση εξυπηρετεί τη διευκόλυνση της κατανόησης της γενετικής συμβουλευτικής και των ιδιαίτερων κινδύνων στην κύηση ανά νόσημα που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

### **A.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

Η φυσιολογική κύηση χαρακτηρίζεται από μεταβολές που αφορούν σχεδόν κάθε όργανο, ώστε να καταφέρει ο οργανισμός της γυναίκας να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις της εμβρυοπλακουντιακής επικοινωνίας και της ομαλής ανάπτυξης του εμβρύου.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η γυναίκα εμφανίζει σημαντικές ορμονικές μεταβολές που επηρεάζουν τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος: Αυξάνεται ο όγκος αίματος, η καρδιακή συχνότητα και η καρδιακή παροχή. Ακόμα και για υγιείς γυναίκες αυτές οι μεταβολές αποτελούν σημαντική επιβάρυνση στη φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος και η εγκυμοσύνη θα μπορούσε να παρομοιαστεί με μία παρατεταμένη «δοκιμασία κόπωσης». Σε γυναίκες με υποκείμενη καρδιακή νόσο, οι μεταβολές αυτές μπορεί να φέρουν στην επιφάνεια συμπτώματα που δεν υπήρχαν πριν την εγκυμοσύνη και να εκδηλωθούν για πρώτη φορά αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια.

#### **A.1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Το αιμοποιητικό σύστημα πρέπει να προσαρμοστεί με πολλαπλούς τρόπους στην κατάσταση της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα μεταβολές του αριθμού των κυττάρων του αίματος αλλά και των παραγόντων της πήξης. Οι περισσότερες μεταβολές αφορούν φυσιολογικό φαινόμενο και δε χρειάζονται ουδεμία θεραπευτική αντιμετώπιση, εκτός από απλή παρακολούθηση.

Οι πιο συχνές αιματολογικές μεταβολές στα κύτταρα του αίματος είναι η φυσιολογική αναιμία της κύησης, η ουδετεροφιλία και η καλοήθης θρομβοπενία της κύησης (Πίνακας 1).

<b>Πίνακας 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>				
	<b>Μη Έγκυες</b>	<b>1<sup>ο</sup> Τρίμηνο</b>	<b>2<sup>ο</sup> Τρίμηνο</b>	<b>3<sup>ο</sup> Τρίμηνο</b>
<b>Αιμοσφαιρίνη (g/dL)</b>	12-15.8	11.6-13.9	9.7-14.8	9.5-15.0
<b>Αιματοκρίτης (%)</b>	35.4-44.4	31.0-41.0	30.0-39.0	28.0-40.0
<b>MCH (pg/cell)</b>	27-32	30-32	30-33	29-32
<b>MCV (xm<sup>3</sup>)</b>	79-93	81-96	82-97	81-99
<b>Ερυθρά Αιμοσφαίρια (x10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	4.00-5.20	3.42-4.55	2.81-4.49	2.71-4.43
<b>RDW (%)</b>	<14.5	12.5-14.1	13.4-13.6	12.7-15.3
<b>Αιμοπετάλια (x10<sup>9</sup>/L)</b>	165-415	174-391	155-409	146-429
<b>MPV (mcm<sup>3</sup>)</b>	6.4-11.0	7.7-10.3	7.8-10.2	8.2-10.4
<b>Λευκά Αιμοσφαίρια (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	3.5-9.1	5.7-13.6	5.6-14.8	5.9-16.9
<b>Ουδετερόφιλα (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	1.4-4.6	3.6-10.1	3.8-12.3	3.9-13.1

*MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin - Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, MCV: Mean corpuscular volume - Μέσος όγκος ερυθρών, MPV: Mean Platelet Volume - Μέσος όγκος αιμοπεταλίων, RDW: Red cell Distribution Width - Εύρος κατανομής ερυθρών.*  
*Δεδομένα από [www.upToDate.com](http://www.upToDate.com)*

Η γνώση των παραπάνω διακυμάνσεων είναι απαραίτητη και είναι σημαντικό να γίνεται πάντα διαφορική διάγνωση από επιπλοκές της κύησης, που μπορεί να τις επηρεάζουν και χρειάζονται ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι αιματολογικές μεταβολές στην κύηση επανέρχονται 6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό στα προ της κύησης επίπεδα (Rizack T et al. 2012, Townsley DM 2013).

Κατά την κύηση ο όγκος του πλάσματος αυξάνει προοδευτικά. Στο πρώτο τρίμηνο η αύξηση είναι κατά 10-15% σε σχέση με το φυσιολογικό, ενώ φθάνει τη μεγαλύτερη τιμή της στο τέλος του δεύτερου τριμήνου αν και μπορεί να συνεχιστεί έως την 37η εβδομάδα. Παράλληλα με την αύξηση του όγκου του πλάσματος αυξάνεται και η μάζα των ερυθρών. Ωστόσο, η σχετική αύξηση του όγκου του πλάσματος είναι δυσανάλογη με την αύξηση της μάζας των ερυθρών με αποτέλεσμα τη μέτρια μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης. Επομένως, η ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία που παρατηρείται στην κύηση, η «αναιμία της κύησης», αποτελεί ένα φυσιολογικό φαινόμενο αιμοαραίωσης, που αντανακλά τη σημαντική αύξηση του όγκου του πλάσματος η οποία υπερβαίνει δυσανάλογα την αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αύξηση των ερυθρών μερικώς υποστηρίζει τις υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις για οξυγόνο κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα επίπεδα του 2,3 diphosphoglycerate (2,3-DPG) των ερυθρών παραμένουν αυξημένα κατά τη διάρκεια της κύησης, που οδηγεί σε μειωμένη συγγένεια με το οξυγόνο των ερυθρών της μητέρας. Η χαμηλή συγγένεια με το οξυγόνο σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα pCO<sub>2</sub> του μητρικού αίματος λόγω του αυξημένου κατά λεπτό αερισμού, διευκολύνει τη μεταφορά οξυγόνου δια μέσω του πλακούντα (Bernstein IM et al 2001, ACOG Practice Bulletin 2008).

### A.1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

Κατά τη διάρκεια της κύησης, μια σειρά ορμονικών αλλαγών διαταράσσουν τον αιμοστατικό μηχανισμό και την ισορροπία μεταξύ των μηχανισμών της πήξης και της ινωδολύσης με αποτέλεσμα αύξηση των προπηκτικών παραγόντων και μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Οι συγκεκριμένες αλλαγές προκαλούν μια κατάσταση «φυσικής υπερπηκτικότητας», φαινόμενο που είναι εντονότερο κατά το 3ο τρίμηνο της κύησης, ώστε να βοηθήσει τη γυναίκα να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά μια

δυναμικά σοβαρού βαθμού απώλεια αίματος κατά τον τοκετό. Παράλληλα, φαίνεται ότι οι αιμοστατικές μεταβολές της κύησης συνεισφέρουν στη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργικότητα του πλακούντα και επομένως στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου (Franchini M. 2006, Holmes VA et al. 2005) (Πίνακας 2).

<b>Πίνακας 2. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>		
	↑	↓
<b>Παράγοντες πήξης</b>	II, VII, VIII, IX, X, XII, vWAg	
<b>Φυσικοί ανασταλτές</b>	Διαλυτή TM, TFPI, APC-R	Πρωτεΐνη S, ελεύθερη Πρωτεΐνη S P
<b>Ινωδολυτικοί παράγοντες</b>	PAI-1, PAI-2	t-PA
<b>Μικροσωματίδια</b>	Ενδοθηλιακά, Αιμοπεταλιακά	
<i>APC-R: Activated protein C resistance, PAI: Plasminogen Activator Inhibitor, TM: Thrombomodulin, TFPI: Tissue factor pathway inhibitor, t-PA: Tissue-type plasminogen activator, vWAg: von Willebrand Antigen</i> <b>Franchini M. 2006</b>		

### A.1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο όγκος του πλάσματος αυξάνει και η συνολική αύξηση υπολογίζεται κατά μέσο όρο σε 1100 έως 1600 mL με τελικό αποτέλεσμα συνολικό όγκο πλάσματος 4700 έως 5200 mL, δηλαδή 30-50% περισσότερο από τον όγκο των μη-εγκύων γυναικών. Για να προσαρμοστούν τα αγγεία των εγκύων στην παραπάνω αύξηση του πλάσματος, μειώνεται η συστηματική αγγειακή αντίσταση και αυξάνεται η παροχή αίματος στους νεφρούς και στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Στον παραπάνω μηχανισμό συμμετέχουν πολλαπλές ορμόνες, αλλά καθοριστικό ρόλο παίζει η αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης και η ήπια μείωση των επιπέδων του νατριοουρητικού πεπτιδίου, φαινόμενο που υποδηλώνει αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή χωρητικότητα των αγγείων (Bernstein IM et al. 2001, Sanghavi M et al. 2014).

Το τοίχωμα της καρδιάς γίνεται παχύτερο και η χωρητικότητα των καρδιακών κοιλοτήτων αυξάνει. Αν παρατηρηθούν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές του ST, T και Q κύματος έχουν καλή πρόγνωση και αποκαθίστανται μετά τον τοκετό. Η καρδιακή παροχή αυξάνει στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και είναι αποτέλεσμα της αύξησης του καρδιακού ρυθμού και της μείωσης του μεταφορτίου, καθώς ο όγκος παλμού δεν υφίσταται αξιόλογη μεταβολή κατά την διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης. Η καρδιακή παροχή αυξάνει με ταχύτερους ρυθμούς στη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου και παραμένει σταθερή μέχρι το τέλος της κύησης. Στη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού μία αύξηση 45% αποδίδεται στην υπερέκκριση κατεχολαμινών από τον πόνο, ενώ μια ποσότητα έως 500 ml αίματος προστίθεται στην κυκλοφορία, σαν αποτέλεσμα των συσπάσεων της μήτρας. Κατά το τρίτο στάδιο του τοκετού η καρδιακή παροχή φθάνει 80% πάνω από τα προ της κύησης επίπεδα λόγω της αυτομετάγγισης από τον πλακούντα. Αποκατάσταση στα φυσιολογικά επίπεδα της καρδιακής παροχής επέρχεται περίπου 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό (Sanghavi M et al. 2014, Villablanca AC 1998).

## Α.2 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων του οργανισμού (φλέβες – αρτηρίες) και αδρά κατηγοριοποιούνται σε ισχαιμικού και μη ισχαιμικού τύπου παθήσεις, καρδιομυοπάθειες, βαλβιδοπάθειες, αρρυθμίες και αορτοπάθειες (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Βασικές κατηγορίες καρδιαγγειακών νοσημάτων και παράγοντες κινδύνου

Οι επιπλοκές αυτών των νοσημάτων σχετίζονται με θρομβοεμβολικές επιπλοκές: αρτηριακές θρομβώσεις (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και φλεβικές θρομβώσεις (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή). Άλλες σοβαρές επιπλοκές αφορούν εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια ή πρόκληση αιφνίδιου θανάτου στα πλαίσια αρρυθμιών.

Σε μία φυσιολογική κύηση, το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να υποστεί σημαντικές αλλαγές και να επηρεαστεί από διάφορες καρδιακές παθήσεις. Κάθε μία από αυτές τις παθήσεις μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση στην υγεία της εγκύου, αυξάνοντας τον κίνδυνο για επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Στις επιπλοκές μιας κανονικής εγκυμοσύνης, το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να υποστεί σημαντικές αλλαγές και να επηρεαστεί από διάφορες καρδιακές παθήσεις. Οι παθολογικές καταστάσεις που θα αναλυθούν στη συνέχεια αφορούν τις κυριότερες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα που μπορεί να συμβούν ακόμα και σε υγιείς μητέρες χωρίς υποκείμενα νοσήματα.

## Α.2.1 ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ: ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η συσχέτιση της υπέρτασης με μαιευτικές επιπλοκές είχε αναγνωριστεί από την αρχαιότητα. Η υπέρταση κατά την κύηση συνεχίζει να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας μητέρας και νεογνού. Σχεδόν το 10% των κυήσεων επιπλέκονται με υπέρταση και η προεκλαμψία αφορά περίπου τις μισές περιπτώσεις (Πίνακας 3).

<b>Πίνακας 3. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	
<b>Χρόνια υπέρταση</b>	Προϋπάρχουσα υπέρταση Πρωτοπαθής, χρόνια νεφρική νόσος
<b>Υπέρταση κύησης</b>	Υπέρταση μετά την 20 <sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, χωρίς πρωτεϊνουρία Παροδική (έως 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό) ή μόνιμη
<b>Προεκλαμψία</b>	Το σύνδρομο εκείνο που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας μετά την 20 <sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε νορμοτασική και μη πρωτεϊνουρική έγκυο γυναίκα
<b>Προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης</b>	Αιφνίδια αύξηση της αρτηριακής πίεσης, εμφάνιση ή επιδείνωση πρωτεϊνουρίας, θρομβοπενία και/ή αύξηση ηπατικών ενζύμων μετά την 20 <sup>η</sup> εβδομάδα κύησης σε γυναίκα με ιστορικό υπέρτασης
<b>Σύνδρομο HELLP</b>	Σοβαρή εκδήλωση προεκλαμψίας που συνδέεται με αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων και θρομβοπενία (5-8% περιστατικών προεκλαμψίας)
<b>Εκλαμψία</b>	Σοβαρή εκδήλωση προεκλαμψίας με σπασμούς
<i>HELLP: Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets</i> <i>Watanabe K et al. 2018</i>	

Ως προεκλαμψία ορίζεται το σύνδρομο εκείνο που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης σε νορμοτασική και μη πρωτεϊνουρική έγκυο γυναίκα (Πίνακας 4).

<b>Πίνακας 4. ΑΝΑΘΕΩΡΗΜΕΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ 2000</b>
<b>Ομάδα Εργασίας “National High Blood Pressure Education Program”</b>
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Συστολική αρτηριακή πίεση <math>\geq 140</math>mmHg ή διαστολική πίεση <math>\geq 90</math>mmHg, σε δύο ή περισσότερες μετρήσεις με διαφορά 4-6 ωρών (αλλά όχι περισσότερων των 7 ημερών) σε μέχρι τότε νορμοτασική γυναίκα, μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης</li><li>• Επαγρύπνηση στην περίπτωση που αυξηθεί η αρτηριακή πίεση περισσότερο από 30mmHg η συστολική, και περισσότερο από 15mmHg η διαστολική, έστω και εάν οι τιμές αυτών δεν ξεπερνούν τα όρια της υπέρτασης (140/90mmHg)</li></ul>
<b>ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ως πρωτεϊνουρία ορίζεται η αποβολή λευκόματος <math>&gt;0.3</math>g πρωτεΐνης σε συλλογή ούρων 24 ωρών ή η ανεύρεση λόγου λευκοματίνη/κρεατινίνη ούρων <math>&gt; 0.3</math></li><li>• Η παρουσία της διαφοροποιεί την προεκλαμψία από την υπέρταση της κύησης</li></ul>

Η παθογένεια της προεκλαμψίας είναι σύνθετη και φαίνεται να συμμετέχουν γενετικοί, ανοσολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η ανώμαλη πλακουντιοποίηση θεωρείται ως το πρωταρχικό αίτιο και η παρουσία του πλακούντα είναι αναγκαία συνθήκη για την εκδήλωση της προεκλαμψίας. Η προεκλαμψία απαντάται σε ποσοστό 6-8% των κυήσεων, και αποτελεί αιτία θανάτου τόσο για το έμβryo όσο και για τη μητέρα. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης προεκλαμψίας απεικονίζονται στον Πίνακα 5.

<b>Πίνακας 5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ</b>
Πρωτότοκος
Ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση
Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας
Πολύδυμη κύηση
Μύλη κύηση
Προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης
Διαβήτης κύησης
Υψηλός δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index - BMI)
Υπνική άπνοια
Ηλικία μητέρας $\geq 40$ έτη
Κύηση στην εφηβεία
Προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος
Λοιμώξεις
Προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση
Εξωσωματική γονιμοποίηση
Διάστημα $\geq 10$ έτη από προηγούμενη κύηση
Θρομβοφιλία
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2019</i>

Σε σοβαρές μορφές προεκλαμψίας μπορεί να συνυπάρχει οίδημα, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, άλγος δεξιού υποχονδρίου και/ή επιγαστραλγία, ναυτία ή έμετοι, ενώ αν εκδηλωθούν και σπασμοί τότε το σύνδρομο ονομάζεται εκλαμψία. Στη σπάνια μορφή που περιγράφεται ως HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets) συνυπάρχει αιμόλυση, διαταραχή ηπατικών ενζύμων και θρομβοπενία. Η τρέχουσα στρατηγική για την εκτίμηση του κινδύνου εκδήλωσης προεκλαμψίας βασίζεται στο συνδυασμό μητρικών παραγόντων κατά την έναρξη της κύησης, βιοφυσικών παραμέτρων και πρωτεϊνών των οποίων η έκκριση σχετίζεται με τον πλακούντα. Το ιατρικό ιστορικό μπορεί να προβλέψει έως και το 30% των περιστατικών, ενώ αν συνδυαστεί με βιοφυσικές παραμέτρους όπως αρτηριακή πίεση και Doppler μητριαίας αρτηρίας (uterine-artery / UtA Doppler) τότε το ποσοστό μπορεί να αγγίξει το 80% για την πρόιμη και 40% για την όιμη προεκλαμψία. Σε ό,τι αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, ευρέως χρησιμοποιούνται οι δείκτες της ελεύθερης β χοριακής γοναδοτροπίνης (free β- Human Chorionic Gonadotropin / fβ-HCG) και της σχετιζόμενης με κύηση α πρωτεΐνης στο πλάσμα (Pregnancy Associated Plasma Protein A / PAPP). Δείγμα αίματος για τους συγκεκριμένους δείκτες λαμβάνεται σχεδόν πάντα κατά τη διάρκεια διενέργειας του υπερηχοτομογραφικού ελέγχου 1<sup>ου</sup> τριμήνου (έλεγχος «αυχενικής διαφάνειας») και πλέον αποζημιώνεται και από τα ασφαλιστικά ταμεία. Ωστόσο, στα πλαίσια αύξησης του ποσοστού πρόιμης ανίχνευσης των γυναικών υψηλού κινδύνου αναζητούνται κι άλλοι δείκτες και σε πρόσφατες μελέτες σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι θα παίζει στο μέλλον η μελέτη αγγειογενετικών παραγόντων και ειδικά του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (placental growth-factor/PIGF) και της διαλυτής τυροσινικής κινάσης-1 τύπου Fms( soluble Fms-like tyrosine kinase -1/s-Flt-1). Η προσθήκη του PIGF στους μητρικούς παράγοντες και τους βιοφυσιολογικούς παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσει το ποσοστό ανίχνευσης στο 95% για την πρόιμη και 71% για την όιμη. (Ives CW et al. 2020, Sircar M et al. 2025, Crovetto F et al. 2015) (Πίνακας 6).



<b>Πίνακας 6. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ</b>			
<b>Μέθοδος screening</b>	<b>Ποσοστό ανίχνευσης εκδήλωσης προεκλαμψίας</b>		
	Προεκλαμψία <34 εβδομάδα	Προεκλαμψία <37 εβδομάδα	Προεκλαμψία ≥37 εβδομάδα
<b>Μητρικοί παράγοντες (Πίνακας 5)</b>	58 %	50 %	38 %
<b>Μητρικοί παράγοντες + επιπλέον δείκτες</b>			
<b>MAP</b>	65 %	60 %	43 %
<b>MAP, UTPI</b>	80 %	70 %	44 %
<b>MAP, PLGF</b>	85 %	73 %	47 %
<b>MAP, UTPI, PLGF</b>	90 %	75 %	47 %
<i>Ives CW et al. 2020, Sircar M et al. 2025, Crovetto F et al. 2015</i>			

Γενικά, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης αυξάνουν όταν η προεκλαμψία εκδηλώνεται μετά την 34<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης («προεκλαμψία όψιμης έναρξης») σε σχέση με την προεκλαμψία που εκδηλώνεται πριν την 34<sup>η</sup> εβδομάδα («προεκλαμψία πρώιμης έναρξης»). Όσον αφορά στο έμβρυο οι πιθανές επιπλοκές της προεκλαμψίας περιλαμβάνουν την παλινδρόμηση, τον πρόωρο τοκετό, την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR), ενώ μπορεί να υπάρξουν επιπλοκές στη νεογνική και στη βρεφική εξέλιξη. Η μόνη οριστική θεραπεία μετά την εκδήλωση της προεκλαμψίας παραμένει η αφαίρεση του πλακούντα, δηλαδή ο τοκετός. Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας έως τον τοκετό είναι η χορήγηση μαγνησίου για την προφύλαξη από σπασμούς και η αντιυπερτασική αγωγή για ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας από επιπλοκές σε καρδιά ή εγκέφαλο.

Ο ρόλος των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και ειδικά της ασπιρίνης σε χαμηλή δόση έχει διερευνηθεί για την πρόληψη της προεκλαμψίας και της IUGR και η συγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή περιλαμβάνεται στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες ή συστάσεις μεγάλων εταιρειών γυναικολογίας και καρδιολογίας. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι ξεκάθαρος, ωστόσο είναι γνωστό ότι η ασπιρίνη μπορεί να ρυθμίζει την ομοιόσταση της θρομβοξάνης και της προστακυκλίνης, παρεμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, ελαττώνει την παραγωγή sFlt-1, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη διείσδυση των κυττάρων της τροφοβλάστης και έχει αντιφλεγμονώδη δράση (Ren Y et al. 2023). Ενδεχομένως, στο εγγύς μέλλον να προκύψουν νέα δεδομένα στο πεδίο πρόληψης-θεραπείας της προεκλαμψίας με τη χρήση αγγειογενετικών παραγόντων (vascular endothelial growth factor /VEGF, PlGF, TGF-β) ή και ανταγωνιστών των αντιαγγειογενετικών μορίων (sFlt-1, sEng) (Flint EJ et al. 2019).

## A.2.2 ANTIΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο: Πρώιμος σακχαρώδης διαβήτης, κύηση που επιπλέκεται με σακχαρώδη διαβήτη με επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο κύημα, ανώμαλο ενδομήτριο μεταβολικό περιβάλλον, παιδική

παχυσαρκία, πρώιμο μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, πρώιμος σακχαρώδης διαβήτης κ.ο.κ. (Catalano PM et al. 2003).

Οι ορμονικές μεταβολές στην κύηση, η μεγάλη αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, η έκκριση γοναδοτροπίνης, πλακουντιακού γαλακτογόνου, κορτιζόλης και παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor necrosis factor – TNF), έχουν ως αποτέλεσμα κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και του λίπους να μειώνεται, αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη στη μητέρα και μειώνεται κατά 50% η κατανάλωση γλυκόζης από μυς και λιπώδη ιστό. Προκαλείται μια «φυσιολογική αντίσταση στην ινσουλίνη» με αποτέλεσμα να υπάρχει περίσσεια γλυκόζης για το κύημα, βασικό θρεπτικό συστατικό ανάπτυξης του εμβρύου που μεταφέρεται δια μέσω του πλακούντα.

Οι γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη στην κύηση, ακόμα κι αν δεν εκδηλώσουν επίσημα διαβήτη κύησης είναι υψηλού κινδύνου να εκδηλώσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που μπορεί να αφορούν τόσο τη μητέρα, όσο και το έμβρυο – νεογνό. Τα πρωτογενή αποτελέσματα της τυφλής μελέτης κοόρτης Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (– HAPO) ήταν σωματικό βάρος γέννησης >90<sup>η</sup> εκατοστιαία γραμμή, τοκετός με καισαρική τομή, κλινικά διαπιστωμένη νεογνική υπογλυκαιμία, και ομφαλικό C-peptide >90<sup>η</sup> εκατοστιαία γραμμή. Τα δευτερογενή αποτελέσματα ήταν προεκλαμψία, δυστοκία ώμου και τραυματισμός στον τοκετό, υπερχολερυθριναιμία και νοσηλεία σε εντατική μονάδα νεογνών (Selen DJ et al. 2022, Metzger BE et al. 2008).

### A.2.3 ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ

Σε μία περίοδο ορμονικών αλλαγών που οδηγούν σε αυξημένη φλεβική χωρητικότητα αλλά και ταυτόχρονα ανατομικών αλλαγών που οδηγούν σε φλεβική στάση (μηχανική απόφραξη από τη μήτρα, μειωμένη κινητικότητα γυναίκας, τραυματισμός αγγείων), η αύξηση των περισσότερων παραγόντων της πήξης, η μείωση ορισμένων φυσικών ανασταλτών και η αύξηση των ανασταλτών της ινωδόλυσης, δημιουργούν συνθήκες επίκτητης θρομβοφιλίας με σχεδόν πενταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης θρομβώσεων. Σχεδόν το 80% των περιστατικών αφορούν φλεβικές θρομβώσεις με επίπτωση 0,49 – 1,72 ανά 1000 κύσεις (James AH 2009). Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για φλεβικές θρομβώσεις αφορούν δημογραφικά χαρακτηριστικά της γυναίκας, ο τρόπος ζωής, συννοσηρότητες και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ή επιπλοκές της κύησης (Πίνακας 7).

<b>Πίνακας 7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΑΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ</b>		
<b>Χαρακτηριστικά εγκύου</b>	<b>Συνοσηρότητες</b>	<b>Επιπλοκές κύησης / Τοκετού</b>
Ηλικία > 35 έτη	Ιστορικό θρόμβωσης	Προεκλαμψία
1 <sup>η</sup> κύηση	Κληρονομική θρομβοφιλία	Υπερεμεσία κύησης
≥ 3 Τοκετοί	Καρδιοπάθεια	Διαβήτης κύησης
Πολύδυμη κύηση	Δρεπανοκυτταρική νόσος	Καισαρική τομή
Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	Υπέρταση	Αιμορραγία στον τοκετό
Κάπνισμα	Σακχαρώδης διαβήτης	Ανάγκη για μεταγγίσεις
Παχυσαρκία	Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος	Λοίμωξη στη λοχεία
Κιρσοί κάτω άκρων	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα	

*Sultan AA et al. 2013*

Επιπλέον, κληρονομικοί παράγοντες μπορεί να συνδέονται με περαιτέρω αύξηση του θρομβωτικού κινδύνου. Ωστόσο, και το θετικό κληρονομικό ιστορικό για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε συγγενείς πρώτου βαθμού θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανεξαρτήτως αποτελεσμάτων εργαστηριακού ελέγχου (Πίνακας 8) (Raia-Barjat T et al. 2022, Robertson L et al. 2006).

<b>Πίνακας 8. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>	
	<b>Odds Ratios (95% CI)</b>
<b>Ομοζυγωτία <i>FV-Leiden</i></b>	34.40 (9.86, 120.05)
<b>Ετεροζυγωτία <i>FV-Leiden</i></b>	8.32 (5.44, 12.70)
<b>Ομοζυγωτία <i>FII-G20210A</i></b>	26.36 (1.24, 559.29)
<b>Ετεροζυγωτία <i>FII-G20210A</i></b>	6.80 (2.46, 18.77)
<b>Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης</b>	4.76 (2.15, 10.57)
<b>Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C</b>	4.76 (2.15, 10.57)
<b>Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S</b>	2.19 (1.48, 6.00)
<b>Ομοζυγωτία <i>MTHFR C677T</i></b>	0.74 (0.22, 2.48)

*Robertson L et al. 2006*

Η πρόκληση αρτηριακών θρομβώσεων σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι ασυνήθης και παρά το φαινόμενο υπερπηκτικότητας στην κύηση, η επίπτωση εμφράκτου μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι σπάνια και κυρίως αφορά γυναίκες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου πριν την κύηση. Παρόλο που η αθηροσκλήρυνση αφορά τον κύριο μηχανισμό πρόκλησης αρτηριακής θρομβοεμβολικής νόσου στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλα αίτια όπως η ύπαρξη προσθετικών μηχανικών βαλβίδων ή φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν αγγειόσπασμο. Οι επιπλοκές μπορεί να οδηγήσουν σε μακροχρόνια αναπηρία ακόμα και θάνατο. Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση των γυναικών που έχουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου και να ληφθούν εγκαίρως μέτρα που μπορεί να αφορούν έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής ή διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου για την τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (stent) προ κύηση (Walker ID 2003).

### **A.3 ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ – Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

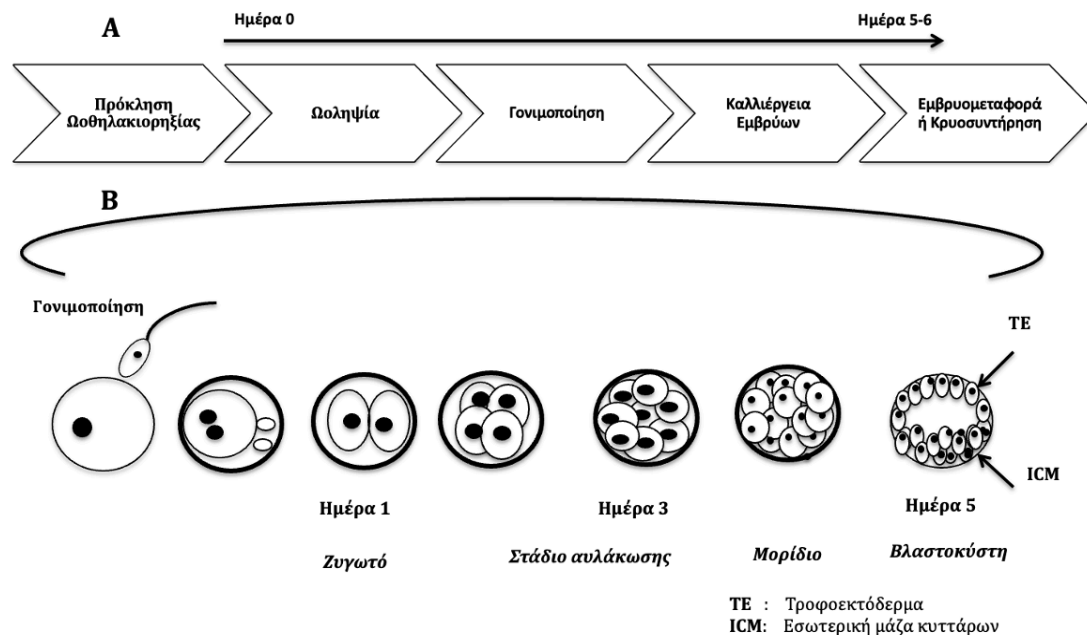
Οι αναπαραγωγικές επιλογές μιας γυναίκας είναι η κύηση μετά από αυτόματη σύλληψη, η κύηση μετά από πρωτόκολλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η υιοθεσία αλλά και η απόφαση μη απόκτησης τέκνου.

Στην παρούσα ενότητα θα αναλυθούν τα διαφορετικά πρωτόκολλα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με εξωσωματική γονιμοποίηση, οι κίνδυνοι και οι επιπλοκές από τη διαδικασία αλλά και οι νόμοι που ισχύουν στην Ελλάδα σχετικά με τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

### A.3.1 ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Η τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted reproductive technologies-ART) αφορά θεραπείες γονιμότητας στις οποίες γίνονται χειρισμοί σε ωοκύτταρα ή έμβρυα. Η *in vitro* γονιμοποίηση (*in vitro* fertilization - IVF) αποτελεί το πιο συχνό είδος ART, ενώ οι θεραπείες γονιμότητας που αφορούν σπερματέγχυση ή διέγερση ωοθηκών χωρίς ωοληψία συνήθως δε συμπεριλαμβάνονται σε αυτόν τον ορισμό.

Η ART πιο συχνά διενεργείται λόγω υπογονιμότητας είτε με ωάρια της γυναίκας ή με ωάρια δότριας. Σε ασθενείς όπου η κύηση σχετικά αντενδείκνυται ή εάν υπάρχει παθολογία της μήτρας που δεν επιτρέπει κύηση, η IVF μπορεί να διενεργηθεί μέσω «παρένθετης μητέρας», δηλαδή μιας γυναίκας που κυοφορεί και γεννά για λογαριασμό άλλης γυναίκας. Υπάρχουν πολλαπλά πρωτόκολλα IVF ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της κάθε γυναίκας, που μπορεί να αφορούν διέγερση ωοθηκών με γοναδοτροπίνες ή ωοληψία σε φυσικό κύκλο, εμβρυομεταφορά εμβρύων 2-3 ημερών ή βλαστοκύστεων ή εμβρυομεταφορά μετά από κρυοσυντήρηση. Τέλος, στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων σε ορισμένες χώρες διενεργείται IVF μέσω τεχνικών αντικατάστασης των μιτοχονδρίων για πρόληψη μιτοχονδριακών νοσημάτων ή ανεξήγητη υπογονιμότητα (Zhang J et al. 2016, Costa-Borges N et al. 2023).



**Εικόνα 2. (A) Σχηματική απεικόνιση πρωτοκόλλου εξωσωματικής γονιμοποίησης (B) Στάδια ανάπτυξης εμβρύου στο προεμφυτευτικό στάδιο**

Ωστόσο, η IVF μπορεί να φανεί χρήσιμη και σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας: Είτε στα πλαίσια κρυσυντήρησης ωοκυττάρων λόγω λήψης γοναδοτοξικής θεραπείας ή προσωπικής επιθυμίας της γυναίκας για τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία ή μπορεί να αφορά επιλογή ασθενών με γενετικά νοσήματα (ή ασυμπτωματικών φορέων) όπου επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν γενετικό υλικό δότη/δότηρας ή να υποβληθούν σε προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο (preimplantation genetic testing - PGT) πριν την εμβρυομεταφορά. Το πλήθος των διαφορετικών μορφών ART συνοψίζεται στον Πίνακα 9 (Jain M et al. 2024).

<b>Πίνακας 9. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ</b>
Ωοληψία και εμβρυομεταφορά σε φυσικό κύκλο
Ωοληψία και εμβρυομεταφορά μετά από πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών
Εμβρυομεταφορά κρυσυντηρημένων εμβρύων
Εξωσωματική γονιμοποίηση με ωάρια δότηρας
Εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά σε παρένθετη μητέρα
Πρωτόκολλο εξωσωματικής γονιμοποίησης για διενέργεια προεμφυτευτικού ελέγχου
Εξωσωματική με τεχνική αντικατάστασης μιτοχονδρίων*
<i>*Σε ορισμένες χώρες και μόνο στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων</i>

#### A.3.1.1 Επιπλοκές- Κίνδυνοι Διαδικασίας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

Πριν την έναρξη ενός πρωτοκόλλου ART πρέπει να συζητούνται όλες οι πιθανές επιπλοκές από τη διαδικασία. Ειδικά σε γυναίκες με καρδιαγγειακά νοσήματα, η ίδια η κύηση πιθανότατα να έχει σχετική αντένδειξη ανάλογα με τη βαρύτητα του νοσήματος και να πρέπει να συζητηθεί το ενδεχόμενο παρένθετης μητρότητας.

##### A.3.1.1.1 Σύνδρομο Ωοθηκικής Διέγερσης Ωοθηκών

Παρόλο που η IVF μπορεί να πραγματοποιηθεί σε φυσικό έμμηνο κύκλο, επομένως να γίνει ωοληψία ενός ωαρίου σε κάθε κύκλο, συνήθως χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών με ανάλογα απελευθέρωσης γοναδοτροπινών (Gonadotropin-releasing hormone - GnRH). Ο σκοπός της διέγερσης ωοθηκών είναι να ληφθούν περισσότερα ωάρια και να αυξηθεί το ποσοστό επίτευξης κύησης είτε μεταφέροντας  $\geq 1$  έμβρυα ή μέσω κρυσυντήρησης και εμβρυομεταφοράς σε επόμενο κύκλο.

Μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις τις διέγερσης ωοθηκών είναι το σύνδρομο ωοθηκικής διέγερσης ωοθηκών (Ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) που μπορεί σε σοβαρές μορφές να αποβεί μοιραίο για την υποψήφια μητέρα. Η επίπτωση των περιστατικών ενδιάμεσης/σοβαρής βαρύτητας εκτιμάται 1 - 5%. Η εκδήλωση του συνδρόμου οφείλεται στην εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών που ακολουθείται από εξωγενή χορήγηση hCG κατά την οποία περισσότερα από ένα ωοθηλάκια κινητοποιούνται και ωριμάζουν σε έναν έμμηνο κύκλο, με

αποτέλεσμα εκτεταμένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων όπως VEGF με συνοδό νεοαγγείωση. Ο συνδυασμός των ανωτέρω προκαλεί αύξηση υγρών στον τρίτο χώρο που μπορεί να προκαλέσει οιδήματα, ασκίτη, πλευριτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, νεφρική νόσο, αιμοσυμπύκνωση και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Οι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης του συνδρόμου συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

<b>Πίνακας 10. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΟΗSS</b>
Νεαρή ηλικία
Χαμηλό σωματικό βάρος
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών -PCOS
Πολλαπλές θηλακιδώδεις κύστεις ωοθηκών
Υψηλές δόσεις γοναδοτροφινών στο πρωτόκολλο IVF
Μεγάλος αριθμός ωοκυττάρων κατά την ωοληψία (>24)
Υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης (>3500 pg/mL)
Προηγούμενα επεισόδια ΟΗSS
<i>IVF: in vitro fertilization, ΟΗSS: Ovarian Hyper-Stimulation Syndrome, Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, PCOS: Polycystic Ovary Syndrome, Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών</i>
<i>Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. 2008</i>

Όταν τεθεί η διάγνωση του ΟΗSS η θεραπεία συνήθως είναι συντηρητική και συνιστάται ανάπαυση, ενυδάτωση, καθημερινό ζύγισμα και μέτρηση διούρησης και αντιπηκτική αγωγή. Σε ορογονίτιδες που προκαλούν κοιλιακό άλγος ή δύσπνοια μπορεί να χρειαστεί θεραπευτική παρακέντηση. Σε γυναίκες που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ΟΗSS δεν προτείνεται εμβρυομεταφορά στον ίδιο κύκλο με την ωοληψία, αλλά κρυοσυντήρηση και εμβρυομεταφορά σε επόμενο κύκλο όταν το σύνδρομο έχει πλήρως υφεί, συνήθως μετά από 3 μήνες. Επιπλέον, σε γυναίκες υψηλού κινδύνου μπορεί να προταθεί ART με φυσικό κύκλο ώστε να αποφευχθεί η έναρξη πρωτοκόλλου διέγερσης (ASRM Guidelines 2016).

#### A.3.1.1.2 Πολύδυμες Κυήσεις

Εάν επιτευχθεί κύηση, η πιο συχνή επιπλοκή είναι η πολύδυμη κύηση, λόγω εμβρυομεταφοράς περισσότερων από ένα εμβρύων. Τα πρώτα έτη ευρείας χρήσης ART γινόταν εμβρυομεταφορά πολλών εμβρύων και το ποσοστό πολύδυμων κυήσεων έφτανε το 50% σε αντίθεση με 1,2-2% των νεογνών στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, με την πάροδο των ετών, σε μία προσπάθεια να μειωθεί το ποσοστό πολύδυμων κυήσεων που θεωρούνται υψηλού κινδύνου, μειώθηκε ο αριθμός εμβρύων που μεταφέρονται με αποτέλεσμα σημαντική μείωση, ώστε περίπου το 20-30% να αφορά πολύδυμες κυήσεις.

Στην Ελλάδα, με την αναθεωρημένη νομοθεσία (ΦΕΚ 2589/29-09-2014), σε γυναίκες νεότερες των 35 ετών επιτρέπεται η εμβρυομεταφορά έως 2 εμβρύων σε κάθε κύκλο, ενώ σε ηλικίες 35-39 ετών 1-2 στους πρώτους δύο κύκλους και έως 3 έμβρυα, από τον τρίτο κύκλο και μετά. Σε ηλικία 40 ετών, 3 έμβρυα από τον πρώτο κύκλο ενώ σε ηλικία >40 ετών έως 4 έμβρυα. Ωστόσο, εάν η ART είναι με

ωάρια δότριας, οπότε και η ηλικία της δότριας θα είναι μικρότερη από 35 έτη, τότε επιτρέπεται εμβρυομεταφορά μέχρι 2 εμβρύων.

#### A.3.1.1.3 Άλλες Επιπλοκές ART

Οι πολύδυμες κύσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για επιπλοκές και για την μητέρα και για τα έμβρυα. Η γυναίκα έχει μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσει υπερεμεσία (hyperemesis gravidarum), διαβήτη κύησης και υπερτασικές επιπλοκές, όπως προεκλαμψία. Υπάρχει σημαντική αύξηση πρόωρου τοκετού με επιπλοκές στα νεογνά λόγω της προωρότητας (αύξηση κατά 7 φορές του κινδύνου νεογνικού θανάτου) και 5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος γέννησης νεκρού εμβρύου.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμα και οι μονήρεις κύσεις μετά από ART σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών όπως περιγεννητική θνητότητα, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης, διενέργεια καισαρικής τομής, προδρομικός πλακούντας, αποκόλληση πλακούντα και προεκλαμψία. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και σχεδιασμός μελετών προς αυτήν την κατεύθυνση, ώστε να μπορεί να γίνει και η κατάλληλη ενημέρωση στους υποψήφιους γονείς για τους πιθανούς κινδύνους. Επίσης, υπάρχουν κάποια δημοσιευμένα στοιχεία για συγγενείς ανωμαλίες ειδικά μετά από μικρογονιμοποίηση (intra-cytoplasmic sperm injection - ICSI) που καθιστούν αναγκαία την πιο εντατικοποιημένη παρακολούθηση με εμβρυικό υπερηχογράφημα (Davies MJ et al. 2012).

#### A.3.1.2 Νομοθεσία για τη Διενέργεια IVF στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα προσφάτως έχει αυξηθεί το ηλικιακό όριο των γυναικών που δύναται να προσφύγουν σε IVF στο 54 έτος της ηλικίας τους, ενώ έχει καταργηθεί το ανώτατο όριο διάρκειας των είκοσι ετών για τη δυνατότητα κρυοσυντήρησης γεννητικού υλικού, ζυγωτών και γονιμοποιημένων ωαρίων (ΦΕΚ 142 / 21-07-2022 Αριθμός 4958).

##### A.3.1.2.1 Δότες Γενετικού Υλικού

Η δωρεά ωαρίων βασίζεται σε μία αλτρουϊστική πράξη ή τουλάχιστον με αυτή τη φιλοσοφία έχει νομιμοποιηθεί. Ωστόσο, στη δότρια γενετικού υλικού καταβάλλεται αποζημίωση λόγω βιολογικής καταπόνησης, αλλά και για τις δαπάνες που θα απαιτηθούν ώστε να είναι αφοσιωμένη στη διαδικασία (έξοδα μετακίνησης, διαμονής, αποχής από την εργασία ή αν καλύπτει με δικά της έξοδα κόστος ιατρικών/εργαστηριακών δαπανών) (ΦΕΚ 2632 /21-04-2023, Αριθμός 1297). Επιπλέον, σύμφωνα με το νόμο υπάρχει η δυνατότητα του δότη ή της δότριας να αποφασίζει ο ίδιος ή η ίδια για την ανωνυμία του ή της (ΦΕΚ 142 /21-07-2022 Αριθμός 4958). Πιο αναλυτικά, η δότρια ωαρίων έχει τη δυνατότητα

να επιλέξει εάν θα είναι ανώνυμη, επώνυμη ή αν θα θέλει να αποκαλυφθεί η ταυτότητα της μετά τα 18 στο βιολογικό της παιδί. Όμως, ακόμα κι αν είναι επώνυμη δεν ενημερώνεται για την λήπτρια και τη γέννηση του τέκνου. Εάν επιλέξει την ανώνυμη δωρεά, η λήπτρια ή το τέκνο δεν λαμβάνουν οποιαδήποτε πληροφορία που θα μπορούσε να την ταυτοποιήσει, ωστόσο οι κλινικές διατηρούν αρχεία με πληροφορίες για την ταυτοποίησή τους για τουλάχιστον 20 χρόνια.

Στις δότριες γεννητικού υλικού πριν τη λήψη ωαρίων διενεργείται υποχρεωτικά εκτός από ιολογικός έλεγχος και εξέταση για φορεία α-,β-, και δβ-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, εξέταση για φορεία κυστικής ίνωσης (μοριακός έλεγχος που καλύπτει  $\geq 99\%$  των παθολογικών νουκλεοτιδικών παραλλαγών και περιλαμβάνει έλεγχο και για ελλείμματα και διπλασιασμούς στο γονίδιο *CFTR*), κλασικός καρυότυπος, εξέταση για φορεία σύνδρομο εύθραυστου X (Fragile-X), εξέταση για φορεία νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (γονίδιο *SMN1*) (με μοριακό έλεγχο που καλύπτει την πιο συχνή παθολογική παραλλαγή), εξέταση για φορεία μη συνδρομικής κώφωσης (γονίδιο *GJB2*), έλεγχος της συχνότερης παθολογικής παραλλαγής c.35delG, ομάδα αίματος και Rhesus. Επιπλέον διενεργείται υποχρεωτικά κλινική εξέταση από τον θεράποντα ιατρό για τυχόν ανεύρεση συμπτωμάτων που παραπέμπουν σε κάποιο γενετικό νόσημα και λαμβάνεται πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό και συμπλήρωση ερωτηματολογίου που σχετίζεται με την αποκάλυψη πιθανού γενετικού νοσήματος. Επί ανεύρεσης θετικού οικογενειακού ή ατομικού ιστορικού για κάποιο νόσημα θα πρέπει να υπάρχει γενετική συμβουλευτική για την τυχόν κληρονομικότητα του συγκεκριμένου νοσήματος από γενετιστή, που θα αφορά τόσο τους λήπτες όσο και τον δότη/δότρια. Στις αλλοδαπές δότριες διενεργούνται όλα τα ανωτέρω, καθώς και αν κάποιο γενετικό νόσημα έχει υψηλή συχνότητα ετεροζυγωτών (>1-2%) στην χώρα καταγωγής τους, θα πρέπει να προηγείται γενετική συμβουλευτική από γενετιστή και εφόσον κρίνεται αναγκαία εξέταση για φορεία του συγκεκριμένου νοσήματος (ΦΕΚ 2632 /21-04-2023, Αριθμός 1207).

#### A.3.1.2.2 Παρένθετη Μητρότητα

Προϋποθέσεις για την παρένθετη μητρότητα ορίζονται: 1) Ηλικία άνω των είκοσι πέντε ετών και μέχρι πενήντα τεσσάρων ετών με σχετική άδεια της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΕΑΙΥΑ) και μην έχει υποβληθεί σε περισσότερες από δύο καισαρικές τομές. Δεν υφίσταται χρονικός ή ποσοτικός περιορισμός ως προς τον αριθμό των εμβρυομεταφορών στις οποίες πρόκειται να υποβληθεί η υποψήφια κυοφόρος με την ίδια ή διαφορετική δικαστική απόφαση (ΦΕΚ 5524 /26-10-2022, Αριθμός 1704).

Όπως και στη δωρεά ωαρίων έτσι και στο θεσμό της παρένθετης μητρότητας η προσφορά είναι αλτρουϊστική και απαιτείται σχετική άδεια της ΕΑΙΥΑ. Στη γυναίκα που κυοφορεί και γεννά για λογαριασμό άλλης καταβάλλονται οι δαπάνες που απαιτούνται για την επίτευξη της εγκυμοσύνης, την κυοφορία, τον τοκετό και την λοχεία εφόσον αυτές δεν καλύπτονται από τον ασφαλιστικό φορέα της



καθώς και αποζημίωση για αποχή από την εργασία της. Η αποζημίωση οφείλεται μόνο αν έχει χορηγηθεί η απαιτούμενη από το νόμο δικαστική άδεια (ΦΕΚ 5524 /26-10-2022, Αριθμός 1704).

### A.3.2 ΥΙΟΘΕΣΙΑ

Δε θα πρέπει ποτέ να αγνοείται και η δυνατότητα υιοθεσίας ως αναπαραγωγική επιλογή. Η υιοθεσία είναι μια νομική πράξη, η οποία καθιστά το παιδί που δεν μπορεί να ζήσει με την φυσική του οικογένεια ως μόνιμο μέλος μια άλλης οικογένειας, ακριβώς σαν να έχει γεννηθεί σε αυτή, δηλαδή έχει τα ίδια δικαιώματα με ενός φυσικού παιδιού. Παράλληλα, οι θετοί γονείς έχουν τις ίδιες υποχρεώσεις απέναντί του σαν να ήταν φυσικό τους τέκνο. Άρα, ενώ οι οικογενειακοί δεσμοί δε στηρίζονται σε βιολογική συγγένεια, στηρίζονται σε κοινωνικοσυναισθηματική συγγένεια που νομικά έχει την ίδια ισχύ. Υπάρχουν 3 είδη νόμιμης υιοθεσίας στην Ελλάδα: 1. Ιδιωτική, 2. Δημόσια, 3. Διακρατική. (Πίνακας 11).

<b>Πίνακας 11. ΤΡΟΠΟΙ ΝΟΜΙΜΗΣ ΥΙΟΘΕΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ</b>	
<b>1. Ιδιωτική</b>	Ένα άτομο ή μια οικογένεια υιοθετεί το παιδί κάποιου άλλου προσώπου ανεξαρτήτως αν το συγκεκριμένο παιδί ανήκει σε ένα συγγενή ή σε άγνωστο
<b>2. Δημόσια</b>	Ένα άτομο ή μια οικογένεια υιοθετεί ένα παιδί από ίδρυμα.
<b>3. Διακρατική</b>	Ένα άτομο ή μια οικογένεια υιοθετεί ένα παιδί από το εξωτερικό βάση της Σύμβασης της Χάγης

Σε μια προσπάθεια απλούστευσης των διαδικασιών υιοθεσίας στην Ελλάδα, που ήταν ιδιαίτερα χρονοβόρες και λειτουργούσαν αποθαρρυντικά για πολλά ζευγάρια, αλλά και για να μειωθούν οι περιπτώσεις «παράνομων υιοθεσιών», έγινε εισαγωγή του νόμου Ν. 4538/2018: «Μέτρα προώθησης των διαδικασιών της υιοθεσίας και αναδοχής και άλλες διατάξεις». Στις καινοτομίες του νόμου αυτού είναι η δημιουργία του Εθνικού Συμβουλίου Αναδοχής και Υιοθεσίας, ως συμβουλευτικού και γνωμοδοτικού οργάνου, καθώς και του Εθνικού Μητρώου Ανηλίκων, στο οποίο θα εγγράφονται υποχρεωτικά όλα τα παιδιά που τοποθετούνται σε μονάδες προστασίας και φροντίδας ή πρόκειται να τοποθετηθούν σε ανάδοχο γονέα ή να υιοθετηθούν, του Εθνικού Μητρώου Υποψήφιων Ανάδοχων Γονέων και Εγκεκριμένων Αναδοχών Ανηλίκων. Το Εθνικό Κέντρο Κοινωνικής Αλληλεγγύης διατηρεί επίσης Εθνικό Μητρώο Υποψήφιων Θετών Γονέων, όπου αποτελεί προϋπόθεση η εγγραφή των υποψήφιων θετών γονέων. Επίσης, για πρώτη φορά παρέχεται η δυνατότητα να υιοθετούν παιδιά και εκείνοι που έχουν δικά τους, να υιοθετήσουν και οι έγγαμοι, ανεξάρτητα από το αν έχει αποκλειστεί η δυνατότητά τους να αποκτήσουν δικά τους παιδιά, ενώ για πρώτη φορά παρέχεται το δικαίωμα στους άγαμους και σε αυτούς που συζούν χωρίς γάμο να υιοθετήσουν, αλλά πάντα με την έγκριση του δικαστηρίου.

Εφόσον, πληρούνται οι βασικές προϋποθέσεις και κατατεθούν τα απαραίτητα δικαιολογητικά είναι σημαντική και η διεξαγωγή της κοινωνικής έρευνας και σύνταξης της απαιτούμενης κοινωνικής έκθεσης ανατίθεται σε πιστοποιημένους κοινωνικούς λειτουργούς. Σε ό,τι αφορά την υγεία των υποψήφιων γονεών, αδρά στις προϋποθέσεις αναφέρεται: «Να έχουν καλή ψυχική, διανοητική και σωματική υγεία και ιδίως να μην πάσχουν από χρόνια μεταδοτικά νοσήματα» και οι υποψήφιοι γονείς πρέπει με τα δικαιολογητικά να καταθέσουν πιστοποιητικά υγείας (Πίνακας 12).

<b>Πίνακας 12. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΥΙΟΘΕΣΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ</b>	
<b>1. Ηλικία</b>	Η ηλικία τουλάχιστον ενός εκ των δύο υποψήφιων θετών γονεών πρέπει να είναι άνω των 31-59 ετών. Ακόμη, ο θετός γονέας χρειάζεται να είναι μεγαλύτερος από τον υιοθετούμενο τουλάχιστον κατά 18 έτη, αλλά όχι > 50 έτη
<b>2. Ποινικό Μητρώο</b>	Οι θετοί γονείς να μην έχουν καταδικαστεί τελεσίδικα ή να μην εκκρεμεί σε βάρος τους ποινική δίωξη για τα αδικήματα εκείνα που επισύρουν έκπτωση από τη γονική μέριμνα, καθώς και για τα προβλεπόμενα από την εκάστοτε ισχύουσα νομοθεσία περί ναρκωτικών και περί εμπορίας ανθρώπων και οργάνων
<b>3. Οικονομική κατάσταση</b>	Να έχουν τη δυνατότητα να καλύψουν τα βασικά έξοδα διατροφής, μόρφωσης και ιατρικής περίθαλψης του παιδιού
<b>4. Υγεία</b>	Να έχουν καλή ψυχική, διανοητική και σωματική υγεία και ιδίως να μην πάσχουν από χρόνια μεταδοτικά νοσήματα
<b>5. Συναίνεση</b>	Είναι απαραίτητη η συμφωνία και των δύο συζύγων ώστε να υπάρξει μία πράξη υιοθεσίας. Δίνεται όμως η δυνατότητα υιοθεσίας και σε άνδρα ή γυναίκα που είναι άγαμος/άγαμη. Επίσης είναι απαραίτητη η συναίνεση του προς υιοθεσία ανήλικου παιδιού, αν αυτό έχει συμπληρώσει το 12ο έτος της ηλικίας του. Σε περίπτωση ιδιωτικής υιοθεσίας η τελική συναίνεση των φυσικών γονεών δίνεται αφού περάσουν τρεις μήνες από τη γέννηση του παιδιού

#### **A.4 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Σε όλες τις γυναίκες πρέπει να γίνεται ενημέρωση και να προσφέρεται η δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου για ανευπλοειδίες με εξετάσεις “screening” ή άλλες διαγνωστικές εξετάσεις ανεξαρτήτως από την ηλικία ή άλλους παράγοντες κινδύνου. Η συζήτηση για τον έλεγχο για γενετικά νοσήματα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό νωρίτερα, ιδανικά πριν την εγκυμοσύνη ή από την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο, ώστε να υπάρχει ο χρόνος για τη διενέργεια των εξετάσεων που μπορούν να γίνουν στο πρώτο τρίμηνο. Θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση του κινδύνου για την ύπαρξη γενετικού νοσήματος στο έμβρυο και να λαμβάνεται ένα πολύ καλό κληρονομικό ιστορικό για πιθανά γενετικά νοσήματα στην οικογένεια. Οι κυριότερες ενδείξεις του προγεννητικού ελέγχου αφορούν προχωρημένη ηλικία της μητέρας (μεγαλύτερη από 35 ετών), ιστορικό γέννησης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία ή άλλη συγγενή ανωμαλία, ιστορικό χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε κάποιο γονέα, ιστορικό μονογονιδιακού νοσήματος, ευρήματα στο εμβρυικό υπερηχογράφημα ή ευρήματα σε εξετάσεις αίματος της μητέρας που διενεργούνται ως δείκτες “screening” (ACOG, Clinical Guidelines 2016).

## A.4.1 ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

### A.4.1.1 Υπερηχογραφικός και βιοχημικός έλεγχος

Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος βασισμένος σε υπερηχογραφικά ευρήματα και βιοχημικούς δείκτες στο αίμα της μητέρας, χρησιμοποιείται για να κατηγοριοποιήσει τις γυναίκες ανάλογα με τον κίνδυνο το έμβρυο που κυοφορούν να έχει ανευπλοειδία, κυρίως μία από τις 3 βιώσιμες τρισωμίες (21, 18, 13). Ο εξατομικευμένος κίνδυνος προκύπτει από τη διαίρεση του ποσοστού των ηλικιών πιθανοφάνειας τα οποία προκύπτουν από τον πληθυσμιακό έλεγχο, όπου διαιρείται το ποσοστό εμβρύων με χρωμοσωμική ανωμαλία προς το ποσοστό των εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο τα οποία έχουν αυτή τη μέτρηση. Αυτοί οι δείκτες δεν αποτελούν διαγνωστικά μέσα αλλά μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου (“screening”).

Στους βιοχημικούς δείκτες δεύτερου τριμήνου περιλαμβάνονται η μέτρηση της α-φетоπρωτεΐνης (AFP), χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), ελεύθερης οιστριόλης (UE3) και ινχιμπίνης Α. Στον προσδιορισμό του κινδύνου συνεκτιμάται η ηλικία της μητέρας, το σωματικό βάρος, βιοχημικοί δείκτες και η ηλικία της κύησης. Η χρήση των συγκεκριμένων δεικτών μπορεί να ανιχνεύσει υψηλό κίνδυνο για τρισωμία 21 σε γυναίκες που θα προσέλθουν καθυστερημένα για προγεννητικό έλεγχο. Ωστόσο, η ευαισθησία παραμένει χαμηλή (70-80%) σε σχέση με άλλες μεθόδους, με κίνδυνο επί αρνητικού αποτελέσματος να παραληφθούν κάποια υπερηχογραφήματα ή να χρειαστεί να γίνει επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος πιο καθυστερημένα. Επίσης, λόγω των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αυξάνεται το άγχος στην έγκυο ή μπορεί να προγραμματιστεί ακόμα και τερματισμός κύησης σε ένα υγιές έμβρυο. Η ευαισθησία για την ανίχνευση των άλλων ανευπλοειδιών είναι ακόμα χαμηλότερη σε ποσοστό <50%. Σημαντικό ρόλο στη διακύμανση της αξιοπιστίας της μεθόδου παίζει η μη σωστή εκτίμηση της εβδομάδας κύησης (ACOG, 2016).

### A.4.2.2 Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)

Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος – [Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)] προσφέρει μία μέθοδο “screening” για συγκεκριμένες γενετικές καταστάσεις στο έμβρυο μέσω ανάλυσης μικρών θραυσμάτων εμβρυϊκού DNA που κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας. Στη διεθνή αγορά είναι διαθέσιμα NIPT από διαφορετικές εταιρείες, που προσφέρουν υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση ειδικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, χωρίς τον κίνδυνο επιπλοκών από τη διενέργεια του επεμβατικού ελέγχου. Η ακρίβεια για τις τρισωμίες 21, 18, 13 ξεπερνά το 99% (Koumbaris G et al. 2016). Καθεμία από τις διαθέσιμες εταιρείες χρησιμοποιεί τα δικά της “panel” όπου υπάρχει η δυνατότητα επιλογής σχετικά με το πόσο εκτεταμένος θα είναι ο έλεγχος. Εκτός από τις τρισωμίες 21, 18, 13 ο έλεγχος μπορεί να αφορά ανωμαλίες στα φυλετικά χρωμοσώματα, μικροελλείψεις όπως το σύνδρομο Di George

(del22q11.2) και πολλά μονογονιδιακά νοσήματα. Ωστόσο, ένα θετικό αποτέλεσμα πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται με επεμβατικές μεθόδους όπως η βιοψία χοριακών λαχνών ή η αμνιοπαρακέντηση.

Επειδή όμως ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναλυθούν στη συνέχεια δυνατότητες προγεννητικού ελέγχου σε ασθενείς με γνωστά κληρονομικά νοσήματα ο έλεγχος με NIPT δεν έχει θέση, οπότε και γι' αυτό δε θα γίνει περαιτέρω ανάλυση.

#### A.4.2 ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος διενεργείται με βιοψία χοριακών λαχνών στο τέλος του πρώτου τριμήνου ή αμνιοπαρακέντησης στο δεύτερο τρίμηνο. Παλαιότερα γινόταν και λήψη δείγματος εμβρυϊκού αίματος μετά την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, μέθοδο για την οποία δε θα γίνει περαιτέρω ανάλυση στην παρούσα εργασία αφού πλέον τείνει να εγκαταλειφθεί. Πρέπει να τονιστεί ότι η διενέργεια επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου αποτελεί μια διαγνωστική μέθοδο και όχι μέθοδο διαλογής – “screening”, όπως είναι οι εξετάσεις του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, όπου εκτιμάται ο κίνδυνος το έμβρυο να φέρει μια γενετική ασθένεια. Επομένως, το αποτέλεσμα του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου είναι καθοριστικό ώστε να ληφθεί απόφαση για διακοπή της κύησης ή προετοιμασία για τις ανάγκες του νεογνού όταν γεννηθεί, αν προχωρήσει η κύηση και υπάρχουν ενδείξεις ότι πάσχει από γενετικό νόσημα.

Οι ενδείξεις του επεμβατικού γενετικού ελέγχου είναι αυξημένος κίνδυνος ανευπλοειδίας, αυξημένος κίνδυνος γνωστού γενετικού ή μεταβολικού νοσήματος, λοιμώδους νοσήματος της μητέρας που μπορεί να μεταδοθεί στο έμβρυο (πχ. τοξόπλασμα, κυτταρομεγαλοϊός, ερυθρά) ή επιθυμία της μητέρας χωρίς άλλη ένδειξη. Σχετικά με τον κίνδυνο ανευπλοειδίας, η ηλικία της μητέρας ή η διενέργεια IVF πλέον δεν αποτελούν από μόνες τους ενδείξεις για διενέργεια προγεννητικού ελέγχου. Η απόφαση κατευθύνεται από τη συνεκτίμηση βιοχημικών και υπερηχογραφικών δεικτών πρώτου και δεύτερου τριμήνου, αποτελεσμάτων NIPT και στα πλαίσια γνωστού ιστορικού στην οικογένεια (άλλο παιδί με γνωστή χρωμοσωμική ανωμαλία ή γνωστή φορεία ισοζυγισμένης ή άλλης χρωμοσωμικής ανωμαλίας) (Ghi T et al. 2016). Ο σκοπός του προγεννητικού ελέγχου είναι να ανιχνευθούν τα έμβρυα που θα φέρουν αριθμητικές ή δομικές χρωμοσωμικές διαταραχές ή γνωστές παραλλαγές ικανές να προκαλέσουν σοβαρή νόσο, ώστε να προσφερθεί η δυνατότητα τερματισμού της κύησης όσο δυνατόν πιο νωρίς. Σε οικογένειες με γνωστό ιστορικό γενετικού νοσήματος, ο προγεννητικός έλεγχος θα εστιάσει στο γενετικό νόσημα που υπάρχει στην οικογένεια, αλλά δεν εξασφαλίζει τη γέννηση υγιούς παιδιού καθώς δεν είναι δυνατός ο έλεγχος για όλα τα γενετικά νοσήματα. Ωστόσο, λόγω του κινδύνου αποβολής πρέπει να εκτιμάται το όφελος από τη διενέργεια της εξέτασης σε σχέση με τους κινδύνους, και οι μελλοντικοί γονείς να αποφασίζουν τελικά αν θα προχωρήσουν αφού έχουν πλήρως ενημερωθεί αλλά και κατανοήσει την όλη διαδικασία.

#### A.4.2.1 Βιοψία Χοριακών Λαχνών

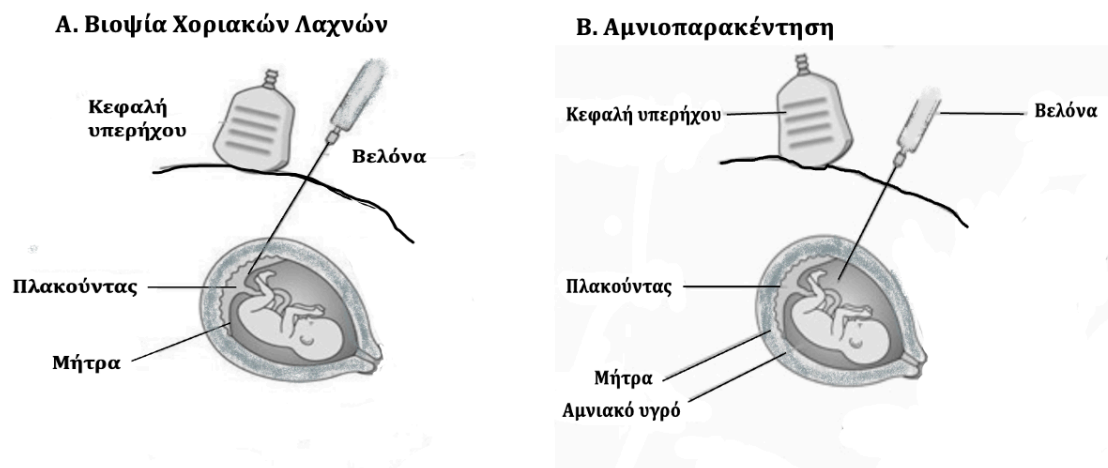
Η βιοψία χοριακών λαχνών – λήψη τροφοβλάστης (chorionic villus sampling, CVS) διενεργείται ωρίς, την 10<sup>η</sup> – 13<sup>η</sup> εβδομάδα (Εικόνα 2). Το επίπεδο ασφαλείας της ανάλυσης των χρωμοσωμάτων είναι 97,5-99,6%, ωστόσο υστερεί σε σχέση με την ανάλυση σε αμνιακό υγρό λόγω πιθανότητας μωσαϊκισμού περιορισμένου στον πλακούντα (Confined Placental Mosaicism) που εντοπίζεται στο 1-2% των δειγμάτων (Baffero GM et al. 2012).

Η πιο σοβαρή επιπλοκή από τη διενέργεια CNS είναι η αποβολή μετά τη διαδικασία και το ποσοστό μειώνεται ανάλογα με την εμπειρία του ιατρού που διενεργεί την εξέταση και εκτιμάται 0,5-1%. Μικρής έντασης κοιλιακή αιμορραγία θεωρείται φυσιολογική, ενώ λόγω της παροδικής αύξησης στην κυκλοφορία εμβρυικού αίματος, σε Rhesus D αρνητικές γυναίκες συνιστάται προφυλακτική χορήγηση anti-RhD ανοσοσφαιρίνης. Σε περίπτωση αποτυχίας λήψης κατάλληλου υλικού ή καλλιέργειας των κυττάρων απαιτείται περαιτέρω έλεγχος στην πορεία της κύησης με αμνιοπαρακέντηση (Cederholm M et al. 2003).

#### A.4.2.2 Αμνιοπαρακέντηση

Το αμνιακό υγρό περιβάλλει, προστατεύει και τρέφει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης και ο όγκος του μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της κύησης και υπολογίζεται σε περίπου 250 ml την 20η εβδομάδα. Μεταξύ άλλων περιέχει κύτταρα που προέρχονται από το δέρμα, τη στοματοφαρυγγική κοιλότητα και το ουροποιητικό σύστημα του εμβρύου, επομένως αποτελεί μια καλή πηγή λήψης εμβρυικού υλικού για γενετική ανάλυση.

Η αμνιοπαρακέντηση διενεργείται μετά την 15<sup>η</sup> εβδομάδα και με μια λεπτή βελόνα και υπό συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο αναρροφάται ένα μικρό ποσό (συνήθως 15-20ml) αμνιακού υγρού από το σάκο που περιβάλλει το έμβρυο στη μήτρα. (Εικόνα 3). Το επίπεδο ασφαλείας της ανάλυσης των χρωμοσωμάτων είναι 99,4-99,8%, υψηλότερο σε σχέση με τη βιοψία χοριακών λαχνών. Όπως και στη CVS και στην αμνιοπαρακέντηση υπάρχει πιθανότητα αποβολής 0,1-1% που μπορεί να οφείλεται σε ρήξη των μεμβρανών ή σε λοίμωξη, αν και πρόσφατες αναφορές πλησιάζουν το ποσοστό περισσότερο στο κατώτερο όριο (Ghi T et al. 2016).



**Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση διαδικασίας λήψης εμβρυικού υλικού κατά τον επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο: (Α). Βιοψία Χοριακών Λαχνών (Β). Αμνιοπαρακέντηση**

## **Α.5 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Ως προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (preimplantation genetic testing –PGT, παλαιότερα προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, preimplantation genetic diagnosis- PGD) ορίζεται η γενετική ανάλυση ανθρώπινων εμβρύων στο προεμφυτευτικό στάδιο μετά από πρωτόκολλο IVF και πριν την εμβρυομεταφορά στη μήτρα. Ο σκοπός του PGT είναι να μειωθεί ο κίνδυνος γέννησης παιδιών με σοβαρά γενετικά νοσήματα. Επιπλέον, δίνει τη δυνατότητα σε σχέση με τον προγεννητικό έλεγχο, για επίτευξη εγκυμοσύνης με εμβρυομεταφορά υγιούς εμβρύου και επομένως αποφυγή τερματισμού παθολογικής κύησης. Ο PGT μπορεί να διενεργηθεί για ανίχνευση ανευπλοειδιών, δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, μονογονιδιακών, αλλά και πολυγονιδιακών νοσημάτων (Πίνακας 13).

<b>Πίνακας 13. ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ</b>		
Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος	Preimpantation Genetic Testing	<b>PGT</b>
Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για μονογονιδιακά Νοσήματα	Preimpantation Genetic Testing for Monogenic Disorders	<b>PGT-M</b>
Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες	Preimpantation Genetic Testing for Structural Rearrangements	<b>PGT-SR</b>
Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για ανευπλοειδίες	Preimpantation Genetic Testing for Aneuploidies	<b>PGT-A</b>
Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για πολυγονιδιακά νοσήματα	Preimpantation Genetic Testing for Polygenic Disorders	<b>PGT-P</b>

Τα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου στο προεμφυτευτικό στάδιο απεικονίζονται στον Πίνακα 14.

<b>Ημέρα</b>	<b>Στάδιο Ανάπτυξης Εμβρύου</b>
<b>0</b>	1ο πολικό σωματίο
<b>1</b>	2ο πολικό σωματίο
<b>3</b>	Βλαστομερίδιο
<b>5-6</b>	Τροφοεκτόδερμα

Η βιοψία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πολικό σωματίο ωαρίου την πρώτη ημέρα ανάπτυξης, σε βλαστομερίδια (έμβρυα 3 ημερών) αλλά και σε κύτταρα από το τροφοεκτόδερμα βλαστοκύστεων. Το 1990 έγιναν οι πρώτες επιτυχημένες προσπάθειες βιοψίας σε έμβρυα 3 ημερών αλλά και πολικό σωματίο ωαρίου. Αρχικά εφαρμόστηκε τεχνολογία PCR για εντοπισμό του φύλου και αποτροπή φυλοσύνδετων νοσημάτων (Handyside AH et al. 1990). Τη μεθοδολογία PCR διαδέχθηκε η μέθοδος της φθορίζουσας υβριδοποίησης *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization-FISH) τόσο για καθορισμό φύλου, όσο και για εντοπισμό ανευπλοειδιών. Από το 2005 έγινε εφικτή η βιοψία σε στάδιο βλαστοκύστης. Το ποσοστό κύκλων IVF που αφορούν PGT (συμπεριλαμβανομένης PGT-A) διαφέρει μεταξύ Ευρώπης και Αμερικής κυρίως λόγω των διαφορετικών νομοθετικών πλαισίων, κλινικών πρακτικών και προτιμήσεων των ασθενών. Σε μία ανάλυση την περίοδο 2014-2018 στις ΗΠΑ, το ποσοστό PGT επί του συνολικού αριθμού κύκλων IVF ήταν 44,9% το 2018 έναντι 17,2% το 2014 (Hipp H et al. 2022). Στην Ευρώπη, το ποσοστό των κύκλων IVF που περιλαμβάνουν PGT είναι χαμηλότερο σε σύγκριση με την Αμερική 7,1% και 2% για την αντίστοιχη περίοδο της προηγούμενης μελέτης (De Geyter c et al. 2020, Wyns C et al. 2018).

Η PGT-M μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε μονογονιδιακό νόσημα με την προϋπόθεση ότι υπάρχει γενετική διάγνωση, δηλαδή να είναι γνωστός ο γενετικός τόπος που ευθύνεται για ένα γνωστό νόσημα στη συγκεκριμένη οικογένεια. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί περιορισμοί. Στα έμβρυα 3ης ημέρας η βιοψία αφορά 1 κύτταρο ενώ στις βλαστοκύστες 4-5. Υπάρχει κίνδυνος τα κύτταρα να μην είναι αντιπροσωπευτικά λόγω μωσαϊκισμού, κακής ποιότητας γενετικό υλικό και παρουσίας αποπτωτικών κυττάρων. Τα πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα από τη διενέργεια βιοψίας σε κάθε ημέρα ανάπτυξης απεικονίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. ΠΗΓΗ DNA ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ – ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΘΕ ΒΙΟΨΙΑΣ					
Ημέρα 0	Ημέρα 1	Ημέρα 3		Ημέρα 5	
1ο και 2ο Πολικό Σωματίο		Βλαστομερίδιο		Τροφοεκτήδερμα	
Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>Βιοψία σε γαμετικά κύτταρα</b>	Δυσκολία στην απομόνωση	Βιοψία σε μη διαφοροποιημένο εμβρυϊκό κύτταρο	Μικρή ποσότητα γενετικού υλικού - 1 κύτταρο	Βιοψία από το τροφοεκτήδερμα που θα εξελιχθεί στον πλακούντα και όχι από την εσωτερική μάζα κυττάρων που θα δώσει το έμβρυο	Λίγος χρόνος για διάγνωση αν δε γίνει κρυσταλλοποίηση
<b>Τα πολικά σωματίδια φυσιολογικά απορρίπτονται</b>	Υψηλό κόστος – 2 δείγματα	Αρκετά έμβρυα για βιοψία	Μωσαϊκισμός εμβρύου (Συχνός σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης)	Επιτρέπει τη βιοψία περισσότερων κυττάρων (5-10)	Μωσαϊκισμός (λιγότερο συχνός από έμβρυα 3ης ημέρας)
<b>Δεν χρειάζονται για τη γονιμοποίηση την ανάπτυξη του εμβρύου</b>	Μικρή ποσότητα γενετικού υλικού – πολυπλοκότητα	Πιο εύκολη απομόνωση του γενετικού υλικού		Μείωση κόστους: ~40% εμβρύων φτάνουν στο στάδιο βλαστοκύστης	
<b>Δεν χρειάζονται για την ανάπτυξη του εμβρύου</b>	Έμμεσος χαρακτηρισμός γονοτύπου ωαρίων  Διάγνωση νοσημάτων που κληρονομούνται από τη μητέρα	Ανάλυση και μητρικών και πατρικών παραλλαγών		Πιο ασφαλής διαδικασία από τη βιοψία βλαστομεριδίων σε έμβρυα 3ης ημέρας.	
<i>Levin T et al. 2012, Scott K et al. 2013, Neal SA et al. 2016</i>					

Αρκετά πρωτόκολλα PGT-M στηρίζονται στη μέθοδο PCR. Η γενετική παραλλαγή μπορεί να αναζητηθεί άμεσα στα εμβρυϊκά κύτταρα, ωστόσο μπορεί να γίνει ο εντοπισμός και με έμμεσο τρόπο μέσω ανάλυσης σύνδεσης (linkage analysis). Η διάγνωση γίνεται μέσω πολυμορφικών δεικτών Short Tandem Repeats (STRs), που βρίσκονται σε γενετική σύνδεση με το υπεύθυνο για το νόσημα γονίδιο σε απόσταση μικρότερη από 1 Mbp. Για να επιλεγούν οι κατάλληλοι πληροφοριακοί δείκτες γίνεται μελέτη των μελών της οικογένειας. Άλλες επιλογές αποτελούν η ανάλυση Single nucleotide polymorphisms (SNPs) σε συνδυασμό με τεχνολογία αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing – NGS) ή SNP arrays με τη χρήση ειδικών αλγορίθμων. Η εφαρμογή αναλύσεων ολόκληρου του γονιδιώματος με NGS αποφεύγεται γιατί οδηγεί στον εντοπισμό παραλλαγών αβέβαιης κλινικής σημασίας και μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν οι πληροφορίες των αποτελεσμάτων. Επομένως, για να διενεργηθεί PGT, πρώτα πρέπει να γίνει γενετική συμβουλευτική, να δημιουργηθεί το πρωτόκολλο PGT και μετά να γίνει έναρξη IVF.

Η νομοθεσία σχετικά με τη διενέργεια PGT διαφέρει από χώρα σε χώρα (Ginoza MEC et al. 2020). Στην Ελλάδα PGT διενεργείται με τη συναίνεση των ενδιαφερόμενων προσώπων και μετά από άδεια της ΕΑΙΥΑ. Πριν από την εφαρμογή της μεθόδου είναι υποχρεωτική η παροχή γενετικής συμβουλευτικής (ΦΕΚ 4958 /21-07-2022). Τέλος, για να χορηγηθεί η εν λόγω άδεια της ΕΑΙΥΑ έχει πρώτα εξασφαλιστεί ότι η μονάδα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά και το εργαστήριο που θα διενεργήσει PGT πληρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Για τα εργαστήρια που διενεργούν PGT είναι υποχρεωτική Διαπίστευση Εργαστηρίων Προεμφυτευτικού Γενετικού Ελέγχου βάσει του ISO 15189 (ΦΕΚ 4875/29-12-2017). Σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία για να δοθεί άδεια για PGT-M ή PGT-SR



πρέπει το ζευγάρι να είναι φορείς γενετικών διαταραχών και σύμφωνα με την τρέχουσα επιστημονική γνώση, κινδυνεύουν να αποκτήσουν τέκνο που μπορεί να πάσχει από νόσημα που επιβαρύνει την ποιότητα της ζωής, προκαλεί γνωσιακή ή σωματική δυσλειτουργία ή απαιτεί χειρουργικές ή ιατρικές παρεμβάσεις, να έχει ιστορικό προηγούμενων κυήσεων με συγγενείς ανωμαλίες ή ενδομήτριο θάνατο, να γίνει HLA τυποποίηση ώστε να ανευρεθεί HLA συμβατό έμβρυο ώστε μετά τη γέννησή του να αποτελέσει δότη προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων για μεταμόσχευση μυελού των οστών σε πάσχον αδελφό του. Τέλος, να υπάρχει κάποια ένδειξη για διενέργεια PGT-A. Οι ενδείξεις διενέργειας PGT που μπορεί να δώσει άδεια η ΕΑΙΥΑ σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία αναγράφονται στον Πίνακα 16.

<b>Πίνακας 16. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ</b>		
<b>Ένδειξη: Νόσημα που επιβαρύνει την ποιότητα της ζωής, προκαλεί γνωσιακή ή σωματική δυσλειτουργία ή απαιτεί χειρουργικές ή ιατρικές παρεμβάσεις</b>		
Φυλοσύνδετο μονογονιδιακό νόσημα	Αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή επικρατές μονογονιδιακό νόσημα	Νοσήματα όψιμης εμφάνισης
Αιμορροφιλία	Κυστική αναιμία	Κληρονομικός καρκίνος
Σύνδρομο εθραυστου X	B – Μεσογειακή αναιμία	Νόσος Huntington
Μυϊκή δυστροφία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	
	Νόσος Tay-Sachs	
	Νωτιαία μυϊκή ατροφία	
	Πολυκυστική νόσος των νεφρών	
	Νευροϊνωμάτωση	
<b>Ένδειξη: Συγγενείς ανωμαλίες ή ενδομήτριο θάνατο</b>		
Μικροδπλασιασμοί ή μικροελλείμματα PGT-A		
Δομικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες PGT-SR		
<b>Ένδειξη : Επιλογή γονιμοποιημένων ωαρίων ιστοσυμβατών με ήδη πάσχον παιδί</b>		
PGT-HLA		
Αν το νόσημα είναι κληρονομικό τότε παράλληλα και PGT-M		
<b>Ένδειξη : Προεμφυτευτικός Γενετικός Έλεγχος για τον έλεγχο ανευπλοειδιών (PGT-A)</b>		
Δύο ή περισσότερες αποβολές πρώτου τριμήνου, άγνωστης αιτιολογίας		
Προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία της υποψήφιας μητέρας (40 ετών και άνω)		
Τρεις ή περισσότερους αποτυχημένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης		
Δομικές ανωμαλίες (PGT-SR)		
Ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου στον καρύοτυπο σε έναν από τους δύο γονείς		
<b>ΦΕΚ 6549/Τεύχος Β' /21.12.2022 – Αριθμ. 2954 Άρθρο 2 Ενδείξεις εφαρμογής</b>		

## **B. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσης βιβλιογραφικής μελέτης είναι η κατανόηση των κληρονομούμενων καρδιακών νοσημάτων με σκοπό την αξιολόγηση των προκλήσεων και των παραγόντων που πρέπει να λάβουν υπόψη τους οι γυναίκες με αυτά τα νοσήματα όταν αποφασίζουν να γίνουν μητέρες. Η μελέτη θα διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της επιθυμίας για μητρότητα και των ιατρικών, ψυχολογικών και ηθικών προκλήσεων που συνδέονται με τις κληρονομικές καρδιακές παθήσεις. Επιπλέον, στόχος είναι η ανάλυση του ρόλου της γενετικής συμβουλευτικής στο να βοηθήσει αυτές τις γυναίκες να κατανοήσουν την πάθησή τους, τους σχετικούς κινδύνους την περίοδο της κύησης και της λοχείας, τις αναπαραγωγικές τους επιλογές και την πιθανή επίδραση του νοσήματος στα παιδιά τους. Θα μελετηθούν επίσης οι τελευταίες εξελίξεις στην τεχνολογία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, στον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο, και στη διαχείριση της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με κληρονομικές καρδιοπάθειες, υπογραμμίζοντας τη σημασία μιας πολυδιάστατης προσέγγισης που περιλαμβάνει μια οργανωμένη καρδιολογική μονάδα.

## **Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Κύριο μέρος της έρευνας αποτέλεσε μια συστηματική αναζήτηση στο PubMed. Αυτό επέτρεψε την ανάκτηση των πιο πρόσφατων και σχετικών άρθρων. Σε κάθε άρθρο που συμπεριλήφθηκε μελετήθηκε η βιβλιογραφία του και από εκεί αντλήθηκαν περαιτέρω αναφορές. Οι βασικές λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “Hereditary” [OR] “Inherited” “Cardiac” [OR] “Heart” “Disease”, “Genetic Counselling”, “Reproductive Decision-Making”, “Pregnancy”, “Pregnancy” [AND] “Cardiac Risk”, “Inherited Cardiomyopathies”, “Congenital Heart Defects”, “Preconception Care”, “Preimplantation Genetic Testing [OR] Diagnosis”, “Prenatal Testing [OR] Diagnosis”, “Familial Cardiac Disorders”, “Maternal Health in Cardiology”, “Assisted Reproductive Technique”, “Bioethics”, “Cardio-Obstetrics”. Για την ανάλυση των κληρονομικών γενετικών νοσημάτων έγινε στοχευμένη αναζήτηση ανά νόσημα στη βάση δεδομένων της OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) και της Varsome όπου αντλήθηκαν περαιτέρω δεδομένα για το φαινότυπο και το γονότυπο, αντιστοίχως. Επιπλέον, η μεθοδολογία ενισχύθηκε μέσω παρακολούθησης συνεδρίων και ημερίδων και διεξαγωγής συζητήσεων με ειδικούς στον τομέα, που παρουσίασαν από τη δική τους σκοπιά την πολυπλοκότητα των κληρονομικών καρδιακών παθήσεων και τις λεπτές διακρίσεις της γενετικής συμβουλευτικής, εμπλουτίζοντας τη μελέτη με πρακτικές, βιοματικές γνώσεις που υπερβαίνουν τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η συζήτηση με ασθενείς αποτέλεσε επίσης κρίσιμο μέρος της διαδικασίας έρευνας. Οι προσωπικές τους εμπειρίες και προοπτικές πρόσθεσαν έναν πολύτιμο παράγοντα στην έρευνα,

φωτίζοντας το πώς ζουν και αντιμετωπίζουν την κληρονομική καρδιακή πάθηση στην πραγματική ζωή. Συνολικά, αυτός ο συνδυασμός επιστημονικής έρευνας, ακαδημαϊκής συζήτησης, γνώμης ειδικών και εμπειριών ασθενών παρείχε μια ολιστική προσέγγιση στην βιβλιογραφική ανασκόπηση, δημιουργώντας μια στέρεη βάση για μια λεπτομερή κατανόηση του εξεταζόμενου θέματος.

## **Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Δ.1 ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΗ ΜΗΤΡΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ Ή ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΓΑΛΑ ΑΓΓΕΙΑ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ**

Η βελτίωση της παρακολούθησης των κοριτσιών με συγγενείς και κληρονομικές καρδιοπάθειες και η εξέλιξη της παιδοκαρδιοχειρουργικής έχει βοηθήσει σημαντικά στην αύξηση του μέσου όρου ζωής με καλή ποιότητα ζωής. Πολλές από αυτές τις γυναίκες θα ζητήσουν τη συμβουλή των ιατρών τους ώστε να γίνουν μητέρες. Οι υποψήφιες μητέρες με κληρονομικές καρδιοπάθειες αντιμετωπίζουν ξεχωριστές προκλήσεις και η πορεία τους προς τη μητρότητα απαιτεί μια προσεκτική ισορροπία ανάμεσα στην επιθυμία και στην κατανόηση του νοσήματός τους.

#### **Δ.1.1 ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ**

Η προσεκτική προγεννητική αξιολόγηση είναι κρίσιμη για τη βελτιστοποίηση της υγείας της μητέρας και τη μείωση των κινδύνων κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Κάθε περίπτωση θα πρέπει να διαχειρίζεται ατομικά, με τη συμμετοχή μιας ομάδας ειδικών που μπορούν να προσφέρουν ολοκληρωμένη φροντίδα και υποστήριξη σε όλη τη διαδικασία της αναπαραγωγής.

#### **Δ.1.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗΣ**

Οι γυναίκες με καρδιαγγειακά νοσήματα και γενικά με συννοσηρότητες, για τις οποίες λαμβάνουν χρόνια φαρμακευτική αγωγή, συνήθως ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για την επιθυμία τους για τεκνοποίηση. Ειδικά για τα καρδιολογικά νοσήματα, πρέπει να ακολουθήσει ένας εκτεταμένος έλεγχος και να επαναξιολογηθεί το νόσημα, ενώ συζητιούνται οι πιθανοί κίνδυνοι την περίοδο της κύησης. Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής (πιθανή τερατογόνος δράση ορισμένων σκευασμάτων) αλλά και αναλόγως με το νόσημα χειρουργική επέμβαση ή άλλη επεμβατική πράξη (πχ. εμφύτευση απινιδωτή). Επομένως, μία κύηση με αυτόματη σύλληψη πρέπει να είναι κατά

μία έννοια προγραμματισμένη. Έως να τροποποιηθούν οι παράγοντες κινδύνου και προς αποφυγή τερματισμού μιας κύησης ή συνέχισης μιας κύησης με πολύ υψηλό κίνδυνο για τη μητέρα, υπάρχει ισχυρή σύσταση για αντισύλληψη στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Επίσης, οι γυναίκες είναι ευαισθητοποιημένες για άμεσο έλεγχο β-HCG (συνήθως σε δείγμα ούρων) και επί θετικού ελέγχου άμεση επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση μη προγραμματισμένης κύησης.

Η ενημέρωση για αντισύλληψη θα πρέπει να ξεκινά νωρίς από την εφηβεία και πρέπει να συνεκτιμώνται οι κίνδυνοι από τη χρήση της κάθε μεθόδου και να επιλέγεται η πιο ασφαλής επιλογή. Η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων από του στόματος που εμπεριέχουν αιθινυλοιστραδιόλη θεωρείται ως η επιλογή με τον πιο υψηλό κίνδυνο πρόκλησης θρομβοεμβολικής επιπλοκής σε σχέση με τις άλλες μεθόδους αντισύλληψης. Επιπλέον, μπορεί να αυξάνει την αρτηριακή πίεση, επομένως σε γυναίκες με ιστορικό υπέρτασης δε θεωρείται η κατάλληλη επιλογή. Η χρήση προγεσταγόνων θεωρείται πιο ασφαλής επιλογή σε ό,τι αφορά την πρόκληση θρομβωτικών επεισοδίων αφού έχει ελάχιστη επίδραση στον αιμοστατικό μηχανισμό. Τα σκευάσματα προγεστερόνης μπορεί να χορηγηθούν εκτός από του στόματος και μέσω ενδομήτριων εξαρτημάτων αποδέσμευσης λεβονοργεστρέλης μέσα στη μήτρα, όπως η συσκευή Mirena της εταιρείας Bayer®, που θεωρούνται από τα πιο ασφαλή και αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Επιπλέον, τα συγκεκριμένα εμφυτεύματα μειώνουν σημαντικά τη βαρύτητα της αιμορραγίας και σε ποσοστό έως 60% προκαλείται αμηνόρροια, πολύ σημαντικό για τις γυναίκες που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή και παρουσιάζουν χρόνια σιδηροπενική αναιμία. Σε γυναίκες όπου η κύηση θεωρείται πολύ υψηλού κινδύνου χωρίς να υπάρχει δυνατότητα βελτίωσης της καρδιοπάθειας θα μπορούσε να συζητηθεί και το ενδεχόμενο απολίνωσης των σαλπίνγων (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

### Δ.1.3 ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Σε γυναίκες με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική πριν την κύηση και να υπάρχει προγραμματισμός όπως ήδη αναφέρθηκε. Έως τότε πρέπει να γίνεται ενημέρωση για τους τρόπους αντισύλληψης και να επιλέγεται η πιο ασφαλής μέθοδος σύμφωνα όμως και με την επιθυμία της μητέρας. Στα πλαίσια διαστρωμάτωσης του κινδύνου, έχουν δημιουργηθεί μοντέλα που βοηθούν στον προγραμματισμό κύησης όπως το CARPREGII (Πίνακας 17) (Silversides C et al. 2018) και το τροποποιημένο μοντέλο κατά WHO (Πίνακας 18). Στις ασθενείς που εμπίπτουν στην ομάδα IV του τροποποιημένου μοντέλου κατά WHO, η συμβουλευτική που θα παρέχεται θα είναι αποτρεπτική για το ενδεχόμενο κύησης και εάν διαπιστωθεί κύηση θα πρέπει να προσφερθεί η δυνατότητα διακοπή της (Πίνακας 18) (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

<b>Πίνακας 17. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΜΟΝΤΕΛΟ CARPREG II</b>	
<b>Προβλεπτικοί Παράγοντες Κινδύνου</b>	<b>Βαθμοί</b>
Προηγούμενο ιστορικό καρδιολογικού συμβάματος ή αρρυθμίας	3
Κατά τη διάγνωση NYHA 3-4 ή κυάνωση	3
Μηχανική βαλβίδα	3
Συστηματική κοιλιακή δυσλειτουργία με LVEF <55%	2
Υψηλού κινδύνου βαλβιδική νόσος ή απόφραξη αυλού εκροής 9αορτική βαλβίδα <1.5 cm <sup>2</sup> , υποαορτική κλίση>30, ή μέτρια έως σοβαρή μιτροειδική παλινδρόμηση, στένωση μιτροειδούς <1 cm <sup>2</sup>	2
Πνευμονική υπέρταση, RVSP >49 mmHg	2
Υψηλού κινδύνου αορτοπάθεια	2
Στεφανιαία νόσος	2
Απουσία παλαιού ιστορικού καρδιακής παρέμβασης	1
Οψιμη εκτίμηση κύησης	1
	Βαθμοί = 1 : Κίνδυνος 5% Βαθμοί = 2 : Κίνδυνος 10% Βαθμοί = 3 : Κίνδυνος 15% Βαθμοί = 4 : Κίνδυνος 22% Βαθμοί >4 : Κίνδυνος 41%
NYHA: New York Heart Association Function Classification, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, RVSP: Right Ventricular Systolic Pressure Silversides C et al. 2018	

<b>Πίνακας 18. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΤΑ WHO</b>		
<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟΤΗΤΑΣ ΚΥΗΣΗΣ</b>	<b>ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ-ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ (%)</b>	<b>ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ WHO</b>
<b>WHO Risk Class I</b> Μη ανιχνεύσιμη αύξηση του κινδύνου μητρικής θνητότητας και ήπια ή καθόλου αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας	2.5-5 %	Ανεπίπλεκτη, μικρή ή ήπια ο Πνευμονική στένωση ο Ανοικτός αρτηριακός πόρος ο Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας • Επιτυχής χειρουργική αποκατάσταση μικρών συγγενών ανωμαλιών • μεμονωμένη κοιλιακή ή κοιλιακή έκτακτη συστολή
<b>WHO Risk Class II</b> Μικρή αύξηση του κινδύνου μητρικής θνητότητας ή μέτρια αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας	5.7-10.5%	Μη χειρουργηθείσα μεσοκοιλιακή ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία • Χειρουργηθείσα τετραλογία Fallot • Οι περισσότερες αρρυθμίες
<b>WHO Risk Class II ή III</b> Ο κίνδυνος διαφοροποιείται ανάλογα με την ασθενή		Ήπια επηρεασμένη αριστερή κοιλία • Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια • βαλβιδοπάθεια που δεν ταξινομείται κατά WHO I ή IV • σύνδρομο Marfan χωρίς διάταση αορτής • Αορτή <45 mm σε αορτοπάθεια που σχετίζεται με δίπτυχη αορτική βαλβίδα • Χειρουργείο για διαχωρισμό αορτής
<b>WHO Risk Class III</b> Σημαντική αύξηση του κινδύνου μητρικής θνητότητας και σοβαρή θνησιμότητα	19-27%	Μηχανική βαλβίδα • Δεξιά κοιλία • κυκλοφορία Fontan • Μη χειρουργηθείσα κυανωτική καρδιοπάθεια • Άλλες σύμπλοκες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες • Αορτική διάταση 40-45 mm σε σύνδρομο Marfan • Αορτική διάταση 45-50 mm σε αορτοπάθεια που σχετίζεται με δίπτυχη αορτική βαλβίδα
<b>WHO Risk Class IV</b> (Η κύηση αντενδείκνυται) Πολύ υψηλός κίνδυνος μητρικής θνητότητας ή σοβαρή θνησιμότητα.	40-100%	Πνευμονική υπέρταση Σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVEF <30%, NYHA III-IV) Προηγούμενο ιστορικό περιγεννητικής καρδιομυοπάθειας με επηρεασμό αριστερής κοιλίας Σοβαρή συμπτωματική στένωση μιτροειδούς ή αορτής Σύνδρομο Marfan με ανευρυσματική διάταση αορτής >45 mm Ανευρυσματική διάταση αορτής >50 mm εάν συνυπάρχει δίπτυχη αορτική βαλβίδα Συγγενής στένωση ισθμού αορτής
Regitz-Zagrosek V et al. 2018		

Η διακοπή, ανάλογα με την εβδομάδα κύησης, μπορεί να είναι φαρμακευτική, ωστόσο στις γυναίκες με καρδιαγγειακή νόσο, ειδικά εάν λαμβάνουν αντιπηκτικά, είναι προτιμότερη η χειρουργική διακοπή της κύησης. Πολύ υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι κύησεις σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με στένωση ισθμού αορτής θα πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης προ κύησης και χορήγηση ασπιρίνης στην κύηση λόγω αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης προεκλαμψίας. Σε περίπτωση που η ασθενής έχει καρδιακή ανεπάρκεια είναι σημαντικό να επανεκτιμηθεί το κλάσμα εξώθησης μετά την τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, αφού κάποια φάρμακα θα διακοπούν για πιθανή τερατογόνο δράση. Σε γυναίκες με καρδιακή ανεπάρκεια που θα κυοφορήσουν και θα γεννήσουν το πρώτο τους παιδί, γενικά αποτρέπεται το ενδεχόμενο δεύτερης κύησης. Κύησεις σε ασθενείς με αορτοπάθειες είναι επίσης υψηλού κινδύνου λόγω της πιθανότητας ρήξης ή διαχωρισμού και ο κίνδυνος θεωρείται ιδιαίτερα υψηλός εάν η διάταση είναι >45 mm και εάν συνδυάζεται με δίπτυχη αορτική βαλβίδα, όπως και θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

#### Δ.1.4 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής στην κύηση χρειάζεται πολύ προσεκτική προσέγγιση ισοζυγίζοντας τους κινδύνους για τη μητέρα και το έμβρυο. Η φαρμακευτική ουσία μπορεί να έχει είτε μία άμεση επίδραση στο κύημα διαπερνώντας των πλακουντιακό φραγμό ή έμμεση, για παράδειγμα μέσω μίας αιμοδυναμικής μεταβολής με συνοδό διαταραχή αιμάτωσης της μήτρας και του πλακούντα. Η συμβουλευτική σχετικά με τη λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην κύηση πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους επιστήμονες, να γίνει ενημέρωση σχετικά με τις πιθανότητες εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, για την αναγκαιότητα του προγεννητικού ελέγχου αλλά και για τους περιορισμούς του.

##### Δ.1.4.1 Ασφάλεια Φαρμάκων που Χρησιμοποιούνται για Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Το 2018, στις αναθεωρημένες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Κοινότητας (European Society of Cardiology - ESC) δημοσιεύτηκαν πίνακες με φάρμακα όπου περιγράφεται η ασφάλεια χορήγησης στην κύηση και επί απουσίας δεδομένων του φαρμάκου προτείνεται αναζήτηση πληροφοριών στην ιστοσελίδα [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com) ή σε δημοσιευμένες πληροφορίες ασφαλείας των φαρμάκων σε πειραματικά ζωικά μοντέλα. (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

Ασφαλή φάρμακα στην κύηση θεωρούνται οι β – αποκλειστές (blockers) όπου η χρήση τους δεν έχει συσχετιστεί με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες ή ανωμαλίες από άλλα όργανα. Υπάρχουν δεδομένα για πρόωρο τοκετό ή χαμηλό βάρος γέννησης (small for gestational age - SGA) κυρίως με μη εκλεκτικούς αναστολείς (ατενολόλη), ενώ έκθεση σε προχωρημένη κύηση έχει συσχετιστεί με

υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία στο νεογνό. Πρέπει να προτιμώνται οι β1-αποκλειστές, όπως η μετοπρολόλη και η μπισοπρολόλη, που έχουν μικρότερο κίνδυνο για συσπάσεις της μήτρας και επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Οι συνδυασμένοι α/β- αποκλειστές φαίνονται ασφαλείς στην κύηση, όπως η λαβεταλόλη που είναι αντιυπερτασικό και η καρβεδιλόλη που χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου (calcium channel blockers - CCBs) επίσης φαίνονται ασφαλή φάρμακα και μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με τη νιφεδιπίνη. Τέλος, ένα άλλο κεντρικώς δρών φάρμακο, η α-methyl-dopa (διεγέρτης α2-υποδοχέων) είναι ένα ήπιο αντιυπερτασικό επίσης ασφαλές για την κύηση. Η διλτιαζέμη δεν προτιμάται λόγω ενδείξεων τερατογένεσης σε πειραματόζωα. Τα διουρητικά φάρμακα, παρόλο που δεν ευθύνονται για ανωμαλίες στο έμβρυο μπορεί να προκαλέσουν ολιγουδράμνιο, ελαττωμένη αιμάτωση του πλακούντα και ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες στο κύημα. Τα νιτρώδη φαίνονται ασφαλή, η διγοξίνη επίσης φαίνεται ασφαλής απλώς η μέτρηση επιπέδων φαρμάκου στον ορό είναι αναξιόπιστη κατά την κύηση. Από τα ινότροπα πιο ασφαλή είναι οι β2-αγωνιστές όπως η λεβοσιμενδάνη. Τα περισσότερα αντιαρρυθμικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν με εξαίρεση την αμιωδαρόνη που έχει συσχετιστεί με υποθυρεοειδισμό στο έμβρυο και ανωμαλίες ανάπτυξης του νευράξονα (Halpern DG et al. 2019).

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA, angiotensin converting enzyme inhibitors-ACEi) και οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης (angiotensin receptor blockers-ARB) είναι από τα πιο γνωστά φάρμακα που ενοχοποιούνται για επιπλοκές στο έμβρυο και πιο συγκεκριμένα σε μία μικρή μελέτη φάνηκε ότι η έκθεση σε α-MEA έχει ένα ποσοστό επιπλοκών έως 48%, έναντι 87% σε ARB. Τα φάρμακα αυτά είναι δυνητικά τερατογόνα σε όλη την κύηση και οι επιπλοκές μπορεί να αφορούν αποβολή, εμβρυικό θάνατο, IUGR, συγγενείς διαμαρτίες, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ολιγουδράμνιο, ανουρία, νεφρική ανεπάρκεια (Bullo M et al. 2012). Οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης έχουν συσχετιστεί με βλάβες στην ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων. Μεγάλο ερώτημα παραμένει σχετικά με την ασφάλεια των στατινών, αλλά και των άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στην κύηση. Δεδομένα για πιθανή τερατογόνο δράση έχουν βασιστεί σε παλαιότερες μελέτες που δεν έχουν επιβεβαιωθεί από μεταγενέστερες μεταanalύσεις. Σχετικά με τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (Direct oral anticoagulation agents - DOAC ή Novel oral anticoagulation agents - NOAC) δεδομένα υπάρχουν μόνο για τη ριβαροξαμπάνη που διαπερνά τον πλακούντα και για την πιθανή πρόκληση αποβολής – θανάτου στο κύημα. Για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης (πχ. βοσεντάνη) επίσης υπάρχουν δεδομένα ότι μπορεί να είναι τερατογόνα. Στον Πίνακα 19 καταγράφονται τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα ανά ευρύτερη κατηγορία καρδιολογικού νοσήματος και η εκτιμώμενη ασφάλεια χορήγησής τους στην κύηση και τη γαλουχία (Halpern DG et al. 2019).

**Πίνακας 19. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΕ ΚΥΗΣΗ**

	Φαρμακευτική ουσία	Ασφάλεια στην κύηση	FDA ταξινόμηση	Ασφάλεια στο θηλασμό	
ΑΝΤΑΡΥΓΩΜΙΚΑ	Αδενοσίνη	Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Μετοπρολόλη/ Προπρανολόλη	Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Διγοξίνη	Ασφαλές	C	Ασφαλές	
	Λιδοκαΐνη	Ασφαλές	B	Ασφαλές	
	Βεραπαμίλη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Διλτιαζέμη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
	Προκαϊναμίδη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Σοταλόλη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Φλεκαϊνίδη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Προπραφαινόνη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
	Αμιοδαρόνη	Χορήγηση μόνο εάν οι άλλες θεραπείες αποτύχουν	D	Αντενδείκνυται	
	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	Μετοπρολόνη	Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα
Καρβεδιλόλη		Ασφαλές	C	Άγνωστο	
Φουροσεμίδη		Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα	
Βουμετανίδη		Ασφαλές	B	Άγνωστο	
Ντοπαμίνη		Ασφαλές	C	Άγνωστο	
Δοβουταμίνη		Ασφαλές	B	Άγνωστο	
Νοερεπινεφρίνη		Ασφαλές	C	Άγνωστο	
Υδραλαζίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Ασφαλές	
Νιτρογλυκερίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
Δινιτρικός Ισοσορβιτης		Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
Τορσεμίδη		Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
Μετολαζόνη		Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
Βαρφαρίνη		Περιορισμένα δεδομένα	D	Ασφαλές	
Κλασική ηπαρίνη		Ασφαλές	C	Ασφαλές	
Ενοξαπαρίνη	Ασφαλές	B	Ασφαλές		
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ	Φονταπαρινούξ	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Αργκαντρομπάνη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Μπιβαλιρουδίνη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Ασπρίνη	Περιορισμένα δεδομένα	N	Περιορισμένα δεδομένα	
	Κλοπιδογρέλη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Περιορισμένα δεδομένα	
	Πρασουγρέλη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Τυκαγρελόρη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
	Αλτεπλάση	Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
	Στρεπτοκινάση	Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
	ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ	Λαβεταλόλη	Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα
		Νιφεδιπίνη	Ασφαλές	C	Ασφαλές
		A-Μεθυλ-Ντόπα (po)	Ασφαλές	B	Ασφαλές
Υδραλαζίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Ασφαλές	
Νιτρογλυκερίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
Νιτροπρουσσίδη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
Δινιτρικός Ισοσορβιτης		Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
Αμιλοδιπίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Περιορισμένα δεδομένα	
Φουροσεμίδη		Ασφαλές	C	Περιορισμένα δεδομένα	
Υδροχλωροθειαζίδη		Περιορισμένα δεδομένα	B	Ασφαλές	
Κλονιδίνη		Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο	
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ		Ιλοπρόστη	Περιορισμένα δεδομένα	C	Άγνωστο
	Εποπροστενόλη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Άγνωστο	
	Σιλντεναφίλη	Περιορισμένα δεδομένα	B	Περιορισμένα δεδομένα	
	Τρεπροστινίλη	Άγνωστο	C	Άγνωστο	
<b>ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ</b>					
	Ατενολόλη		D		
	ACE-I class		D		
	ARB class		D		
	Ανταγωνιστές αλδοστερόνης		Διαφοροποίηση ανάλογα με την ουσία		
	Στατίνες		X		
	DOACs		Διαφοροποίηση ανάλογα με την ουσία		
	ERAs		X		
<p>ACE-I: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB: Angiotensin receptor blockers DOACs: Direct oral anticoagulants, ERAs: Endothelin receptor antagonists FDA: Food and Drug Administration -Όπου αναγράφεται περιορισμένα δεδομένα υπάρχει σύσταση για χρήση με προσοχή – όπου αναγράφεται άγνωστο υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε μελέτες - Τροποποιημένος πίνακας Halpern DG et al. 2019</p>					



#### Δ.1.4.1.1 Κουμαρινικά αντιπηκτικά

Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στη λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης, κυρίως λόγω της χρησιμότητάς τους στην πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς που φέρουν μηχανικές (μεταλλικές) βαλβίδες και θεωρούνται υψηλού κινδύνου για θρομβωτικές επιπλοκές στην κύηση. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι από τους στόματος αντιπηκτικά και δρουν ως αναστολείς της βιταμίνης Κ. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η βαρφαρίνη, η ασενοκουμαρόλη και η φαινπροκουμόνη. Παρόλο που στην Ελλάδα, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που λαμβάνει κουμαρινικά αντιπηκτικά λαμβάνει το σκεύασμα ασενοκουμαρόλη (Sintrom®), διεθνώς επιλέγεται πιο συχνά βαρφαρίνη για την οποία υπάρχουν και περισσότερα δεδομένα ασφαλείας στη βιβλιογραφία.

Η βαρφαρίνη διαπερνά τον πλακούντα και η έκθεση του εμβρύου στο πρώτο τρίμηνο σχετίζονται με το σύνδρομο «εμβρυοπάθειας από βαρφαρίνη» που χαρακτηρίζεται από υποπλασία ρινός και σκελετικές ανωμαλίες, με κίνδυνο εκδήλωσης επί λήψης σε όλη την κύηση 6,4%. Επομένως, μία γυναίκα που λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή με κουμαρινικά πρέπει να είναι ενήμερη για την τερατογόνο δράση του φαρμάκου, ώστε έγκαιρα να διαπιστωθεί μια κύηση και να υπάρχει χρόνος ώστε την έκτη εβδομάδα κύησης να γίνει τροποποίηση σε ηπαρίνη που θεωρείται ασφαλής στην κύηση γιατί δεν διαπερνά τον πλακούντα.

Η επίδραση της βαρφαρίνης στο έμβρυο φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενη και καθημερινή λήψη > 5 mg βαρφαρίνης σχετίζεται με πιο πτωχή έκβαση κύησης και μαιευτικές επιπλοκές με αποτέλεσμα αποβολή, νεογνικό θάνατο ή εμβρυοπάθεια. Εάν η λήψη είναι ≤ 5 mg ο κίνδυνος επιπλοκών είναι 15%, έναντι 88% σε υψηλότερες δόσεις. Αποτελέσματα από αναδρομικές μελέτες αναδεικνύουν ότι ο κίνδυνος από τη λήψη βαρφαρίνης για το έμβρυο είναι μικρότερος από τον κίνδυνο θρόμβωσης της βαλβίδας της εγκύου, εάν γίνει τροποποίηση της αγωγής με ηπαρίνη καθόλη τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες που επιτυγχάνουν INR 2,5-3,5 με ≤5 mg βαρφαρίνης έχουν λιγότερες μαιευτικές επιπλοκές (για τις αορτικές βαλβίδες ο στόχος μπορεί να είναι και πιο χαμηλός) (Yarrington CD et al. 2015). Λαμβάνοντας υπόψη τις συγκεκριμένες παρατηρήσεις, στις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιάς / Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας (American Heart Association/American College of Cardiology - AHA/ACC) συστήνεται η χορήγηση βαρφαρίνης σε έγκυες ασθενείς με μηχανικές βαλβίδες στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, εφόσον επιτυγχάνουν το θεραπευτικό στόχο με ημερήσια δοσολογία ≤ 5 mg.

Λόγω της συγκεκριμένης δυσκολίας με τη λήψη αντιπηκτικής αγωγής στην κύηση, σε περίπτωση που μία γυναίκα έχει βαλβιδοπάθεια και πρέπει να υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση για την αντικατάσταση της βαλβίδας που πάσχει, η επιθυμία για τεκνοποίηση και η αναγκαιότητα για εφ' όρου ζωής λήψη αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για επιλογή βιοπροσθετικής βαλβίδας, παρά την πιο γρήγορη εκφύλισή της, αφού οι ασθενείς με βιοπροσθετικές ανέχονται καλά μια κύηση χωρίς να υπάρχει ανάγκη για λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

## Δ.2 ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Τα κληρονομικά νοσήματα στα οποία υπάρχει καρδιακή συμμετοχή μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το είδος της γενετικής βλάβης, δηλαδή αν αφορά χρωμοσωμική βλάβη, μονογονιδιακό νόσημα, πολυπαραγοντικό νόσημα ή μιτοχονδριακή νόσο. Μπορεί να αφορούν εκδηλώσεις ενός ευρύτερου συνδρόμου ή να ακολουθούν ένα συγκεκριμένο πρότυπο κληρονόμησης.

### Δ.2.1 ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΗ ΑΝΩΜΑΛΙΑ

Οι καρδιακές διαμαρτίες είναι ανάμεσα στις πιο συχνές διαμαρτίες διάπλασης στα συγγενή σύνδρομα. Μια μεγάλη λίστα από σύνδρομα με συγγενή καρδιοπάθεια ως συχνό εύρημα έχει γνωστές γενετικές ανωμαλίες και μπορεί να οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανευπλοειδίες, χρωμοσωμικά ελλείμματα ή διπλασιασμούς, σύνδρομα μικροελλείψεων ή να είναι μονογονιδιακά (Κο JM 2015). Παρόλο που τα περισσότερα σύνδρομα που οφείλονται σε χρωμοσωμική βλάβη είναι “*de novo*” και συχνά έχουν σοβαρό φαινότυπο ώστε τα πάσχοντα άτομα να μην αποκτούν απογόνους, υπάρχουν και περιπτώσεις με ήπιο φαινότυπο όπου οι ασθενείς μπορεί να αποκτήσουν παιδιά και είναι πολύ σημαντική η παροχή γενετικής συμβουλευτικής.

Τα σύνδρομα με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες που διαγιγνώσκονται με συμβατικό καρυότυπο αφορούν ανευπλοειδίες και συγκεκριμένα οι μόνες που μπορεί να δώσουν γεννήσεις σε ζώντα νεογνά είναι η μονοσωμία X (η μόνη βιώσιμη μονοσωμία) και η τρισωμία 21 που μπορεί να προχωρήσουν μέχρι την ενήλικη ζωή, ώστε να μας απασχολεί η γενετική συμβουλευτική στις γυναίκες σχετικά με τη γονιμότητα και τον τρόπο απόκτησης παιδιών. Παρόλα αυτά, στην συγκεκριμένη ανασκόπηση θα γίνει αναφορά μόνο στην τρισωμία 21 που υπάρχουν καταγεγραμμένες οικογενείς μορφές, ώστε να μπορούν οι συγκεκριμένες περιπτώσεις να χαρακτηριστούν ως κληρονομικό νόσημα.

Τα σύνδρομα μικροελλείψεων οφείλονται σε ελλείματα τμήματος ενός χρωμοσώματος που περιλαμβάνει περισσότερα από δύο γονίδια πολύ κοντά το ένα στο άλλο. Ωστόσο, το χρωμοσωμικό έλλειμμα είναι μικρό για να ανιχνευθεί με κλασικό καρυότυπο και για την ανίχνευσή του απαιτούνται ειδικές τεχνικές όπως χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες (Chromosomal microarray analysis, arrayCGH - «μοριακός καρυότυπος») και FISH. Τα γονίδια μπορεί να μη σχετίζονται μεταξύ τους λειτουργικά και ο φαινότυπος εξαρτάται από το σύνολο των γονιδίων που περιλαμβάνονται στη περιοχή του ελλείματος. Χαρακτηριστικό αυτών των συνδρόμων είναι ότι υπάρχει σημαντική κλινική ετερογένεια (Weise A et al. 2012). Το πιο καλά μελετημένο από τα σύνδρομα μικροελλείψεων είναι το σύνδρομο Di-George (μικροέλλειμμα 22q11.2). Άλλα σύνδρομα μικροελλειμμάτων είναι αρκετά πιο

σπάνια και λόγω της σπανιότητας αλλά και ότι συνήθως συνοδεύονται με σοβαρή νοητική αναπηρία, δε θα αναλυθούν περαιτέρω σχετικά με το θέμα πιθανής τεκνοποίησης και γενετικής συμβουλευτικής.

#### Δ.2.1.1 Σύνδρομο Down

Το σύνδρομο Down συνδέεται με την τρισωμία 21 που αποτελεί την πιο συχνή βιώσιμη ανευλοειδία με επίπτωση 1 στις 700-800 γεννήσεις, αν και η επίπτωση αναμένεται να τροποποιηθεί με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας τεκνοποίησης, αλλά και με την ευρύτερη εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου. Η διάγνωση όλων των περιστατικών με σύνδρομο Down μπορεί να γίνει με συμβατικό καρυότυπο. Σχεδόν το 95% των γυναικών έχουν τυπική τρισωμία 21 (47, XX, +21). Το υπόλοιπο 5% των ασθενών μπορεί να έχει ρομπερτσόνια αντιμετάθεση ή σπανιότερα μωσαϊκισμό (<2%) (46, XX/47, XX +21 ).

Οι εκδηλώσεις από το σύνδρομο μπορεί να αφορούν πολλαπλά συστήματα και υπάρχει ποικίλης βαρύτητας νοητική αναπηρία. Ωστόσο, η κλινική πορεία δε μπορεί να προβλεφθεί. Γυναίκες με σύνδρομο Down και μωσαϊκισμό συνήθως έχουν ηπιότερα συμπτώματα, ενώ μία γυναίκα που είναι φορέας της αντιμετάθεσης [συνήθως t(14;21) και t(21;21)] έχει το πρόσθετο υλικό, αλλά μόνο ένα αντίγραφο 21, επομένως δεν εκδηλώνει κανένα σύμπτωμα του συνδρόμου γιατί έχει σωστή ποσότητα γενετικού υλικού.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Down, σε ποσοστό 40-50% διαγιγνώσκονται με συγγενή καρδιοπάθεια ποικίλης βαρύτητας, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβίωσης. Από τις πιο συχνές συγγενείς βλάβες είναι ελλείμματα στο κολποκοιλιακό κανάλι, μεσοκοιλιακή ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία και τετραλογία Fallot. Ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάγνωση, ανεξαρτήτως αν έχει γίνει εμβρυικό υπερηχογράφημα στην κύηση και δεν είχε ευρήματα. Οι ασθενείς έχουν υψηλή επίπτωση εκδήλωσης πνευμονικής υπέρτασης η οποία εκδηλώνεται και σε πιο πρώιμο στάδιο, ειδικά σε εκείνους που πάσχουν παράλληλα και από συγγενή καρδιοπάθεια. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι δεν αυξάνεται η χειρουργική θνητότητα και θνησιμότητα κατά τη διόρθωση των συγγενών ανωμαλιών, όπως η κολποκοιλιακή επικοινωνία. Επομένως, τα παιδιά με σύνδρομο Down πρέπει να εκτιμώνται και να υποβάλλονται σε έγκαιρη καρδιοχειρουργική επέμβαση όταν κρίνεται απαραίτητο (Dimopoulos K et al. 2023). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες αλλά και οι επιπλοκές τους καθιστούν μια κύηση υψηλού κινδύνου και ορισμένες φορές ακόμα και απαγορευτική, όπως για παράδειγμα αν συνυπάρχει πνευμονική υπέρταση. Επιπλέον παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αφορούν συνυπάρχουσες πνευμονολογικές, ενδοκρινολογικές και μεταβολικές παθήσεις όπως και παράγοντες κινδύνου αθηροσκληρωτικής νόσου (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

#### Δ.2.1.1.1 Γενετική Συμβουλευτική Αναπαραγωγικών Επιλογών Γυναικών με Σύνδρομο Down

Οι γυναίκες με σύνδρομο Down μπορούν να αποκτήσουν παιδιά με αυτόματη σύλληψη και υπάρχουν καταγεγραμμένα στη βιβλιογραφία περιστατικά με μητέρες που γέννησαν είτε παιδιά με το σύνδρομο ή χωρίς (Bovicelli L et al. 1982, Alnoman A et al. 2023). Για τα άτομα με νοητικές διαταραχές αποτελεί πρόκληση η ενημέρωση για τα δικαιώματα σε ό,τι αφορά τη σεξουαλική ζωή (SIECUS, 2016) αλλά και την τεκνοποίηση και συχνά αγνοούνται οι ανάγκες των ασθενών και τα συναισθήματά τους. Επιπλέον, οι σεξουαλικές συμπεριφορές και πρακτικές τους μπορεί να θεωρούνται αποκλίνουσες και αποδεκτές ως μη φυσιολογικές λόγω της νοητικής διαταραχής (Gokgoz C et al. 2021).

Γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικός ο τρόπος προσέγγισης της ασθενούς με σύνδρομο Down γιατί σε όλους τους ασθενείς, αλλά και στους συντρόφους τους, πρέπει να παρέχεται γενετική συμβουλευτική για τον κίνδυνο που διατρέχει η υποψήφια μητέρα από τις συννοσηρότητες της κατά την κύηση, αλλά και για να καθοριστεί ο κίνδυνος για τη μεταβίβαση του συνδρόμου στο έμβρυο. Μία υποψήφια μητέρα με σύνδρομο Down έχει έναν θεωρητικό κίνδυνο να αποκτήσει απόγονο με σύνδρομο Down έως 50%. Σε γυναίκες με μωσαϊκισμό είναι πιο δύσκολο να απαντηθεί το συγκεκριμένο ερώτημα αφού δεν μπορεί να εκτιμηθεί αν φέρει το επιπλέον χρωμοσωμικό υλικό και η γαμετική σειρά. Ωστόσο, παρά τον θεωρητικό κίνδυνο, ανάλυση της βιβλιογραφίας αναδεικνύει μικρότερα ποσοστά γέννησης απογόνων με τρισωμία σε σχέση με φυσιολογικό καρυότυπο που υπονοεί φυσική επιλογή έναντι των ανώμαλων γαμετών (Bovicelli L et al. 1982, Otter M et al. 2010). Επειδή τα περισσότερα περιστατικά κύσεων αφορούν αυτόματη σύλληψη θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική στην υποψήφια μητέρα και στον σύντροφο σχετικά με τη διενέργεια επεμβατικού προγεννητικού συνδρόμου για τον κίνδυνο γέννησης παιδιού με ανευπλοειδία. Σε περίπτωση που η κύηση αφορά IVF με ωάρια της ασθενούς τότε θα μπορούσε να γίνει και προεμφυτευτικός έλεγχος με PGT-A.

Ανάλυση έκβασης κύσεων των ασθενών με το σύνδρομο αναδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές όπως προωρότητα, γέννηση νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, ενδομήτριο θάνατο, συγγενείς ανωμαλίες, και εμβρυικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Bovicelli L et al. 1982).

Σε σχέση όμως με τον γενικό πληθυσμό, οι γυναίκες με το σύνδρομο έχουν πρόωμη εμμηνόπαυση με χαρακτηριστικά μειωμένα τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης (Anti-Mullerian hormone - AMH). Όπως και σε όλες τις γυναίκες με πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια και οι ασθενείς με σύνδρομο Down θα πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα φύλαξης ωαρίων/ωοθηκικού ιστού για τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνεται ενημέρωση και για τις μεθόδους IVF με ωάριο δότριας, είτε στα πλαίσια αντιμετώπισης της υπογονιμότητας λόγω της ωοθηκικής ανεπάρκειας ή λόγω του αυξημένου κινδύνου γέννησης παιδιού με τρισωμία ή άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Ωστόσο, εγείρονται και σημαντικοί ηθικοί προβληματισμοί. Οι συγγενείς ανωμαλίες από πολλαπλά όργανα, οι συχνές λοιμώξεις αλλά και αυξημένος κίνδυνος για κακοήγη αιματολογικά

νοσήματα είναι παράγοντες που επηρεάζουν το μέσο προσδόκιμο ζωής που εκτιμάται περί τα 55 έτη. Επιπλέον οι ασθενείς έχουν ποικίλης βαρύτητας νοητική διαταραχή. Η ανεπάρκεια των οιστρογόνων σχετίζεται με διαταραχές μνήμης και με γνωσιακή δυσλειτουργία και υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν συσχετίσει το σύνδρομο Down και με πρόωμη έναρξη νόσου Alzheimer's (Schupf N et al. 2018). Επομένως, πολλά είναι τα ερωτήματα κατά πόσο οι ασθενείς είναι ικανοί να μεγαλώσουν τα παιδιά τους και ειδικά να τους προσφερθεί η δυνατότητα φύλαξης γενετικού υλικού ή να προχωρήσουν σε IVF με ωάριο δότης σε μεγαλύτερη ηλικία. Όμως εκτιμάται ότι έως και το 5% των ασθενών έχουν επίπεδα IQ κοντά στα φυσιολογικά όρια και αρκετοί ασθενείς μπορούν να ζήσουν ανεξάρτητοι και είναι ενταγμένοι στην κοινωνία. Επομένως, δε μπορεί σε αυτούς τους ασθενείς να μη λαμβάνεται υπόψη το δικαίωμα στο να αποκτήσουν οικογένεια και να λάβουν την απαραίτητη υποστήριξη από την ιατρική κοινότητα (Parizot E et al. 2019).

Το πρόβλημα στη γενετική συμβουλευτική κυρίως αφορά στην κλινική ετερογένεια και ότι δε μπορεί να προβλεφθεί η βαρύτητα των δυσμορφιών και της νοητικής αναπηρίας, ειδικά σε περιστατικά μωσαϊκισμού όπου αναμένεται ηπιότερος φαινότυπος (Johnston AW et al. 1963). Πρέπει να γίνει σαφές στους υποψήφιους γονείς ότι δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η βαρύτητα των συγγενών ανωμαλιών και το επίπεδο νοημοσύνης ενός απογόνου με το σύνδρομο, παρά μόνο με την ανάπτυξη του παιδιού.

#### Δ.2.1.2 Σύνδρομο Di-George

Το σύνδρομο Di-George απαντάται σε 1:4000 γεννήσεις και παρόλο που στο 90% είναι *de novo*, υπάρχουν και οικογενείς μορφές αφού ορισμένοι ασθενείς, συνήθως με πιο ήπιο φαινότυπο, αποκτούν παιδιά. Προκαλείται από μία διαγραφή (έλλειμμα) στο χρωμόσωμα 22 στο μακρύ βραχίονα (q11) έκτασης 1,5 to 3,0-Mb, έλλειμμα στο 22q11.2, που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. Τα γονίδια *TBX1* και *COMT* θεωρούνται τα βασικά γονίδια που υπάρχουν στην περιοχή του ελλείμματος και ευθύνονται για τα κύρια χαρακτηριστικά του φαινοτύπου του συνδρόμου. Το *TBX1* κωδικοποιεί τη παραγωγή της πρωτεΐνης T-box 1 η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη της καρδιάς, του προσώπου, του κρανίου και των ενδοκρινών αδένων, όπως ο θύμος και οι παραθυρεοειδείς. Το *COMT* συμμετέχει στο καταβολισμό των κατεχολαμινών και τη διατήρηση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο και είναι πιθανό ότι ευθύνεται για τα μαθησιακά προβλήματα και τις ψυχιατρικές διαταραχές στους ασθενείς με μικροέλλειμμα 22q11.2. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν λόγω ατελούς διεισδυτικότητας και λιγότερο από το 1% των ασθενών με μικροέλλειψη στο 22q11.2 έχουν πλήρες σύνδρομο με πολύ κακή πρόγνωση, του οποίου οι εκδηλώσεις αφορούν σοβαρή συγγενή καρδιοπάθεια όπως τετραλογία Fallot, υποπλασία παραθυρεοειδών αδένων με αποτέλεσμα υπασβεστιαμία, απλασία θυρεοειδούς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, νευρολογικές διαταραχές και δυσμορφίες προσώπου. Δηλαδή υπάρχουν και ενήλικες με το σύνδρομο, που παραμένουν αδιάγνωστοι λόγω της ήπιας συμπτωματολογίας και μη σημαντικών διαμαρτιών που δεν έχουν συνδεθεί με το σύνδρομο (Fung WL et al. 2015, Palmer LD et al. 2018).

Οι γυναίκες με το σύνδρομο Di-George έχουν καρυότυπο 46, XX και αναπτύσσουν φυσιολογικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Ωστόσο, σε ορισμένες γυναίκες μπορεί στα πλαίσια του συνδρόμου να υπάρχει υποπλασία ή απλασία σε μήτρα – κόλπο (“Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome”) (Morcel K et al. 2011). Σε αυτήν την περίπτωση, υπάρχει αμηνόρροια και οι γυναίκες δε μπορούν να κυοφορήσουν, ωστόσο οι ωθήκες είναι λειτουργικές. Άλλο αίτιο υπογονιμότητας σε γυναίκες με Di-George μπορεί να αφορά στα πλαίσια τοξικότητας των γονάδων από χρόνια λήψη ανοσοκαταστολής στα πλαίσια μεταμόσχευσης θύμου αδένου.

Οι συγγενείς καρδιακές διαμαρτίες κυρίως αφορούν ανωμαλίες τις καρδιακής εκροής όπως τετραλογία Fallot, τύπου Β διακεκομμένο αορτικό τόξο, μονήρης αρτηριακός κορμός, δεξιό αορτικό τόξο, παρεκκλίνουσα δεξιά υποκλείδια αρτηρία (Momma K et al. 2010). Αν και πολλά παιδιά με Σύνδρομο Di-George δεν φτάνουν στην ενήλικη ζωή, κυρίως λόγω των συγγενών καρδιοπαθειών, η επιτυχής καρδιοχειρουργική επέμβαση και η ανατροφή σε υποστηρικτικό περιβάλλον μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Σε γυναίκες που επιθυμούν να δημιουργήσουν οικογένεια και να κυοφορήσουν πρέπει πρώτα να επαναξιολογείται ο κίνδυνος για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, ειδικά σε γυναίκες με ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας που έχουν χειρουργηθεί ή είναι σε ανάγκη για χρόνια λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, και πέρα από την συγγενή καρδιοπάθεια ο κίνδυνος για επιπλοκές στην κύηση αυξάνει από την υπασβεστιαμία αλλά και από τον αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις.

#### *Δ.2.1.2.1 Γενετική Συμβουλευτική Αναπαραγωγικών Επιλογών Γυναικών με Σύνδρομο Di-George*

Οι ανωμαλίες από τα διάφορα όργανα και οι δυσμορφίες, όπως επίσης και οι ψυχιατρικές διαταραχές ή διαταραχές της νοητικής λειτουργίας επηρεάζουν την αναπαραγωγή. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη βιβλιογραφία για γυναίκες με το σύνδρομο που έγιναν μητέρες και το πιθανότερο αφορούσαν γυναίκες με ήπιο φαινότυπο.

Η γενετική συμβουλευτική αυτών των ασθενών θα πρέπει να παρέχεται σε συνεργασία με νοσοκομεία που θα μπορέσουν στη συνέχεια να αναλάβουν την παρακολούθησή τους. Σε διαγνωσμένες γυναίκες με το σύνδρομο πρέπει να γίνεται ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους και τις πιθανές επιπλοκές στην κύηση και να προτείνεται αντισύλληψη έως ότου γίνει η κατάλληλη προετοιμασία που κυρίως αφορά θεραπεία των συννοσηροτήτων, καρδιοχειρουργική διόρθωση συγγενών ανωμαλιών αν κριθεί αναγκαίο, τροποποίηση φαρμακευτική αγωγής, διασύνδεση με γυναικολογική μονάδα που παρακολουθεί κύσεις υψηλού κινδύνου. Πρέπει να εξασφαλίζεται κοινωνική πρόνοια και υποστήριξη και κατά την κύηση (κάποιες ασθενείς δεν έχουν μόνιμο σύντροφο ή υποστηρικτικό οικογενειακό περιβάλλον) αλλά και προετοιμασία για μετά τον τοκετό, όπως υποστήριξη στο σπίτι και οικονομική βοήθεια. Προσοχή πρέπει να δίνεται αν υπάρχει κατάχρηση ουσιών και πέρα από τη συμβουλή για

αλλαγή τρόπου ζωής, να συστήνεται έναρξη φυλικού οξέος από νωρίς. Στη συνέχεια η υποψήφια μητέρα πρέπει να ενημερώνεται για τον κίνδυνο απόκτησης τέκνου με το σύνδρομο σε ποσοστό έως και 50% ανά κύημα, λόγω του επικρατούς τρόπου κληρονομησης, αλλά και για τον υψηλό κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών που αφορούν αυτόματες αποβολές, ενδομήτριο θάνατο αλλά και νεογνική θνητότητα.

Σε μία αναδρομική μελέτη με 368 ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο Di-George χωρίς σημαντική νοητική αναπηρία, από τις 195 γυναίκες οι 48 γυναίκες είχαν ιστορικό κύησης (122 κύσεις συνολικά), περίπου 2,5% των ασθενών. Το 60,3% των κύσεων οδήγησε σε γεννήσεις ζώντων νεογνών, 21,2% αυτόματες αποβολές και το 4,5% κατέληξε σε ενδομήτριο θάνατο. Στο 14,1% διενεργήθηκε τερματισμός κύησης. Πιθανόν οι συγκεκριμένες επιπλοκές αφορούν έμβρυα με το σύνδρομο. Μόνο δύο περιστατικά αφορούσαν ART (όχι όμως στα πλαίσια διενέργειας PGT). Δεν αναδείχθηκε η συγγενής καρδιοπάθεια ως ο λόγος μη απόκτησης τέκνων, αντιθέτως φάνηκε ότι οι ασθενείς της μελέτης που δεν απέκτησαν παιδιά ήταν νεότερης ηλικίας, συνήθως άνδρες με ψυχιατρική διαταραχή ή ήπια νοητική διαταραχή. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι σχεδόν στο 50% η διάγνωση στο γονέα ακολούθησε τη διάγνωση στο παιδί, που ουσιαστικά επιβεβαιώνει και τον ήπιο φαινότυπο των γονέων (Palmer LD et al. 2022).

Στις ασθενείς με διαγνωσμένο Di-George αλλά και σε φορείς δομικής ισοζυγισμένης χρωμοσωμικής αναδιάταξης που περιλαμβάνει μία διαγραφή στην περιοχή 22q11.2 πρέπει να προσφέρεται προγεννητικός έλεγχος. Η ενδεδειγμένη διαγνωστική μέθοδος είναι χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες, συνήθως SNParray ή oligo ± SNP array σε βιοψία τροφοβλάστης ή αμνιακό υγρό, δηλαδή πρέπει να συστήνεται επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), που είναι πιο οικονομική μέθοδος. Με τις συγκεκριμένες μεθόδους μπορούν να ανιχνευθούν όλες οι παθολόγες μικροελλείψεις στην περιοχή, ακόμα και περιοχές που μπορεί να μην ανιχνεύονταν με ανιχνευτές FISH. Η μέθοδος FISH θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αν υπάρχει διαθέσιμος γνωστός ανιχνευτής (probe) που χαρτογραφεί την περιοχή LCR22A - LCR22B και υπάρχει γνωστό οικογενές έλλειμμα που επικαλύπτει την εγγύς περιοχή. Ωστόσο, η ανάλυση με μικροσυστοιχίες προτιμάται γιατί μπορεί να αποκαλυφθούν και άλλες παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variants -CNVs), ή άλλα κλινικά σημαντικά ελλείμματα ή διπλασιασμοί. Σε περιστατικά όπου υπάρχουν τυπικά χαρακτηριστικά στον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο του συνδρόμου, αλλά ο γενετικός έλεγχος με CMA ή MLPA είναι αρνητικός, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα panel γονιδίων ή clinical exome sequencing (CES) που θα ελέγχουν παραλλαγές στα γονίδια *TBX1* (22q11.2 deletion) και *CHD7* (8q12.2, συσχέτιση με σύνδρομο CHARGE).

Σε γυναίκες που δε θέλουν να υποβληθούν σε επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο και δε θέλουν να γεννήσουν παιδί με το σύνδρομο, μπορεί να προταθεί εμβρυομεταφορά με ωάριο δότριας. Σε γυναίκες που θεωρείται ασφαλές να υποβληθούν σε IVF με πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών μπορεί να προσφερθεί η δυνατότητα διενέργειας PGT. Υπάρχουν περιστατικά στη βιβλιογραφία με γυναίκες

με ήπιο φαινότυπο που υποβλήθηκαν σε PGT μετά από απόκτηση παιδιού με το σύνδρομο σε προηγούμενη κύηση (Iwarsson E et al. 1998, Shefi S et al. 2009, Boot E et al. 2023, Blagowidow N et al. 2023).

Εντύπωση προκαλεί η ελλιπής ενημέρωση των γυναικών σχετικά με τις αναπαραγωγικές τους επιλογές, το υψηλό ποσοστό επιπλοκών που θα αντιμετωπίσουν στην κύηση, αλλά και οι δυσκολίες στην ανατροφή των παιδιών τους. Σε μία ανασκόπηση που ανέλυσε απαντήσεις σε συνεντεύξεις 158 ενήλικων ασθενών με σύνδρομο Di-George (83 γυναίκες) σχετικά με την κύηση και την αναπαραγωγική υγεία αναδεικνύεται υψηλό ποσοστό μαιευτικών επιπλοκών: 21 γυναίκες είχαν περισσότερες από μία κύσεις με αυξημένο κίνδυνο για απόκτηση νεογνού με SGA ή αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο. Οι συγκεκριμένες επιπλοκές δεν οφείλονταν αποκλειστικά στην ύπαρξη του συνδρόμου στο νεογνό, αλλά συμμετείχαν οι συννοσηρότητες της μητέρας, ανεπαρκής υποστήριξη της μητέρας, μη ασφαλείς σεξουαλικές πρακτικές, η καθυστερημένη διάγνωση του συνδρόμου και/ή έλλειψη γενετικής συμβουλευτικής. Επίσης, προβληματισμό προκαλεί το υψηλό ποσοστό ενδοοικογενειακών προβλημάτων, όπως κακοποίηση, χρήση ουσιών ή φυλάκιση. Από τις 18 γυναίκες που γέννησαν ζωντανό νεογνό, στο τέλος μόνο το 69.4% των παιδιών μεγάλωσαν μαζί τους, ενώ το 25% υιοθετήθηκε και το 5,6% έζησε με το γονέα χωρίς το σύνδρομο (Chan C et al. 2015).

Αν εξαιρέσουμε τις γυναίκες με ήπιο φαινότυπο που διαγνώστηκαν μετά την απόκτηση παιδιού με σύνδρομο Di-George, υπάρχει μεγάλος προβληματισμός σχετικά με τον τρόπο ενημέρωσης αλλά και της κατανόησης της γενετικής συμβουλευτικής. Επιπλέον, η κατανόηση της σημασίας διενέργειας προγεννητικού ελέγχου μπορεί να είναι ιδιαίτερος δύσκολη ειδικά σε γυναίκες με ήπια χαρακτηριστικά για την πιθανότητα διαφορετικής κλινικής έκφρασης του συνδρόμου στους απογόνους. Παρόλο που οι πληροφορίες πρέπει να παραδίνονται εγγράφως, ίσως αυτό δεν είναι αρκετό και θα έπρεπε να προβλέπεται από τους ιατρούς που αναλαμβάνουν αυτά τα περιστατικά να έχουν ήδη εξασφαλίσει για αυτές τις γυναίκες υποστήριξη από κοινωνικούς λειτουργούς και για την εγκυμοσύνη αλλά και για μετά τον τοκετό, όπως επίσης να ελέγχεται το οικογενειακό περιβάλλον για την ανάπτυξη – ανατροφή του παιδιού.

## Δ.2.2 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Σε αντίθεση με τα άτομα που εμφανίζουν συγγενείς καρδιακές δυσπλασίες εντός του πλαισίου συνδρόμων και διαγιγνώσκονται συνήθως κατά τη γέννηση ή στην παιδική τους ηλικία, όσοι πάσχουν από κληρονομικές καρδιοπάθειες μπορεί να αναπτύξουν συμπτώματα κατά την ενήλικη ζωή τους ή ακόμα και να παραμείνουν χωρίς συμπτώματα δια βίου. Συχνά, το γενετικό υπόβαθρο της πάθησης μένει ανεξιχνίαστο. Η απρόσμενη απώλεια ενός νέου μέλους της οικογένειας μπορεί να λειτουργήσει ως ο πιο ισχυρός παράγοντας για όλη την οικογένεια να αναζητήσει γενετική καθοδήγηση, με στόχο τη διερεύνηση εάν ο αιφνίδιος θάνατος συνδέεται με κάποια κληρονομική ασθένεια και εάν υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος τόσο για τους ίδιους όσο και για την επόμενη γενιά.



Ενώ στις ηλικίες μεγαλύτερες από τα 35 έτη, πιο συχνή αιτία αιφνίδιου θανάτου είναι η στεφανιαία νόσος, στις νεότερες ηλικίες είναι τα κληρονομικά καρδιαγγειακά νοσήματα, που κυρίως αφορούν μυοκαρδιοπάθειες, ανωμαλίες ηλεκτρικού συστήματος καρδιάς και αορτοπάθειες (Πίνακας 23) ( Markwerth P et al. 2021).

<b>Πίνακας 20. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΙΤΙΩΝ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ</b>	
<b>ΑΙΤΙΑ</b>	<b>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (%)</b>
Στεφανιαία νόσος	30
Μυοκαρδίτιδα / Ενδοκαρδίτιδα	25
Μυοκαρδιοπάθειες	20
Βαλβιδικές καρδιοπάθειες	10
Συγγενείς καρδιοπάθειες	5
Ανωμαλίες ηλεκτρικού συστήματος καρδιάς	5
Όγκοι (κυρίως μυξώματα)	1
Αορτοπάθειες (ρήξη αγγείων)	4
<i>Markwerth et al. 2021</i>	

Στις παθήσεις του μυοκαρδίου από μηχανικές βλάβες στην καρδιά εντάσσονται η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (hypertrophic cardiomyopathy- HCM), η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (dilated cardiomyopathy-DCM) και η αρρυθμογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-ARVC). Στις παθήσεις του ηλεκτρικού συστήματος ανήκουν τα σύνδρομα μακρού και βραχέος QT (Long QT syndrome-LQTS, short QT syndrome-SQTS), το σύνδρομο Brugada και η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia -CPVT) (Wilde AAM et al. 2022).

Εκτός από τα μονογονιδιακά κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα, που όπως ήδη αναφέρθηκε ταξινομούνται αδρά σε 3 ομάδες (μυοκαρδιοπάθειες, ανωμαλίες ηλεκτρικού συστήματος καρδιάς και αορτοπάθειες) υπάρχουν κι άλλα μονογονιδιακά νοσήματα στα οποία μπορεί να υπάρχει χαρακτηριστική καρδιακή συμμετοχή. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στα σύνδρομα Noonan και Fabry.

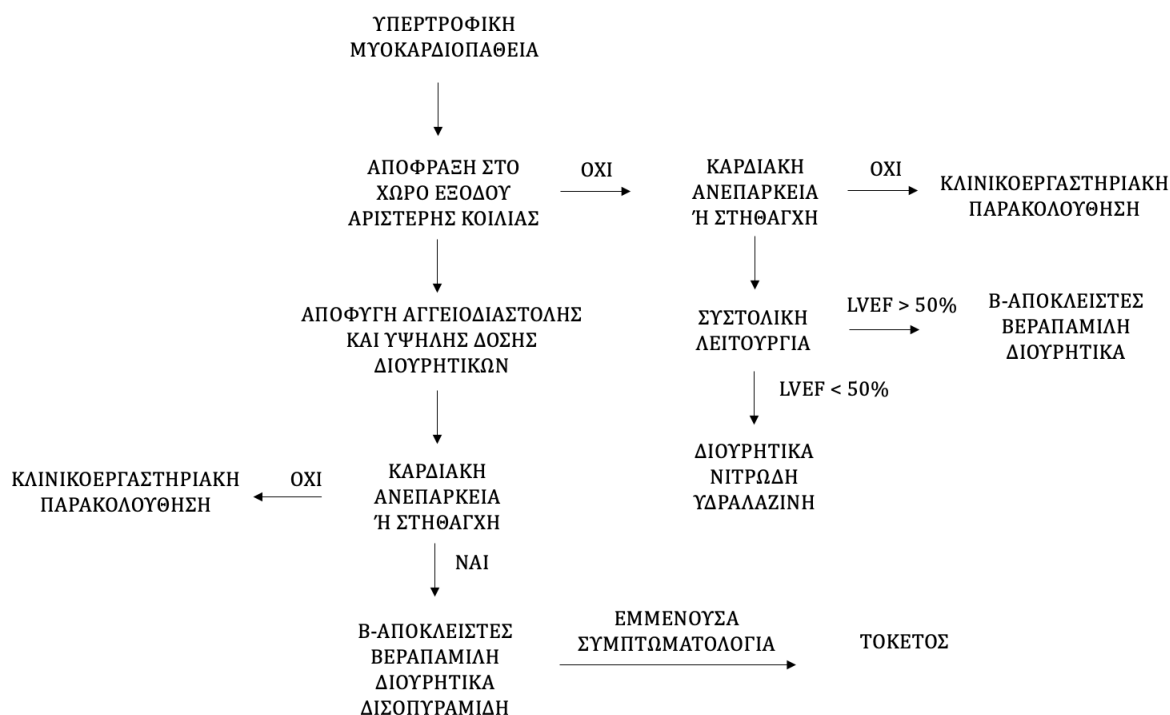
#### Δ.2.2.1 Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια

Η HCM είναι μία σύμπλοκη νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένο πάχος του τοιχώματος του μυοκαρδίου. Η υπερτροφία μπορεί να είναι συμμετρική ή ασύμμετρη, ή εντοπισμένη σε ένα τμήμα της αριστερής κοιλίας. Σε πολλούς ασθενείς συνυπάρχει και βλάβη στη μιτροειδή βαλβίδα. Η νόσος είναι αρκετά συχνή αφού σε διάφορες μελέτες φαίνεται ότι στο γενικό πληθυσμό μπορεί να πάσχει 1 στα 500 άτομα. Η αιτιολογία της νόσου είναι κατά κύριο λόγο γενετική και οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές των γονιδίων των πρωτεϊνών του σαρκομεριδίου, ωστόσο σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν ανευρίσκεται καμία από τις γνωστές παραλλαγές. Επιπλέον, στην παθογένεια της νόσου εκτός από το γενετικό υπόβαθρο φαίνεται ότι συμμετέχουν περιβαλλοντικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες.

Σημαντικό χαρακτηριστικό της HCM και προγνωστικός δείκτης είναι η απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (Left ventricular outflow tract obstruction - LVOTO). Στο 1/3 εμφανίζεται και υπό ηρεμία, ενώ στο άλλο 1/3 μετά από δοκιμασία πρόκλησης. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, ωστόσο ορισμένοι εκδηλώνουν συμπτωματολογία όπως δύσπνοια, εύκολη κόπωση, στηθάγχη, ζάλη, αίσθημα παλμών, συγκοπτικό επεισόδιο. Τα συμπτώματα κατά κύριο λόγο επιδεινώνονται στην προσπάθεια. Όσο αφορά στην εξέλιξη της νόσου μπορεί να έχουμε αιφνίδιο θάνατο που μπορεί να είναι και η πρώτη εκδήλωση, σταδιακά επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ανάγκη για θεραπευτικές παρεμβάσεις ή μεταμόσχευση καρδιάς, καθώς και θρομβοεμβολικές επιπλοκές κυρίως λόγω κολπικής μαρμαρυγής. Η διάγνωση στις γυναίκες συχνά καθυστερεί και πολλές μένουν αδιάγνωστες καθόλη τη διάρκεια ζωής τους. Λόγω της καθυστέρησης στη διάγνωση συχνά οι ασθενείς έχουν ήδη εκδηλώσει καρδιακή ανεπάρκεια (Olivotto I et al. 2005).

#### *Δ.2.2.1.1 Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια: Κίνδυνοι στην κύηση*

Για την HCM κυρίως μας ενδιαφέρουν οι φυσιολογικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην κύηση. Πριν από την κύηση πρέπει να εκτιμάται το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA. Σε στάδια III/IV πρέπει να εκτιμάται η δυνατότητα βελτίωσης της καρδιακής λειτουργίας σε I/II, να γίνεται συζήτηση σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων στην κύηση και σε περίπτωση LVOTO να μειωθεί το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με χειρουργική παρέμβαση (μυεκτομή) ή κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλ. Εάν ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι υψηλός μπορεί να απαιτείται εμφύτευση καρδιακού απινιδωτή (implantable cardioverter defibrillator-ICD). Στις ασυμπτωματικές γυναίκες συστήνεται παρακολούθηση και επί συμπτωματολογίας έναρξη β αποκλειστών. Είναι σημαντικό σε γυναίκες με απόφραξη να αποφεύγεται η υποογκαιμία, η αγγειοδιαστολή, η χορήγηση φαρμάκων με θετική ινότροπη δράση και η δοκιμασία Valsava (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4. Προτεινόμενος αλγόριθμος παρακολούθησης - θεραπείας ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κατά τη διάρκεια της κύησης**

Στα μοντέλα CARPREG II score και στο τροποποιημένο μοντέλο κατά WHO αναδεικνύονται η μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η ύπαρξη HCM αλλά και η σημαντικά αυξημένη απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με το τροποποιημένο μοντέλο κατά WHO οι περισσότερες ασθενείς ανήκουν σε κατηγορία II-III, ενώ αν υπάρχει σοβαρή ελάττωση στο κλάσμα εξώθησης (σπάνιο για HCM) ή σοβαρή LVOTO τότε εμπίπτουν στην κατηγορία IV όπου η κύηση πρέπει να αποθαρρύνεται. Οι περισσότερες γυναίκες αφού εμπίπτουν σε χαμηλή κατηγορία κινδύνου θα έχουν μη επιπλεγμένη κύηση, ενώ σε 15-48% μπορεί να υπάρχουν επιπλοκές όπως εκδήλωση αρρυθμιών και καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία προσπάθεια καταγραφής εγκύων με HCM σε παγκόσμια κλίμακα (Registry of Pregnancy and Cardiac disease - ROPAC) συγκρίθηκαν κύσεις όπου διαπιστώθηκαν μείζονες καρδιαγγειακές επιπλοκές σε γυναίκες με αποφρακτική ή μη αποφρακτική HCM. Το 41,7% των ασθενών είχαν αποφρακτικού τύπου. Δεν υπήρχε κανένα περιστατικό μητρικού θανάτου. Στο 23% των ασθενών προκλήθηκε μείζονα καρδιαγγειακή επιπλοκή κατά την κύηση που κυρίως αφορούσε γυναίκες με λειτουργικό στάδιο κατά NYHA  $\geq$  II και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας προ κύησης, στο 15% καρδιακή ανεπάρκεια, στο 12% αρρυθμία (σε 6 ασθενείς κοιλιακή και σε έναν ασθενή κοιλιακή μαρμαρυγή). Οι επιπλοκές ήταν πιο συχνές στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και την περίοδο της λοχείας. Το 5% των κυήσεων κατέληξε σε ενδομήτριο θάνατο. Στις γυναίκες με καρδιαγγειακές επιπλοκές σε μεγαλύτερο ποσοστό υπήρχε η ανάγκη για επείγουσα διενέργεια καισαρικής τομής για καρδιολογικά

αίτια. Παρόλα αυτά, σε γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά σε σύγκριση με γυναίκες που έκαναν καισαρική τομή, δεν υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση επιπλοκών. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση της κύησης ανάλογα με το αν οι γυναίκες είχαν αποφρακτικού ή μη-αποφρακτικού τύπου HCM (Goland S et al. 2017). Σε μία μετανάλυση 18 μελετών που αφορούσαν 1624 κύσεις, η επίπτωση του μητρικού θανάτου ήταν 0,2%. Η συχνότητα εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, άλλης κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας ή συγκοπής ήταν 1% (0-1%), 6% (4-8%), 4% (2-6%), 5% (3-8%), και 9% (3-14%), αντιστοίχως. Αιμορραγία μετά τον τοκετό, προεκλαμψία και επιπλεγμένη καισαρική τομή ήταν 2% (1-4%), 4% (2-6%), και 43% (32-54%) των κύσεων, αντιστοίχως. Νεογνικός θάνατος προκλήθηκε στο 0,2% των κύσεων (κυρίως λόγω προωρότητας) ενώ ενδομήτριος θάνατος 1% και πρόωρος τοκετός στο 22%, που δε σχετιζόταν με προεκλαμψία (Moolla M et al. 2022).

Σε ό,τι αφορά τον τοκετό, πρέπει να προτιμάται ο υποβοηθούμενος κολπικός τοκετός. Η καισαρική τομή πρέπει να διενεργείται για μαιευτικές ενδείξεις ή σοβαρή LVOTO, καρδιακή ανεπάρκεια ή λήψη αντιπηκτικής αγωγής. Ο ρόλος του αναισθησιολόγου είναι πολύ σημαντικός αφού πρέπει να εξασφαλίσει ότι δε θα υπάρχουν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Οι β αποκλειστές πρέπει να συνεχίζονται, ενώ αντενδείκνυται η χορήγηση επινεφρίνης και πρέπει να αποφεύγονται οι προσταγλαδίνες, οι τοκολυτικοί παράγοντες με β αδρενεργική δράση και η περιοχική αναισθησία (Regitz-Zagrosek V et al. 2018).

#### Δ.2.2.2 Διαυλοπάθειες

Σε ηλικίες μικρότερες από τα 15 έτη, έως το 40% των αιφνίδιων θανάτων έχει αρρυθμογόνο αιτιολογία. Οι διαυλοπάθειες είναι μια ομάδα καρδιακών νοσημάτων όπου η καρδιά δομικά είναι φυσιολογική, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμογένεση, συγκοπή ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι δίαυλοι («κανάλια») ιόντων είναι πρωτεΐνες που εδράζονται στη μεμβράνη του μυοκυττάρου και επιτρέπουν την διακίνηση των ιόντων ώστε να διατηρείται ισορροπία. Για την πρόκληση καρδιακής δράσης απαιτείται μια σύμπλοκη συνεργασία ανοικτών και κλειστών διαύλων ιόντων μπορεί να προκαλέσει καρδιακή δράση λόγω ηλεκτρικής κλίσης. Παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες καναλιών ιόντων ή άλλων σχετιζόμενων πρωτεϊνών έχουν συσχετιστεί με διαυλοπάθειες (καναλοπάθειες – channelopathies) που κληρονομούνται κυρίως με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Τα πιο γνωστά νοσήματα που εντάσσονται στις διαυλοπάθειες είναι τα σύνδρομα του μακρού QT (Long QT syndrome – LQTS) και βραχέος QT (Short QT syndrome -SQTS), το σύνδρομο Brugada και η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia CPVT) (Πίνακας 21).

<b>Πίνακας 21. ΔΙΑΔΙΟΡΑΦΕΙΣ: ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ</b>			
<b>ΚΑΝΑΛΙ</b>	<b>ΝΟΣΟΣ</b>	<b>ΓΟΝΙΔΙΟ</b>	<b>ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗ</b>
<b>Νατρίου</b>	LQT 3	<i>SCN5A</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT10	<i>SCN4B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT17	<i>SCN1B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS1	<i>SCN5A</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS2	<i>GPD1-L</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS5	<i>SCN1B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS7	<i>SCN3B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS16	<i>SCN2B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS17	<i>SCN10A</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
BrS19	<i>PKP2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής	
<b>Σχετιζόμενου με Νάτριο</b>	LQT9	<i>CAV3</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT12	<i>SNTA1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS10	<i>RANGRF</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS14	<i>SLMAP</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
<b>Καλίου</b>	LGT1	<i>KCNQ1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής ή Αυτοσωμική Υπολειπόμενη
	LGT2	<i>KCNQ2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LGT5	<i>KCNE1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής ή Αυτοσωμική Υπολειπόμενη
	LGT6	<i>KCNE2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LGT7	<i>KCNJ5</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LGT13	<i>KCNH2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	SQT2	<i>KCNQ1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	SQT3	<i>KCNJ2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS6	<i>KCNE3</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS8	<i>KCNJ8</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS9	<i>HCN4</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS11	<i>KCNE5</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS12	<i>KCND3</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	CPVT3	<i>TECRL</i>	Αυτοσωμική Υπολειπόμενη
<b>Σχετιζόμενου με Κάλιο</b>	LQT11	<i>AKAP9</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS18	<i>ABBC9</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
<b>Ασβεστίου</b>	BrS3/SQT4	<i>CACNA1C</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS4/SQT5	<i>CACNB2B</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS13	<i>CACNA2D1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	BrS15	<i>TRPM4</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	SQT6	<i>CACNA2D1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT8	<i>CACNA1C</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT14	<i>RYR2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT15	<i>CALM1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	LQT16	<i>CALM2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	CPVT1	<i>RYR2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	CPVT2	<i>CASQ2</i>	Αυτοσωμική Υπολειπόμενη
<b>Σχετιζόμενου με Ασβέστιο</b>	LQT4	<i>ANK2</i>	Αυτοσωμική Επικρατής
	CPVT4	<i>TRDN</i>	Αυτοσωμική Υπολειπόμενη
	CPVT5	<i>CALM1</i>	Αυτοσωμική Επικρατής

*BrS: Brugada syndrome, CPVT: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, LQT: Long QT syndrome, SQT: Short QT syndrome*

*Campuzano O et al. 2010*

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να συμβάλει τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόληψη πρόκλησης καρδιακών επεισοδίων σε όσους φέρουν την παραλλαγή, ακόμα και σε ασυμπτωματικά άτομα υψηλού κινδύνου. Σε γενικές γραμμές, αναλόγως πιο κανάλι έχει τη γενετική βλάβη μπορεί να προκληθεί διαφορετικό σύνδρομο. Ωστόσο, συχνά περιγράφονται σύνδρομα αλληλεπικάλυψης. Επιπλέον,

επίδραση γενετικών παραγόντων και περιβάλλοντος μπορεί να συμβάλουν στην τροποποίηση του φαινοτύπου. Τέλος, σε ένα μεγάλο ποσοστό οικογενειών δε μπορεί να ταυτοποιηθεί η υπεύθυνη βλάβη.

Το LQTS χαρακτηρίζεται από παράταση της κοιλιακής επαναπόλωσης και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία γνωστή και ως “Torsades de pointes”, που οδηγεί σε συγκοπή και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο επιπολασμός είναι 1 : 2000 άτομα και κατά 90% κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Ασθενείς με LQT1 βιώνουν τα περισσότερα καρδιακά συμβάματα ως αποτέλεσμα αυξημένης αδρενεργικής δραστηριότητας κατά την άσκηση, ειδικά το κολύμπι, ή μετά από έντονο συγκινησιακό stress. Ακουστική διέγερση, όπως χτύπημα τηλεφώνου ή άκουσμα ξυπνητηριού μπορεί να προκαλέσει επεισόδιο στο LQT2, ενώ ασθενείς με το LQT3 είναι πιο πιθανό να έχουν συμβάματα κατά τη διάρκεια του ύπνου και όσο ξεκουράζονται. Τα καρδιακά επεισόδια στον ύπνο θεωρούνται και τα πιο σοβαρά. Επομένως, η γενετική ταξινόμηση στους 3 διαφορετικούς υπότυπους μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας και αλλαγή του τρόπου ζωής (Giudicessi JR et al. 2013, Wilde AAM et al. 2022).

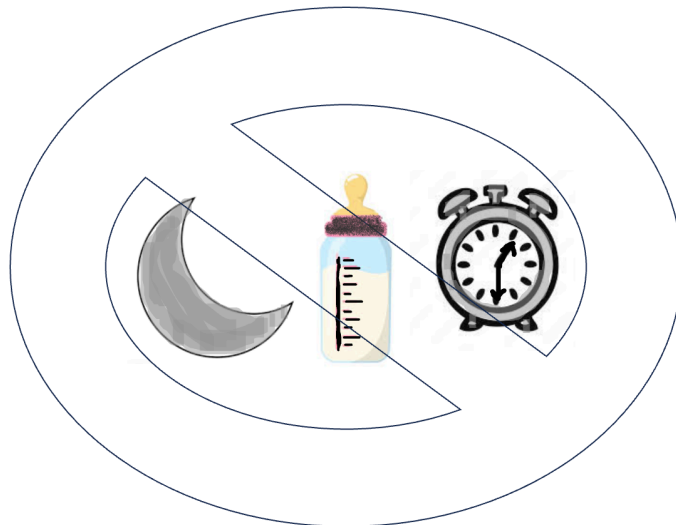
Η διάγνωση του συνδρόμου Brugada βασίζεται σε ανύψωση του ST – διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα με μορφολογία τύπου 1,  $\geq 2$  mm σε μία ή περισσότερες από τις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1, V2), είτε αυτόματα ή μετά από πρόκληση με χορήγηση ενδοφλεβίως αναστολέα διαύλων νατρίου. Έχει ατελή διεισδυτικότητα και απαντάται 8-10 φορές πιο συχνά στους άνδρες. Ο επιπολασμός εκτιμάται 1: 5000 έως 1: 2000 και το τυπικό ηλεκτροκαρδιογραφικό πρότυπο κυμαίνεται από 0,12% έως 0,8%. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πιο συχνές σε ενήλικες. Είναι υπεύθυνο για 4-12% των αιφνιδίων θανάτων και έως και στο 20% των θανάτων σε ασθενείς με δομικά φυσιολογική καρδιά. Η μέση ηλικία εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι τα 41 έτη αλλά μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως κατά τη διάρκεια ξεκούρασης ή ύπνου. Ο πυρετός, η υπερβολική λήψη αλκοόλ και τα μεγάλα γεύματα μπορεί να πυροδοτήσουν ένα επεισόδιο. Σε συμπτωματικούς ασθενείς υπάρχει ένδειξη για εμφύτευση ICD και η κινδίνη αποτελεί ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας. Τουλάχιστον 12 γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του συνδρόμου, ωστόσο η πλειονότητα των παθογόνων παραλλαγών εντοπίζεται στο γονίδιο *SCN5A*. Παρά όμως την πρόοδο της γενετικής στη διάγνωση των διαυλοπαθειών, έως και 70% των ασθενών με σύνδρομο Brugada παραμένουν χωρίς τεκμηριωμένη γενετική βάση. Τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου δε φαίνεται να επηρεάζουν την πρόγνωση ή την επιλογή της θεραπείας (Priori SG et al. 2015, Brugada J et al. 2018).

Ως CPVT ορίζεται μια ομάδα κληρονομικών αρρυθμογόνων διαταραχών με δομικά φυσιολογική καρδιά όπου έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν κακοήθη κοιλιακή ταχυκαρδία επαγόμενη από κατεχολαμίνη. Θεωρούνται πιο σπάνια νοσήματα από τις άλλες διαυλοπάθειες με επιπολασμό 1:10000, αν και είναι πιθανό να υποεκτιμάται η συγκεκριμένη συχνότητα. Στους ασθενείς μπορεί να προκληθούν συγκοπτικά επεισόδια ακόμα και από την παιδική ηλικία που συνήθως σχετίζονται με άσκηση ή συναισθηματική φόρτιση. Σε αναλύσεις ασθενών εκτιμάται ότι έως και το 1/3 θα έχουν στο ιστορικό τους ένα απειλητικό για τη ζωή τους επεισόδιο αρρυθμίας πριν την έναρξη της

θεραπείας. Μάλιστα προκαλεί ενδιαφέρον ότι λανθασμένα πολλοί ασθενείς αντιμετωπίζονται ως πάσχοντες από νευρολογικές διαταραχές αφού τα επαναλαμβανόμενα συγκοπτικά επεισόδια έχουν λανθασμένα χαρακτηριστεί ως επιληπτικές κρίσεις. Ο γενετικός έλεγχος είναι καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση της CPVT και πρέπει να προσφέρεται σε κάθε ασθενή με κλινική υποψία CPVT λαμβάνοντας υπόψη και το οικογενειακό ιστορικό. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες παθογόνες παραλλαγές στα γονίδια *RYR2* και *CASQ2*, αρκούν για να τεθεί η διάγνωση της CPVT ακόμα και απουσία κλινικού φαινοτύπου (Priori SG et al. 2021).

#### Δ.2.2.2.1 Διαυλοπάθειες: Κίνδυνοι στην κύηση

Οι διαυλοπάθειες μπορεί να επιπλέξουν μια κατά τα άλλα φυσιολογική κύηση και σχετίζονται με επιπρόσθετους κινδύνους και για το έμβρυο αλλά και για τη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Όπως έχει αναφερθεί, κατά τη διάρκεια της κύησης συμβαίνουν πολλές φυσιολογικές μεταβολές, η καρδιά αναδιαμορφώνεται και αυξάνεται η καρδιακή παροχή. Η αύξηση του καρδιακού παλμού έχει ως αποτέλεσμα βράχυνση του QT, επομένως μπορεί να δρα προστατευτικά σε ασθενείς με LQTS. Η περίοδος της λοχείας σχετίζεται με γρήγορη αλλαγή στην αιμοδυναμική και αυξημένο κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Έχει συζητηθεί ότι μπορεί να συμβάλουν τα διαφορετικά πρότυπα ύπνου, το φυσιολογικό stress αλλά και τα έντονα ακουστικά ερεθίσματα μετά τον τοκετό σε αδρενεργικά διαμεσολαβούμενα καρδιακά συμβάματα. Πιο συχνά στη λοχεία καταγράφονται επιπλοκές σε ασθενείς με LQT2 σε σχέση με τους άλλους τύπους, που όπως έχει ήδη αναφερθεί οι αρρυθμίες μπορεί να προκληθούν με ποικίλα ακουστικά ερεθίσματα (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Σε γυναίκες με ιστορικό LQTS2 δε συνιστώνται την περίοδο της λοχείας οι αφυπνίσεις και τα ξυπνητήρια

Οι αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών (οιστρογόνων – προγεστερόνης) μπορεί επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιακής επαναπόλωσης. Η χορήγηση β αποκλειστών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία των LQTS και είναι στις κατευθυντήριες οδηγίες της ECS 2018 για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κύηση. Στην περίοδο της λοχείας η μείωση της συχνότητας καρδιακών επεισοδίων είναι από 3,7% σε 0,8%. Σε συμπτωματικούς ασθενείς, φαίνεται ότι η χορήγηση προπρανολόλης και ναδολόλης υπερέχει της μετοπρολόλης και η προπρανολόλη μειώνει σημαντικά το QT σε σχέση με τη ναδολόλη και τη μετοπρολόλη. (Regitz-

Zagrosek V et al. 2018) Το ενδεχόμενο εμφύτευσης ICD πρέπει να εκτιμάται πριν την κύηση σε γυναίκες με υψηλού κινδύνου παράγοντες, όπως για παράδειγμα ιστορικό καρδιακής επιπλοκής στο παρελθόν. Εφόσον το έμβρυο είναι μεγαλύτερο από 8 εβδομάδες, δεν αναμένονται αυξημένες επιπλοκές στα πλαίσια της τοποθέτησης απινιδωτή. Στα υψηλού κινδύνου LQTS προτιμάται η καισαρική τομή ως μέθοδος εκλογής τοκετού, ενώ απουσία μαιευτικών ενδείξεων, στα χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου σύνδρομα, ο κολπικός τοκετός θεωρείται η πιο ασφαλής επιλογή (Regitz-Zagrosek V et al. 2018, Marcinkeviciene A et al. 2022).

Ανάμεσα στις γυναίκες με LQTS που γέννησαν, οι επόμενοι 9 μήνες μετά τον τοκετό σχετίζονται με αύξηση κατά 2,7 φορές του κινδύνου να βιώσουν ένα καρδιακό επεισόδιο και 4,1 φορές ένα απειλητικό για τη ζωή επεισόδιο σε σχέση με την περίοδο προ σύλληψης. Μετά το πέρας της λοχείας που ο κίνδυνος είναι πολύ υψηλός, στη συνέχεια ο κίνδυνος επανέρχεται στα προ κύησης επίπεδα. Κατά την κύηση ο κίνδυνος ελαττώνεται λόγω φυσιολογικής βράχυνσης του QT και στη λοχεία σημαντικά ελαττώνεται μετά την προσθήκη θεραπείας με β αποκλειστές. Σε ορισμένες μεταanalύσεις σειρών ασθενών φαίνεται ότι ο συνολικός κίνδυνος πρόκλησης καρδιακού επεισοδίου στις γυναίκες που απέκτησαν παιδί σε σχέση με όσες δεν απέκτησαν είναι χαμηλότερος. Ωστόσο, μπορεί να οφείλεται στο ότι οι γυναίκες που έμειναν έγκυες παραπέμφθηκαν σε καρδιολόγους και έλαβαν προφυλακτική θεραπεία. Επιπλέον, μπορεί στις αναλύσεις, οι γυναίκες που είχαν σοβαρά επεισόδια σε νεαρή ηλικία να αποφάσισαν να μη γίνουν μητέρες (Seth R et al. 2007).

Εκτός από τον κίνδυνο που διατρέχουν οι μητέρες έχουν αναφερθεί και μαιευτικές επιπλοκές. Σε κύσεις όπου κατέληξαν σε εμβρυικό θάνατο βρέθηκε ότι οι μητέρες είχαν σημαντικά μεγαλύτερο QT διάστημα σε σχέση με τις κύσεις όπου γεννήθηκε ζωντανό νεογνό και ο φαινότυπος του συνδρόμου ήταν αρκετά πιο σοβαρός. Επιπλέον, παρόλο που τα νεογνά ήταν τελειόμηνα, στις μητέρες που έλαβαν αγωγή με β – αποκλειστές το σωματικό βάρος γέννησης ήταν μικρότερο για την ηλικία σε σχέση με όσες δεν έλαβαν θεραπεία κι αν το QT ήταν >500 ms το βάρος γέννησης ήταν ακόμα πιο μικρό (Albertini L et al. 2023).

Σε μία αναδρομική ανάλυση μιας σειράς 104 ασθενών με σύνδρομο Brugada με ιστορικό κύησης, δεν αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα συγκοπτικά επεισόδια στην κύηση και η πρόγνωση δεν ήταν χειρότερη στην κύηση. Σε έξι γυναίκες αναφέρεται τουλάχιστον ένα συγκοπτικό επεισόδιο, ενώ σε καμία από τις 3 γυναίκες όπου προ κύησης είχε τοποθετηθεί ICD δεν αναφέρθηκε επεισόδιο αρρυθμίας. Σε 4 γυναίκες με ιστορικό ανακοπής στο παρελθόν δεν παρουσιάστηκε κάποια επιπλοκή στην κύηση. Από τις γυναίκες με συγκοπτικά επεισόδια στο παρελθόν, 6/24 είχαν υποτροπιάζοντα επεισόδια και στην κύηση. Ωστόσο, αναφέρθηκαν 15 αυτόματες αποβολές, ενώ ένα νεογνό απεβίωσε ξαφνικά στον ύπνο 3 μήνες μετά η γέννηση. Όμως κατά πόσο ευθύνεται το σύνδρομο Brugada χρειάζεται περισσότερο διερεύνηση (Rodríguez-Mañero M et al. 2014). Σε μία άλλη ανάλυση 6 ασθενών (δεν υπήρχε γενετική επιβεβαίωση σε όλα τα περιστατικά) επιβεβαιώνεται ότι η τάση για πρόκληση αρρυθμιών κατά την κύηση είναι μικρή, ενώ η πιθανότητα αυξάνει σε ασθενείς που έχουν ήδη στο ιστορικό τους κάποιο καρδιακό συμβάν (van der Crabben SN et al. 2022). Πιθανότατα παίζει



ρόλο ότι η μέση ηλικία των γυναικών που έχουν συμπεριληφθεί στις αναλύσεις είναι στα 43 έτη, ενώ οι ασθενείς με Brugada συνήθως εκδηλώνουν συμπτώματα σε πιο μεγάλη ηλικία.

Ο κίνδυνος για αρρυθμία είναι μεγαλύτερος την περίοδο της λοχείας. Στον τοκετό, έως 500 ml αίματος που έως τότε αιμάτωνε την μήτρα «αυτομεταγγίζεται» στη μητρική κυκλοφορία. Αυτό αυξάνει την καρδιακή παροχή 30-50%, προδιαθέτοντας τους ασθενείς σε αρρυθμία. Θεωρητικά ή ωκυτοκίνη αυξάνει τον κίνδυνο αρρυθμίας λόγω του μηχανισμού δράσης πυροδοτώντας ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου. Ο τοκετός θα πρέπει να προγραμματίζεται σε νοσοκομείο με εμπειρία και συνεχή καρδιολογική κάλυψη και παράλληλα με έμπειρους αναισθησιολόγους με γνώση σχετικά με το ποια φάρμακα αντενδείκνυνται σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Hong HY et al. 2023).

#### Δ.2.2.3 Αρρυθμογόνος Καρδιομυοπάθεια της Δεξιάς Κοιλίας

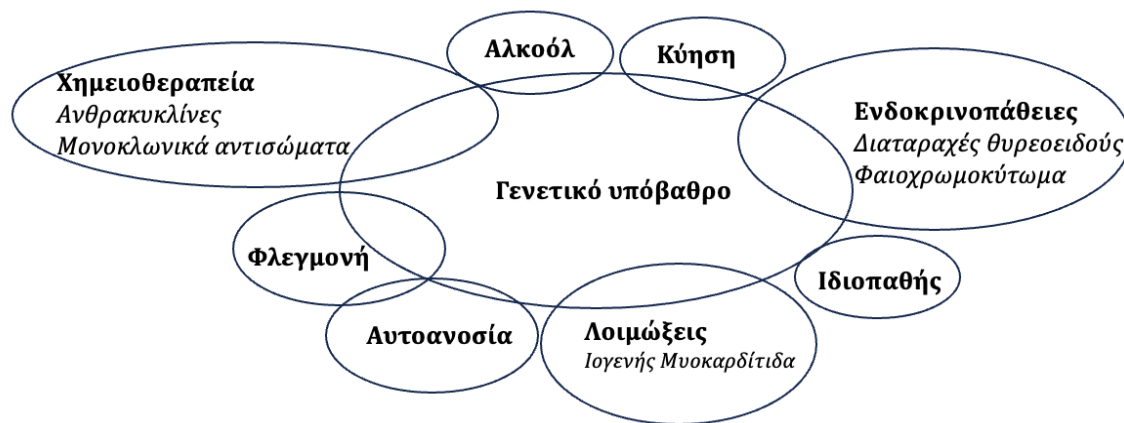
Η αρρυθμογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-ARVC) χαρακτηρίζεται ιστολογικά από προοδευτική απώλεια του μυοκαρδίου και αντικατάστασή του από ινολιπώδη ιστό και θεωρείται μια από τις σημαντικότερες αιτίες αιφνίδιου θανάτου εφήβων και νεαρών ενηλίκων αθλητών. Σε όλους τους ασθενείς υπάρχει προσβολή δεξιάς κοιλίας, ενώ στο περισσότερο από το 90% θα εκδηλωθούν αρρυθμίες, όπως εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία με μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους. Ο φαινότυπος συνήθως προκαλείται από μηχανικά αίτια, κυρίως λόγω του μικρότερου πάχους των τοιχωμάτων της δεξιάς κοιλίας, σε συνδυασμό με την αυξημένη τάση και τις αιμοδυναμικές συνθήκες κυρίως κατά την άσκηση. Ο επιπολασμός εκτιμάται 1:2500 έως 1:5000 άτομα. Στο 30-50% η νόσος είναι οικογενής και η μεταβίβαση είναι κυρίως με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο με ατελή διεισδυτικότητα (Thiene G et al. 2007).

Στην Ελλάδα υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ARVC αφού στο πρόγραμμα «Φειδιππίδης» που στόχος ήταν η συστηματική μελέτη των κληρονομικών καρδιαγγειακών παθήσεων στη χώρα μας και η πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου των νέων και των αθλητών, το 6% των περιπτώσεων νεανικού αιφνίδιου θανάτου σε διάστημα 22 μηνών σε περιοχές Στερεάς Ελλάδας, Κυκλάδων και Δωδεκανήσου οφειλόταν σε ARVC.

Στα πλαίσια διερεύνησης και καταγραφής των ασθενών με ARVC στην Ελλάδα, παρατηρήθηκαν οικογένειες κυρίως στο νησί της Νάξου με μία νόσο που συνδυάζει ARVC με υπερκερατώσεις στις παλάμες και στα πέλματα και σγουρά μαλλιά. Το πρότυπο κληρονόμησης έχει αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και η γεωγραφική εντόπιση των ασθενών δείχνει φαινόμενο του ιδρυτή. Με γενετική ανάλυση σύνδεσης η βλάβη προσδιορίστηκε σε γενετικό τόπο στο 17q21 (Coonar AS et al. 1998). Στη συνέχεια προσδιορίστηκε και σε μοριακό επίπεδο ότι υπεύθυνη για τη νόσο είναι μία παθογόνος παραλλαγή στο γονίδιο της πλακοσφαιρίνης (Pk2157del2) (McKoy G et al. 2000). Το συγκεκριμένο νόσημα ονομάστηκε «Νόσος της Νάξου».

#### Δ.2.2.4 Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια

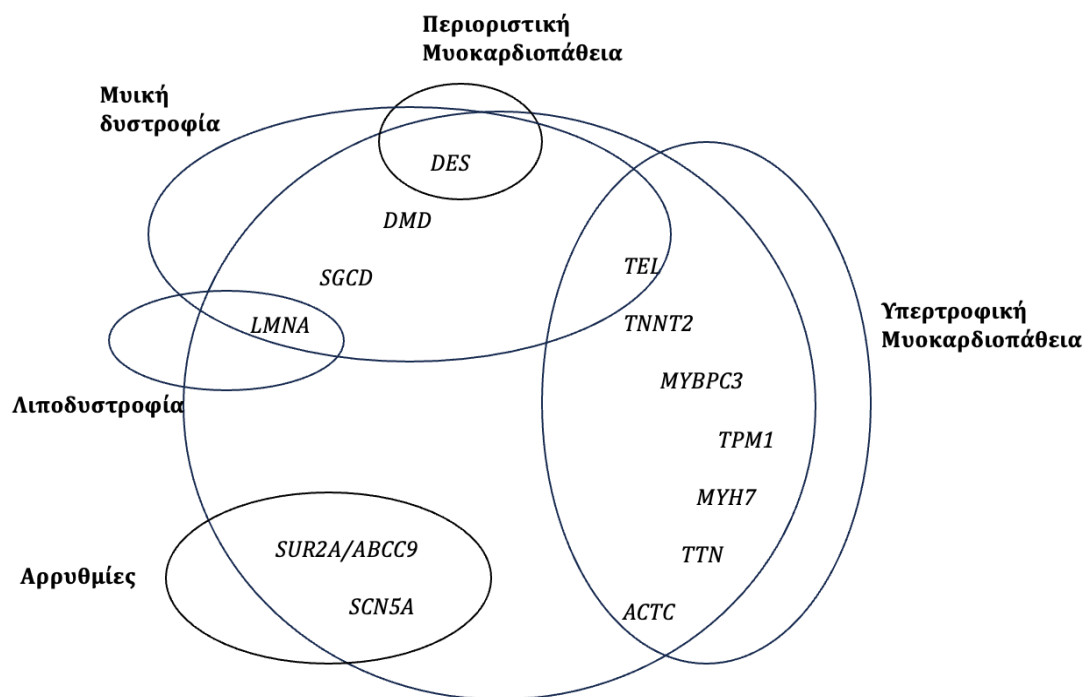
Κάτω από την «ομπρέλα» της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (Dilated cardiomyopathy-DCM) υπάρχουν ασθενείς τόσο με κληρονομικά νοσήματα, όσο και περιπτώσεις ασθενών με επίκτητους παράγοντες όπως λόγω φαρμάκων, τοξινών, φλεγμονών ή λοιμώξεων, καθώς και περιστατικά που συνδέονται με την κύηση και την περίοδο λοχείας, ή ακόμα και μια σειρά ασθενών με DCM από πιο σύνθετους παράγοντες. Ορισμένες φορές η γενετική προδιάθεση με έναν επιπλέον περιβαλλοντικό παράγοντα μπορεί συνδυαστικά να οδηγήσουν στην εκδήλωση του φαινοτύπου (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6. Αίτια παθογένειας διατατικής μυοκαρδιοπάθειας**

Η κλινική συμπτωματολογία ποικίλλει από ασυμπτωματική πορεία έως καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ακόμα και σε προηγούμενως ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η πρόγνωση έχει σημαντικά βελτιωθεί τα τελευταία έτη λόγω φαρμακευτικών και μη-φαρμακευτικών εξελίξεων, πρώιμη διάγνωση λόγω οικογενειακού ελέγχου και συχνό και εξατομικευμένο πρόγραμμα παρακολούθησης. Η επιβίωση χωρίς την ανάγκη μεταμόσχευσης έχει αυξηθεί και ξεπερνά το 80% σε 8-έτη παρακολούθησης (Maron BJ et al. 2006).

Πολλά πρότυπα κληρονόμησης έχουν περιγραφεί, ωστόσο το γενετικό υπόβαθρο της DCM εκτιμάται μόλις 20-37%. Εργαστηριακή διερεύνηση ασθενών με NGS αναδεικνύει παρουσία 2 ή περισσότερων παραλλαγών στο 38% των ασθενών που αναδεικνύει και την πιο σύνθετη γενετική αιτιολογία του συγκεκριμένου νοσήματος (Haas J et al. 2015). Επιπλέον, υπάρχει αλληλοεπικάλυψη παραλλαγών σε συγκεκριμένα γονίδια που μπορεί να προκαλούν DCM, άλλα σύνδρομα καρδιομυοπάθειας ή διαυλοπάθειες. Αυτή η ιδιαιτερότητα σε συνδυασμό με άλλα επίκτητα αίτια που μπορεί να συμμετέχουν, πιθανότατα συμβάλλει στην ποικίλη εκφραστικότητα και φαινοτυπική ποικιλομορφία, ακόμα και στην ίδια οικογένεια (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7. Γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και αλληλοεπικάλυψη με άλλα καρδιολογικά νοσήματα**

Η πιο συχνή αιτία που οφείλεται σε γενετικά αίτια είναι λόγω παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου: Τιτίνη, μυοσίνη, ακτίνη, τροπονίνη και τροπομυοσίνη. Η τιτίνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *TTN* είναι η μεγαλύτερη πρωτεΐνη του σαρκομεριδίου στο μυοκάρδιο. Παραλλαγές στο *TTN* προκαλούν διαταραχές στη δομή της πρωτεΐνης και ανευρίσκονται έως και στο 25% των ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. Οι «λαμινοπάθειες» οφείλονται σε παραλλαγές του γονιδίου *LMNA* που κωδικοποιεί την εσωτερική πυρηνική μεμβράνη και ανευρίσκονται στο 6% των περιπτώσεων. Κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και χαρακτηρίζονται από πιο επιθετικό φαινότυπο με κίνδυνο πρόκλησης κοιλιακών αρρυθμιών. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος μπορεί να προκληθεί πριν την διάγνωση σημαντικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας με ποσοστό θνητότητας έως και 30% σε περίοδο παρακολούθησης 12 ετών. Η μέση ηλικία έναρξης της συμπτωματολογίας είναι 30-40 έτη και η διεισδυτικότητα είναι σχεδόν πλήρης έως τα 70 έτη. Η ανεύρεση παθογόνου παραλλαγής στο *LMNA* βοηθά στην πιο έγκαιρη τοποθέτηση ICD, ανεξαρτήτως από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Άλλη ομάδα αφορά παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού: Φιλαμίνη, δυστροφίνη, δεσμίνη. Παθογόνες παραλλαγές στα αντίστοιχα γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε μυϊκή δυστροφία που σχετίζεται και με DCM. Τέλος, παθογόνες παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν δεσμοσώματα περιγράφονται έως και στο 13% των ασθενών με DCM,

αλλά και σε ασθενείς με ARVC (Orphanou N et al. 2022).

#### Δ.2.2.4.1 Διατακική Μυοκαρδιοπάθεια: Κίνδυνοι στην κύηση

Δεδομένα για ασθενείς με DCM κατά τη διάρκεια της κύησης είναι περιορισμένα λόγω της βαρύτητας της νόσου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο όγκος πλάσματος και η καρδιακή παροχή αυξάνουν κατά 40-50% και 30-50% αντιστοίχως κατά τη διάρκεια της κύησης. Επομένως, η ικανότητα να προσαρμοστεί η καρδιά της εγκύου σε αυτές τις δυναμικές αλλαγές είναι σημαντικής κλινικής σημασίας, πόσο μάλλον εάν είναι σημαντικά επηρεασμένο το κλάσμα εξώθησης. Αρχικά όταν μία γυναίκα προσέρχεται πρέπει να γίνει νέο Triplex καρδιάς και να εκτιμηθεί το κλάσμα εξώθησης. Εάν εκτιμάται < 30% (NYHA III-IV) τότε σύμφωνα με το τροποποιημένο μοντέλο του WHO ο κίνδυνος μητρικής θνητότητας και θνησιμότητας είναι πάρα πολύ υψηλός και η κύηση αντενδείκνυται.

Αναλύσεις κύσεων γυναικών με καρδιακή ανεπάρκεια αναδεικνύουν επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και τη λοχεία σε ποσοστό έως 30%, ενώ λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να προκληθεί πρόωρος τοκετός. Ωστόσο, οι επιπλοκές φαίνεται ότι είναι διαχειρίσιμες. Οι περισσότερες γυναίκες θα χρειαστούν θεραπευτική αγωγή με β αποκλειστές, ενώ θα διακοπεί αγωγή με ACE-I και ARB αν λαμβάνουν προ κύησης. Συνήθως, οι γυναίκες που θα παρουσιάσουν μαιευτικές επιπλοκές ή καρδιακές επιπλοκές θα είναι όσες έχουν NYHA II και όσες λαμβάνουν ACE-I ή ARB με ή χωρίς διουρητικά προ κύησης. Μαιευτικές επιπλοκές θα προκληθούν σχεδόν στις μισές γυναίκες όπως προωρότητα και νεογνό με SGA. Πιο συχνά μαιευτικές επιπλοκές προκαλούνται στις γυναίκες με μεγαλύτερη διάταση αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης < 40%, ενώ το SGA σχετίζεται και με τη λήψη β - αποκλειστών. Ωστόσο, εκτός από την περίοδο της κύησης οι μητέρες κινδυνεύουν και την περίοδο της λοχείας και έχουν περιγραφεί περιστατικά επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας, καρδιακή ανεπάρκεια για την οποία απαιτήθηκε μεταμόσχευση αλλά και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Συνήθως, οι επιπλοκές στη λοχεία σχετίζονταν και με καρδιακά επεισόδια στην περίοδο της κύησης (Yokouchi-Konishi T et al. 2016).

#### Δ.2.2.5 Αορτοπάθειες

Περίπου στο 20-25% των ατόμων με θωρακικά ανευρύσματα ή ιστορικό διαχωρισμού ανευρίσκονται παθογόνες παραλλαγές σε γονίδια που ακολουθούν ένα πρότυπο κληρονομησης με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Υπάρχουν 3 ομάδες γονιδίων: Τα γονίδια που σχετίζονται με την εξωκυττάρια ουσία (*FBNI*, *MFAP5*, *LOX*, *COL3A1*), τα γονίδια που εμπλέκονται στο μονοπάτι TGF-β (*TGFBRI/2*, *TGFB2/3*, *SMAD2/3*) και τα γονίδια που σχετίζονται με τη συσταλτικότητα των λείων μυικών κυττάρων (*ACTA2*, *MYH11*, *MYLK*, *PRKG1*) (Isselbacher EM et al. 2022).

Η διάγνωση του κληρονομικού συνδρόμου που σχετίζεται με θωρακικά ανευρύσματα τίθεται όταν περισσότερα από δύο μέλη σε μία οικογένεια εμφανίζουν θωρακικά ανευρύσματα και ανιχνεύεται παθογόνος παραλλαγή που σχετίζεται με ύπαρξη θωρακικών ανευρυσμάτων σε ένα μέλος που πάσχει ή κλινική διάγνωση συνδρόμου που σχετίζεται και με παρουσία θωρακικών ανευρυσμάτων σε άλλο μέλος της οικογένειας.

Σε μία γυναίκα με αορτοπάθεια που επιθυμεί να γίνει μητέρα, αν δεν έχει ήδη γίνει γενετικός έλεγχος και διάγνωση κληρονομικού νοσήματος που να σχετίζεται με τα ανευρύσματα, πρέπει να ληφθεί ένα αναλυτικό ιστορικό. Αν στο γενεαλογικό δένδρο καταγραφούν άλλα δύο μέλη με ανευρύσματα ή υπάρχει ιστορικό διαχωρισμού αορτής ή αιφνίδιου θανάτου σε ηλικία < 50 έτη, τότε είναι πολύ πιθανό η συγκεκριμένη γυναίκα να εμφανίζει ανευρύσματα συνδρομικού ή μη συνδρομικού τύπου. Παράλληλα πρέπει να ενθαρρυνθούν και άλλα μέλη της οικογένειας να υποβληθούν σε υπερηχοτομογραφία καρδιάς. Αρχικά πρέπει να αναλυθούν στην υποψήφια μητέρα ποια είναι τα αίτια κληρονομικής αορτοπάθειας και πόσο σημαντική είναι η γενετική διάγνωση κυρίως και για προγνωστικούς λόγους (πχ. το Loeys-Dietz syndrome έχει πιο κακοήθη πορεία από το Marfan) αλλά και για λήψη συγκεκριμένων θεραπευτικών αποφάσεων.

Υπάρχουν διαθέσιμα ‘panel’ γονιδίων για έλεγχο των αορτοπαθειών, που συνήθως προτιμώνται από μεμονωμένη αναζήτηση συγκεκριμένου γονιδίου λόγω συχνής αλληλοεπικάλυψης κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των συνδρόμων. Εναλλακτικά, μπορεί ο έλεγχος να ξεκινήσει με την αλληλούχιση όλων των εξονίων των γονιδίων (Whole Exome Sequencing-WES). Παρόλα αυτά, δεν πρέπει να παραλείπεται πριν από όλα, ειδικά εάν δεν έχουν ανευρεθεί άλλα μέλη με ανευρύσματα, ο έλεγχος με απλό καρυότυπο για αποκλεισμό συνδρόμου Turner. Στον Πίνακα 22, απεικονίζονται τα πιο συχνά σύνδρομα αορτοπαθειών και οικογενών ανευρυσμάτων, ο τρόπος κληρονόμησης, τα γονίδια που φέρουν παθογόνα παραλλαγή αλλά και τα πιο σημαντικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Η γενετική ανάλυση και τα προτεινόμενα γονίδια που περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά ‘panel’ θα αναλυθούν στη συνέχεια στην ενότητα της γενετικής συμβουλευτικής.

<b>Πίνακας 22. ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ ΑΟΡΤΟΠΑΘΕΙΕΣ</b>		
<b>ΝΟΣΗΜΑ</b>	<b>ΓΟΝΙΔΙΟ</b>	<b>ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗ – ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ</b>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ</b>		
Σύνδρομο Marfan	<i>FBNI</i>	Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας, διαχωρισμός αορτής, TAA, MVP, υπερανάπτυξη μακριών οστών/δολιχοστενομελία, σκολίωση, αραχνοδακτυλία, ψηλό ανάστημα, υπερκινητικότητα αρθρώσεων, κοτύλη που προεξέχει, παραμόρφωση θώρακα, πνευμοθώρακας, δολιχοκεφαλία, μικρογναθία, εκτοπία φακού, μυωπία εκτασία σκληράς μήνιγγας
Σύνδρομο Loeys-Dietz		Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση TAA, ανευρύσματα σε αγγεία με διακλαδώσεις, διαχωρισμός αορτής, MVP, κρανιοσυνοστέωση, υπερτελορισμός, κυανοί σκληροί, δισχιδής σταφυλή, διαφανές δέρμα/ορατά αγγεία, ραχιαία εκτασία, ανωριμότητα
LDS1	<i>TGFBR1</i>	Αρτηριακή ελίκωση και ανευρύσματα, υπερτελορισμός, δισχιδής σταφυλή ή υπεροίσχιστια, Επιθετική μορφή, πολύ υψηλός κίνδυνος μαιευτικών επιπλοκών
LDS2	<i>TGFBR2</i>	Υπερτελορισμός, υπεροίσχιστια ή δισχιδής σταφυλή, αρτηριακή ελίκωση. Τα αρτηριακά ανευρύσματα είναι πολύ επιθετικά, υψηλός κίνδυνος διαχωρισμού, υψηλός κίνδυνος υποαραχνοειδούς αιμορραγίας λόγω ενδοκρανιακών ανευρυσμάτων
LDS3	<i>SMAD3</i>	Μπορεί να συνυπάρχει και οστεοαρθρίτιδα, περιφερική νευροπάθεια
LDS4	<i>TGFB2</i>	Μπορεί να συνυπάρχουν σκελετικές ανωμαλίες (σκολίωση, αραχνοδακτυλία) και συμμετοχή δέρματος (λεπτό δέρμα, ευκολία εκχυμώσεων) ή ήπιες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες
LDS5	<i>TGFB3</i>	Τα ανευρύσματα δημιουργούνται και στη θωρακική αορτή αλλά και στην κοιλιακή και υπάρχει υψηλός κίνδυνος ρήξης. Μπορεί να συνυπάρχουν άλλα ήπια συνδρομικά χαρακτηριστικά όπως στους παραπάνω τύπους αλλά δεν παρατηρείται ελίκωση των αρτηριών ή της αορτής
LDS6	<i>SMAD2</i>	Παρουσία ανευρυσμάτων (ανιούσα και κατιούσα αορτή, αορτικό τόξο, εγκεφαλικές αρτηρίες, λαγονίων) με ευρήματα και στον συνδετικό ιστό.
Σύνδρομο Ehlers-Danlos αγγειακού τύπου	<i>COL3A1</i>	Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση TAA, AAA, ρήξη αρτηριών, διαχωρισμός εορτής, MVP, ρήξη εντέρου, ρήξη μήτρας σε εγκυμοσύνη, πνευμοθώρακας, διάφανο δέρμα/ευκολία δημιουργίας εκχυμώσεων, διαχωρισμός καρωτιδικών αρτηριών, υπερκινητικότητα μικρών αρθρώσεων
Arterial tortuosity syndrome	<i>SLC2A10</i>	Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονόμηση Ελικοειδής μορφολογία μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών, αορτική διάταση, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες (μικρογναθία, μακρύ πρόσωπο, υψηλή υπερώα), συμμετοχή δέρματος (υπερελαστικότητα, βουβωνοκλήλη) και σκελετικές ανωμαλίες
Σύνδρομο Shprintzen-Goldberg	<i>SKI</i>	Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση Κρανιοσυνοστέωση, «Μαρφανοειδή» χαρακτηριστικά, σκελετικές, νευρολογικές, καρδιαγγειακές και συνδετικού ιστού ανωμαλίες. Μπορεί να υπάρχει υποτονία αναπτυξιακή καθυστέρηση, παρουσία κηλόν (βουβωνοκλήλη, ομφαλοκλήλη)
Σύνδρομο Ehlers-Danlos με περικοιλιακή οζώδη ετεροτοπία	<i>FLNA</i>	Φυλοσύνδετη κληρονόμηση TAA, BAV, βαλβιδοπάθεια MV, PDA, VSD, σπασμοί, επιληψία, υπερελαστικότητα αρθρώσεων, δεν υπάρχουν διαταραχές νοημοσύνης Οι περισσότεροι ασθενείς είναι γυναίκες, αφού άρρενα έμβρυα πεθαίνουν στη μήτρα
Σύνδρομο Meester-Loeys	<i>BGN</i>	Φυλοσύνδετη κληρονόμηση TAA, διαχωρισμός αορτής, βαλβιδοπάθεια MV Υπερτελορισμός, υπερκινητικότητα αρθρώσεων, ήπια σκελετική δυσπλασία
LOX-related TAA	<i>LOX</i>	Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση TAA, BAV, διαχωρισμός αορτής, «Μαρφανοειδή» χαρακτηριστικά
SMDS	<i>ACTA2</i>	Αυτοσωμική επικρατής κληρονόμηση TAA, PDA, αγγειακή – εγκεφαλική νόσος τύπου moyamoya, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική νόσος, υποπερισταλισμός, υπότονη κύστη, συγγενής μυδρίαση
Μη συνδρομικά (Οικογενή) - FTAA		
FTAA	<i>ACTA2</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός, πρόιμη CAD και αγγειακή-εγκεφαλική νόσος τύπου moyamoya-like, δικτυωτή πελώση, κροκίδωση ίριδας
FTAA	<i>MYH11</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός, PDA
FTAA	<i>MYLK</i>	αορτικός διαχωρισμός σε σχετικά μικρό μέγεθος αορτής
FTAA	<i>PRKG1</i>	αορτικός διαχωρισμός σε μικρή ηλικία και με μικρό μέγεθος αορτής
FTAA	<i>MAT2A</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός BAV
FTAA	<i>MFAP5</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός, σκελετικές δυσμορφίες
FTAA	<i>FOXE3</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός
FTAA	<i>THSD4</i>	TAA, αορτικός διαχωρισμός
Σχετιζόμενα με BAV		
Οικογενής BAV/AS και TAA	<i>NOTCH1</i>	Στένωση αορτικής βαλβίδας, TAA

BAV με TAA	<i>TGFBR2, MAT2A, GATA5, SMAD6, LOX, ROBO4, TBX20</i>	Συνδρομική και μη συνδρομική HTAD και FTAA με αυξημένη συχνότητα BAV
Ανευπλοϊδίες		
Σύνδρομο Turner	XO, Xp	BAV, CoA, TAA, αορτικός διαχωρισμός, κοντό ανάστημα, λεμφοίδημα, πρόιμη ωθηκική ανεπάρκεια
<p><i>AAA: Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (abdominal aortic aneurysm), AS: Στένωση αορτής (aortic stenosis), BAV: Δίπτυχη αορτική βαλβίδα (bicuspid aortic valve), CAD: Στεφανιαία νόσος (coronary artery disease), CoA: Στένωση ισθμού αορτής (coarctation of the aorta), EDS: Ehlers-Danlos syndrome, FTAA: Οικογενή ανευρύσματα θωρακικής αορτής και σύνδρομο διαχωρισμού (familial thoracic aortic aneurysm and dissection syndrome), HTAD: Κληρονομική νόσος θωρακικής αορτής (heritable thoracic aortic disease), MV: Βαλβίδα μιτροειδούς (mitral valve), MVP: Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (mitral valve prolapse), PDA: Ανοικτός αρτηριακός πόρος (patent ductus arteriosus), SMDS: Σύνδρομο δυσλειτουργίας λείων μυϊκών ινών (Smooth muscle dysfunction syndrome), TAA: Ανεύρυσμα θωρακικής αορτής (thoracic aortic aneurysm), VSD: Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (ventricular septal defect)</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Isselbacher et al. 2022</i></p>		

#### Δ.2.2.5.1 Αορτοπάθειες: Κίνδυνοι στην κύηση

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος στην κύηση αφορά το διαχωρισμό ή τη ρήξη ενός ανευρύσματος. Ο κίνδυνος διαχωρισμού αυξάνει κυρίως γιατί παρατηρείται περαιτέρω διάταση κατά τη διάρκεια της κύησης. Είναι πολύ σημαντική η διενέργεια απεικονιστικού ελέγχου ώστε να εκτιμηθούν με λεπτομέρεια οι διαστάσεις του ανευρύσματος καθώς κι αν συνυπάρχει δίπτυχη αορτική βαλβίδα. Το αν θα προηγηθεί χειρουργείο ή όχι πριν από την κύηση εξαρτάται από την αιτιολογία της αορτοπάθειας και τη γενετική βλάβη, αφού δεν έχουν όλα τα σύνδρομα το ίδιο κίνδυνο διαχωρισμού.

<b>Πίνακας 23. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ</b>	
ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΘΩΡΑΚΙΚΑ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΗ Η ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ	
Οικογενειακό ιστορικό διαχωρισμού με διάμετρο ανευρύσματος < 5cm	
Οικογενειακό ιστορικό ανεξήγητου αιφνίδιου θανάτου σε ηλικία < 50 έτη	
Γρήγορη αύξηση μεγέθους αορτής $\geq 0.5$ cm σε 1 έτος ή $\geq 0.3$ cm/έτος σε 2 συνεχόμενα έτη	
<i>Isselbacher EM et al. 2022</i>	
<b>Πίνακας 24. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ ΑΟΡΤΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΝΟΣΗΜΑ ΚΑΙ ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ</b>	
	Ένδειξη για χειρουργική αποκατάσταση: Διάμετρος αορτής cm ή μέγεθος αορτής index cm/m <sup>2</sup>
Σύνδρομο Marfan	>4.5 cm
Σύνδρομο Marfan + παράγοντες κινδύνου (ταχύτητα αύξησης > 0.3/έτος, οικογενειακό ιστορικό διαχωρισμού)	4-4.5 cm
Loeys – Dietz <i>TGFBR1, TGFBR2, SMAD3</i>	$\geq 4$ cm
Loeys – Dietz <i>TGFBI, TGFB2</i>	$\geq 4.5$ cm
Μη συνδρομικά οικογενή θωρακικά ανευρύσματα	$\geq 4.5$ cm
Σύνδρομο Turner	$\geq 2.5$ cm/m <sup>2</sup>
Δίπτυχη αορτική βαλβίδα	$\geq 5$ cm
<i>Isselbacher et al. 2022</i>	

Θα πρέπει να εφαρμόζονται μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου στην κύηση. Εάν η κύηση εκτιμάται πολύ υψηλού κινδύνου, ανεξαρτήτως αν θα διενεργηθεί ή όχι καρδιοχειρουργική επέμβαση,

τότε θα πρέπει από την αρχή να είναι ξεκάθαρο και δοθεί στην υποψήφια μητέρα η εναλλακτική της υιοθεσίας ή IVF μέσω παρένθετης μητρότητας. Ο ρόλος των θεραπόντων ιατρών είναι να ενημερώσουν αναλυτικά για τους κινδύνους την κάθε ασθενή ξεχωριστά και να σεβαστούν την τελική απόφαση της γυναίκας, ώστε να είναι δίπλα της. Οι οδηγίες που θα δώσουν πρέπει να είναι σαφείς, αναλυτικές και ιδανικά σε έγγραφη μορφή. Εφόσον, η γυναίκα μείνει έγκυος θα επαναξιολογηθεί ο κίνδυνος τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή και εφόσον η κύηση συνεχιστεί θα πρέπει η παρακολούθηση να γίνεται από εξειδικευμένη ομάδα ιατρών με εμπειρία στην παρακολούθηση εγκύων υψηλού κινδύνου, σε νοσοκομεία με καρδιοχειρουργική κάλυψη.

Η βελτιωμένη πρόγνωση των γυναικών που γνώριζαν την ύπαρξη της αορτικής πάθησης προ κύησης και έλαβαν κατάλληλες συμβουλές, παρακολούθηση και θεραπεία επιβεβαιώνεται και σε αρχείο καταγραφής ασθενών με καρδιακή νόσο στην κύηση, όπου οι ασθενείς στους οποίους έγινε διαχωρισμός αορτής δε γνώριζαν για την ύπαρξη του συνδρόμου (Wanga S et al. 2016). Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 74 γυναίκες με σύνδρομο Marfan και ιστορικό κύησης, διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος αορτικού διαχωρισμού δεν διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν εγκυμοσύνη (31% έναντι 23%), αν και εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη ηλικία (45 έναντι 38 ετών). Τα περιστατικά αορτικού διαχωρισμού τύπου A, τα πιο επικίνδυνα, συνέβησαν σε γυναίκες που δεν γνώριζαν την ύπαρξη του συνδρόμου. Επίσης, σημαντική παρατήρηση ήταν ότι στις γυναίκες με αορτική διάμετρο 4,0 – 4,5 cm πριν από την κύηση, δεν παρατηρήθηκε διάταση κατά τη διάρκεια της κύησης (Narula N et al. 2021).

Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος ενημέρωσης και παρακολούθησης εγκύου με σύνδρομο Marfan απεικονίζεται στον Πίνακα 25.

<b>Πίνακας 25. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΓΚΥΟΥ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN</b>	
1.	Μέτρηση διαστάσεων ανευρύσματος θωρακικής αορτής με Triplex καρδιάς (βασική τιμή-“baseline”)
2.	Εκτίμηση κινδύνου διαχωρισμού – θνητότητας κατά την κύηση
<b>Εάν συνεχιστεί η κύηση</b>	
3.	MRI χωρίς γαδολίνιο για περιγραφή διαστάσεων όλης της αορτής. Ανά μήνα Triplex και επί σημαντικής διάτασης πιθανότητα για αντικατάσταση αορτικής ρίζας
4.	Ο κίνδυνος διαχωρισμού είναι μεγαλύτερος στο 2 <sup>ο</sup> τρίμηνο, χωρίς να αποκλείεται και στο πρώτο
5.	Σε περίπτωση διαχωρισμού, εφόσον το έμβρυο είναι βιώσιμο πρέπει να δρομολογηθεί άμεσα καισαρική τομή και στη συνέχεια χειρουργική αποκατάσταση
6.	Εάν το έμβρυο δεν είναι βιώσιμο θα μπει σε εξωσωματική κυκλοφορία (κίνδυνος 30% απώλειας εμβρύου)
7.	Ενήμεροι για την ασθενή γιατροί πολλών ειδικοτήτων
8.	Αυστηρός έλεγχος αρτηριακής πίεσης – Λήψη β-αναστολέα
9.	Ενημέρωση για την πιθανότητα μετάδοσης του νοσήματος στο έμβρυο και για τους τρόπους προγεννητικού ελέγχου
10.	Ενημέρωση για το ίδιο το νόσημα (ποικίλη εκφραστικότητα)

#### Δ.2.2.6 Σύνδρομο Noonan

Το σύνδρομο Noonan είναι ένα σχετικά κοινό γενετικό νόσημα, με συχνότητα περίπου 1:1000-2.500 γεννήσεις κι αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης ομάδας γενετικών νοσημάτων που ονομάζονται RASopathies και περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Costello, Legius, τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και το Cardiofaciocutaneous σύνδρομο. Τα συγκεκριμένα σύνδρομα έχουν ένα κοινό γενετικό υπόβαθρο αφού



οφείλονται σε παθογόνες παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες RAS στο μονοπάτι σηματοδότησης RAS - MAPK (mitogen-activated protein kinase), που συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση, ενώ υπάρχει αλληλοεπικάλυψη στις κλινικές εκδηλώσεις.

Το σύνδρομο Noonan χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς (Πίνακας 26) και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά προσώπου (υπερτελορισμός, προς τα κάτω κλίση των μεσοβλεφαρικών σχισμών, βλεφαρόπτωση, χαμηλή πρόσφυση ώτων). Άλλα χαρακτηριστικά είναι δυσμορφίες στο θώρακα, αυχενικό πτερύγιο, αιμορραγική διάθεση και ήπια νοητική διαταραχή. Η διεισδυτικότητα είναι πλήρης αλλά ο φαινότυπος ποικίλλει.

<b>Πίνακας 26. ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ Ή ΑΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ</b>	
	Συχνότητα
Απουσία συγγενούς καρδιοπάθειας	10-16%
Στένωση πνευμονικής βαλβίδας	25-71%
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	4-57%
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	1-14%
Κολποκοιλιακό έλλειμμα καναλιού	1-13%
Ανωμαλίες μιτροειδούς βαλβίδας	2-17%
Διαχωρισμός αορτής	2-9%
Βατός αρτηριακός πόρος	1-6%
Τετραλογία Fallot	1-4%
Υπετροφική μυοκαρδιοπάθεια	10-29%
Ανευρύσματα αορτής	<1%

*Linglart L et al. 2020*

Στο 50% των ασθενών το σύνδρομο οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο *PTPN11* που εδράζεται στο q21.1 του χρωμοσώματος 12. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ανευρίσκονται παραλλαγές σε άλλα γονίδια στο μονοπάτι RAS – MAPK, κυρίως στα *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*. Στις περισσότερες περιπτώσεις μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα αν και έχουν καταγραφεί περιπτώσεις αυτοσωμικής υπολειπόμενης μεταβίβασης (Linglart L et al. 2020). Δεν είναι ξεκάθαρη η συσχέτιση της συγγενούς καρδιοπάθειας στο σύνδρομο Noonan με τη γενετική βλάβη. Ωστόσο, φαίνεται ότι για την πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το *PTPN11*, τη φωσφατάση τυροσίνης SHP2, υπάρχει συσχέτιση με τη μορφογένεση των καρδιακών βαλβίδων. Η βαρύτητα των καρδιακών εκδηλώσεων και επιπλοκών ήδη μπορεί να προβλεφθεί από την παιδική ηλικία αφού είναι ασύνηθες να υπάρχει εξέλιξη της HCM ή εκδήλωσή της πέρα από την παιδική ηλικία (Linglart L et al. 2020, Tidyman WE et al. 2008).

#### Δ.2.2.6.1 Σύνδρομο Noonan: Κίνδυνοι στην κύηση

Οι περισσότερες γυναίκες με σύνδρομο Noonan δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας. Σε μία ανάλυση έκβασης 10 κυήσεων, 5 ασθενών με σύνδρομο Noonan εκ των οποίων 3 γυναίκες με στένωση πνευμονικής βαλβίδας (σε 2 είχε πραγματοποιηθεί επεμβατική επιδιόρθωση) διαπιστώθηκαν τα παρακάτω: το 50% των κυήσεων οδηγήθηκε σε πρόωρο τοκετό, ενώ στο 80% οι γυναίκες γέννησαν με καισαρική τομή. Το 90% των κυήσεων οδήγησε σε γέννηση ζώντος νεογνού εκ των οποίων τα 6

παιδιά χρειάστηκε να νοσηλευτούν στη μονάδα νεογνών και ένα νεογνό κατέληξε την πέμπτη εβδομάδα ζωής (Chow CA et al. 2022). Οι γυναίκες που έχουν χαμηλού κινδύνου συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες ή έχει γίνει χειρουργική επιδιόρθωση, με κατάλληλη καθοδήγηση και παρακολούθηση της κύησης από εξειδικευμένη ομάδα ιατρών, θα έχουν μη επιπλεγμένη κύηση.

Μία άλλη σημαντική παράμετρος του συνδρόμου που μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα κυρίως στον τοκετό είναι η αιμορραγική διάθεση, αφού περισσότερο από το 40% των ασθενών έχουν ιστορικό αιμορραγικών εκδηλώσεων και ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικό έλεγχο πήκτικότητας. Η αιμορραγική διάθεση μπορεί να οφείλεται σε μεμονωμένη ανεπάρκεια ενός παράγοντα πήξης, αιμοπεταλιοπάθεια, νόσο von Willebrand ή πιο σύμπλοκη αιμορραγική διάθεση. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της κύησης και από αιματολόγο, ειδικά εάν υπάρχει από πριν γνωστό αιμορραγικό ιστορικό ή παθολογικά ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο πήκτικότητας (Nugent DJ et al. 2018).

#### Δ.2.2.7 Νόσος Fabry

Η νόσος Fabry ανήκει στα λυσοσωμικά αθροιστικά νοσήματα (Lysosomal Storage Disorders – LSDs) στα οποία περιλαμβάνονται περισσότερα από 50 σπάνια γενετικά μεταβολικά νοσήματα. Τα LSDs προκαλούνται από παθολογική λειτουργία ενός λυσοσωμικού ενζύμου με αποτέλεσμα χρόνια συσσώρευση ουσιών που συντελεί στην προοδευτική καταστροφή των κυττάρων και συνεπακόλουθα των οργάνων που επηρεάζονται.

Η νόσος Fabry προκαλείται από διαταραχή του μεταβολισμού των γλυκοσφιγγολιπιδίων και οφείλεται σε μερική ή ολική ανεπάρκεια του λυσοσωμικού ενζύμου α-γαλακτοσιδάση α (α-GAL A) που κωδικοποιείται από το γονίδιο *GLA* στη θέση q22.1 του X χρωμοσώματος. Μία καρδιακή παραλλαγή της νόσου Fabry επίσης οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές του *GLA* γονιδίου. Τα γλυκοσφιγγολιπίδια εναποτίθενται σε όλη την επιφάνεια του σώματος αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις κυρίως οφείλονται στην εναπόθεση των λείων μυικών κυττάρων του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, των νεφρικών σπειραμάτων και σωληναρίων, των καρδιακών μυικών ινών, του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του κερατοειδούς. Σε ενήλικα άτομα, η εμφάνιση αρρυθμιών, υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε νεαρή ηλικία, η παρουσία ανεξήγητης πρωτεϊνουρίας, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και θολερότητα του κερατοειδούς είναι ενδεικτικές της πιθανής ύπαρξης νόσου Fabry. Η νόσος Fabry κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα και η συχνότητα του νοσήματος εκτιμάται 1:55000 άνδρες (Clarke JT 2007). Η επίπτωση της νόσου είναι πιθανό να υποεκτιμάται αφού όσο αυξάνεται ο εκτεταμένος νεογνικός έλεγχος η συχνότητα αυξάνεται σε 1: 8800 νεογνά. Ενώ αρχικά θεωρήθηκε ως υπολειπόμενη νόσος, το υψηλό ποσοστό της νόσου στις γυναίκες, ακόμα και με πλήρη κλινική έκφραση της νόσου με καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια υποδεικνύει επικρατητικό χαρακτήρα. Ωστόσο, εάν οι γυναίκες εκδηλώνουν συμπτωματολογία, συνήθως τα συμπτώματα είναι λιγότερα σοβαρά. Η έντονη κλινική ετερογένεια της

νόσου στις γυναίκες σε ένα βαθμό δικαιολογείται από το φαινόμενο αδρανοποίησης του X χρωμοσώματος (Wang RY 2007).

Μία γυναίκα με νόσο Fabry έχει 50% πιθανότητα να μεταβιβάσει τη νόσο στα παιδιά της. Η πιθανότητα να πάσχει αγόρι που θα είναι ημιζυγώτης είναι 100%, ενώ στα κορίτσια, όπως ήδη αναφέρθηκε λόγω κλινικής ετερογένειας, η συμπεριφορά του νοσήματος δε μπορεί να προβλεφθεί. Η εργαστηριακή επιβεβαίωση της νόσου πραγματοποιείται με μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου της GALA A στο πλάσμα, στα λευκά αιμοσφαίρια ή σε καλλιέργειες ινοβλαστών του ασθενούς. Οι πάσχοντες με κλασικό σύνδρομο συνήθως εμφανίζουν μηδενική δραστηριότητα του ενζύμου, ενώ στις άτυπες μορφές ελάττωση έως και 35%. Η γενετική διάγνωση του νοσήματος γίνεται με ανίχνευση μεγάλων ελλειμμάτων μετά από πολλαπλασιασμό των 7 εξωνίων του γονιδίου *GLA* με PCR, εφαρμογή τεχνικής ECMA (Enzymatic cleavage mismatch analysis), αλλά η “gold-standard” μέθοδος είναι η αλληλούχιση και των 7 εξωνίων του γονιδίου με NGS (Amodio F et al. 2022). Το γονίδιο *GLA* συγκαταλέγεται και στα περισσότερα panel γονιδίων που προσφέρονται για διερεύνηση υπερτροφικής καρδιοπάθειας ή πιο διευρυμένου καρδιολογικού ελέγχου για υποκείμενα κληρονομικά καρδιακά νοσήματα, όπως θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα.

Ο βασικός στόχος της θεραπείας της νόσου Fabry αφορά την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου και τη μη αναστρέψιμη οργανική βλάβη. Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τόσο ειδικές για το νόσημα θεραπείες, όσο και θεραπείες για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών συμπτωμάτων και πρόληψη μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αναφέρεται σχεδόν στους μισούς άνδρες ασθενείς και σε περισσότερες από το 1/3 γυναίκες ασθενείς στην τρίτη δεκαετία ζωής, ενώ στην πορεία μπορεί να εκδηλωθεί καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Η καρδιακή συμμετοχή αποτελεί και την κύρια αιτία επηρεασμένης ποιότητας ζωής των ασθενών αλλά και την κύρια αιτία θανάτου. Η καρδιακή βλάβη ξεκινά νωρίς και συνήθως εξελίσσεται υποκλινικά και συχνά εκδηλώνεται ως αριστερή κοιλιακή υπερτροφία μιμούμενη HCM.

Μετά την εισαγωγή της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης με ανασυνδυασμένη GALA A (Replagal® - Agalsidase alfa, Fabrazyme® - Agalsidase beta), η πρώιμη ανίχνευση του νοσήματος και η διαφορική διάγνωση από άλλα αίτια υπερτροφίας αριστερής κοιλίας είναι σημαντική για τον περιορισμό της εξέλιξης της νόσου. Πρόσφατα έχει εγκριθεί από του στόματος θεραπεία με μία πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια chaperones (Galafond® - Migalastat) και υπάρχουν νέες θεραπείες υπό ανάπτυξη που περιλαμβάνουν τροποποιητικά ένζυμα και γενετικές θεραπείες (Rieroni M et al. 2021).

#### Δ.2.2.6.2 Νόσος Fabry: Κίνδυνοι στην κύηση

Οι γυναίκες ασθενείς με νόσο Fabry μπορούν να επιτύχουν κύηση με αυτόματη σύλληψη, ωστόσο πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση για πιθανή επιδείνωση της συμπτωματολογίας του νοσήματος αλλά και για τον αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης προεκλαμψίας. Σε μία πρόσφατη μελέτη

στην Αυστρία που εντάχθηκαν 44 γυναίκες ασθενείς με νόσο Fabry εκ των οποίων οι 32 είχαν ιστορικό κύησης, αναδείχθηκε αύξηση έντασης στην κλίμακα του πόνου, αυξημένη συχνότητα πρόκλησης προεκλαμψίας και προωρότητας και γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους, σε σύγκριση με δεδομένα του γενικού πληθυσμού (Haninger-Vacariu N et al. 2024). Η κύηση από μόνη της δε φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου είτε λαμβάνουν ή δε λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης. Ένα κύριο ερώτημα αφορά την απόφαση για συνέχιση της θεραπείας υποκατάστασης κατά την κύηση, που δε συστήνεται λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Κλινικές μελέτες είναι δύσκολο να σχεδιαστούν στην κύηση, ειδικά για ένα τόσο σπάνιο νόσημα και τα δεδομένα εξάγονται από μεμονωμένες περιγραφές περιστατικών ασθενών που συνέχισαν την αγωγή στην κύηση και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά σε ό,τι αφορά την ασφάλεια (Madsen CV et al. 2019).

#### Δ.2.2.8 Γενετική Συμβουλευτική στα Μονογονιδιακά Νοσήματα

Μια υποψήφια μητέρα μπορεί να προσέλθει στο ιατρείο γενετικής συμβουλευτικής είτε με διαγνωσμένη κληρονομική καρδιολογική νόσο ή στα πλαίσια διερεύνησης εάν η ίδια πάσχει ή είναι φορέας, λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού. Το νόσημα και η γενετική βλάβη μπορεί να είναι γνωστά, ωστόσο μπορεί να μην έχει διενεργηθεί γενετικός έλεγχος στην οικογένεια. Ιδανικά, εάν είναι επιβεβαιωμένο, ο γενετικός έλεγχος πρέπει να ξεκινήσει από τον πάσχοντα ασθενή.

##### Δ.2.2.8.1 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος

Η απόφαση διενέργειας γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση κληρονομικών καρδιολογικών νοσημάτων είναι μια διαδικασία που απαιτεί πολύ σημαντική αξιολόγηση και συμμόρφωση με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς επιστημονικές κοινότητες. Τη συγκεκριμένη αξιολόγηση συνήθως την ενεργούν εξειδικευμένοι καρδιολόγοι, που ασχολούνται με τις κληρονομικές καρδιοπάθειες και την πρόληψη του αιφνίδιου νεανικού θανάτου.

Για την εργαστηριακή διερεύνηση των κληρονομικών καρδιολογικών νοσημάτων γίνεται γενετικός έλεγχος με μεθοδολογία NGS σε έτοιμα εμπορικά “panel” γονιδίων που σχετίζονται με συγκεκριμένο φαινότυπο ή διενεργείται πιο διευρυμένος γενετικός έλεγχος. Τα panel γονιδίων αποτελούν μια αποδοτική και στοχευμένη διαγνωστική προσέγγιση που επιτρέπει μεγαλύτερο βάθος κάλυψης σε σχέση με την αλληλούχιση WES ή ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing-WGS) (Πίνακας 27). Ωστόσο, απαιτείται επικαιροποίηση του περιεχομένου και είναι διαγνωστικό μόνο αν το γονίδιο που προκαλεί την ασθένεια υπάρχει στην ομάδα γονιδίων που ελέγχονται. Το WES αποτελεί μια αποτελεσματική στρατηγική για την ανίχνευση παραλλαγών, η ευαισθησία και το βάθος κάλυψης είναι μεταξύ των panel και του WGS αλλά είναι σαφώς πιο οικονομικό από το WGS και πιο εύκολο στην ερμηνεία.

**Πίνακας 27. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**ΔΙΕΥΡΥΣΜΕΝΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

A2ML1, ABCC9, ABL1, ACADVL, ACTA2, ACTB, ACTC1, ACTG1, ACTN2, ACVR2B, ACVRL1, ADA2, ADAMTS10, ADAMTS17, AGL, AKAP9, ALMS1, ANK2, ANKRD1, APOA5, APOB, B4GALT7, BAG3, BBS10, BCOR, BGN, BMPR2, BRAF, C1R, CIS, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV1, CAV3, CAVIN4, CBL, CBS, CCDC103, CCDC39, CCDC40, CHD7, CHRM2, COL1A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COX15, CPT1A, CPT2, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTF1, CTNNA3, DEPDC5, DES, DMD, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF4, DNAAF5, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJC11, DNAJC19, DNALI1, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EFEMP2, ELAC2, ELN, EMD, ENG, EYA4, FBN1, FBN2, FGD1, FHL1, FHL2, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FOXE3, FOXH1, FXN, GAA, GATA4, GATA6, GATAD1, GDF1, GJA1, GJA5, GLA, GPC3, GPD1L, GYG1, HAMP, HAND1, HCN4, HFE, HJV, HRAS, ILK, INVS, IPO8, JAG1, JPH2, JUP, KAT6B, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDLR, LDLRAP1, LEFTY2, LMNA, LOX, LTBP3, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAT2A, MED12, MED13L, MFAP5, MIB1, MKS1, MMP21, MRPL3, MTO1, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NDUFAF1, NDUFB11, NEBL, NEK8, NEXN, NF1, NKX2-5, NKX2-6, NME8, NODAL, NOTCH1, NOTCH2, NPH3, NPPA, NR2F2, NRAS, NSD1, OFD1, PCDH19, PCSK9, PDLIM3, PKD1L1, PKP2, PLN, PLOD1, PRDM16, PRKAG2, PRKG1, PRRT2, PSEN2, PTPN11, RAF1, RANGRF, RASA1, RBM20, RIT1, RRAS, RYR2, SCN10A, SCN1A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN5A, SCN9A, SCN9A, SDHA, SGCD, SHOC2, SKI, SLC22A5, SLC25A20, SLC2A1, SLC2A10, SLC40A1, SLMAP, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD6, SMAD9, SNTA1, SOS1, SOS2, SYNE1, TAB2, TAZ, TBX1, TBX20, TBX5, TCAP, TFR2, TGFB2, TGFB3, TGFBRI, TGFBRI2, TMEM43, TMEM70, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTC8, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, YWHAE, ZFPM2, ZIC3

AARS2, ABCC6, ABCC9, ACADVL, ACTA1, ACTA2, ACTN2, AGK, AGL, AKAP9, ALMS1, ANK2, ANO5, APOA1, BAG3, BRAF, CACNA1C, CACNB2, CALM1, CALM3, CALR3, CAPN3, CASQ2, CAV3, CBL, COX15, CPT2, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DBH, DES, DMD, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, DYSF, ELAC2, EMD, ENPPI, ETFA, ETFB, ETFDH, FHL1, FKRP, FKTN, FLNC, FOXRED1, FXN, GAA, GATA5, GATA6, GATAD1, GBE1, GFM1, GLA, GLB1, GUSB, HADHA, HAND1, HCN4, HFE, HRAS, ISPD, JPH2, JUP, KCNA5, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, KRAS, LAMA2, LAMP2, LARGE, LDB3, LMNA, MAP2K1, MAP2K2, MLYCD, MTO1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOT, MYPN, NEXN, NF1, NKX2-5, NOS1AP, NRAS, NUP155, PCCA, PCCB, PKP2, PLEC, PNPLA2, POMT1, PRDM16, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RBM20, RMND1, RYR2, SALL4, SCN1B, SCN3B, SCN5A, SCN10A, SCNN1B, SCNN1G, SCO2, SDHA, SELENON, , SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SHOC2, SLC22A5, SLC25A4, SLC25A20, SMCHD1, SOS1, SPRED1, TAB2, TAZ, TBX5, TBX20, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMEM70, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TRDN, TRIM32, TRPM4, TSFM, TTN, TTR, VCL, VCP, VPS13A, XK

**APPYΘΜΙΕΣ**

ABCC9, AKAP9, ANK2, BAG3, CACNA1C, CACNB2, CALM1, CALM3, CASQ2, CAV3, CTNNA3, DBH, DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, GATA6, HADHA, HCN4, JUP, KCNA5, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, LDB3, LMNA, MYH6, MYH7, NKX2-5, NOS1AP, NUP155, PKP2, ,RYR2, SALL4, SCN1B, SCN3B, SCN5A, SCN10A, TBX5, TGFB3, TMEM43, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TRDN, TRPM4,TTN

**APPYΘΜΙΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (ARVC)**

CTNNA3, DES, DSC2, DSG2, DSP, FLNC, JUP, LDB3, LMNA, MYH7, PKP2, RYR2, TGFB3, TMEM43, TTN

**ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

CACNB2, GATA6, HCN4, KCNA5, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, LDB3, LMNA, NUP155, RYR2, SCN1B, SCN3B, SCN5A, SCN10A, TBX5

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA**

CACNA1C, CACNB2, CAV3, HCN4, KCNH2, SCN1B, SCN3B, SCN5A, TRPM4

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΑΚΡΟΥ QT**

AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM3, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, NOS1AP, SCN5A

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ QT**

CACNA1C, CACNB2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1

**ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΡΓΙΚΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΗ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ (CPVT)**

ANK2, CALM1, CALM3, CASQ2, KCNJ2, RYR2, TRDN

**ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ**

AARS2, ABCC6, ABCC9, ACAD9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, AGK, AGL, ALMS1, ANO5, APOA1, BAG3, BRAF, CALR3, CAPN3, CASQ2, CBL, COX15, CPT2, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DBH, DES, DMD, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, DYSF, ELAC2, EMD, ETFA, ETFB, ETFDH, FHL1, FKRP, FKTN, FLNC, FOXRED1, FXN, GAA, GATA6, GATAD1, GBE1, GFM1, GLA, GLB1, GUSB, HADHA, HAND1, HCN4, HFE, HRAS, ISPD, JPH2, JUP, KRAS, LAMA2, LAMP2, LARGE, LDB3, LMNA, MAP2K1, MAP2K2, MLYCD, MTO1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOT, MYPN, NEXN, NF1, NRAS, PCCA, PCCB, PKP2, PLEC, PNPLA2, PRDM16, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RBM20, RMND1, RYR2, SCN5A, SCNN1B, SCNN1G, SCO2, SDHA, SELENON, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SHOC2, SLC22A5, SLC25A4, SLC25A20, SMCHD1, SOS1, SPRED1, TAB2, TAZ, TBX5, TBX20, TCAP, TGFB3, TMEM43, TMEM70, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TRIM32, TSFM, TTN, TTR, VCL, VCP, VPS13A, XK

**ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ**

ABCC9, ACAD9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, AGK, AGL, APOA1, BAG3, BRAF, CBL, COX15, CSRP3, ELAC2, FHL1, FLNC, FXN, GAA, GLA, HRAS, JPH2, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYPN, NEXN, PRKAG2, RAF1, SLC25A4, SOS1, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR

**ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ**

ABCC6, ABCC9, ACTA1, ACTN2, ALMS1, APOA1, BAG3, DES, DMD, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DYSF, EMD, ETFA, ETFB, ETFDH, FKTN, FLNC, GATA6, GBE1, GLB1, HAND1, HCN4, JPH2, JUP, LAMP2, LMNA, MLYCD, MYBPC3, MYH6, MYH7, PCCA, PCCB, PKP2, PRDM16, RAF1, RBM20, RMND1, SCN5A, TAB2, TAZ, TBX5, TBX20, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL, VPS13A

**ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ**

<i>ABLI, ACTA2, ACTB, ACTC1, ACTG1, ACVRI, ACVR2B, ADAMTS10, ADAMTS17, B3GAT3, BCOR, BMPR2, CBL, CHD7, CRELD1, CTCL, DHCR7, EFTUD2, ELN, ENG, FLNA, GATA4, GATA5, GATA6, GDF1, GJA5, GPC3, HAND1, HOXA1, HRAS, JAG1, LEFTY2, MYCN, NF1, NKX2-5, NKX2-6, NODAL, NOTCH1, NOTCH2, NR2F2, NSD1, PITX2, RBM10, SALL4, TAB2, TBX1, TBX5, TBX20, TFAP2B, TLL1, ZFPM2, ZIC3</i>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΗ ΣΥΜΠΛΑΓΟΥΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ</b>
<i>ABCC9, ACTC1 BAG3, CTNNA3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, FLNC, HCN4, JPH2, JUP, LAMP2, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, PKP2, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, TAZ, TCAP, TNNT2, TPM1, TTN, VCL</i>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ LIDDLE</b>
<i>SCNN1B, SCNN1G</i>
<b>ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΟΡΤΗΣ</b>
<i>ABCC6, ABLI, ACTA2, ADAMTS2, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL4, ALDH18A1, BGN, CBS, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, EFEMP2, ELN, ENPPI, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP14, FLNA, GATA5, MYH11, MYLK, NOTCH1, PLOD1, SKI, SLC2A10, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMAD6, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, ZNF469</i>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN</b>
<i>ABLI, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL4, BGN, CBS, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL11A1, COL11A2, EFEMP2, FBN1, FBN2, MED12, PLOD1, SKI, SLC2A10, SMAD3, SMAD6, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, UPF3B, VCAN</i>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ EHLERS-DANLOS</b>
<i>ABCC6, ADAMTS2, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP7A, B4GALT7, BGN, CBS, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL11A1, EFEMP2, ELN, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP14, FLNA, PLOD1, PYCR1, SLC39A13, SMAD3, TGFB2, TGFB1, TGFB2, ZNF469</i>
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ NOONAN</b>
<i>ACTB, ACTG1, BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, NSUN2, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SPRED1</i>
<b>ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b>
<i>ACVRL1, BMPR2, CAV1, ENG, FOXF1, KCNA5, KCNK3, NFU1, RASA1, SMAD4, TBX4</i>
<b>ΒΑΣΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΕΡΑΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ</b>
<i>APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9</i>
<b>ΥΠΕΡΑΙΠΙΔΑΙΜΙΑ</b>
<i>ABCA1, ABCG5, ABCG8, ALMS1, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOE, CREB3L3, GPIHBP1, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LMF1, LPL, PCSK9</i>

Τα περισσότερα κληρονομικά καρδιακά νοσήματα κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, ωστόσο υπάρχουν και νοσήματα με αυτοσωμική υπολειπόμενη, φυλοσύνδετη ή μιτοχονδριακή κληρονομικότητα. Στα πλαίσια γενετικού ελέγχου πριν από προγραμματισμό κύησης, σε περίπτωση παραλλαγής που κληρονομείται με υπολειπόμενο χαρακτήρα πρέπει να ελεγχθεί ο σύντροφος για την ίδια παραλλαγή αλλά και για άλλες παραλλαγές είτε στο ίδιο το γονίδιο ή σε άλλα γονίδια που είναι γνωστό ότι μπορεί να επηρεάζουν το φαινότυπο του νοσήματος.

Τα μονογονιδιακά κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα έχουν την ιδιαιτερότητα ότι χαρακτηρίζονται από χαμηλή διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα, με αποτέλεσμα η διαγνωστική αξία του ελέγχου να μη συμβαδίζει πάντα με την προγνωστική ή θεραπευτική αξία (Πίνακας 28).

<b>Πίνακας 28. ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΓΙΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ</b>	Διαγνωστική αξία	Προγνωστική αξία	Θεραπευτική αξία	Διαγνωστικό εύρος
Υπερτροφική καρδιομυοπάθεια	+++	++	++	±60%
Αρρυθμογόνος καρδιομυοπάθεια	+++	++	++	±60%
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	++	+++	++	20-30%
LQTS	+++	+++	+++	60-70%
CPVT	+++	+	+	50-60%
Brugada	+	+	+	~20%
<i>CPVT: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία), LQTS: Long QT syndrome (σύνδρομο μακρού QT)</i>				
<i>Wilde AAM et al. 2022</i>				

Ωστόσο, για ορισμένες κατηγορίες νοσημάτων με σημαντική ετερογένεια, όπως η DCM ο γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι πολύ σημαντικός για την πρόγνωση (πχ. παραλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν τις λαμίνες είναι πολύ κακής πρόγνωσης) (Bennett R et al. 2020). Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις το αποτέλεσμα του γενετικού ελέγχου μπορεί να καθοδηγήσει στη θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως στο LQTS (Πίνακας 29).

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 29. Ο ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ LQTS</b>			
<b>LGT1</b>	Αρρυθμίες κατά τη διάρκεια της άσκησης (κολύμπι)	<b>KCNQ1</b>	Φαρμακευτική αγωγή Αλλαγή τρόπου ζωής
<b>LGT2</b>	Αρρυθμίες από συναισθηματική φόρτιση ή δυνατό ήχο	<b>KCNH2</b>	
<b>LGT3</b>	Αρρυθμίες κατά τη διάρκεια του ύπνου (συνήθως θανατηφόρες)	<b>SCN5A</b>	Εμφύτευση απινιδωτή
<i>LQTS: Long QT syndrome, Σύνδρομο μακρού QT</i>			
<i>Wilde AAM et al. 2022</i>			

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Heart Rhythm Society (HRS) σχετικά με την αρρυθμογόνο καρδιομυοπάθεια, ο γενετικός έλεγχος πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με κλινική διάγνωση καρδιομυοπάθειας ή σε αποβιώσαντες με νεκροτομική διάγνωση καρδιομυοπάθειας. Το κατάλληλο panel γονιδίων που θα επιλεγεί εξαρτάται από τον φαινότυπο του ασθενούς. Γενετική συμβουλευτική πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους πρώτου βαθμού συγγενείς αν ανευρεθεί παθογόνος ή πιθανά παθογόνος παραλλαγή στην οικογένεια. Παρόλα αυτά, ακόμα και οι ασθενείς στους οποίους δεν ανευρίσκονται παθογόνες παραλλαγές και δεν έχουν εκδηλώσεις του νοσήματος, πρέπει να έχουν μία παρακολούθηση και να επαναξιολογούνται στις βάσεις δεδομένων παραλλαγές που έχουν ανευρεθεί και έχουν χαρακτηριστεί ως αβέβαιης κλινικής σημασίας. Επίσης είναι σημαντικός ο ρόλος του περιβάλλοντος αλλά και τροποποιητικών γονιδίων που μπορεί να συμμετέχουν στη διαμόρφωση του φαινοτύπου (Orphanou N et al. 2022, Joglar JA et al. 2023).

#### Δ.2.2.8.2 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Ειδικά προγράμματα στην Ελλάδα

Το κόστος διενέργειας γενετικών εξετάσεων τις περισσότερες φορές είναι απαγορευτικό για τους ασθενείς, αφού δεν καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Για νοσήματα όπως τα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα, όπου η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να προλάβει σοβαρές επιπλοκές όπως ο θάνατος ή σημαντική νοσηρότητα, το οικονομικό κόστος που επιβαρύνει τους ασθενείς δημιουργεί κοινωνικές ανισότητες.

Το 2019 ξεκίνησε μια δράση σε συνεργασία με το υπουργείο υγείας: το ελληνικό δίκτυο ιατρικής ακρίβειας στην καρδιολογία και πρόληψης του νεανικού αιφνιδίου θανάτου, το οποίο χρηματοδοτείται από το εθνικό σκέλος του προγράμματος δημοσίων επενδύσεων της γενικής γραμματείας έρευνας και τεχνολογίας. Συντονιστής του δικτύου είναι το Ωνάσειο καρδιοχειρουργικό κέντρο και συμμετέχουν σε αυτό δημόσια νοσοκομεία και ερευνητικά κέντρα της χώρας. Το δίκτυο ξεκίνησε τη λειτουργία του τον Ιούλιο του 2019 και είχε διάρκεια 2 ετών. Πλέον, ανακοινώθηκε ότι θα παραταθεί η δράση αφού το 2024 δόθηκε νέα χρηματοδότηση. Ο απώτερος στόχος του ελληνικού

δικτύου ιατρικής ακρίβειας στην καρδιολογία είναι να εξασφαλίσει μια ισονομία στο δικαίωμα του πληθυσμού για πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου και την αντιμετώπιση των κληρονομικών καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθιστώντας προσιτές σε όλους τους πολίτες μέσω του συστήματος δημόσιας υγείας τις κλινικές εφαρμογές της εξατομικευμένης ιατρικής χρησιμοποιώντας τις εξελίξεις στη γενετική και στην πολυπαραμετρική προσέγγιση των νοσημάτων αυτών. Αυτή η προσέγγιση δίνει τη δυνατότητα για στοχευμένες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις του δημόσιου συστήματος υγείας της χώρας, καθώς είναι κρίσιμος ο εντοπισμός ατόμων με κληρονομικό νόσημα και η προστασία τους προτού συμβεί κάποια σοβαρή επιπλοκή όπως αιφνίδιος θάνατος ή καρδιακή ανεπάρκεια. Τα δεδομένα τα οποία συγκεντρώνονται από το δίκτυο θα χρησιμοποιηθούν για τον άμεσο κλινικό και γενετικό έλεγχο των οικογενειών με κληρονομικά νοσήματα ή/και νεανικό αιφνίδιο θάνατο, κυρίως ασθενών με σιωπηλές και υποκλινικές μορφές των επικίνδυνων αυτών νοσημάτων ή συγγενών που είναι φορείς παθολογικών γονιδίων χωρίς να έχουν ακόμα κλινικές εκδηλώσεις, τη διακοπή της συνέχειας μετάδοσης των νοσημάτων αυτών στην επόμενη γενιά μέσω PGT και τη δημιουργία του επιδημιολογικού χάρτη της χώρας για τα κληρονομικά νοσήματα της καρδιάς που οδηγεί στον εντοπισμό περιοχών με αυξημένο κίνδυνο (πχ. Νόσος Νάξος).

#### Δ.2.2.8.3 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Προεμφυτευτικός Έλεγχος

Στην Ελλάδα, με την υπάρχουσα νομοθεσία μπορεί να γίνει αίτημα προς έγκριση στην ΕΑΙΥΑ για διενέργεια PGT-M για τα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα. Η διενέργεια όμως PGT για τα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα παραμένει αμφιλεγόμενη κυρίως λόγω της χαμηλής διεισδυτικότητας και της ποικίλης εκφραστικότητας που έχουν τα περισσότερα από αυτά τα νοσήματα. Επομένως, εάν ένα παιδί φέρει μια παθογόνο παραλλαγή είναι άγνωστο αν τελικά θα αναπτύξει τη νόσο και η μελλοντική πρόγνωση είναι άγνωστη αφού υπάρχει σημαντική ετερογένεια (Kuliev A et al. 2021, Finn C et al. 2023). Στην HCM μόνο το 50% των συγγενών που φέρουν την παθογόνο παραλλαγή θα εκδηλώσουν το νόσημα μέχρι τα 50 έτη και παρόμοιο μοτίβο διεισδυτικότητας παρατηρείται και στην ARVC. Περίπου το 25% των ασθενών με παθογόνο παραλλαγή για LQTS έχουν φυσιολογικά μεσοδιαστήματα QT. Ενώ, από όσους έχουν παράταση QT, η πιθανότητα αιφνίδιου καρδιακού επεισοδίου πριν τα 40 έτη είναι 15%. Επομένως, οι κληρονομικές καρδιοπάθειες μπορεί να μείνουν αδιάγνωστες καθόλη την πορεία της ζωής ενός ασθενούς. Χωρίς ιατρική φροντίδα η πρώτη και συνήθως η μόνη κλινική εκδήλωση μπορεί να είναι αιφνίδιος θάνατος. Μπορεί να μην υπάρχει συμπτωματολογία επί πολλά έτη και για παράδειγμα να εκδηλωθεί το συμβάν μετά από έντονη σωματική άσκηση ή μετά τη χορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Σε περίπτωση που η μητέρα πάσχει ή είναι φορέας και η παθογόνος παραλλαγή είναι γνωστή μπορεί να γίνει στο παιδί γενετικός έλεγχος και να έχει την κατάλληλη παρακολούθηση και θεραπεία που βελτιώνει σημαντικά τη θνητότητα και θνησιμότητα από τη νόσο.



Μια ιδιαίτερη ομάδα κληρονομικών καρδιολογικών νοσημάτων σε ό, τι αφορά την ενημέρωση για PGT-M είναι οι αορτοπάθειες με κύριο εκπρόσωπο το σύνδρομο Marfan. Παρόλο που και σε αυτό το νόσημα η εκφραστικότητα ποικίλλει και ο φαινότυπος δε μπορεί να προβλεφθεί, η διεισδυτικότητα όμως είναι πλήρης (Loeys B et al. 2021). Το σύνδρομο Marfan ήταν στα νοσήματα για τα οποία σχεδιάστηκαν πρωτόκολλα PGT από πολύ νωρίς όταν ήταν διαθέσιμη η συγκεκριμένη υπηρεσία (Harton GL et al.1996, Deng Y et al. 2021, Piyamongkol S et al. 2022).

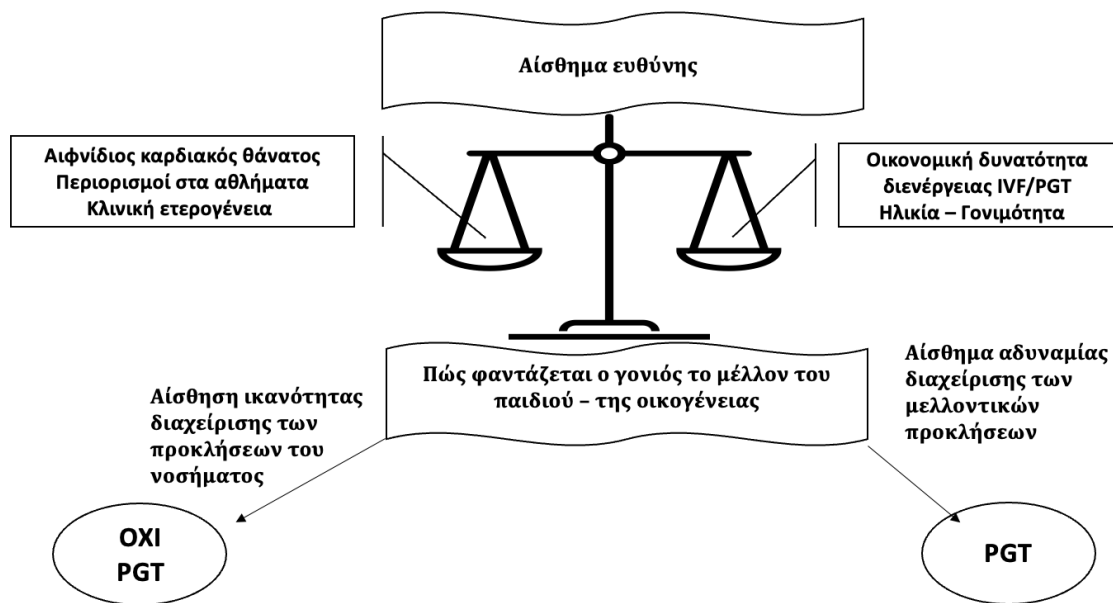
Οι Kuliev A και συν. (2016) παρουσίασαν την εμπειρία του κέντρου τους στον PGT για τα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα που αφορούσε 51 κύκλους PGT σε 30 ζευγάρια, για 14 νοσήματα που οφείλονται σε 23 διαφορετικές παραλλαγές γονιδίων. Η αποτελεσματικότητα του γενετικού ελέγχου στις βιοψίες εμβρύων ήταν αρκετά υψηλή (89%), το ποσοστό κύησης ανά εμβρυομεταφορά ήταν 66%, που οδήγησε στη γέννηση 27 νεογνών ελεύθερων για το νόσημα για το οποίο ελέγχθηκαν (Kuliev A et al. 2016). Σε μία πρόσφατη μελέτη στη Ολλανδία από τους Verdonschot AJ και συν. (2024), ο αριθμός των παραπομπών για PGT για καρδιακά νοσήματα ήταν μόλις 3,6% επί του συνόλου των παραπομπών και τα περισσότερα ζευγάρια μετά από ενημέρωση δεν προχώρησαν στη διενέργεια PGT για διάφορους λόγους. Από τα 83 ζευγάρια που προχώρησαν τελικά σε PGT, οι παθογόνες παραλλαγές αφορούσαν 19 γονίδια που οδηγούσαν σε 8 διαφορετικούς φαινότυπους: DCM, HCM, LQTS, Brugada, CPVT, ιδιοπαθής κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή. Οι 60 ασθενείς είχαν κλινικό καρδιακό φαινότυπο με διάμεση ηλικία έναρξης συμπτωματολογίας τα 21 έτη και 27 ήταν γυναίκες. Από τους ασθενείς με κλινικό φαινότυπο, το 7% υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και το 38% είχε ιστορικό απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών και καταγεγραμμένες εκφορτίσεις από τον ICD. Μόνο 9 φορείς δεν είχαν κάποιο μέλος της οικογένειας με φαινότυπο. Σε όλους τους άλλους υπήρχε κληρονομικό ιστορικό με χαρακτηριστικά έναρξη συμπτωματολογίας σε νεαρή ηλικία, υψηλό ποσοστό μεταμόσχευσης καρδιάς και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Οι ερευνητές προτείνουν ένα μοντέλο δύο βημάτων που θα βοηθούσε τη γενετική συμβουλευτική και επιλογή κατάλληλων ζευγαριών για PGT με ιστορικό κληρονομικής καρδιοπάθειας. Το πρώτο βήμα αφορά έλεγχο για γνωστές παθογόνες παραλλαγές υψηλού κινδύνου (DCM: *PLN*, *LMNA*, *FLNC*, *RBM20*, *BAG3* και αρρυθμογόνος καρδιομυοπάθεια: *PKP2*) και στο δεύτερο βήμα να γίνεται βαθμονόμηση βαρύτητας φαινοτύπου όπου συνεκτιμάται η ηλικία έναρξης συμπτωματολογίας, η εμφύτευση απινιδωτή, το ιστορικό μεταμόσχευσης ή υποστήριξη αριστερής κοιλίας με ειδική συσκευή («τεχνητή καρδιά») ή ιστορικό μυεκτομής, πρόκληση απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών και θετικό κληρονομικό ιστορικό (ανάλογα αν είναι 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> ή 3<sup>ο</sup> αξιολογείται διαφορετικά). Με αυτόν τον αλγόριθμο υπολογίζεται ο κίνδυνος για σοβαρό φαινότυπο και υψηλό ποσοστό διεισδυτικότητας οπότε και εκτιμάται η καταλληλότητα για PGT (Verdonschot AJ et al. 2024).

Λόγω των ανωτέρω, δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες από τις επιστημονικές εταιρείες για το κατά πόσο είναι ηθικό και πρέπει να προσφέρεται PGT-M σε όλες τις περιπτώσεις. Επομένως, ο ρόλος του κλινικού γενετιστή είναι καθοριστικής σημασίας για να δώσει τη δυνατότητα στους μελλοντικούς γονείς να κατανοήσουν τις ιδιαιτερότητες των συγκεκριμένων κληρονομικών

νοσημάτων, να ενημερωθούν για διαθέσιμες θεραπείες και να μπορέσουν μετά από την ενημέρωση να λάβουν απόφαση υπέρ ή κατά της διενέργειας PGT. Πάντα πρέπει να γίνονται σεβαστές οι προσωπικές επιθυμίες αλλά και θρησκευτικές πεποιθήσεις του ζευγαριού.. Σε περίπτωση που τελικά αποφασίσει το ζευγάρι να διενεργηθεί PGT πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η συγκεκριμένη διαδικασία απαιτεί χρόνο, πολλαπλές επισκέψεις, κοστίζει και τα ποσοστά επιτυχίας είναι χαμηλά ανά κύκλο IVF. Σε μία αναδρομική μελέτη κοόρτη στη βόρεια Αμερική τα ποσοστά κλινικά επιβεβαιωμένης κύησης ανά κύκλο PGT-M κυμαίνονταν από 30,4% έως 52,5% (Shaulov T et al. 2020). Επιπλέον, για να επιβεβαιωθεί το αποτέλεσμα PGT-M συνιστάται να διενεργηθεί και επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος κατόπιν επίτευξης εγκυμοσύνης. Σε περίπτωση που το ζευγάρι δεν επιθυμεί τη διενέργεια PGT αλλά ούτε προγεννητικού ελέγχου πρέπει οι γονείς να ενημερώνονται για το σωστό χρόνο που πρέπει να γίνει γενετικός έλεγχος στο παιδί τους, ώστε να περιοριστούν πιθανοί κίνδυνοι αλλά και να ελαχιστοποιείται ο αντίκτυπος στην αυτονομία του παιδιού. Επίσης πρέπει να γίνεται συζήτηση με τους γονείς για τις ανησυχίες τους σχετικά με την επίδραση ενός θετικού αποτελέσματος στις κοινωνικές του σχέσεις, την εργασία, την ιδιωτική ασφάλιση κ.ά. Εάν για το συγκεκριμένο νόσημα υπάρχει θεραπεία που μπορεί να ωφελήσει εάν η έναρξη γίνει νωρίς μετά τη γέννηση πρέπει να συζητηθεί η διενέργεια γενετικού ελέγχου στο νεογνό. Παράλληλα πρέπει να συζητηθούν και οι άλλες αναπαραγωγικές επιλογές, όπως η δυνατότητα διενέργειας IVF με ωάρια δότριας αλλά και η επιλογή της υιοθεσίας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί και το ποιοι είναι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση των μελλοντικών γονιών για διενέργεια PGT. Παρόλο που οι γονείς έχουν ενημερωθεί ότι για τα περισσότερα καρδιολογικά νοσήματα υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες, η ανάγκη για μακροχρόνιο καρδιολογικό έλεγχο, η καθημερινή φαρμακευτική αγωγή, η τροποποίηση του τρόπου ζωής, η πιθανότητα να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή η ανάγκη για εμφύτευση ICD και ο κίνδυνος για σοβαρές επιπλοκές όπως ανακοπή καρδιάς μπορεί να επηρεάσει τις σχέσεις, τους επαγγελματικούς στόχους και την ψυχολογική υγεία. Πολλοί ασθενείς βιώνουν έντονο stress και ανησυχία όχι μόνο για τους ίδιους αλλά και για τα παιδιά τους. Ο πιο σημαντικός παράγοντας φαίνεται πως είναι ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε κάποιο μέλος της οικογένειας. Αυτά τα γεγονότα είναι σπάνια, είναι όμως και τραγικά και οι γονείς με το φόβο ενός τέτοιου περιστατικού στο παιδί τους κινητοποιούνται υπέρ της διενέργειας PGT. Ένας άλλος παράγοντας που συχνά αποτελεί θέμα συζήτησης και κατά πόσο επηρεάζει την απόφαση για PGT είναι οι περιορισμοί στις αθλητικές δραστηριότητες που θα έχει αν το παιδί κληρονομήσει το συγκεκριμένο νόσημα. Σε οικογένειες όμως όπου τα πάσχοντα μέλη δεν είχαν τόσο σοβαρές εκδηλώσεις ή εάν ο υποψήφιος γονέας πάσχει και τα συμπτώματα είναι διαχειρίσιμα, πιο δύσκολα αποφασίζουν οι υποψήφιοι γονείς τη διενέργεια PGT. Επιπλέον, την απόφασή τους μπορεί να επηρεάσει η απόφαση των δικών τους γονέων ή τα παιδιά που ήδη έχουν και για τα οποία δεν είχαν προγραμματίσει PGT. Επίσης, υπάρχει έντονο στρες και αίσθημα ενοχής για τη γνώμη της κοινωνίας και πώς θα σχολιαστεί η απόφαση για διενέργεια PGT για νόσημα από το οποίο ήδη πάσχει ο γονιός, ενώ αν είχαν λάβει αντίστοιχη απόφαση οι δικοί του γονείς δε θα

είχε γεννηθεί. Εάν ήδη στην οικογένεια υπάρχει παιδί που πάσχει, συνήθως είναι αποτρεπτικό για PGT θέλοντας να δώσουν στα παιδιά τους ίσες ευκαιρίες, αναγνωρίζοντας την αξία της ζωής. Τέλος, το οικονομικό κόστος που πρέπει να καταβάλουν οι υποψήφιοι γονείς συνήθως είναι από την αρχή απαγορευτικό για την έναρξη και το σχεδιασμό πρωτοκόλλου με στόχο διενέργεια PGT (Yeates L et al. 2022). Σε μια νέα μελέτη που αναλύει τους παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις ζευγαριών που κάποιο μέλος πάσχει από αορτοπάθεια σχετικά με τη χρήση του PGT και τις επιλογές αναπαραγωγής, εξετάζονται διάφοροι παράγοντες όπως η κλινική πορεία της νόσου στον ασθενή, η αντίληψη του κινδύνου, το γυναικολογικό ιστορικό όπως εάν υπάρχει άλλο παιδί με το σύνδρομο, η εξοικείωση με τον PGT και την IVF στο σύνολό της, καθώς και οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Η απόφαση για τη διενέργεια της PGT επηρεάζεται από τις προσωπικές αξίες, αλλά το κόστος παίζει επίσης κρίσιμο ρόλο (Patton K et al. 2023).



**Εικόνα 8. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση των υποψήφιων γονέων για διενέργεια προεμφυτευτικού ελέγχου (PGT)**

#### Δ.2.2.8.4 Μονογονιδιακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος Παιδιών

Μία άλλη πολύ σημαντική παράμετρος της γενετικής συμβουλευτικής είναι τότε θεωρείται η κατάλληλη χρονική στιγμή να διενεργείται έλεγχος στους απογόνους ασθενών με κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα, αν δεν έχει γίνει ήδη προγεννητικός έλεγχος με ή χωρίς PGT.

Η ηλικία όπου πρέπει να διενεργείται γενετικός έλεγχος στα παιδιά πρέπει να καθορίζεται από την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου στην παιδική ηλικία, το ποσοστό θνητότητας, και την ύπαρξη διαθέσιμων θεραπειών που μπορούν να αποτρέψουν τη θνητότητα. Επομένως, η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή και την οικογένειά του. Αν και η καθυστέρηση του ελέγχου μέχρι να είναι το παιδί αρκετά μεγάλο ώστε να μπορεί να κατανοήσει και να συμμετέχει στην απόφαση έχει μια ηθική βάση, ωστόσο ο έλεγχος νωρίτερα μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του κινδύνου και την πρόγνωση για την οικογένεια, εάν μια παθολόγος παραλλαγή διαγνωστεί. Όσον αφορά τις διαυλοπάθειες, η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη θεραπείας, όπως η χορήγηση β-αποκλειστών, μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση αρρυθμιών. Το ίδιο ισχύει και για καρδιομυοπάθειες, όπου η προληπτική παρέμβαση μπορεί να έχει σημαντικά οφέλη (Landstrom AP et al. 2021). Σε παιδιά με θωρακικά ανευρύσματα πρέπει να γίνεται γενετική εκτίμηση άμεσα με τη διάγνωση (ή εάν υπάρχει υποψία νοσήματος συνδετικού ιστού) και να χρησιμοποιούνται γενετικά “panel” τόσο για συνδρομικά όσο και για μη συνδρομικά νοσήματα. Σε παιδιά που πληρούν τα κριτήρια για σύνδρομο Marfan μπορεί ο γονιδιακός έλεγχος να είναι εστιασμένος στο *FBN1* και επί αρνητικού ελέγχου να ακολουθήσει πιο εκτεταμένος γενετικός έλεγχος.

Από την ανάλυση ερωτηματολογίων ασθενών με κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα, φαίνεται πως οι πιο κρίσιμοι παράγοντες που ώθησαν τους γονείς να επιλέξουν γενετικό έλεγχο για τα παιδιά τους ήταν η ανάγκη για έναρξη καρδιολογικού ελέγχου ή θεραπείας με β-αποκλειστές, οδηγίες για την ενασχόληση με αθλητικές δραστηριότητες, η μείωση της οικογενειακής ανησυχίας, και η προσαρμογή σε νέα δεδομένα. Αντιθέτως, λιγότερο σημαντικοί θεωρήθηκαν παράγοντες όπως η αύξηση της ανησυχίας σε περίπτωση θετικού ελέγχου, ο φόβος για διακρίσεις στη σχέση με τα άλλα παιδιά της οικογένειας, και η αυτονομία ή η ελλειμματική συγκατάθεση του παιδιού. Η επίδραση ενός θετικού γενετικού αποτελέσματος στην ιατρική διαχείριση μπορεί να δώσει δύναμη στις οικογένειες να αναλάβουν πρωτοβουλίες και ενδεχομένως να βελτιώσουν την πρόγνωση για το παιδί τους. Ο αντίκτυπος στη συμμετοχή σε αθλήματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρος και δεν είναι σαφές αν οι γονείς απουσία κατευθυντήριων οδηγιών θα στερήσουν από τα παιδιά τους τη συμμετοχή στα αθλήματα. Το ψυχολογικό αποτύπωμα των εξετάσεων συνδέεται με την συνειδητοποίηση του κινδύνου και την ανάγκη για αλλαγή συμπεριφοράς που σχετίζεται με το αποτέλεσμα. Είναι περισσότερο σημαντική για τους γονείς η μείωση ανησυχίας που θα φέρει ένα αρνητικό αποτέλεσμα από το άγχος που θα τους επιφορτίσει ένα θετικό αποτέλεσμα. Ουσιαστικά, όσο αργά να γίνει ο γενετικός έλεγχος, στις οικογένειες με παιδιά που έχουν κίνδυνο να πάσχουν από ένα κληρονομικό νόσημα ήδη υπάρχει αρνητικός αντίκτυπος. Τέλος, παρόλο που ο γενετικός έλεγχος μπορεί να οδηγήσει σε περιορισμούς

στην αποζημίωση από ασφαλιστικές εταιρείες, αυτό φαίνεται να έχει λιγότερη σημασία για τους γονείς (Christian S et al. 2018).

Ιδιαίτερη ομάδα αποτελούν οι LSDs, όπως η νόσος Fabry όπου υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες υποκατάστασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης της  $\alpha$  GALA άμεσα μετά τη γέννηση και στη συνέχεια να διενεργηθεί γενετικός έλεγχος για τη γενετική επιβεβαίωση.

### Δ.2.3 ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα είναι σπάνια κληρονομικά νοσήματα (1 : 5000) που οφείλονται σε παραλλαγές γονιδίων στο μιτοχονδριακό DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) ή πυρηνικό DNA (nuclear DNA, nuDNA) και που προκαλούν διαταραχή της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και παθολογική παραγωγή ATP. Οι πιο συχνές γενετικές αλλαγές είναι μεμονωμένες, μεγάλης έκτασης διαγραφές mtDNA και η παραλλαγή m.3243A>G στο *MT-TL1* αποτελεί μία από τις πιο συχνές μιτοχονδριακές παραλλαγές. Ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν, τα όργανα που συνήθως πάσχουν είναι η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι σκελετικοί μύες που έχουν υψηλές ενεργειακές ανάγκες. Το σύνδρομο MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) είναι από τα πιο γνωστά μιτοχονδριακά νοσήματα που οφείλονται στην παραλλαγή m.3243A>G στο *MT-TL1* (να σημειωθεί ότι σύνδρομο MELAS μπορεί να οφείλεται και σε παραλλαγές στο nuDNA και ακολουθεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομησης) (Niedermayr K et al. 2018).

Στη συγκεκριμένη ανάλυση αναφορά θα γίνει στα μιτοχονδριακά νοσήματα λόγω διαταραχών του mtDNA οι οποίες οδηγούν σε μοναδικό μοτίβο κληρονομικότητας, το οποίο αποκλίνει από την μενδελική κληρονομικότητα. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του mtDNA είναι η κληρονομηση μόνο από τη μητέρα, το φαινόμενο της ετεροπλασμίας, της μιτοχονδριακής στενωπού (“bottleneck”), της ποικιλομορφίας στους διάφορους ιστούς και της επίδρασης ενός ορίου mtDNA που φέρει την παθολογική παραλλαγή (“threshold effect”) πάνω από την οποία εκδηλώνεται ο φαινότυπος (Zhang H et al. 2018, Rossignol R et al. 2003).

#### Δ.2.3.1 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Καρδιακές Εκδηλώσεις

Οι επιπλοκές από την καρδιακή συμμετοχή κυρίως αφορούν αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, διαταραχές αγωγιμότητας, σύνδρομο Wolff-Parkinson-White και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας είναι πολύ υψηλός, όπως και για μείζονες επιπλοκές από αρρυθμίες (Savvatis K et al. 2022).

Στη βιβλιογραφία τα περισσότερα καταγεγραμμένα περιστατικά καρδιακών εκδηλώσεων σε μιτοχονδριακά νοσήματα αφορούν το σύνδρομο MELAS. Οι καρδιακές εκδηλώσεις κυρίως αφορούν

εκδήλωση HCM, ομόκεντρης, μη αποφρακτικού τύπου που συχνά εξελίσσεται σε τύπο μυοκαρδιοπάθειας με χαρακτηριστικά DCM. Υπάρχουν καταγεγραμμένα περιστατικά ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθησαν σε μεταμόσχευση καρδιάς. Οι εκδηλώσεις από τα άλλα συστήματα κυρίως είναι διαβήτης, απώλεια ακοής, χρόνια νεφρική νόσος και εξελισσόμενη εγκεφαλοπάθεια (Di Toro A et al. 2022). Ωστόσο λόγω ετεροπλασμίας δεν εκδηλώνουν όλοι οι ασθενείς μυοκαρδιοπάθεια (HCM ή DCM). Ως εκ τούτου πρέπει οι καρδιολόγοι να είναι ευαισθητοποιημένοι και σε ανεξήγητες καρδιολογικές εκδηλώσεις ασθενών σε συνδυασμό με βαρηκοΐα, κοντό ανάστημα ή μαθησιακές δυσκολίες να παραπέμπουν τους ασθενείς για γενετικό έλεγχο (Niedermayr K et al 2018)

#### Δ.2.3.2. Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Κίνδυνοι και Επιπλοκές στην Κύηση

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα μπορεί να σχετίζονται με ποικίλες μαιευτικές επιπλοκές. Πιθανότατα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες στην κύηση, το οξειδωτικό stress και η αυξημένη απόπτωση. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί περιστατικά προεκλαμψίας σε εγκύους με μιτοχονδριακά νοσήματα, IUGR, πολυυδράμνιο ή ολιγοϋδράμνιο, μειωμένες εμβρυικές κινήσεις, ενδομήτριος θάνατος, δυστοκία, κατακράτηση πλακούντα, αιμορραγία μετά τον τοκετό, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης ή πρόωρος νεογνικός θάνατος (Finsterer J 2023). Σε μία μελέτη 300 εγκύων με μιτοχονδριακή νόσο οι πιο συχνές επιπλοκές ήταν χαμηλό βάρος γέννησης στο 22,7%, IUGR είτε μεμονωμένη (16%) ή σχετιζόμενη με άλλες ανωμαλίες (6,7%) (von Kleist-Retzow JC et al. 2003). Σε μία μελέτη 67 γυναικών με μιτοχονδριακή νόσο που βασίστηκε σε συμπλήρωση ερωτηματολογίων, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με την παραλλαγή *m.3243A>G* ήταν πιο πιθανό να εκδηλώσουν επιπλοκές στη κύηση όπως υπέρταση, διαβήτη, αναπνευστική δυσχέρεια, τοκετό με επείγουσα καισαρική τομή και προωρότητα (Feeney CL et al. 2019).

Οι συγκεκριμένες μαιευτικές επιπλοκές το πιθανότερο σε ένα βαθμό σχετίζονται με πρόωμη εκδήλωση του μιτοχονδριακού νοσήματος στο έμβρυο. Παρόλο που αρκετές μεταβολικές παθήσεις διέρχονται μια περίοδο χωρίς συμπτώματα, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της αναπνευστικής αλυσίδας μπορεί να έχει πρόωρη προγεννητική έκφραση, πιθανώς συνδεδεμένη με τη χρόνια πορεία και την ιστοική ειδικότητα της έκφρασης του γονιδίου της νόσου κατά την εμβρυϊκή περίοδο.

### Δ.2.3.3 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Γενετική Συμβουλευτική

Τα μιτοχονδριακά σύνδρομα που προκαλούνται από παθογόνες παραλλαγές στο mtDNA κληρονομούνται από τη μητέρα αλλά ο φαινότυπος είναι μεταβλητός, κυρίως λόγω της ετεροπλασμίας, μίας κατάσταση όπου η νόσος εκδηλώνεται όταν το ποσοστό των παραλλαγμένων mtDNA υπερβαίνει μία ορισμένη ουδό (συνήθως >60%). Επομένως, η υποψήφια μητέρα πρέπει να ενημερωθεί αναλυτικά γι' αυτήν την πιθανότητα, δηλαδή ότι δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί ο φαινότυπος του παιδιού. Στη συνέχεια πρέπει ενημερωθεί για τους διαθέσιμους τρόπους προγεννητικού ελέγχου αλλά και για τις άλλες αναπαραγωγικές επιλογές που κυρίως αφορούν την ART αλλά και την υιοθεσία (Πίνακας 30) (Thorburn DR 2001).

<b>Πίνακας 30. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΠΑΘΗΣΗ</b>
<b>Αυτόματη σύλληψη και επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος</b>
ART
IVF με ωάριο δότηας
IVF και PGT
IVF με τεχνική μιτοχονδριακής αντικατάστασης (Επιτρέπεται ανάλογα με τη νομοθεσία του κάθε κράτους)
<b>Υιοθεσία</b>
<i>ART: Assisted Reproduced technique (υποβοηθούμενη αναπαραγωγή), IVF: in vitro fertilization (εξωσωματική γονιμοποίηση), PGT: Preimplantation genetic testing(προεμφυτευτικός έλεγχος)</i>

#### Δ.2.3.3.1 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Προγεννητικός έλεγχος

Οι γυναίκες ασθενείς με μιτοχονδριακά νοσήματα θα πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα διενέργειας επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου. Έχουν μελετηθεί τα επίπεδα συχνών mtDNA παραλλαγών σε έμβρυα και φαίνεται ότι παραμένουν σταθερά στο αναπτυσσόμενο έμβρυο μετά την 10<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Επομένως, σε δείγμα προγεννητικού ελέγχου θα μπορούσε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης μιτοχονδριακού νοσήματος στο παιδί μετά τη γέννηση. Ο προγεννητικός έλεγχος για παραλλαγές mtDNA πρέπει να γίνεται άμεσα σε κύτταρα βιοψίας χοριακών λαχνών ή αμνιοκύτταρα και όχι σε κύτταρα μετά από καλλιέργεια, αφού τα επίπεδα των παραλλαγών μπορεί να διαφοροποιηθούν κατά την καλλιέργεια (Mavraki E. et al. 2023).

Αναλόγως με την παραλλαγή που πρέπει να αναζητηθεί θα επιλεγεί και η πιο κατάλληλη μοριακή τεχνική. Η παρουσία ή απουσία παραλλαγής γονιδίου του πυρήνα μπορεί να εκτιμηθεί με μελέτη αλληλούχισης κατά Sanger σε PCR-ενισχυμένα παράγωγα. Τα επίπεδα ετεροπλασμίας για παραλλαγές στο mtDNA μπορούν να εκτιμηθούν με μεθόδους που στηρίζονται στην «αλληλούχιση μέσω σύνθεσης» όπως η ανάλυση αλληλουχίας με «pyrosequencing» που έχει ευαισθησία να ανιχνεύει από 1% του φορτίου της παραλλαγής. Ο έλεγχος για παραλλαγές μεγάλης κλίμακας και μεμονωμένες mtDNA διαγραφές διενεργείται με συνδυασμένη μεθοδολογία που περιλαμβάνει ποσοτική φθορίζουσα PCR πραγματικού χρόνου (quantitative fluorescent real-time PCR-qPCR) και μεγάλης εμβέλειας PCR. Η qPCR συγκρίνει τον αριθμό των αντιγράφων του συχνά διαγραμμένου

*MTND4* γονιδίου σε σχέση με τον αριθμό των αντιγράφων του *MTND1* γονιδίου, που σπανίως απαλείφεται σε ασθενείς με μεγάλης κλίμακας mtDNA αναδιατάξεις (Nesbitt V et al. 2014).

Για τις γυναίκες που φέρουν παθολογικές παραλλαγές του mtDNA η ερμηνεία των αποτελεσμάτων του προγεννητικού ελέγχου είναι πολύπλοκη καθώς απαιτεί την αξιολόγηση της ετεροπλασμίας, τον προσδιορισμό της ουδού εκδήλωσης της νόσου (δεν είναι πάντα εύκολο να προσδιοριστεί παρά για πολύ λίγα νοσήματα), την παρατήρηση της φαινοτυπικής έκφρασης στους συγγενείς της μητέρας, καθώς και την ένταση της συσχέτισης μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου. Εάν μία γυναίκα δεν επιθυμεί να προχωρήσει σε κύηση με την πιθανότητα τερματισμού λόγω θετικού αποτελέσματος στον προγεννητικό έλεγχο, μπορεί να σκεφτεί εναλλακτικές όπως η IVF με ωάρια δότριας ή με δωρεά εμβρύων, ή η υιοθεσία. Αν και έχουν αναπτυχθεί τεχνικές PGT που έχουν θέση μόνο εφόσον υπάρχει ετεροπλασμία στην ασθενή, αυτές δεν είναι πάντοτε εφικτές, ειδικά όταν μια παραλλαγή είναι σπάνια ή ιδιωτική (“private”) (Nesbitt V et al. 2014).

#### Δ.2.3.3.2 Μιτοχονδριακά Νοσήματα: Τεχνική Αντικατάστασης Μιτοχονδρίων

Έχουν αναπτυχθεί τεχνικές ART ώστε να αντικατασταθούν τα μιτοχόνδρια της μητέρας με μιτοχόνδρια δότριας, ενώ το nuDNA να παραμένει ανέπαφο («παιδιά 3 γονιών» - «γαμέτες από 3 δότες»). Η πρώτη μέθοδος αντικατάστασης μιτοχονδρίων (mitochondrial replacement transfer, MRT) πραγματοποιείται μέσω μεταφοράς της μητρικής ατράκτου της μητέρας (maternal spindle transfer, MST) σε ωάριο της δότριας (μετάφασης II) στο οποίο έχει αφαιρεθεί το γενετικό υλικό του πυρήνα αλλά παραμένουν τα μιτοχόνδρια. Στη συνέχεια το συγκεκριμένο ωάριο γονιμοποιείται από το σπερματοζωάριο του πατέρα. Στην άλλη τεχνική γονιμοποιείται το ωάριο της μητέρας από το σπερματοζωάριο του πατέρα και αφαιρείται ο προπυρήνας του ζυγωτού πατέρα/μητέρας (pronuclear transfer, PNT). Παράλληλα γονιμοποιείται το ωάριο της δότριας από το σπερματοζωάριο του πατέρα και αφαιρείται ο προπυρήνας ο οποίος αντικαθίσταται από τον προπυρήνα του ζυγωτού πατέρα/μητέρας. Το πρώτο παιδί που γεννήθηκε με MRT και τη μέθοδο MST ήταν το 2016 στο Μεξικό σε γυναίκα με σύνδρομο Leigh και ιστορικό πολλαπλών αποβολών και δύο παιδιών που απεβίωσαν από το σύνδρομο σε μικρή ηλικία (Zhang J et al. 2016).

Βάσει του νομικού πλαισίου, η συγκεκριμένη τεχνική δεν είναι ακόμα εγκεκριμένη στις περισσότερες χώρες, μεταξύ των οποίων και οι Η.Π.Α όπου δεν επιτρέπεται στα πλαίσια γενετικής τροποποίησης του εμβρύου. Στην Ελλάδα έχουν ήδη γεννηθεί παιδιά με τη μέθοδο μεταφοράς μητρικής ατράκτου στα πλαίσια ερευνητικού πρωτοκόλλου (ISRCTN11455145) σε γυναίκες νεότερες από 40 ετών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα και ιστορικό αποτυχημένων IVF στο παρελθόν και όχι για γυναίκες με ιστορικό μιτοχονδριακού νοσήματος (Costa-Borges N et al. 2023). Η εφαρμογή της μεθόδου μπορεί να γίνει νόμιμα στην Αγγλία μετά από άδεια του Human Fertilisation and Embryology Authority (Gallagher J 2015). Σε χώρες που ήδη έχει εφαρμοστεί η μέθοδος στην πραγματικότητα υπάρχει ένα



«νομικό κενό» που ουσιαστικά ούτε επιτρέπει ούτε απαγορεύει τη μέθοδο. Και οι δύο τεχνικές MRT μπορεί να αφορούν παραδείγματα τόσο γαμετικών όσο και σωματικών τροποποιήσεων. Τροποποιούν τη γαμετική σειρά (germline) αφού είναι τροποποιήσεις που μπορεί να κληρονομηθούν στις επόμενες γενιές, αν το παιδί που θα γεννηθεί με αυτήν την μέθοδο είναι κορίτσι. Αν όμως γεννηθεί αγόρι τότε οι γενετικές τροποποιήσεις είναι «σωματικές» αφού δε θα μπορέσουν να κληρονομηθούν στους απογόνους. Η επιλογή των αρρένων θα μπορούσε να γίνει με PGT ή με επιλογή σπέρματος με «Υ» χρωμόσωμα» ώστε σε επίπεδο PGT να επιλέγονται μόνο άρρενα έμβρυα.

#### Δ.2.4 ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ένα σύνθετο γενετικό υπόβαθρο κι ακόμα κι αν μια ασθένεια είναι μονογονιδιακή, υπάρχουν άλλες παραλλαγές σε άλλα γονίδια που μπορεί να δρουν προστατευτικά ή να επιβαρύνουν το φαινότυπο. Περιβαλλοντικοί παράγοντες επίσης συμμετέχουν όπως το είδος διατροφής, η έκθεση σε ακτινοβολία, το κάπνισμα, η άσκηση, επομένως πιο σωστά ορισμένα καρδιαγγειακά νοσήματα εντάσσονται στα πολυπαραγοντικά νοσήματα όπως ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η σχιζοφρένεια. Παρά τις εντατικές έρευνες και τις προόδους στην ανακάλυψη και διαχείριση των παραγόντων κινδύνου, είναι ακόμα δύσκολο με ακρίβεια να εκτιμηθεί η πρόγνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αναζήτηση γενετικών δεικτών αναδεικνύεται ως μια υποσχόμενη μέθοδος που θα μπορούσε να ενισχύσει την πρόληψη και την πρόωμη ανίχνευση ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης τέτοιων νοσημάτων. Σπάνιες παθογόνες παραλλαγές που ακολουθούν τα μοντέλα κληρονομικότητας του Mendel αναγνωρίζονται εδώ και καιρό ως συνδετικοί κρίκοι αυξημένου κινδύνου για ορισμένες παθήσεις σε κάποιες οικογένειες. Οι μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος σε ευρεία κλίμακα (genome-wide association studies-GWAS) έχουν συμβάλει στην αποσαφήνιση των αιτιολογικών συνδέσμων.

Μέσω της συστηματικής καταγραφής και κατηγοριοποίησης αλληλίων κινδύνου, έχει επιτευχθεί η δημιουργία των λεγόμενων δεικτών πολυγονιδιακού κινδύνου (polygenic risk scores - PRS) για διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων και των καρδιομεταβολικών νόσων όπως η στεφανιαία νόσος, η υπερχοληστερολαιμία, ο διαβήτης τύπου 2, η κολπική μαρμαρυγή και η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος. Η εκτίμηση πολυγονιδιακού κινδύνου αντιπροσωπεύει μια συνολική βαθμολογία που αντανακλά τον επιβαρυνόμενο κίνδυνο ενός ασθενούς που συνδέεται με το γονιδίωμά του για διάφορα χαρακτηριστικά ή παθήσεις. Οι μεμονωμένες γενετικές παραλλαγές μπορεί να συμβάλουν ελάχιστα στον κίνδυνο νόσου, αλλά όταν συνδυαστούν, μπορούν να προβλέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την πιθανότητα εκδήλωσης πολλαπλών καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όλοι θεωρητικά έχουν έναν κίνδυνο να εκδηλώσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους ένα πολυπαραγοντικό νόσημα και η πιθανότητα μπορεί να εκτιμηθεί με τα PRS. Συνεπώς, το να εντοπίζουμε παθογόνες γενετικές παραλλαγές εντός του πλαισίου μονογονικών διαταραχών που έχουν σχέση με καρδιακές

παθήσεις, αποτελεί έναν ουσιαστικό παράγοντα για τον καθορισμό της ανάγκης παρακολούθησης και για τη διαμόρφωση ενός θεραπευτικού πλάνου (Khera AV et al. 2018, Fahed AC et al. 2020). Οι παραλλαγές μονογονιδιακού κινδύνου συνήθως είναι μονήρεις, που προσδίδουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Τέτοια παραδείγματα είναι η *LDLR* για FH, *GCK* για διαβήτη, *KCNQ1* για κολπική μαρμαρυγή και *FV* για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (O'Sullivan JW et al. 2022).

Οι PRS έχουν σχεδιαστεί σε μία προσπάθεια αξιολόγησης του γενετικού υπόβαθρου ενός πολυγονιδιακού νοσήματος για κάθε άτομο ξεχωριστά και στη συνέχεια να το κατατάξουν σε μια ομάδα κινδύνου, από την χαμηλότερη έως την υψηλότερη. Ωστόσο, δεν υπάρχει η δυνατότητα αξιόπιστης πρόβλεψης, γιατί με στους συγκεκριμένους δείκτες δεν είναι δυνατή η συναξιολόγηση των περιβαλλοντικών παραγόντων ή του τρόπου ζωής ενός ατόμου, ενώ δεν μπορούν να εκτιμήσουν το συνολικό εύρος της γενετικής προδιάθεσης. Φαίνεται ότι οι PRS ανοίγουν το δρόμο για πιο ακριβείς εκτιμήσεις της γενετικής προδιάθεσης για κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα και ενδέχεται να κερδίσουν κλινική σημασία στο κοντινό μέλλον. Αυτή τη στιγμή, δεν συνιστάται η χρήση τους για ιατρικές αποφάσεις και οποιεσδήποτε διαθέσιμες υπηρεσίες προσφέρονται σε ενήλικες στοχεύουν στην προσαρμογή του τρόπου ζωής (Κάκουρου Γ και συν. 2022).

#### Δ.2.4.1 Καρδιαγγειακά Νοσήματα Πολυπαραγοντικού Κινδύνου

##### Δ.2.4.1.1 Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία σε ετερόζυγη μορφή (Heterozygous FH -HeFH) είναι η πιο συχνή μονογονιδιακή διαταραχή (1:250-300 άτομα παγκοσμίως) που χαρακτηρίζεται από πολύ νωρίς για την έκθεση σε υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) που επιταχύνουν την αθηροσκληρυντική διαδικασία με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου (2,5 έως 10-φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου), ενώ έως και το 90% δεν έχουν επίσημη διάγνωση. Ο επιπολασμός της ομόζυγης FH (homozygous FH-HoFH) εκτιμάται 1:1 000 000, ωστόσο νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν ότι το νόσημα είναι αρκετά πιο συχνό 1:160 000-800 000 (Sánchez-Hernández RM et al. 2016).

Ο συνήθης γενετικός έλεγχος που προσφέρουν τα περισσότερα εργαστήρια συνήθως περιορίζεται στην ανίχνευση παθογόνων παραλλαγών σε 3 διαφορετικά γονίδια (*LDLR*, *APOB*, και *PCSK9*) και είναι διαγνωστικός στο 60-80% των περιπτώσεων. Η χρήση εκτεταμένου ελέγχου με NGS panels επιτρέπει την ανίχνευση παθογόνων παραλλαγών και σε άλλα γονίδια όπως *APOE*, *LIPA*, και *ABCG5/8*. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί ασθενείς – οικογένειες όπου το γενετικό υπόβαθρο δεν είναι γνωστό και ο γενετικός έλεγχος σπανίως κρίνεται απαραίτητος για τη διάγνωση.

#### Δ.2.4.1.2 Θρομβοφιλία και Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Στεφανιαία Νόσος

Ορισμένες γενετικές παραλλαγές με υψηλή συχνότητα στον γενικό πληθυσμό (πολυμορφισμοί) έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων και καρδιαγγειακών επιπλοκών, που περιλαμβάνουν αρτηριακές θρομβώσεις όπως η στεφανιαία νόσος και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Επίσης, έχει παρατηρηθεί συσχέτιση με μαιευτικές επιπλοκές, όπως ο νεογνικός θάνατος.

Σπάνιες παθολογικές παραλλαγές στο *MTHFR*, ένζυμο που σχετίζεται άμεσα με τον μεταβολισμό του φυλικού οξέος σχετίζονται με ομοκυστινουρία που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οι πολυμορφισμοί στο ίδιο γονίδιο *C677T* και *A1298C* έχουν συσχετιστεί με ήπιες μορφές ανεπάρκειας του ενζύμου που σχετίζεται με ήπια υπερομοκυστεϊναιμία, που έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για πρόκληση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο οι περισσότερες μεγάλες ιατρικές εταιρείες στις κατευθυντήριες οδηγίες τους δεν προτείνουν τον έλεγχο των συγκεκριμένων πολυμορφισμών, αφού στην Καυκάσια φυλή απαντώνται με συχνότητα έως και 40% (Levin BL et al. 2016).

Η συστηματική χρήση των εξετάσεων για θρομβοφιλία σε περιπτώσεις καρδιαγγειακών νόσων έχει γίνει αντικείμενο διαμάχης και επικρατεί η άποψη ότι αυτές οι εξετάσεις χρησιμοποιούνται πολύ συχνά άσκοπα, προκαλώντας αυξημένο κόστος χωρίς σαφή οφέλη για τους ασθενείς. Συχνά οδηγούν σε υπερδιάγνωση, προκαλούν άγχος στους ασθενείς και σπατάλη πόρων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν πιο αποτελεσματικά σε άλλους τομείς. Η ανάλυση επομένως όλων αυτών των πολυμορφισμών αλλά και πολλών άλλων, που αποδεδειγμένα δεν σχετίζονται με θρομβοφιλία (όπως π.χ. *ACE I/D*, *β-Fibrinogen -455 G>A*, *APOE e2/e3/e4*, *ApoB R3500Q*, κ.ά.), δεν συνιστάται κι οδηγεί σε εντελώς λανθασμένες κι επικίνδυνες εκτιμήσεις. Ο έλεγχος θα πρέπει να περιορίζεται σε άτομα με ατομικό ή θετικό οικογενειακό ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων και να γίνονται με σύνεση και πάντα μετά από γενετική συμβουλευτική.

<b>Πίνακας 31. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΟ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</b>
<i>FV G1691A</i> (Leiden) <i>Prothrombin G20210A</i> <i>MTHFR C677T</i> <i>MTHFR A1298C</i> <i>PAI-4G/5G</i> <i>FV H1299R</i> (R2) <i>B-Fibrinogen 455 G&gt;A</i> <i>FXIII V34L</i> <i>GPIa C807T</i> <i>GPIIb L33P</i> (HPA1) <i>Apo B R3500Q</i> <i>Apo E C526T</i> <i>ACE I/D</i> <i>EPCR A4600G</i> (H3) <i>EPCR G4678C</i> (H1)

#### Δ.2.4.2 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Κίνδυνοι και Επιπλοκές στην Κύηση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο εισαγωγικό μέρος της παρούσας ανασκόπησης, φυσιολογικές ορμονολογικές και μεταβολικές μεταβολές κατά την κύηση έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων με αποτέλεσμα αύξηση στις τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων που μπορεί να φτάσει έως και 30% στο τρίτο τρίμηνο. Ο κίνδυνος αφορά τόσο τη μητέρα όσο και τα έμβρυα αφού εκτίθενται σε υψηλά ενδομήτρια επίπεδα χοληστερόλης. Υψηλές τιμές

ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL-C, και χαμηλά επίπεδα HDL-C στο πρώτο τρίμηνο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών, όπως και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη κύησης. Χαμηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων έχουν έναν προστατευτικό ρόλο για εκδήλωση διαβήτη κύησης και μακροσωμία, ενώ χαμηλές τιμές LDL-C δρουν προστατευτικά έναντι του πρόωρου τοκετού. Τα υψηλά τριγλυκερίδια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας, ενώ υψηλή LDL-C με μακροσωμία. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα HDL-C στο τρίτο τρίμηνο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μεγάλο βάρος για την ηλικία κύησης και μακροσωμίας (Xi F et al. 2021).

Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των εγκύων με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι οι περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές στην κύηση, αφού οι στατίνες που αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής αντενδείκνυνται αφήνοντας τη διατροφή και τη χολεστυραμίνη τα βασικά όπλα αντιμετώπισης. Παρόλο που αρχικά σε μικρές σειρές ασθενών είχαν αναφερθεί διαμαρτίες διάπλασης με λήψη λιπόφιλων στατινών στο πρώτο τρίμηνο, σε μελέτες και μετα-αναλύσεις που ακολούθησαν δεν επιβεβαιώθηκαν αυτά τα αποτελέσματα και δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση μετά από λήψη υδρόφιλων στατινών, όπως πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη. Πλέον, ο ρόλος των στατινών και ειδικά της πραβαστατίνης ερευνάται και για την πρόληψη της προεκλαμψίας στα πλαίσια βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και μείωσης της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress. Παρόλα αυτά, οι γενικές οδηγίες αφορούν διακοπή στατινών 2 μήνες πριν τον προγραμματισμό κύησης και χρήση μεθόδων αντισύλληψης (Grundy SM et al. 2014), ενώ η συνέχιση στατινών στην κύηση πρέπει να εξαιρείται. Γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με PCSC9 αναστολείς, επίσης πρέπει να διακόπτουν την αγωγή πριν την έναρξη της κύησης. Ωστόσο, τα τελευταία έτη με τη δυνατότητα της LDL-αφαίρεσης είναι εφικτή η μείωση των τιμών ειδικά στο τρίτο τρίμηνο όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη αύξηση. Σε γυναίκες με υπερτριγλυκεριδαιμία από την αρχή της κύησης υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης παγκρεατίτιδας, ειδικά στο τρίτο τρίμηνο όπου αναμένονται οι υψηλότερες τιμές. Στην αντιμετώπιση μπορεί να χορηγηθεί χολεστυραμίνη, νιασίνη, φιμπράτες, ω-3 λιπαρά οξέα και σε ακραίες τιμές πλασμαφαίρεση συμπληρωματικά με αυστηρή ρύθμιση της γλυκόζης, του θυρεοειδούς και με σωστή διατροφή (Grundy SM et al. 2014).

Για γυναίκες με FH που σχεδιάζουν να γίνουν μητέρες, η βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας πριν την κύηση είναι κρίσιμη τόσο για τη δική τους υγεία όσο και για την υγεία των παιδιών τους. Η εφαρμογή υγιεινών συνηθειών ζωής όπως κατάλληλη διατροφή και άσκηση είναι θεμελιώδης για την επίτευξη αυτού του στόχου. Η υποψήφια μητέρα πρέπει να ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους αλλά και ότι με τη σωστή καθοδήγηση η κύηση μπορεί να προχωρήσει με ασφάλεια στις περισσότερες περιπτώσεις, αφού οι γυναίκες που δεν έχουν κάποια επιπλοκή προ κύησης φαίνεται να έχουν καλή πρόγνωση (Bláha M et al. 2022).

Η επίπτωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά την κύηση ή άμεσα μετά τον τοκετό είναι σπάνια 2-8/100000 τοκετούς, ωστόσο η περίοδος της κύησης αυξάνει κατά 3-4 φορές την πιθανότητα να πάθει η ίδια γυναίκα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η θνητότητα φτάνει το 5% και συνολικά 20% των

μητρικών θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα αφορούν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. (Regitz-Zagrosek V et al. 2019) Οι παράγοντες κινδύνου αφορούν την ηλικία (>35 έτη) και το κάπνισμα, ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη, αναιμίας, θρομβοφιλίας και ειδικές καταστάσεις στην κύηση όπως προεκλαμψία, μεταγγίσεις, αιμορραγία στον τοκετό ή λοίμωξη. Η αγγειοπλαστική είναι η θεραπεία εκλογής και ο τοκετός θα πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες από το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Οι γυναίκες με ιστορικό στεφανιαίας νόσου που προγραμματίζουν κύηση, ιδανικά πρέπει να ξεκινήσουν προσπάθειες τουλάχιστον ένα έτος μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή 6 μήνες μετά από τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, ώστε να έχει παρέλθει ο ελάχιστος χρόνος που απαιτείται για συγχορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Επιπλέον, πρέπει να διενεργηθεί ένας έλεγχος “baseline” για εκτίμηση αθηρωματικής νόσου προ κύησης. Κατά την κύηση η ασθενής θα συνεχίσει χαμηλή δόση ασπιρίνης έως την 36<sup>η</sup> εβδομάδα και θα γίνει προσεκτικός έλεγχος και αναζήτηση παραγόντων φλεβικού θρομβοεμβολικού κινδύνου για το εάν απαιτείται συγχορήγηση θρομβοπροφύλαξης με ηπαρίνη. Η λήψη άλλων φαρμάκων και ειδικά των υπολιπιδαιμικών εξεταστικέται συνεκτιμώντας τους κινδύνους από το όφελος.

#### Δ.2.4.3. Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Γενετική Συμβουλευτική

##### Δ.2.4.3.1 Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Γενετικός Έλεγχος

Ο γενετικός έλεγχος δεν είναι πάντοτε αναγκαίος για μια γυναίκα με υψηλά επίπεδα λιπιδίων που θέλει να γίνει μητέρα, αλλά αν προσφέρεται η δυνατότητα (κυρίως όταν το κόστος δεν αποτελεί εμπόδιο), μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την γενετική προδιάθεση, βοηθώντας στην καλύτερη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, και εν τέλει στη διαχείρισή του μέσω των PRS.

Σε ασθενείς με FH δεν προτείνεται προγεννητικός έλεγχος και είναι σημαντικό να ενημερωθεί η μητέρα για τη σημασία έγκαιρου ελέγχου στο παιδί της. Όλα τα παιδιά πρέπει να ελέγχονται για τα επίπεδα λιπιδίων στον ορό ανεξαρτήτως οικογενειακού ιστορικού και η ευρωπαϊκή πύλη βέλτιστων πρακτικών για τη δημόσια υγεία (European Commission Public Health Best Practice Portal) πρόσφατα έχει αναγνωρίσει τον παιδιατρικό προληπτικό έλεγχο ως μία από τις καλύτερες πρακτικές προσωποποιημένης ιατρικής. Η κατάλληλη ηλικία για καθολικό έλεγχο δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν και προτείνεται σε ηλικία μικρότερη των 5 ετών εάν ο ένας γονιός είναι πιθανό να πάσχει. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιάτρων συνιστά καθολικό έλεγχο των παιδιών ηλικίας 9-11 ετών ή εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό σε ηλικία 2 ετών (McCrinkle B et al. 2012). Ο γενετικός έλεγχος στα νεογνά-νήπια δε μπορεί να αντικαταστήσει τη μέτρηση στον ορό των επιπέδων λιπιδίων αλλά και στην ανατροφή με υγιεινό τρόπο ζωής (διατροφή, διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, άσκηση). Η διάγνωση μπορεί να μπει από κλινικά κριτήρια αλλά ο γενετικός έλεγχος παρέχει σίγουρη μοριακή

διάγνωση, δίνοντας προγνωστικές πληροφορίες και προσφέροντας τη δυνατότητα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτήν την ομάδα ασθενών (Wiegman A et al. 2015). Η γενετική διάγνωση φαίνεται να έχει επίδραση στην έγκαιρη έναρξη υπολιπιδαιμικής αγωγής, συμμόρφωσης στη θεραπεία και κατά συνέπεια στην ελάττωση των επιπέδων LDL-C. Επίσης, για τους ασθενείς σε ένα βαθμό φαίνεται να τους βοηθά να απενοχοποιήσουν τον τρόπο ζωής τους και ότι υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία που μπορούν να ξεκινήσουν από νεαρή ηλικία. Η θεραπεία στα παιδιά προτείνεται να ξεκινά στα 8-10 έτη (Medeiros AM et al. 2023). Υψηλά επίπεδα LDL-C απουσία παχυσαρκίας θέτουν υψηλή υποψία οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και προτείνεται γενετικός έλεγχος. Ωστόσο, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να μην είναι διαγνωστικός αφού μπορεί να αφορά εκδήλωση πολυπαραγοντικού νόσηματος.

#### Δ.2.4.3.2. Πολυπαραγοντικά Καρδιαγγειακά Νοσήματα: Προεμφυτευτικός Έλεγχος

Υπάρχει ιδιαίτερη ανησυχία στους επιστήμονες που ασχολούνται με την ART και τη διενέργεια PGT για την επέκταση των ενδείξεων σε όψιμης έναρξης πολυπαραγοντικά νοσήματα (PGT for polygenic disease, PGT-P), νοσήματα που δεν επηρεάζουν άμεσα το έμβρυο και τα παιδιά. Εάν η διενέργεια PGT επεκταθεί για να καλύψει πολυπαραγοντικές διαταραχές πρέπει να υπάρξει ένα αποτελεσματικό σύστημα συμβουλευτικής που θα αποφεύγει την πιεστική επιρροή και θα επιτρέπει στις γυναίκες να έχουν πραγματική επιλογή (Grebe T et al. 2024, Forzano F et al. 2022, Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance 2021). Η επιστημονική κοινότητα είναι η κατεξοχήν αρμόδια να προστατέψει τα ίδια τα ζευγάρια από τη μη ορθή χρήση της τεχνολογίας, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος της ευγονικής και να συναξιολογεί όλα τα ηθικά, νομικά και κοινωνικά θέματα που μπορεί να προκύψουν (Κάκουρου Γ και συν. 2022).

Ένα από τα πιο συχνά πολυπαραγοντικά νοσήματα όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι η FH. Η πολυπαραγοντική φύση του νοσήματος σημαίνει ότι εάν κάποιος επιθυμούσε PGT θα πρέπει να απευθυνθεί σε εργαστήρια που διενεργούν PGT-P, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν περιορισμούς, πολλοί από τους οποίους ενδέχεται να είναι ηθικής φύσεως, που προκύπτουν από την όλη διαδικασία. Σε περίπτωση που ανιχνευθεί παθογόνος παραλλαγή που σχετίζεται με FH μπορεί να τεθεί το ερώτημα από την υποψήφια μητέρα του προγεννητικού ελέγχου. Στην Ελλάδα δεν επιτρέπεται η διενέργεια PGT-P αλλά ούτε και τη μεμονωμένη ανίχνευση των παθογόνων παραλλαγών στα πλαίσια PGT για νοσήματα όπως η FH, καθώς δεν ανήκει στα νοσήματα που θα μπορούσε να δοθεί έγκριση από την ΕΑΙΥΑ (Πίνακας 16).

## **Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

### **E.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ**

Η γενετική συμβουλευτική συνίσταται στη διεξοδική συζήτηση μεταξύ ιατρού και ασθενούς με σκοπό την κατανόηση των δυνατοτήτων διάγνωσης, πρόγνωσης και αντιμετώπισης των γενετικών νοσημάτων, τον τρόπο μετάδοσης τους και τον κίνδυνο που διατρέχουν άλλα μέλη της οικογένειας να αναπτύξουν το ίδιο νόσημα. Επιπλέον, επεξηγούνται οι δυνατότητες προγεννητικού ελέγχου, εάν υπάρχουν για το συγκεκριμένο νόσημα. Η στάση του γενετικού συμβούλου είναι αμερόληπτη και με-επιβεβλημένη, δηλαδή ο γενετικός σύμβουλος δεν πρέπει να κρίνει (“non-judgemental”) και δεν πρέπει να κατευθύνει (“non-directive”). Ο τελικός στόχος είναι οι ασθενείς να πάρουν μόνοι τους τις καλύτερες γι’ αυτούς αποφάσεις αφού έχουν λάβει ακριβείς και κατανοητές επιστημονικές πληροφορίες.

Ο κλινικός γενετιστής διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον σχεδιασμό της στρατηγικής και στην επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου διαγνωστικής εξέτασης, αναλόγως της κλινικής εκδήλωσης της πάθησης. Η επιλογή μιας εργαστηριακής εξέτασης έναντι μίας άλλης απαιτεί γνώση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των διαφορετικών μεθόδων. Επίσης, επιλέγει τη σωστή μέθοδο για περαιτέρω αλληλούχιση μελών της οικογένειας με σκοπό τη μείωση των παραλλαγών προς εξέταση.

#### **E.1.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ**

Οι ιατροί κλινικοί γενετιστές που προσφέρουν τις υπηρεσίες τους στην Ελλάδα είναι είτε ιατροί που ειδικεύθηκαν στο εξωτερικό ή ιατροί άλλων ειδικοτήτων (κυρίως παιδίατροι) με εξειδίκευση σε ασθενείς με γενετικά νοσήματα. Εργαστηριακοί γενετιστές (ιατροί – βιολόγοι και άλλες συναφείς ειδικότητες) στο δημόσιο αλλά κυρίως στον ιδιωτικό τομέα, επίσης έχουν μεγάλη εμπειρία στην διενέργεια και ερμηνεία αποτελεσμάτων γενετικής. Ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα παροχής γενετικής συμβουλευτικής στην Ελλάδα είναι η έλλειψη από εξειδικευμένους επιστήμονες υγείας στον τομέα της γενετικής και η μη σωστή ενημέρωση από την υπόλοιπη ιατρική κοινότητα ώστε να κατευθυνθούν σωστά οι ασθενείς. Η ειδικότητα της ιατρικής γενετικής στην Ελλάδα είναι νομοθετικά θεσμοθετημένη αλλά δεν έχει ξεκινήσει επίσημα η εκπαίδευση.

Σε ό,τι αφορά τα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα η διερεύνηση της γενετικής φύσης του νοσήματος, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, η θεραπεία – παρακολούθηση αλλά και η παροχή γενετικής συμβουλευτικής παρέχεται από ιατρούς καρδιολόγους με εξειδίκευση στα κληρονομικά και σπάνια γενετικά νοσήματα και καρδιολόγους που ασχολούνται με την πρόληψη του αιφνιδίου

καρδιακού θανάτου. Υπάρχουν ειδικές μονάδες όπου εκτός των καρδιολόγων υπάρχουν εργαστηριακοί γενετιστές αλλά και σύμβουλοι άλλων ειδικοτήτων όπως νευρολόγοι, πνευμονολόγοι, παιδίατροι, ενδοκρινολόγοι. Τέτοιες μονάδες είναι το Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών & Νέων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και η μονάδα Κληρονομικών Παθήσεων Καρδιάς στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.

## E.1.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ: ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

Οι κληρονομικές καρδιακές παθήσεις μπορεί να ακολουθούν διαφορετικά είδη κληρονομικότητας αν και οι περισσότερες περιπτώσεις ακολουθούν αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. Η διεισδυτικότητα και η εκφραστικότητα των κληρονομικών καρδιοπαθειών μπορεί να διαφέρει σημαντικά, οδηγώντας σε διαφορές στην εκδήλωση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ανάμεσα σε άτομα ακόμα και της ίδιας οικογένειας με την ίδια παθογόνο παραλλαγή, εν αντιθέσει με άλλες μονογονιδιακές παθήσεις που ενδέχεται να παρουσιάζουν πιο σταθερό φαινότυπο. Συνήθειες και τρόπος ζωής, περιβαλλοντικά ερεθίσματα και παρουσία άλλων πολυμορφισμών μπορεί να επηρεάζουν την κλινική έκφραση και τη βαρύτητα του νοσήματος. Επίσης, οι κληρονομικές καρδιοπάθειες μπορεί να διαφέρουν ως προς την ηλικία έκφρασης, με κάποιες να εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και άλλες να παραμένουν ασυμπτωματικές μέχρι την ενήλικη ζωή, αντίθετα με άλλες παθήσεις που ίσως έχουν πιο σταθερή ηλικία έναρξης. Επιπλέον, οι κληρονομικές καρδιακές καταστάσεις μπορεί να είναι μέρος ευρύτερων συνδρόμων που επηρεάζουν πολλαπλά όργανα, ενώ άλλες να περιορίζονται στην καρδιακή παθολογία. Η ανταπόκριση στις θεραπείες και η μακροπρόθεσμη πρόγνωση μπορεί επίσης να διαφέρει σημαντικά λόγω της γενετικής ετερογένειας. Η κατανόηση αυτών των ιδιαιτεροτήτων είναι ουσιαστική για την ακριβή διάγνωση, τη γενετική συμβουλευτική και τη διαχείριση και απαιτούνται ειδικοί χειρισμοί στη γενετική συμβουλευτική κυρίως σε ό,τι αφορά στην κατανόηση της πληροφορίας από τα προσβεβλημένα άτομα.

### E.1.2.1 Γενετικός Έλεγχος σε Ασθενείς με Κληρονομικές Καρδιοπάθειες

Η γενετική διάγνωση εδραιώνεται σταθερά ως βασική πρακτική στην καρδιολογία, και προτείνεται από αναγνωρισμένες διεθνείς καρδιολογικές οργανώσεις όπως η Αμερικανική και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, καθώς και από ειδικές επιστημονικές επιτροπές ασχολούμενες με καρδιακές αρρυθμίες. Επιπλέον, αποδεικνύεται ότι η χρήση της προσφέρει οικονομικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την συμβατική κλινική διαγνωστική διαδικασία. (Perez M et al. 2011, Ingles J et al. 2012). Η γενετική διάγνωση αναδεικνύεται ως η πιο αποδοτική μέθοδος στην υποκατηγοριοποίηση των κληρονομικών καρδιαγγειακών παθήσεων, μέσω της χρήσης εκτεταμένων γονιδιακών panel, τα οποία



καλύπτουν πλήθος γονιδίων και ενημερώνονται συνεχώς με βάση τις νεότερες βιβλιογραφικές γνώσεις και δεδομένα από εγκυρότερες βάσεις, όπως η ClinVar. Αυτή η διαδικασία είναι ουσιώδης για τη διαμόρφωση της θεραπευτικής προσέγγισης και τη λήψη αξιόπιστων αποφάσεων για την αντιμετώπιση των νοσημάτων.

Στην περίπτωση των διαυλοπαθειών, η γενετική διάγνωση επιτρέπει την εξατομικευμένη σύσταση διατροφικών και φαρμακευτικών θεραπειών, καθώς και στην επιλογή εμφυτεύσιμων απινιδωτών. Στις περιπτώσεις αορτοπαθειών, η πρόωρη αναγνώριση γενετικών διαταραχών ενδέχεται να καθορίσει τον ιδανικό χρόνο για χειρουργικές επεμβάσεις. Όσον αφορά την HCM, η γενετική ανάλυση διαφοροποιεί μεταξύ της σαρκομεριδιακής νόσου και άλλων συναφών καταστάσεων, όπως η νόσος Fabry ή άλλες μεταβολικές διαταραχές γλυκογόνου. Η κατανόηση των γενετικών διαταραχών βοηθά στην επιλογή ακριβούς θεραπευτικής προσέγγισης και στην καθοδήγηση της παρακολούθησης, συμβάλλοντας στη βελτίωση της κλινικής πορείας της νόσου και στην πρόληψη δυσμενών συμβαμάτων στους ασθενείς. Λόγω της αυτοσωμικής επικρατούς κληρονομικότητας των περισσότερων κληρονομικών καρδιοπαθειών και του αυξημένου κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, η γενετική διάγνωση αποτελεί την πιο εύστοχη μέθοδο για την αξιολόγηση και διαχείριση του κινδύνου των μελών της οικογένειας.

Η ταυτοποίηση των μελών που πάσχουν επιτρέπει την υιοθέτηση προληπτικών μέτρων και την σύσταση ζωτικής σημασίας αλλαγών στον τρόπο ζωής, όπως και την αναγκαιότητα τακτικής ιατρικής επίβλεψης. Συγκεκριμένες ζωτικές συστάσεις, όπως η αποφυγή επίπονης άθλησης, μπορεί να έχουν θετικό αντίκτυπο στα άτομα με παραλλαγές συνδεδεμένες με διαυλοπάθειες ή καρδιομυοπάθειες, ενώ η εν λόγω γνώση είναι υψίστης σημασίας και για τον οικογενειακό προγραμματισμό.

## **E.2 Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Η απόφαση των γυναικών με κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα να προσπαθήσουν να γίνουν μητέρες είναι πολυσύνθετη, αφού θέλει εκτεταμένη σκέψη για τις σημαντικές συνέπειες που μπορεί να έχει αυτή η απόφαση. Είναι μία βαθιά προσωπική επιλογή που περιλαμβάνει την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων της εγκυμοσύνης για την υγεία τους σε σχέση με την επιθυμία τους να αποκτήσουν παιδί. Η απόφαση αυτή επηρεάζει την οικογενειακή δυναμική και απαιτεί υποστηρικτικό δίκτυο. Απαιτείται συνεχής ιατρική παρακολούθηση και η κατανόηση των γενετικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν το μωρό.

Υπάρχει αυξημένη επιστημονική προσοχή στην ποιότητα ζωής αυτών των γυναικών, λόγω του υψηλότερου κινδύνου για σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές κατά την κύηση και τη λοχεία. Ανακύπτουν ερωτήματα σχετικά με τη μητρότητα, την ανατροφή παιδιών, την ανάγκη ψυχολογικής υποστήριξης και την πρόκληση αναζήτησης βοήθειας. Μία μελέτη στην Αυστραλία αποκάλυψε ότι οι

γυναίκες με κληρονομικές καρδιοπάθειες μπορεί να έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και υψηλότερα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης. Η ποιότητα ζωής και η ψυχική υγεία μπορούν να βελτιωθούν με την κατάλληλη επικοινωνία, παρεμβάσεις από ειδικούς και γενετική συμβουλευτική. (Hutchens J et al. 2012) Πλέον, η πρόσβαση σε γενετική συμβουλευτική και οι πρόοδοι στην καρδιαγγειακή ιατρική ενδυναμώνουν αυτές τις γυναίκες να πάρουν ενημερωμένες αποφάσεις.

Πολλές γυναίκες, παρ' όλη την ενημέρωση ότι μία κύηση για το νόσημά τους μπορεί να είναι πολύ υψηλού κινδύνου, επιλέγουν να προχωρήσουν σε αυτήν. Οι θεράποντες ιατροί, σε αυτό το διακύβευμα, οφείλουν να στηρίζουν τις γυναίκες αυτές στην απόφασή τους και να τις παρακολουθούν στενά. Για γυναίκες με αορτικές παθήσεις, ο κίνδυνος αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος της διάτασης της αορτής και μπορεί να περιλαμβάνει διαχωρισμό ή ακόμη και ρήξη της αορτής. Ο κίνδυνος αυτός εντείνεται κατά την κύηση, ενώ για γυναίκες με σύνδρομα όπως το Marfan, οι πιθανότητες επιπλοκών μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερες. Ο κίνδυνος όμως δεν εκλείπει με την ολοκλήρωση της κύησης, και η φροντίδα των παιδιών μπορεί να είναι επίσης δύσκολη, απαιτώντας ένα ισχυρό υποστηρικτικό δίκτυο τόσο για τη μητέρα όσο και για τα παιδιά, ειδικότερα σε μονογονεϊκές οικογένειες. Κατ' επέκταση, η ομάδα επιστημόνων που αναλαμβάνει αυτές τις γυναίκες έχει ηθική υποχρέωση να διασφαλίσει τις συνθήκες που θα προστατεύσουν και τη μητέρα και το παιδί, ακόμα και στην περίπτωση σοβαρής καρδιαγγειακής επιπλοκής.

### E.2.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΛΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία μητρικής θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες και όσο αυξάνει η ηλικία τεκνοποίησης αλλά και με τη βελτίωση διαχείρισης των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες που αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης ολόενα και περισσότερες γυναίκες θα προχωρήσουν σε υψηλού κινδύνου κυήσεις. Προκαλεί όμως ενδιαφέρον ότι γυναίκες οι οποίες τελικά κατέληξαν τη διάρκεια της κύησης ή στον τοκετό είχαν ελλιπή ενημέρωση για τον κίνδυνο που διατρέχουν.

Η ESC συστήνει ότι όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να έχουν πρόσβαση σε συμβουλευτική πριν την σύλληψη (preconception counselling). Η αξιολόγηση είναι εξατομικευμένη και σκοπός είναι να αξιολογηθεί ο κίνδυνος στην κύηση, να τροποποιηθούν παράγοντες που πιθανόν επιβαρύνουν την κλινική εικόνα, να δοθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και να υπάρχει χρόνος για προετοιμασία του πλάνου παρακολούθησης της κύησης αλλά και του τοκετού. Σε μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη στη Σκωτία προκαλεί ενδιαφέρον ότι μόνο το 18,3% των ασθενών που αξιολογήθηκε η κύησή τους ως τάξης IV στο τροποποιημένο μοντέλο κατά WHO είχαν λάβει συμβουλευτική για τους κινδύνους πριν την κύηση, αν και περίπου οι μισές κυήσεις ήταν προγραμματισμένες. Ο ρόλος της αντισύλληψης και της ενημέρωσης για αυτήν είναι επίσης σημαντικός και υπάρχουν καταγραφές ότι σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών γίνεται ενημέρωση για τις μεθόδους αντισύλληψης (Osmanska J et al. 2024).

## E.2.2. ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΥΙΟΘΕΣΙΑ

Μία σημαντική παράμετρος στην επιλογή των γυναικών να προχωρήσουν σε μία κύηση υψηλού κινδύνου ακόμα και με γενετικό υλικό δότριας, δηλαδή χωρίς απαραίτητα η επιλογή να αφορά απόφαση ώστε το παιδί που θα αποκτήσουν να είναι και βιολογικό τους παιδί, είναι η δυσκολία ολοκλήρωσης ενός αιτήματος για υιοθεσία. Παρόλο που έχει γίνει σημαντική προσπάθεια από το ελληνικό κράτος ώστε να απλουστευτεί η διαδικασία, για οικογένειες όπου ο ένας γονιός πάσχει από χρόνια νόσημα δεν είναι ξεκάθαρη πώς θα αξιολογείται η καταλληλότητα των γονιών να υιοθετήσουν το παιδί σε σχέση με το ιατρικό τους ιστορικό, που αδρά διατυπώνεται ως «καλή σωματική υγεία». Δεν προσδιορίζεται στο κείμενο νόμου ή σε μεταγενέστερη ερμηνευτική εγκύκλιο πώς ορίζονται οι συγκεκριμένες καταστάσεις, με ποια επιστημονικά κριτήρια και μέσα από ποιες διαδικασίες θα ληφθεί η απόφαση για καταλληλότητα.

Η ευρεία αυτή διατύπωση αφήνει περιθώρια υποκειμενικών κρίσεων σχετικά με την πληρότητα των προϋποθέσεων από τους υποψήφιους γονείς και απειλεί την ίση μεταχείριση πολιτών που η πάθησή τους βάσει τεκμηρίωσης ουδεμία επίπτωση έχει στην ικανότητα ανατροφής ενός παιδιού. Επομένως, οι γυναίκες με κληρονομικές καρδιοπάθειες δεν αποκλείονται εξ ορισμού του δικαιώματος για αίτημα υιοθεσίας, αλλά αναλόγως με το νόσημα και πόσο μπορεί να επηρεάσει την ανατροφή του παιδιού θα ληφθεί η τελική απόφαση για έγκριση ή απόρριψη του αιτήματος.

## E.2.3 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ενώ θεωρητικά ο PGT αποτελεί μια διαδικασία που προστατεύει από τη μεταβίβαση των παθολογικών παραλλαγών στις επόμενες γενιές, στην πραγματικότητα αποτελεί μια επεμβατική, συναισθηματικά απαιτητική διαδικασία, που απαιτεί αρκετό χρόνο αλλά και χρήματα. Η ιδιαίτερη φύση των περισσότερων κληρονομικών καρδιακών νοσημάτων, που συνήθως εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή και χαρακτηρίζονται από ατελή διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα, παρουσιάζουν προκλήσεις τόσο στην πρόβλεψη του φαινοτύπου, όσο και στη γενετική συμβουλευτική πυροδοτώντας ηθικά διλήμματα.

Η απόφαση είναι καθαρά προσωπική και διαμορφώνεται από τις ατομικές αξίες και την εμπειρία με το νόσημα, ειδικά αν υπάρχει περιστατικό αιφνίδιου θανάτου σε κάποιο μέλος της οικογένειας. Η απόφαση που θα λάβουν οι υποψήφιοι γονείς για τη διενέργεια PGT επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό, από τη μόρφωση και την ικανότητα κατανόησης της σημασίας της τεχνικής, της κοινωνικής τάξης, της οικονομικής δυνατότητας να ανταπεξέλθουν αλλά και σε μεγάλο βαθμό από τις θρησκευτικές πεποιθήσεις. Ο ρόλος της εξειδικευμένης ομάδας επιστημόνων υπό την καθοδήγηση κλινικού γενετιστή είναι σημαντικός ώστε να διαβεβαιωθεί ότι όλες οι επιλογές έχουν συζητηθεί.

Η γενετική συμβουλευτική πρέπει να επιτρέπει στις γυναίκες να μπορούν να αρνηθούν τη δυνατότητα της PGT χωρίς να κατηγορηθούν ότι δεν έχουν πάρει σωστή απόφαση, να νιώθουν ενοχή ή κοινωνική πίεση.

### **E.3 ΘΕΜΑΤΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ**

Οι γυναίκες με κληρονομικές καρδιοπάθειες συχνά θα χρειαστεί να υποβληθούν σε πρωτόκολλα ART, είτε λόγω υπογονιμότητας ή στα πλαίσια διενέργειας PGT. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ανάμειξη τρίτου προσώπου όπως δότης/δóτρια γενετικού υλικού προς αποφυγή μετάδοσης του κληρονομικού νοσήματος ή παρένθετη μητέρα που θα κυοφορήσει το έμβρυο της ασθενούς αν κριθεί η περίοδος της κύησης πολύ υψηλού κινδύνου για την ασθενή με το καρδιολογικό νόσημα. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό μετά την πρώτη επιτυχημένη IVF, σύντομα αναδείχθηκαν πολλά ηθικά, νομικά και κοινωνικά προβλήματα μεταξύ της ιατρικής κοινότητας, των νομικών, των θεολόγων, του κράτους και της κοινωνίας. Ωστόσο, είναι δύσκολο να βρεθούν λύσεις για τα ηθικά προβλήματα της ART/IVF που να είναι πλήρως αποδεκτές από μία πλουραλιστική κοινωνία, πόσο μάλλον σε παγκόσμια κλίμακα. Οι βασικότεροι προβληματισμοί σχετίζονται με την ανάμειξη του τρίτου προσώπου στην αναπαραγωγική διαδικασία, με τη δωρεά γεννητικού υλικού ή με την παρένθετη μητρότητα, την αναπαραγωγή σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας, την κρυοσυντήρηση των εμβρύων, τη πολύδυμη κύηση και την εκλεκτική μείωση εμβρύων, τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρονται στη μήτρα, την απόκτηση τέκνων από άγαμες γυναίκες και ζευγάρια ίδιου φύλου, και τέλος τον προγεννητικό έλεγχο (Fasouliotis SJ et al. 2000).

Η πλειονότητα των αντιρρήσεων στη δημόσια συζήτηση διατυπώνεται λόγω της αντίληψης ότι το έμβρυο αποτελεί ανθρώπινο ον και άρα δεν πρέπει να δημιουργείται εάν δεν στοχεύουμε στην εμφύτευση του στην μήτρα και στη γέννηση του, σε συμφωνία με την άποψη της ορθόδοξης εκκλησίας, που θεωρεί το έμβρυο ανθρώπινη ύπαρξη αφού προήλθε από ανθρώπινα γαμετικά κύτταρα. Μια ανθρώπινη ύπαρξη, σύμφωνα με την εκκλησία διατηρεί την ανθρώπινη υπόσταση της και θεωρείται ότι έχει ψυχή σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης και αν βρίσκεται (Nikolaos M 2008). Ο αντίλογος στο προηγούμενο θεολογικής φύσης επιχείρημα θεμελιώνεται μέσω του κοσμικού επιχειρήματος εκείνων, που θεωρούν τα έμβρυα ως πολύ πρώιμη μορφή ζωής ώστε να έχουν δικαιώματα. Έχει καθιερωθεί πλέον η άποψη να μην αποδίδεται ανθρώπινο status στα έμβρυα πριν το στάδιο των δεκατεσσάρων ημερών από τη σύλληψη ή τη γονιμοποίηση. Το στάδιο αυτό είναι οριακό σημείο διάκρισης ανάμεσα στην ταυτότητα του προεμβρύου ως ανθρώπινου οργανισμού και δυνάμει ανθρώπινου όντος και στην ταυτότητά του ως μοναδικής εξατομικευμένης ανθρώπινης ύπαρξης και άρα υποστηρίζεται η άποψη ότι για το λόγο αυτό δεν μπορεί να σταματήσει η διενέργεια PGT (Robertson J 2003) (ΦΕΚ Α55/13-04-2024, Αριθμός 5102).

### E.3.1 ΘΕΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το πώς αντιλαμβάνεται ένας άνθρωπος την έννοια της γέννησης, του θανάτου αλλά και ο ρόλος του θεσμού της οικογένειας (γάμος, διαζύγιο) συχνά επηρεάζεται από τις θρησκευτικές του πεποιθήσεις. Η ART δέχθηκε σφοδρές επιθέσεις από διάφορα θρησκευτικά δόγματα, ενώ άλλες θρησκευτικές ομάδες παρακολουθούν την επιστήμη και τις δυνατότητες της ART με σκεπτικισμό. Με εξαίρεση ορισμένες θρησκείες όπως ο Ρωμαιοκαθολικισμός που απορρίπτει πλήρως την ART, στις περισσότερες είναι αποδεκτή η διενέργεια στα πλαίσια προσπάθειας δημιουργίας οικογένειας, χωρίς όμως την ανάμειξη τρίτων προσώπων (Sallam HN et al. 2016).

Στο χριστιανισμό και στα περισσότερα δόγματα ο προεμφυτευτικός έλεγχος και εν γένει η IVF είναι αποδεκτή στο βαθμό που υπάρχει σεβασμός και αναγνωρίζεται η ανθρώπινη διάσταση του εμβρύου ήδη από τη γονιμοποίηση. Ανησυχίες εγείρονται για την τύχη των εμβρύων που δε χρησιμοποιούνται και που δε θα εμβρυομεταφερθούν θεωρώντας την όλη πρακτική ως ανήθικη και αντίστοιχη με την άμβλωση. Στον ισλαμισμό περισσότερη έμφαση δίνεται στον συμβολισμό του γάμου και τη δημιουργία οικογένειας μέσα σε αυτόν και η IVF επιτρέπεται στην προσπάθεια απόκτησης παιδιού, απλώς υπάρχουν ενστάσεις στη χρήση γαμετών από δότες ή δωρεά εμβρύων. Υπάρχει συχνά συζήτηση για την ηθική διάσταση της καταστροφής εμβρύων που δε χρησιμοποιούνται, ωστόσο θεωρείται ότι τα έμβρυα αποκτούν ψυχή μετά τον τέταρτο μήνα. Στον ιουδαϊσμό υπάρχουν διαφορετικές ερμηνείες ανάλογα με διαφορετικούς κλάδους. Για τους περισσότερους είναι αποδεκτή η IVF και οι τεχνικές της στην προσπάθεια δημιουργίας οικογένειας εντός γάμου, αλλά υπάρχει σκεπτικισμός σχετικά με τα πλεονάζοντα έμβρυα και τους δότες γαμετών. Στους ινδουϊστές οι απόψεις διαφέρουν ανάλογα με τις φιλοσοφικές και πολιτισμικές παραδόσεις. Ενώ άλλοι ινδουϊστές δίνουν έμφαση στη σημασία της οικογένειας και τη γέννηση παιδιών, άλλοι εστιάζουν στις αρχαίες ινδικές αρχές της μη βίας (ahimsa) που ισχύει για ενέργειες προς όλα τα ζωντανά όντα δημιουργώντας προβληματισμούς τόσο για τη δημιουργία όσο και για την καταστροφή των εμβρύων. Και στον βουδισμό η αποδοχή της IVF επηρεάζεται από τον πώς ερμηνεύεται η σημασία και η χρήση της IVF κι αν είναι συμβατή με τη φιλοσοφία και τον πολιτισμό και πάντα οι ηθικοί προβληματισμοί βασίζονται στην αξία της οικογένειας αλλά την ιερότητα της ζωής.

### E.3.2 ΑΝΩΝΥΜΙΑ ΔΟΤΩΝ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Ένα πολύ σημαντικό ηθικό ζήτημα αφορά την ανωνυμία των δοτών. Σε ορισμένες χώρες υπάρχει επιλογή στην ανωνυμία, σε άλλες υπάρχει δυνατότητα με την ενηλικίωση να μπορεί το τέκνο εφόσον το επιθυμεί να αναζητήσει το δότη. Κι όσο αυξάνουν οι κύκλοι IVF παγκοσμίως με δότες γαμετών, το συγκεκριμένο θέμα αφορά περισσότερους. Η ανωνυμία των δοτών ωστόσο θα μπορούσε να θεωρηθεί και ως καταπάτηση των ανθρώπινων δικαιωμάτων αφού ο καθένας πρέπει να έχει

δικαίωμα στη βιολογική του ταυτότητα. Εάν δε τηρούνται αρχεία καταγραφής ή δεν υπάρχει πρόσβαση στο δότη, τότε σε περίπτωση που προκύψει ένα γενετικό νόσημα σε ένα παιδί ή ενήλικα δε θα υπάρχει περαιτέρω δυνατότητα διερεύνησης, αλλά ούτε να ενημερωθεί και ο δότης ότι είναι πιθανό να φέρει ένα νόσημα όπως και τα άλλα μέλη της οικογένειας.

Στην Ελλάδα, η ταυτότητα των τρίτων προσώπων που έχουν προσφέρει τους γαμέτες ή τα γονιμοποιημένα ωάρια δύναται, κατ' επιλογή των προσώπων αυτών, να είναι ανώνυμη ή να είναι επώνυμη, ή να γνωστοποιείται στο τέκνο μετά από την ενηλικίωσή του, αν το τελευταίο το αιτηθεί. Αν το τρίτο πρόσωπο επιλέξει η ταυτότητά του να είναι ανώνυμη, οι ιατρικές πληροφορίες που το αφορούν τηρούνται σε απόρρητο αρχείο χωρίς ένδειξη της ταυτότητάς του. Πρόσβαση στο αρχείο αυτό επιτρέπεται μόνο στο τέκνο και για λόγους σχετικούς με την υγεία του (ΦΕΚ 142 /21-07-2022, Αριθμός 4958).

### E.3.3 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Ο PGT κατά μία έννοια συνεισφέρει στην ικανοποίηση της αγωνίας των ανθρώπων για δημιουργία οικογένειας με υγιή παιδιά καθώς η υγεία και η πρόληψη της ασθένειας θεωρούνται ως βασικές αξίες της ζωής. Μπορεί να θεωρηθεί και ως εναλλακτική του προγεννητικού ελέγχου και τερματισμού της κύησης. Όμως γεννιούνται ηθικά και κοινωνικά διλήμματα γιατί ουσιαστικά διαμεσολαβεί η επιστημονική κοινότητα, παρακάμπτει τη φύση και μέσω της τεχνολογίας δημιουργούνται απόγονοι, δηλαδή εκπληρώνεται το δικαίωμα για αναπαραγωγή. Ωστόσο, οι δυνατότητες που προσφέρονται μπορούν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην αντίληψη του θεσμού της οικογένειας και των συγγενικών σχέσεων. Οι βασικοί ηθικοί προβληματισμοί σχετικά με τη διενέργεια PGT αφορούν το δικαίωμα επιλογής εμβρύων και την τύχη των εμβρύων που δε θα ακολουθήσει εμβρυομεταφορά (υγιών και μη υγιών). Πολλές φορές έχει χαρακτηριστεί ως παράμετρος εργαλειοποίησης των εμβρύων που χρησιμοποιούνται μόνο ως μέσο για επίτευξη σκοπών (Knoppers BM et al. 2006), ενώ παράλληλα χάνεται ο βασικός σκοπός και το δώρο της αναπαραγωγής (Jost TS 2002).

Η διενέργεια PGT-M στα μονογονιδιακά καρδιολογικά νοσήματα δημιουργεί ηθικούς προβληματισμούς ειδικά όταν αφορά νοσήματα που συνήθως εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή ("late onset diseases"). Την χρονική περίοδο που το νόσημα θα εκδηλωθεί είναι πιθανό να έχει βρεθεί θεραπεία (Harper J et al. 2014), όπως και θα συζητηθεί στη συνέχεια για την εξέλιξη στην έρευνα στον τομέα της θεραπείας σε αυτά τα νοσήματα. Επιπλέον, τα περισσότερα κληρονομικά καρδιολογικά νοσήματα μετά από έγκαιρη ανίχνευση, τακτική παρακολούθηση και χρόνια φαρμακευτική αγωγή ακολουθούν μια καλή κλινική πορεία.

Τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί αντίδραση από τις πιο σημαντικές επιστημονικές εταιρίες που ασχολούνται με τη γενετική του ανθρώπου σχετικά με μια πρακτική που εμφανίστηκε για πρώτη

φορά το 2019: την PGT-P που προβάλλεται στους μελλοντικούς γονείς ως ο «εντοπισμός του πιο υγιούς εμβρύου» και αφορά και πολυπαραγοντικά καρδιολογικά νοσήματα. Η PGT-P εφαρμόζεται μόλις τα τελευταία 5 έτη και δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες. Η απόρριψη εμβρύων με βάση την ταυτοποίηση συχνών γενετικών πολυμορφισμών χωρίς σαφή κλινική επίπτωση, προκαλεί μεγάλο ηθικό προβληματισμό. Επίσης, κατά την εκτίμηση των δεικτών PRS στο έμβρυο υπάρχει αδυναμία να εκτιμηθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, επομένως η πραγματική πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος παραμένει άγνωστη. Είναι άγνωστο εάν η αίσθηση της ασφάλειας, λόγω του «μειωμένου κινδύνου», μπορεί να οδηγήσει τελικά στην επιλογή ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής με επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (Komorowski AS et al. 2022).

Εξίσου σημαντικό ζήτημα που γεννά ενστάσεις για την PGT είναι το ζήτημα της τύχης των υπεράριθμων εμβρύων. Πολλοί είναι αυτοί που αντιτίθενται σε αυτή την διαχείριση των πλεοναζόντων ζυγωτών. Η ορθόδοξη εκκλησία δεν αναγνωρίζει καν τον όρο «υπεράριθμο έμβρυο» (surplus) καθώς επισημαίνει ότι το έμβρυο είναι ανθρώπινη ύπαρξη και είναι αδιανόητο να λέμε ότι πλεονάζει ένας άνθρωπος (Komorowski AS et al. 2022). Τα ζητήματα που αφορούν το έμβρυο του PGT απαιτούν ιδιαίτερο σεβασμό. Το έμβρυο μπορεί να μην έχει υποχρεώσεις και δικαιώματα, αλλά δεν παύει να είναι αρχόμενη βιολογική ζωή.

Τέλος, κοινωνικές ανισότητες δημιουργεί η προσβασιμότητα της μεθόδου κυρίως λόγω του κόστους, αφού θα πρέπει από το ζευγάρι να καταβληθεί το κόστος της IVF και της γενετικής ανάλυσης, γεγονός που έρχεται σε άμεση αντίθεση με την αρχή της ακριβοδικίας και ισότητας των πολιτών.

#### E.3.4 ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ - ΠΑΙΔΙΩΝ: ΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Η διενέργεια γενετικού ελέγχου στα παιδιά έχει ηθικές, νομικές και κοινωνικές προεκτάσεις (ethical legal and social implications – ELSI) κυρίως για τη συναίνεση, την εχεμύθεια αλλά και τη διαχείριση τυχαίων ευρημάτων αν διενεργηθεί διευρυμένος έλεγχος. Το βασικότερο ηθικό δίλημμα είναι κατά πόσο οι γονείς έχουν το δικαίωμα να αποφασίζουν, γιατί ενώ έχουν την ευθύνη να κάνουν επιλογές εξ ονόματος των παιδιών τους, αυτό πρέπει να ισορροπεί με το μελλοντικό δικαίωμα του παιδιού στην αυτονομία και την ιδιωτικότητα της γενετικής του πληροφορίας. Ενώ η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση μπορεί να είναι κρίσιμη, η διάγνωση του γενετικού νοσήματος μπορεί να επιφέρει στίγμα ή ανησυχία. Πριν από την απόφαση για διενέργεια γενετικού ελέγχου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ψυχολογικές συνέπειες της γνώσης του κινδύνου και να συνοδεύεται από κατάλληλη υποστήριξη και συμβουλευτική. Πρέπει να εξασφαλίζεται ότι η γενετική εξέταση πραγματοποιείται πραγματικά προς όφελος του παιδιού. Τέλος, τα δικαιώματα του παιδιού σε θέματα απορρήτου και η επιθυμία να αποφεύγεται η ανεπιθύμητη διαρροή γενετικών πληροφοριών απαιτούν αυστηρές διαδικασίες ασφάλειας και εμπιστευτικότητας.

Άλλο σημαντικό θέμα για τη διενέργεια του ελέγχου αφορά το υψηλό οικονομικό κόστος που επιβαρύνει του γονείς δημιουργώντας οικογένειες «δύο ταχυτήτων».

#### **E.4. ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ**

Με την εξέλιξη της επιστήμης της ιατρικής γενετικής έχει διευκρινιστεί η γενετική βάση πολλών κληρονομικών καρδιακών συνδρόμων παρέχοντας βασικές πληροφορίες για τη βιολογία των καρδιομυϊκών κυττάρων και διαφόρων ρυθμιστικών μονοπατιών που σχετίζονται με την κυτταρική διέγερση, καρδιακή συστολή και επαναπόλωση. Πλέον, διερευνάται η δυνατότητα εφαρμογής διαφόρων γενετικών θεραπειών και οι νέες θεραπείες για κληρονομικά καρδιακά νοσήματα ανοίγουν τον δρόμο για πιο στοχευμένη και αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων.

Η γονιδιακή θεραπεία είναι μια από αυτές τις νέες προσεγγίσεις, προσφέροντας την ελπίδα διόρθωσης των υποκείμενων γενετικών ατελειών που είναι υπεύθυνες για παθήσεις όπως η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια ή η αρρυθμογόνος δεξιά κοιλιακή καρδιομυοπάθεια. Άλλες καινοτόμες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την ιατρική ακριβείας, όπου οι θεραπείες προσαρμόζονται βάσει του γενετικού προφίλ του ατόμου, και τη χρήση προηγμένων φαρμάκων που στοχεύουν ειδικά στα μοριακά μονοπάτια που συμμετέχουν στη νόσο. Παρόλο που πολλές από αυτές τις θεραπείες είναι ακόμη σε κλινικές δοκιμές, δίνουν αισιόδοξα μηνύματα ότι θα αλλάξει η πρόγνωση για τα άτομα με κληρονομικά καρδιακά νοσήματα. Παιδιά που θα γεννηθούν τα επόμενα έτη με κληρονομικές καρδιοπάθειες, πιθανότατα θα έχουν την ευκαιρία να λάβουν θεραπείες γενετικής πριν την εκδήλωση της συμπτωματολογίας ή εμφάνισης καρδιακών επιπλοκών, αφού τα περισσότερα νοσήματα έχουν όψιμη έναρξη συμπτωματολογίας.

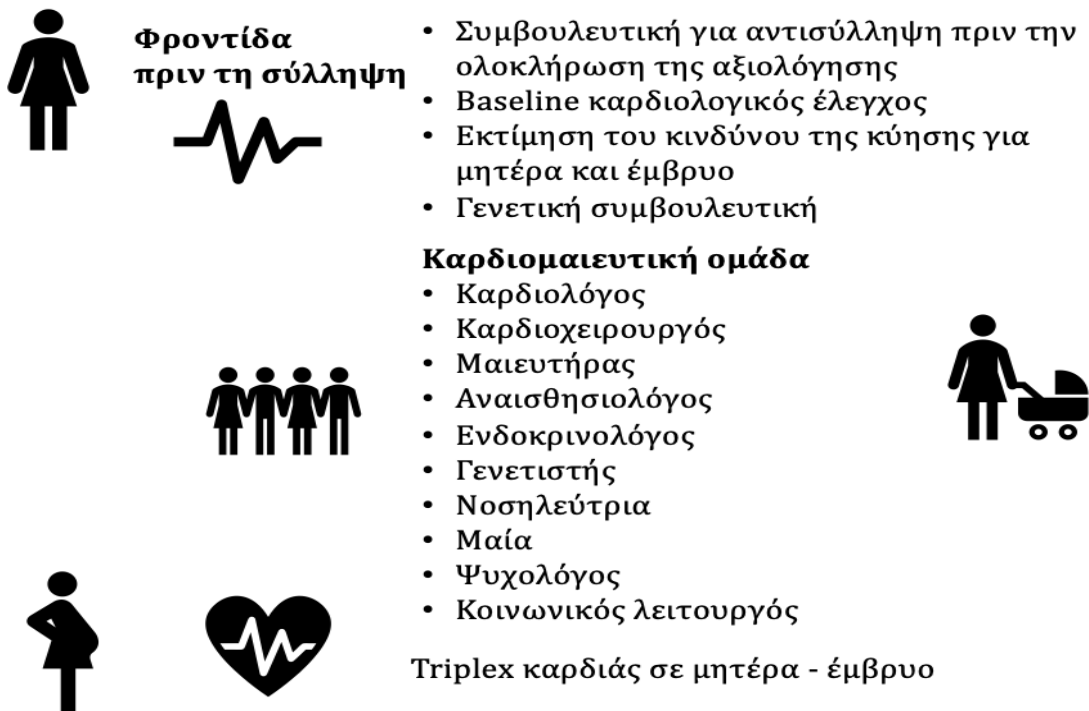
#### **E.5 ΚΑΡΔΙΟ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ**

Η Καρδιο-Μαιευτική (“Cardio-Obstetrics”) είναι μια αναδυόμενη εξειδίκευση στην Καρδιολογία και ανά τον κόσμο γίνεται προσπάθεια για ίδρυση εξειδικευμένων ιατρείων με συμβούλους από διάφορες ειδικότητες, ώστε οι γυναίκες με καρδιαγγειακά προβλήματα να λαμβάνουν τη βέλτιστη καθοδήγηση πριν την κύηση αλλά και υψηλής ποιότητας φροντίδα, παρακολούθηση και θεραπεία κατά τη διάρκεια μιας κύησης υψηλού κινδύνου. Στο πλαίσιο αυτής της λογικής και εναρμονιζόμενοι με τη διεθνή τάση, στην Ελλάδα ιδρύθηκε η Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακών Προβλημάτων Εγκυμοσύνης (ΕΚΠΕ) με συμμετοχή κυρίως καρδιολόγων και μαιευτήρων-γυναικολόγων. Σκοπός της νέας επιστημονικής εταιρείας είναι η εκπαίδευση των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων στο αντικείμενο αυτό με διοργάνωση σεμιναρίων και εκπαιδευτικών ημερίδων, η



δημιουργία βάσης δεδομένων και η έρευνα, καθώς επίσης η προώθηση της ιδέας της καρδιο-μαιευτικής ομάδας.

Καταλήγοντας, ο ρόλος της καρδιο-μαιευτικής ομάδας αποδεικνύεται καθοριστικός για τις μέλλουσες μητέρες με κληρονομικές καρδιοπάθειες. Η διεπιστημονική προσέγγιση και η εξατομικευμένη φροντίδα που προσφέρει μια τέτοια ομάδα μπορούν να εξασφαλίσουν την υψηλότερη δυνατή ποιότητα ιατρικής περίθαλψης καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας. Η έγκαιρη και συνεχής καρδιολογική παρακολούθηση, σε συνδυασμό με την ειδικευμένη μαιευτική φροντίδα και την υποστήριξη, συμβάλλει στην ασφαλή διαδικασία της μητρότητας και στη μείωση των πιθανών επιπλοκών. Επιπρόσθετα, η παροχή ενημέρωσης και η κατάλληλη γενετική συμβουλευτική ενισχύουν τη δυνατότητα των μελλοντικών μητέρων να λαμβάνουν έγκαιρες και συνειδητές αποφάσεις. Η ολοκληρωμένη περίθαλψη που παρέχεται από την καρδιο-μαιευτική ομάδα δεν είναι μόνο μια ιδανική πρακτική, αλλά και μια αναγκαιότητα που προβάλλει την ανάγκη για ενίσχυση των υπηρεσιών αυτών στο μέλλον, ενόψει της αυξημένης συχνότητας κληρονομικών καρδιακών νοσημάτων. (Εικόνα 9)



**Εικόνα 9. Διεπιστημονική προσέγγιση υποψήφιας μητέρας με κληρονομική καρδιοπάθεια**

## **ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1.ACOG Practice Bulletin No. 95: Anemia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Jul;112(1):201–7.
- 2.ACOG Practice Bulletin No. 163. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 May;127(5):e123–37.
- 3.ACOG. Fertility and Sterility. 2005 Apr;83(4):1074–5.
- 4.ACOG Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*. 2008 Nov;90(5):S188–93.
- 5.ACOG Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000 Jul;183(1):s1–22.
- 6.ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2019 Jan;133(1):1–1.
- 7.Adeyemo A, Balaconis MK, Darnes DR, Fatumo S, Granados Moreno P, Hodonsky CJ, et al. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*. 2021 Nov 15;27(11):1876–84.
- 8.Albertini L, Ezekian J, Care M, Silversides C, Sermer M, Gollob MH, et al. Assessment of Severity of Long QT Syndrome Phenotype and Risk of Fetal Death. *Journal of the American Heart Association*. 2023 Dec 5;12(23).
- 9.Alnoman A, Baghlaf HA, Badeghiesh AM, Peeva M, Dahan MH. Pregnancy, delivery, and neonatal outcomes among women living with Down syndrome: a matched cohort study, utilizing a population database. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2023 Sep 12;
- 10.Amodio F, Caiazza M, Monda E, Rubino M, Capodicasa L, Chiosi F, et al. An Overview of Molecular Mechanisms in Fabry Disease. *Biomolecules*. 2022 Oct 12;12(10).
- 11.Anver K, Tatiana P, Maria P, Svetlana R. Preimplantation Genetic Testing for Inherited Predisposition to Cardiac Disease. *Annals of Heart*. 2021 Feb 15;5(1).
- 12.Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, Paffoni A, Persico N, Gueneri S, et al. Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis*. 2012 Nov 7;32(11):1102–8.
- 13.Bauer K. UpToDate. 2022. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes.
- 14.Bennett R, Campbell T, Kumar S. Catheter and Device Management of Inherited Cardiac Conditions. *Heart, Lung and Circulation*. 2020 Apr;29(4):594–606.
- 15.Bernstein I. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 May;97(5):669–72.
- 16.Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, Grati FR, Putotto C, Breckpot J, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes*. 2023 Jan 6;14(1):160.
- 17.Bláha M, Veletová K, Blaha V, Lánská M, Žák P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia—A case series. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2022 Dec 5;26(S1):89–96.

- 18.Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, Crowley TB, Orchanian-Cheff A, Andrade DM, et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine*. 2023 Mar;25(3):100344.
- 19.Bovicelli L, Orsini LF, Rizzo N, Montacuti V, Bacchetta M. Reproduction in Down syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1982 Jun;59(6 Suppl):13S-7S.
- 20.Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 Aug;72(9):1046–59.
- 21.Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy Outcome Following Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Antagonists. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):444–50.
- 22.Campuzano O, Beltrán-Álvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genetics in Medicine*. 2010 May;12(5):260–7.
- 23.Catalano PM. Obesity and Pregnancy—The Propagation of a Viscous Cycle? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Aug 1;88(8):3505–6.
- 24.Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003 Apr;110(4):392–9.
- 25.Chan C, Costain G, Ogura L, Silversides CK, Chow EWC, Bassett AS. Reproductive Health Issues for Adults with a Common Genomic Disorder: 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Genetic Counseling*. 2015 Oct 13;24(5):810–21.
- 26.Chow CA, Campbell KH, Chou JC, Elder RW. Noonan syndrome and pregnancy outcomes. *Cardiology in the Young*. 2022 Dec 17;32(12):1925–9.
- 27.Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to Offer Predictive Genetic Testing to Children at Risk of an Inherited Arrhythmia or Cardiomyopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018 Aug;11(8).
- 28.Clarke JTR. Narrative Review: Fabry Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Mar 20;146(6):425.
- 29.Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EWA, Houlston RS, Cliff S, et al. Gene for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With Diffuse Nonepidermolytic Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair (Naxos Disease) Maps to 17q21. *Circulation*. 1998 May 26;97(20):2049–58.
- 30.Costa-Borges N, Nikitos E, Späth K, Miguel-Escalada I, Ma H, Rink K, et al. First pilot study of maternal spindle transfer for the treatment of repeated in vitro fertilization failures in couples with idiopathic infertility. *Fertility and Sterility*. 2023 Jun;119(6):964–73.
- 31.Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenatal Diagnosis*. 2015 Feb 19;35(2):183–91.

32. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 10;366(19):1803–13.
33. de Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Human Reproduction*. 2020 Dec 1;35(12):2832–49.
34. Deng Y, Ou Z, Li R, Chen Z, Liang P, Sun L. Affected-embryo-based SNP haplotyping with NGS for the preimplantation genetic testing of Marfan syndrome. *Systems biology in reproductive medicine*. 2021 Aug;67(4):298–306.
35. di Toro A, Urtis M, Narula N, Giuliani L, Grasso M, Pasotti M, et al. Impediments to Heart Transplantation in Adults With MELAS: m.3243A>G Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Oct;80(15):1431–43.
36. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation*. 2023 Jan 31;147(5):425–41.
37. Fahed AC, Wang M, Homburger JR, Patel AP, Bick AG, Neben CL, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nature Communications*. 2020 Aug 20;11(1):3635.
38. Fasouliotis SJ, Schenker JG. Ethics and assisted reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000 Jun;90(2):171–80.
39. Feeney C, Lim A, Fagan E, Blain A, Bright A, Maddison J, et al. A case-comparison study of pregnant women with mitochondrial disease – what to expect? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019 Oct 27;126(11):1380–9.
40. Finn CM, Serpa F, Tahir UA. Taking the pulse: Preimplantation genetic testing for inherited cardiac conditions. *Genetics in Medicine Open*. 2023;1(1):100827.
41. Finsterer J. Obstetric involvement in mitochondrial disorders: A review. *Medicine*. 2023 Mar 17;102(11):e33336.
42. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019 Jun 22;98(6):700–7.
43. Forzano F, Antonova O, Clarke A, de Wert G, Hentze S, Jamshidi Y, et al. The use of polygenic risk scores in pre-implantation genetic testing: an unproven, unethical practice. *European Journal of Human Genetics*. 2022 May 17;30(5):493–5.
44. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006 Nov 29;95(03):401–13.
45. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015 Aug;17(8):599–609.

46. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Aug;48(2):256–68.
47. Ginoza MEC, Isasi R. Regulating Preimplantation Genetic Testing across the World: A Comparison of International Policy and Ethical Perspectives. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2020 May;10(5):a036681.
48. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and Phenotype-Guided Management of Congenital Long QT Syndrome. *Current Problems in Cardiology*. 2013 Oct;38(10):417–55.
49. Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Petrovskaya E, Tishkevich O, de Neubourg D, et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*. 2022 May 19;2022(3).
50. Gokgoz C, Deliktas Demirci A, Kabukcuoglu K. Sexual behaviours and education in adolescents and young adults with Down syndrome: A grounded theory study of experiences and opinions of their mothers in Turkey. *Research in Developmental Disabilities*. 2021 May;112:103907.
51. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, Elkayam U, Shotan A, Merz WM, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *European Heart Journal*. 2017 Sep 14;38(35):2683–90.
52. Grebe TA, Khushf G, Grealley JM, Turley P, Foyouzi N, Rabin-Havt S, et al. Clinical utility of polygenic risk scores for embryo selection: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2024 Apr;26(4):101052.
53. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25).
54. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2015 May 7;36(18):1123–35.
55. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Feb;73(4):457–76.
56. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. Pregnancies from biopsied human pre-implantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990 Apr;344(6268):768–70.
57. Haninger-Vacariu N, Anastopoulos K, Aigner C, Sunder-Plassmann R, Gatterer C, Ponleitner M, et al. Pregnancy outcomes of Fabry disease in Austria (PROFABIA)-a retrospective cohort-study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024 Apr 18;19(1):165.
58. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008 May 8;358(19):1991–2002.

59. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W, et al. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *European Journal of Human Genetics*. 2018 Jan 4;26(1):12–33.
60. Harton GL, Tsipouras P, Sisson ME, Starr KM, Mahoney BS, Fugger EF, et al. Preimplantation genetic testing for Marfan syndrome. *Molecular human reproduction*. 1996 Sep;2(9):713–5.
61. Hipp HS, Crawford S, Boulet S, Toner J, Sparks AAE, Kawwass JF. Trends and Outcomes for Preimplantation Genetic Testing in the United States, 2014-2018. *JAMA*. 2022 Apr 5;327(13):1288.
62. Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochemical Society Transactions*. 2005 Apr 1;33(2):428–32.
63. Hong HY, Milone GF, Hanhan JJ, File B, Hameed AB. Intrapartum Management in Maternal Brugada Syndrome. *JACC: Case Reports*. 2023 Dec;27:102105.
64. Hutchens J, Frawley J, Sullivan EA. Quality of life and mental health of women who had cardiac disease in pregnancy and postpartum. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022 Oct 28;22(1):797.
65. Ingles J, McGaughran J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012 Apr 15;98(8):625–30.
66. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24).
67. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Oct;76(14):1690–702.
68. Iwarsson E. Preimplantation genetic diagnosis of DiGeorge syndrome. *Molecular Human Reproduction*. 1998 Sep 1;4(9):871–5.
69. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. 2024.
70. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology*. 2009 Jan 1;2009(1):277–85.
71. James Gallagher. UK Approves Three-Person Babies. *BBC NEWS*, Feb 24, 2015. 2015 Feb 24;
72. Joglar JA, Kapa S, Saarel E v., Dubin AM, Gorenek B, Hameed AB, et al. 2023 HRS expert consensus statement on the management of arrhythmias during pregnancy. *Heart Rhythm*. 2023 Oct;20(10):e175–264.
73. Johnston AW, Jaslow RI. Children of Mothers with Down's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1963 Aug 29;269(9):439–43.
74. Jost TS. Rights of embryo and foetus in private law. *The American journal of comparative law*. 2002;50(3):633–46.
75. Khera A v., Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*. 2018 Sep 13;50(9):1219–24.

76. Knoppers BM, Bordet S, Isasi RM. Preimplantation Genetic Diagnosis: An Overview of Socio-Ethical and Legal Considerations. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2006 Sep 1;7(1):201–21.
77. Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circulation Journal*. 2015;45(5):357.
78. Komorowski AS, Feinberg EC. Scientific and ethical considerations in using preimplantation genetic testing for polygenic disease. *Fertility and Sterility*. 2022 Jun;117(6):1160–1.
79. Koumbaris G, Kypri E, Tsangaras K, Achilleos A, Mina P, Neofytou M, et al. Cell-Free DNA Analysis of Targeted Genomic Regions in Maternal Plasma for Non-Invasive Prenatal Testing of Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, and Fetal Sex. *Clinical Chemistry*. 2016 Jun 1;62(6):848–55.
80. Kuliev A, Pakhalchuk T, Rechitsky S. Pre-implantation genetic diagnosis (pgd) for heart disease determined by genetic factors. *Interventional Cardiology*. 2016;08(01).
81. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2021 Oct;14(5).
82. Levin BL, Varga E. MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature. *Journal of Genetic Counseling*. 2016 Oct 30;25(5):901–11.
83. Levin I, Almog B, Shwartz T, Gold V, Ben-Yosef D, Shaubi M, et al. Effects of laser polar-body biopsy on embryo quality. *Fertility and Sterility*. 2012 May;97(5):1085–8.
84. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2020 Mar 5;184(1):73–80.
85. Loeys B, Nuytinck L, van Acker P, Walraedt S, Bonduelle M, Sermon K, et al. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenatal diagnosis*. 2002 Jan;22(1):22–8.
86. Madsen C v., Christensen EI, Nielsen R, Mogensen H, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients. In 2018. p. 93–101.
87. Marcinkeviciene A, Rinkuniene D, Puodziukynas A. Long QT Syndrome Management during and after Pregnancy. *Medicina*. 2022 Nov 21;58(11):1694.
88. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death—update. *International Journal of Legal Medicine*. 2021 Mar 21;135(2):483–95.
89. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
90. McCrindle BW, Kwiterovich PO, McBride PE, Daniels SR, Kavey REW. Guidelines for Lipid Screening in Children and Adolescents: Bringing Evidence to the Debate. *Pediatrics*. 2012 Aug 1;130(2):353–6.

91. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *The Lancet*. 2000 Jun;355(9221):2119–24.
92. Medeiros AM, Bourbon M. Genetic Testing in Familial Hypercholesterolemia: Is It for Everyone? *Current Atherosclerosis Reports*. 2023 Apr 2;25(4):127–32.
93. Momma K. Cardiovascular Anomalies Associated With Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2010 Jun;105(11):1617–24.
94. Moolla M, Mathew A, John K, Yogasundaram H, Alhumaid W, Campbell S, et al. Outcomes of pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2022 Jul;359:54–60.
95. Morcel K, Watrin T, Pasquier L, Rochard L, le Caignec C, Dubourg C, et al. Utero-vaginal aplasia (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome) associated with deletions in known DiGeorge or DiGeorge-like loci. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(1):9.
96. Narula N, Devereux RB, Malonga GP, Hriljac I, Roman MJ. Pregnancy-Related Aortic Complications in Women With Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Aug;78(9):870–9.
97. Neal SA, Franasiak JM, Forman EJ, Werner MD, Morin SJ, Tao X, et al. High relative deoxyribonucleic acid content of trophoblast biopsy adversely affects pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. 2017 Mar;107(3):731–736.e1.
98. Nesbitt V, Alston CL, Blakely EL, Fratter C, Feeney CL, Poulton J, et al. A national perspective on prenatal testing for mitochondrial disease. *European Journal of Human Genetics*. 2014 Nov 19;22(11):1255–9.
99. Niedermayr K, Pölzl G, Scholl-Bürgi S, Fauth C, Schweigmann U, Haberlandt E, et al. Mitochondrial DNA mutation “m.3243A>G”-Heterogeneous clinical picture for cardiologists (“m.3243A>G”: A phenotypic chameleon). *Congenital heart disease*. 2018 Sep;13(5):671–7.
100. Nikolaos M. The Greek Orthodox position on the ethics of assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008 Jan;17:25–33.
101. Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *Journal of Blood Medicine*. 2018 Oct; Volume 9:185–92.
102. O’Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 23;146(8).
103. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-Related Differences in the Clinical Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Aug;46(3):480–7.
104. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Failure Reviews*. 2022 Jul 14;27(4):1173–91.



- 105.Osmanska J, Jackson AM, Simpson J, Adamson C, Doherty D, Mamet H, et al. Preconception counselling in women of reproductive age attending cardiology clinics in Scotland. *Heart*. 2024 Apr 16;heartjnl-2023-323666.
- 106.Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*. 2010 Mar 1;18(3):265–71.
- 107.Palmer LD, Butcher NJ, Boot E, Hodgkinson KA, Heung T, Chow EWC, et al. Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018 Apr 25;176(4):936–44.
- 108.Palmer LD, McManus Z, Heung T, McAlpine G, Blagojevic C, Corral M, et al. Reproductive Outcomes in Adults with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Genes*. 2022 Nov 16;13(11):2126.
- 109.Parizot E, Dard R, Janel N, Vialard F. Down syndrome and infertility: what support should we provide? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019 Jun 9;36(6):1063–7.
- 110.Patton K, Wong EK, Cirino AL, Dobson LJ, Harris S. Reproductive decision-making and the utilization of preimplantation genetic testing among individuals with inherited aortic or vascular disease. *Journal of Genetic Counseling*. 2023 Aug 2;
- 111.Perez M v., Kumarasamy NA, Owens DK, Wang PJ, Hlatky MA. Cost-Effectiveness of Genetic Testing in Family Members of Patients With Long-QT Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011 Jan;4(1):76–84.
- 112.Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, la Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*. 2016 Dec;106(7):1634–47.
- 113.Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 Feb;77(7):922–36.
- 114.Piyamongkol S, Makonkawkeyoon K, Shotelersuk V, Sreshthaputra O, Pantasri T, Sittiwangkul R, et al. Pre-implantation genetic testing for Marfan syndrome using mini-sequencing. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2022 Oct;42(7):2846–52.
- 115.Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015 Nov 1;36(41):2793–867.
- 116.Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, Kukavica D, Trancuccio A, Kovacic JC. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021 May;77(20):2592–612.
- 117.Raia-Barjat T, Edebiri O, Chaleur C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Apr 11;9.
- 118.Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Bařwolf C, Iung B, Pieper PG. Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. *Current Problems in Cardiology*. 2014 Apr;39(4–5):85–151.

- 119.Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, de Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018 Sep 7;39(34):3165–241.
- 120.Ren Y, Zhao Y, Yang X, Shen C, Luo H. Application of low dose aspirin in pre-eclampsia. *Frontiers in Medicine*. 2023 Mar 8;10.
- 121.Robertson J. PGD: New ethical challenges. *Nature Reviews Genetics*. 2003 Jan;4(1):6–6.
- 122.Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British Journal of Haematology*. 2006 Jan 9;132(2):171–96.
- 123.Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, Leysen E, Sieira JA, Namdar M, et al. The Clinical Significance of Pregnancy in Brugada Syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014 Mar;67(3):176–80.
- 124.Rossignol R, Faustin B, Rocher C, Malgat M, Mazat Jp, Letellier T. Mitochondrial threshold effects. *Biochemical Journal*. 2003 Mar 15;370(3):751–62.
- 125.Sallam HN, Sallam NH. Religious aspects of assisted reproduction. *Facts, views & vision in Ob-Gyn*. 2016 Mar 28;8(1):33–48.
- 126.Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2016 Dec;9(6):504–10.
- 127.Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003–8.
- 128.Savvatis K, Vissing CR, Klouvi L, Florian A, Rahman M, Béhin A, et al. Cardiac Outcomes in Adults With Mitochondrial Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Oct;80(15):1421–30.
- 129.Schupf N, Lee JH, Pang D, Zigman WB, Tycko B, Krinsky-McHale S, et al. Epidemiology of estrogen and dementia in women with Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018 Jan;114:62–8.
- 130.Scott KL, Hong KH, Scott RT. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing. *Fertility and Sterility*. 2013 Sep;100(3):608–14.
- 131.Selen DJ, Edelson PK, James K, Corelli K, Hivert MF, Meigs JB, et al. Physiological subtypes of gestational glucose intolerance and risk of adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb;226(2):241.e1-241.e14.
- 132.Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, et al. Long QT Syndrome and Pregnancy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Mar;49(10):1092–8.
- 133.Shaulov T, Zhang L, Chung JT, Son WY, Buckett W, Ao A. Outcomes of Preimplantation Genetic Testing for Single Gene Defects in a Privately Funded Period and Publicly Funded Period: A North-American Single Center Experience. *Journal of reproduction & infertility*. 2020;21(2):107–15.

134. Shefi S, Raviv G, Rienstein S, Barkai G, Aviram-Goldring A, Levron J. Fish based preimplantation genetic diagnosis to prevent DiGeorge syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009 Jul 13;26(7):411–3.
135. Silversides CK, Grewal J, Mason J, Sermer M, Kiess M, Rychel V, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 May;71(21):2419–30.
136. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Feb;226(2):S1171–81.
137. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013 May 9;121(19):3953–61.
138. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007 Dec 14;2(1):45.
139. Thorburn DR, Dahl HM. Mitochondrial disorders: genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. *American Journal of Medical Genetics*. 2001 Mar 23;106(1):102–14.
140. Tidyman WE, Rauen KA. Noonan, Costello and cardio–facio–cutaneous syndromes: dysregulation of the Ras–MAPK pathway. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2008 Dec 9;10:e37.
141. Townsley DM. Hematologic Complications of Pregnancy. *Seminars in Hematology*. 2013 Jul;50(3):222–31.
142. van der Crabben SN, Kowsolea AIE, Clur SB, Wilde AAM. Pregnancy in women with Brugada syndrome: Is there an increased arrhythmia risk? A case-series report. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2022 Jan 30;33(1):123–7.
143. Verdonshot JAJ, Hellebrekers DMEI, van Empel VPM, Heijligers M, de Munnik S, Coonen E, et al. Clinical Guideline for Preimplantation Genetic Testing in Inherited Cardiac Diseases. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2024 Apr;17(2).
144. Villablanca AC. Heart disease during pregnancy. *Postgraduate Medicine*. 1998 Oct 30;104(4):183–92.
145. von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, Viot G, Goldenberg A, Mardach B, Amiel J, et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. *The Journal of Pediatrics*. 2003 Aug;143(2):208–12.
146. Walker ID. Arterial thromboembolism in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003 Jun;16(2):297–310.
147. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine*. 2007 Jan;9(1):34–45.
148. Wang C, Zhu W, Wei Y, Su R, Feng H, Hadar E, et al. The associations between early pregnancy lipid profiles and pregnancy outcomes. *Journal of Perinatology*. 2017 Feb 27;37(2):127–33.

149. Wanga S, Silversides C, Dore A, de Waard V, Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016 Jan;32(1):78–85.
150. Watanabe K, Matsubara K, Nakamoto O, Ushijima J, Ohkuchi A, Koide K, et al. Outline of the new definition and classification of “Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)”; a revised JSSHP statement of 2005. *Hypertension Research in Pregnancy*. 2018 Nov 30;6(2):33–7.
151. Weise A, Mrasek K, Klein E, Mulatinho M, Llerena JC, Hardekopf D, et al. Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2012 May 6;60(5):346–58.
152. Wennerholm UB. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human Reproduction*. 2000 Apr 1;15(4):944–8.
153. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European Heart Journal*. 2015 Sep 21;36(36):2425–37.
154. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Journal of Arrhythmia*. 2022 Aug 31;38(4):491–553.
155. Xi F, Chen H, Chen Q, Chen D, Chen Y, Sagnelli M, et al. Second-trimester and third-trimester maternal lipid profiles significantly correlated to LGA and macrosomia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 2;304(4):885–94.
156. Yarrington CD, Valente AM, Economy KE. Cardiovascular Management in Pregnancy. *Circulation*. 2015 Oct 6;132(14):1354–64.
157. Yeates L, McDonald K, Burns C, Semsarian C, Carter S, Ingles J. Decision-making and experiences of preimplantation genetic diagnosis in inherited heart diseases: a qualitative study. *European Journal of Human Genetics*. 2022 Feb 21;30(2):187–93.
158. Yokouchi-Konishi T, Kamiya CA, Shionoiri T, Nakanishi A, Iwanaga N, Izumi C, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy: Peripartum cardiovascular events predict post delivery prognosis. *Journal of Cardiology*. 2021 Mar;77(3):217–23.
159. Zarek J, Koren G. The Fetal Safety of Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014 Jun;36(6):506–9.
160. Zhang J, Liu H, Luo S, Chavez-Badiola A, Liu Z, yang m., et al. First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016 Sep;106(3):e375–6.
161. Zhang H, Burr SP, Chinnery PF. The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond. *Essays in Biochemistry*. 2018 Jul 20;62(3):225–34.
162. Κάκουρου Γ, Μαμά Θ, Βρεττού Χ, Traeger-Συνοδιού J, Τζέτη Μ, Μακρυθανάσης Π, et al. <https://hub.uoa.gr/preimplantation-genetic-diagnosis-for-multifactorial-polygenic-diseases/>. Τα κοινά πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα.