



βιοGenetika

ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ



Γυναικεία Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα μεγάλο και συνεχώς αυξανόμενο κοινωνικό πρόβλημα, δεδομένου ότι αφορά σχεδόν στο 20% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία να επιτευχθεί εγκυμοσύνη έπειτα από προσπάθεια ενός χρόνου χωρίς κανένα μέτρο αντισύλληψης και με ικανοποιητικό αριθμό συχνότητας επαφών ανά μήνα. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή, στην οποία δεν υπήρξε στο παρελθόν καμία εγκυμοσύνη, και σε δευτεροπαθή, στην οποία υπήρξε εγκυμοσύνη στο παρελθόν. Το ποσοστό υπογονιμότητας για τις γυναίκες σήμερα είναι 7%-28%, με μέσο όρο 13% για γυναίκες μέχρι την ηλικία των 40 ετών.

Οι παράγοντες που ενισχύουν την γυναικεία υπογονιμότητα είναι:

- Ηλικία της γυναίκας (κατώτερη ποιότητα ωαρίων με την αύξηση της ηλικίας)
- Ορμονικές διαταραχές (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, πρόωρη εμμηνόπαυση, ακατάστατη ωορηξία) που επηρεάζουν τόσο τη φυσιολογική ωορηξία όσο και την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων
- Η απόφραξη των σαλπίνγων μετά συνήθως από φλεγμονές και λοιμώξεις
- Η ενδομητρίωση
- Παθήσεις της μήτρας (ινομύματα, διθάλαμος μήτρα)
- Το αφιλόξενο περιβάλλον του τραχήλου (μη φιλική-προς τα σπερματοζώαρια-τραχηλική βλέννη)
- Γενετικές-Χρωμοσωμικές ανωμαλίες



- Ανοσολογικά αίτια (ύπαρξη διάφορων- 'εχθρικών' προς το έμβρυο- αντισωμάτων στον ορό της γυναίκας)
- Αιτίες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής (άγχος, κάπνισμα, αλκοόλ)

Ένας πλήρης γυναικολογικός έλεγχος θα εξασφαλίσει όλες τις απαραίτητες και σημαντικές πληροφορίες για την ολοκληρωμένη κλινική εικόνα της



γυναίκας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων, ο γυναικολόγος μπορεί να κρίνει σκόπιμο και μία σειρά επιπρόσθετων εξετάσεων σε μοριακό και γενετικό επίπεδο.

Καθ' ἔξιν αποβολές

Καθ' ἔξιν ή επανειλημμένες αυτόματες αποβολές αποκαλούνται οι επαναλαμβανόμενες συνεχείς αποβολές, τριών ή περισσότερων κλινικά αναγνωρισμένων κυήσεων. Η αποβολή πρώτου τριμήνου αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της κύησης και συμβαίνει στο 75% των γυναικών που συλλαμβάνουν. Η πλειονότητα των αποβολών (50% περίπου) παραμένει κλινικώς αδιάγνωστη, γιατί συμβαίνει πολύ πρώιμα, λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της κανονικής έμμηνου ρύσης. Οι καθ' ἔξιν αποβολές ταξινομούνται σε:

- Πρωτοπαθείς → γυναίκες με 3 ή περισσότερες συνεχόμενες αποβολές, με τον ίδιο σύντροφο και καμία

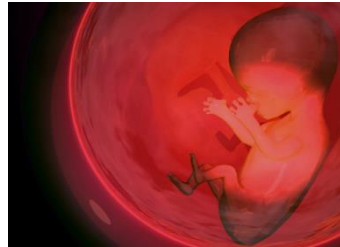


κύηση μετά την 20ή εβδομάδα (1/150 κυήσεις, 6% των εμβρυϊκών απωλειών).

- Δευτεροπαθείς → γυναίκες με 3 αποβολές, με τον ίδιο σύντροφο, μετά την γέννηση ενός παιδιού ή μετά από έναν ενδομήτριο θάνατο (1/500 κυήσεις, 1,5% των εμβρυϊκών απωλειών).

Τα αίτια των καθ' ἑξιν αποβολών μπορούν να συνοψιστούν στα ακόλουθα:

- **Ανατομικοί παράγοντες:** συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, ινομύματα, πολύποδες, ενδομητρικές συμφύσεις.
- **Ενδοκρινικοί παράγοντες:** ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης, διαταραχές LH, διαταραχές προλακτίνης, διαταραχές θυρεοειδούς, σακχαρώδης διαβήτης.
- **Ανοσολογικοί παράγοντες:** αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, αλλοάνοσα νοσήματα.
- **Γενετικοί παράγοντες:** ανευπλοειδίες, μεταθέσεις Robertson.
- **Λοιμώδεις παράγοντες:** βακτηρίδια, ιοί, παράσιτα, μυκόπλασμα, χλαμύδια
- **Θρομβοφιλικές βλάβες:** Έλλειψη του παράγοντα XII, ομοκυστεΐνη (MTHFR, C677T & A1298C), έλεγχος του παράγοντα V (Leiden_G1691A) και της προθρομβίνης (FII, G20210A).



- **Ανώμαλη μορφολογία σπερματοζωαρίων**
- Διάφορα αίτια: στρες, παχυσαρκία, κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, έντονη άσκηση.
- Αγνώστου αιτιολογίας.

Εργαστηριακός έλεγχος υπογονιμότητας/καθ'έξιν αποβολών

Τα πρώτο στάδιο διερεύνησης της γυναικείας υπογονιμότητας είναι έλεγχος σε επίπεδο ανατομικό, βιοχημικό, ορμονικό, ανοσολογικό και ενδοκρινολογικό. Από εκεί και πέρα όμως, είναι πλέον επιβεβαιωμένο ότι σημαντικοί είναι οι γενετικοί παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με τη γυναικεία υπογονιμότητα αλλά και τις καθ'έξιν αποβολές. Σήμερα η διαγνωστική γενετική έχει τη δυνατότητα να διαγνώσει πολλές από τις γενετικές βλάβες που συνδέονται με προβλήματα της ανθρώπινης αναπαραγωγής.

Έλεγχος Θρομβοφιλίας

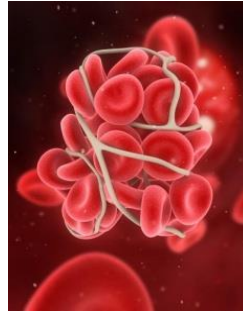
Θρομβοφιλία ονομάζουμε την παθολογική κατάσταση υπερπηκτικότητας της αιματικής κυκλοφορίας στον άνθρωπο με αποτέλεσμα την ανάπτυξη θρόμβων σε όργανα και αγγεία. Η θρομβοφιλία είναι:

- Συγγενής (σύμφυτες καταστάσεις που αυξάνουν την πιθανότητα να αναπτυχθεί θρόμβωση)
- Επίκτητη (καταστάσεις που προκύπτουν αργότερα στη ζωή κάποιου)

Σε πρόσφατες επιστημονικές δημοσιεύσεις, αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ υπογονιμότητας άγνωστης αιτιολογίας,



συμπεριλαμβανομένων και των καθ'εξιν πρώιμων αποβολών και μεταλλαγών στα γονίδια της θρομβοφιλίας. Η συγγενής θρομβοφιλία θεωρείται γενετική νόσος που καθορίζεται από πολλαπλά γονίδια, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει γιατί κάποιες γυναίκες με θρομβοφιλία δεν έχουν κανένα θρομβωτικό επεισόδιο, ενώ άλλες εμφανίζουν διάφορες επιπλοκές.



Ο μοριακός έλεγχος μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την προδιάθεση για θρομβοφιλία και θα πρέπει να ερμηνεύεται σε συνδυασμό με άλλους μη γενετικούς παράγοντες.

Οι παρακάτω μεταλλάξεις/πολυμορφισμοί αποδεδειγμένα συνδέονται με τη θρομβοφιλία μόνοι τους ή σε συνδυασμούς (οδηγία του American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG) και θα μπορούσαν να περιλαμβάνονται σε έναν απλό έλεγχο :

- Μετάλλαξη Παράγοντα V (LEIDEN G1691A)
- Μετάλλαξη Παράγοντα V (R2 H1299A)
- Μετάλλαξη Προθρομβίνης (Παράγοντας II – G20210A)
- Μετάλλαξη Ομοκυστεϊναιμίας (MTHFR, C677T)
- Μετάλλαξη Ομοκυστεϊναιμίας (MTHFR, A1298C)
- Μετάλλαξη αναστολέα πλασμινογόνου (PAI-1, 675 4G/5G)
- Μετάλλαξη V34L του Παράγοντα XIII

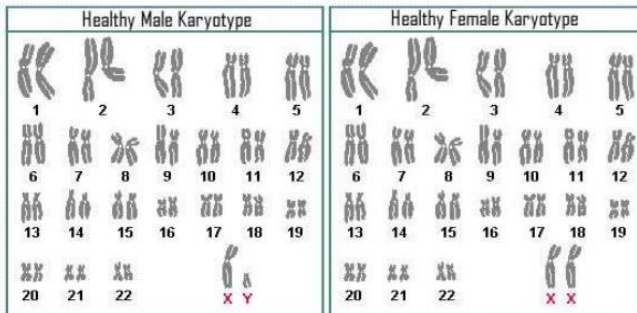
Σε περίπτωση ύπαρξης μετάλλαξης υπάρχει **αυξημένη δυνατότητα θρομβώσεων των αγγείων του ενδομητρίου στην**



περιοχή εμφύτευσης με αποτέλεσμα την αναστολή της ροής του αίματος μέσα στα αγγεία και την ανεπαρκή τροφοδοσία του εμβρύου με θρεπτικά συστατικά. Στη θέση εμφύτευσης του εμβρύου ιστολογικά φαίνεται συμφόρηση των αγγείων του ενδομητρίου, ρήξη του τοιχώματός του και αιμορραγίες με επακόλουθες νεκρώσεις της περιοχής τροφοδοσίας του εμβρύου.

Καρυότυπος

Η απεικόνιση του συνόλου των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου ονομάζεται καρυότυπος. Η παρατήρηση των χρωμοσωμάτων γίνεται κατά τη μετάφαση, το στάδιο του κυτταρικού κύκλου κατά το οποίο τα ζεύγη των χρωμοσωμάτων είναι ορατά στο μικροσκόπιο. Στη συνέχεια τα φωτογραφηθέντα χρωμοσώματα διατάσσονται αριθμημένα κατά μέγεθος. Ο φυσιολογικός ανθρώπινος καρυότυπος περιλαμβάνει 46 χρωμοσώματα (23 ζεύγη). Με τον καρυότυπο μπορούν να διαπιστωθούν αριθμητικές και δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.



Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν εν δυνάμει παράγοντες υπογονιμότητας. Ζευγάρια με πρόβλημα γονιμότητας παρουσιάζουν παθολογικό καρυότυπο (ένας από τους δύο) με



πιθανότητα 4%. Η εξέταση καρυοτύπου περιφερικού αίματος εμπειρέχει σημαντική πληροφορία για τη μελέτη τέτοιων περιστατικών και επιβάλλεται από τα κλινικά πρωτόκολλα αναφοράς. Από τις δομικές αναδιατάξεις των χρωμοσωμάτων, **οι αμοιβαίες μεταθέσεις είναι εκείνες οι οποίες σχετίζονται συχνότερα τόσο με τη γυναικεία όσο και με την ανδρική υπογονιμότητα και τις καθ'έξιν αποβολές.** Επίσης, **αριθμητικές ανωμαλίες που έχουν επιπτώσεις στη γυναικεία γονιμότητα είναι η μονοσωμία του φυλετικού χρωματοσώματος X (45,X), κλινική εκδήλωση του οποίου αποτελεί το σύνδρομο Turner, καθώς και η παρουσία ενός επιπλέον χρωματοσώματος X (47,XXX).** Όταν ο ένας γονιός φέρει κάποια ισοζυγισμένη χρωμοσωμική αναδιάταξη, μπορεί να μην έχει καμία κλινική επίπτωση στον ίδιο, όμως σε μη ισοζυγισμένη μορφή στο έμβρυο προκαλεί παλινδρόμηση της κύησης. Αν η μη ισοζυγισμένη μορφή της αναδιάταξης στο έμβρυο είναι βιώσιμη έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία. Ο κίνδυνος παλινδρόμησης του εμβρύου ή γέννησης παιδιού με χρωμοσωμική ανωμαλία εξαρτάται από τον τύπο της αναδιάταξης.

Οι κύριες κλινικές ενδείξεις για κυτταρογενετικό έλεγχο περιφερικού αίματος είναι οι εξής:

Οικογενειακό ιστορικό:

- Χρωμοσωμικών ανωμαλιών.
- Νοητικής υστέρησης άγνωστης αιτίας.
- Πολλαπλών αποβολών, νεογνικού θανάτου.

Ασθενείς με:

- Πρωτογενή ή δευτερογενή αμηνόρροια.



- Πρόωρη εμμηνόπαυση.
- Ανωμαλίες στο σπέρμα (αζωοσπερμία, ολιγοσπερμία).
- Μη-φυσιολογικό κλινικό φαινότυπο (καθυστερημένη ή υπερβολική σωματική ανάπτυξη, δυσμορφία, νοητική υστέρηση).

Ζευγάρια με:

- Υπογονιμότητα άγνωστης αιτίας (αδυναμία σύλληψης με φυσικό τρόπο ή κατόπιν διαδικασιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής).
- Πολλαπλές αποβολές (>3) ή ιστορικό ανεξιχνίαστου νεογνικού θανάτου.
- Παιδί με διαγνωσμένη χρωμοσωμική ανωμαλία.
- Διαγνωσμένη χρωμοσωμική ανωμαλία δομικής φύσεως στον καρυότυπο αμνιακού υγρού του εμβρύου που κυοφορούν

Ιολογικός/Μικροβιακός έλεγχος

Η σύγχρονη γυναίκα και η γονιμότητά της φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Οι μικροβιακές λοιμώξεις συνήθως ξεκινάνε με ήπια συμπτώματα που πολλές φορές περνάνε απαρατήρητα. Δυστυχώς όμως έχουν την τάση να μεταφέρονται και να προσβάλλουν:

- Τη μήτρα → οξεία ή χρόνια φλεγμονή → αφιλόξενο περιβάλλον για το έμβρυο και αδυναμία εμφύτευσης
- Τις σάλπιγγες → παχύνονται και αποφράσσονται → συμφύσεις που αλλάζουν τη φυσιολογική ανατομία της περιοχής



- Την πύελο → χρόνια πυελική φλεγμονώδης νόσος → βασική αιτία υπογονιμότητας (πάνω από 20% των γυναικών με προβλήματα γονιμότητας)

Είναι προφανές ότι ένα τέτοιο διαταραγμένο περιβάλλον όχι μόνο δεν ωφελεί τη φυσιολογική σύλληψη αλλά και αυξάνει την πιθανότητα μιας εξωμήτριας εγκυμοσύνης. Επομένως, ακριβής και έγκαιρη εκτίμηση της σοβαρότητας των λοιμώξεων αυτών είναι απαραίτητη για να προφυλαχθεί η μελλοντική γονιμότητα της σύγχρονης γυναίκας.

Οι λοιμώξεις από χλαμύδια, ουρεοπλάσματα και μυκοπλάσματα είναι τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.



Μυκόπλασμα και Ουρεόπλασμα

- Βακτήρια που μεταδίδονται με τη σεξουαλική επαφή.
- Η ύπαρξη τους μπορεί να ελαττώσει τη γονιμότητα.
- Το ενδομήτριο (θέση εμφύτευσης) προσβάλλεται από μικρόβια και ιδιαίτερα το **Ουρεάπλασμα σχετίζεται με αυτόματες αποβολές.**

Χλαμύδια

- η λοίμωξη από χλαμύδια αποτελεί επίσης μια πολύ κοινή αιτία που συνδέεται με την υπογονιμότητα.
- κύριος υπαίτιος μικροοργανισμός για τις αποφράξεις των σαλπίνγων και σοβαρότατος παράγοντας για **εξωμήτρια (σαλπινγική) εγκυμοσύνη.**



Αν και η παρουσία τους είναι δυνατό να διαπιστωθεί με καλλιέργεια κολπικού και τραχηλικού υγρού, η ανίχνευση τους με καλλιέργεια δίνει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ένα ποσοστό 40%. **Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για τον εντοπισμό τους, είναι αυτή της ανίχνευσης του DNA και των μικροοργανισμών αυτών, με ειδική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) σε δείγμα κολπικού και τραχηλικού υγρού ή σε ιστό από την ενδομητρική κοιλότητα.**

Ερπητοϊοί

Επιπλέον, η παρουσία μιας ομάδας ερπητοϊών βρέθηκε ότι είναι η βασικότερη αιτία της αύξησης κάποιων τοξικών κυττάρων στο αίμα που



είναι γνωστά σαν NK κύτταρα. Πολύ μεγάλο ποσοστό (>50%) γυναικών με πρόβλημα σύλληψης εμφανίζει αύξηση των NK κυττάρων στο αίμα. Φαίνεται ότι **στη συντριπτική πλειοψηφία η αύξηση οφείλεται στην παρουσία ερπητοϊών στο αίμα των γυναικών.** Μέχρι σήμερα, οι μέθοδοι που εφαρμόζονταν για την ανίχνευση της παρουσίας ιών φαίνεται ότι δεν ήταν καθόλου ευαίσθητες. **Με την χρήση όμως των μοριακών (DNA) τεχνικών αποκαλύπτεται ότι οι ιοί υπάρχουν μέσα μας σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που οι επιστήμονες υπολόγιζαν.**



Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας (HLA)

Μια πιο σπάνια περίπτωση είναι η παρουσία κοινών αντιγόνων ιστοσυμβατότητας της ομάδας HLA-DQ στους γονείς. Έχει αποδειχθεί ότι όταν οι γονείς έχουν κοινά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας της ομάδας HLA-DQa τότε η ανοσολογική ανοχή της μητέρας προς το έμβρυο κυμαίνεται από ελάχιστη έως μηδενική με αποτέλεσμα την απόρριψη του εμβρύου. Η εμφάνιση των HLA-DQb αντιγόνων στις καθ' έξιν αποβολές είναι υψηλή.

Στο Κέντρο Μοριακής Βιολογίας και Κυτταρογενετικής **βιοGenetika** χρησιμοποιούνται οι πιο σύγχρονες επιστημονικές και τεχνικές προσεγγίσεις της μοριακής βιολογίας και της κυτταρογενετικής στην διερεύνηση της αιτιολογίας της υπογονιμότητας και των καθ' έξιν αποβολών σε επίπεδο γενετικής και μοριακής μικροβιολογίας.

Στη **βιοGenetika** προσφέρεται μια σειρά εξετάσεων για κάθε περίπτωση:

- Χρωμοσωμική ανάλυση ατόμου/ζεύγους
- Χρωμοσωμική ανάλυση προϊόντων αποβολής/ιστού αποβληθέντος εμβρύου 1ου και 2ου τριμήνου
- Γενετική μελέτη παραγόντων θρομβοφιλίας (Leiden V, προθρομβίνη, MHTFR κ.α)
- Μελέτη διαφόρων λοιμογόνων παραγόντων, οι οποίοι παίζουν μικρό αλλά σημαντικό ρόλο στις αποβολές με πιο σημαντική π.χ. την λοίμωξη από χλαμύδια η οποία συχνά δεν ανιχνεύεται με τις κλασσικές μεθοδολογίες αλλά ανιχνεύεται μόνο με PCR.



- Προσδιορισμός των αντιγόνων του συστήματος ιστοσυμβατότητας HLA DQA1 με μοριακές τεχνικές DNA σε ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές.

Βιβλιογραφία

- Barnea E.R., Holford T.R., Mc Innes D. (1985). Long-term prognosis of infertile couples with normal basic investigations: a life-table analysis.
- Benagiano G., Bastianelli C., Farris M. (2006). Infertility: a global perspective. *Minerva Ginecol.*;58(6):445-57.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
- Brazdova A, Senechal H, Peltre G, Poncet P, Immune Aspects of Female Infertility. *Int J Fertil Steril.* 2016 Apr-Jun;10(1):1-10. Epub 2016 Apr 5.
- Gnoth C., Godehardt E., Frank-Herrmann P., Friol K., Tigges J., Freundl G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*, 20:1144–1147.
- Ombelet W., Cooke I, Dyer S., Serour G., Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):605-21.
- Roupa Z., Polikandrioti M., Sotiropoulou P., Faros E., Koulouri A., Wozniak G., Gourni M. Causes of infertility in women at reproductive age. *Health Science Journal.* 2009, V ol 3, Issue 2





