

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Επιπολασμός, αιτιολογία και ταξινόμηση των συγγενών ανωμαλιών

Ε. Μ. Καραβιτάκης¹
Ε. Φρυσίρα²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου κατά τη βρεφική ηλικία σε όλο το δυτικό κόσμο και τη δεύτερη κατά σειρά στις ηλικίες μεταξύ 1 και 5 ετών μετά τα παιδικά ατυχήματα. Εμφανίζονται περίπου στο 2-4% των νεογνών, συχνότερα προσβάλλεται το καρδιαγγειακό σύστημα, όπου μαζί με τις ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού και του αναπνευστικού συστήματος ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από συγγενείς ανωμαλίες κατά τη νεογνική και βρεφική ηλικία. Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να είναι είτε γενετικής είτε περιβαλλοντικής αιτιολογίας, ενώ σε ποσοστό περίπου 40-60% παραμένει άγνωστος ο παθογενετικός τους μηχανισμός. Ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: 1) τις μείζονες ανωμαλίες, που επιφέρουν σοβαρές μορφολογικές, λειτουργικές και αισθητικές διαταραχές και 2) τις ελάσσονες ανωμαλίες, οι οποίες αναφέρονται, σε ήπιες παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό. Ανάλογα με το στάδιο της εμβρυογένεσης που προκλήθηκε η βλάβη, διακρίνονται σε δυσμορφίες, διασπάσεις, παραμορφώσεις και δυσπλασίες. Μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλές ή να περιλαμβάνονται σε συγκεκριμένο σύνδρομο, ακολουθία ή συνδυασμό. Η μελέτη της αιτιολογίας των συγγενών ανωμαλιών είναι απαραίτητη για τη σωστή γενετική συμβουλευτική της οικογένειας, αφού μπορούμε να υπολογίσουμε με περισσότερη ακρίβεια τον κίνδυνο επανάληψης και ενδεχομένως να προσφέρουμε τη δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης σε επόμενες κυήσεις. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(1):33-40)**

Λέξεις ευρετηριασμού: συγγενείς ανωμαλίες, βρεφική θνησιμότητα, γενετική συμβουλευτική.

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Ένας από τους αρχικούς ορισμούς για τις συγγενείς ανωμαλίες παρουσιάζεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία από τον Josef Warkany το 1947 και αναφέρει ότι πρόκειται για δομικές ανωμαλίες που αναγνωρίζονται κατά τη γέννηση. Μπορεί να είναι μάκρο- ή μικροσκοπικές, εξωτερικά (στο δέρμα, στα ώτα κ.λπ.) ή στα εσωτερικά

¹ Α' Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»
² Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής
Πανεπιστημίου Αθηνών

όργανα, οικογενείς ή σποραδικές, κληρονομούμενες ή μη, μονήρεις ή πολλαπλές¹. Σε μετέπειτα βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι συγγενείς ανωμαλίες έχουν προγεννητική προέλευση, η εκδήλωση τους διαπιστώνεται στη γέννηση και συμπεριλαμβάνουν δομικές ή λειτουργικές διαταραχές, διαταραχές του μεταβολισμού ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες². Επίσης παρουσιάζεται ο διαχωρισμός σε μείζονες και σε ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες. Οι μείζονες είτε είναι ασύμβατες με τη ζωή είτε έχουν επιβλαβή επίδραση στη λειτουργικότητα και στην κοινωνική αποδοχή του ατόμου, ενώ οι ελάσσονες δεν έχουν ιατρική ή αισθητική σημασία για τον ασθενή^{3,4}.

Σύμφωνα με το ίδρυμα March of Dimes (μη κερδοσκοπική οργάνωση των ΗΠΑ που ασχολείται με την πρόληψη των συγγενών ανωμαλιών και της βρεφικής θνησιμότητας), ο όρος «συγγενείς ανωμαλίες» αναφέρεται σε δομικές, λειτουργικές και μεταβολικές ανωμαλίες που παρουσιάζονται στη γέννηση και έχουν ως αποτέλεσμα τη σωματική ή νοητική μειονεξία ή είναι θανατηφόρες. Με βάση το διεθνές σύστημα πληροφοριών για τις συγγενείς ανωμαλίες, ο ίδιος όρος περιλαμβάνει κάθε δομική ή λειτουργική ανωμαλία που εκδηλώνεται στη νεογνική-βρεφική ηλικία ή και αργότερα, λόγω αιτιών κληρονομούμενων ή επίκτητων που ενήργησαν πριν τη γέννηση^{5,6}.

Τουλάχιστον το 2% των εμβρύων και των βρεφών παρουσιάζουν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, φτάνοντας περίπου το 6-7% σε μητρώα συστηματικής καταγραφής συγγενών ανωμαλιών. Αντιπροσωπεύουν το 1/3 των εισαγωγών σε παιδιατρικά τμήματα και περίπου το 20 με 25% των αιτιών θανάτου κατά την περιγεννητική περίοδο, κατέχοντας έτσι τα τελευταία χρόνια την πρωταγωνιστική αιτία βρεφικής θνησιμότητας στο δυτικό κόσμο^{7,8,9}. Από μία διεθνή προοπτική μελέτη από το 1950 έως το 1994 διαπιστώθηκε: 1) μείωση της συνολικής βρεφικής θνησιμότητας κατά 68.8% και 2) μείωση της βρεφικής θνησιμότητας που οφείλεται σε συγγενείς ανωμαλίες κατά 33.4%. Παρόλα αυτά, από την ίδια μελέτη προκύπτει ότι το ποσοστό της βρεφικής θνησιμότητας λόγω συγγενών ανωμαλιών αναμένεται να αυξηθεί. Η βελτίωση της ποιότητας των ιατρικών υπηρεσιών και ως εκ τούτου η μείωση των θανάτων από λοιμώξεις ή υποσιτισμό θα έχει σαν συνέπεια την αύξηση της βρεφικής θνησιμότητας λόγω των συγγενών ανωμαλιών παγκοσμίως¹⁰. Στις ΗΠΑ μεταξύ 1960 και 1999, το ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας μειώθηκε περισσότερο από 70% (26 βρεφικοί θάνατοι ανά 1000 ζώντα νεογνά το 1960 και 7.1 ανά 1000 ζώντα νεογνά το 1999), ενώ από

το 1960 έως το 1994 παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού της βρεφικής θνησιμότητας που σχετίζεται με συγγενείς ανωμαλίες, κατά περίπου 50% (από 361.4 θανάτους από συγγενείς ανωμαλίες ανά 100.000 ζώντα νεογνά το 1960 σε 173.4 θανάτους ανά 100.000 ζώντα νεογνά το 1994)^{11,12}. Μολονότι η μείωση της βρεφικής θνησιμότητας οφειλόμενη σε συγγενείς ανωμαλίες μειώνεται παράλληλα με τη συνολική βρεφική θνησιμότητα, η διαφορά στο ποσοστό μείωσης που παρατηρείται συνεπάγεται αύξηση του ποσοστού της βρεφικής θνησιμότητας από συγγενείς ανωμαλίες συνολικά. Έτσι, στις ΗΠΑ το 1940 το ποσοστό συνολικής νεογνικής θνησιμότητας ήταν 35 ανά 1000 ζώντα νεογνά, ενώ το 1980 ελαττώθηκε σε 8 ανά 1000 ζώντα νεογνά. Σε αντίθεση, το 1940 το ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας από μείζονες συγγενείς ανωμαλίες ήταν 3 ανά 1000 ζώντα νεογνά παραμένοντας σε περισσότερο από 2 ανά 1000 ζώντα νεογνά το 1980. Συνεπώς, ενώ το 1940 περίπου το 10% των βρεφικών θανάτων σχετιζόταν με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες, το 1980 το ποσοστό αυτό παρουσίασε συγκριτικά αύξηση φθάνοντας το 20%¹³. Στις ΗΠΑ, τα τελευταία χρόνια σχεδόν ένας στους πέντε βρεφικούς θανάτους, δηλαδή περίπου το 20%, οφείλεται σε συγγενείς ανωμαλίες αποτελώντας έτσι την πρώτη αιτία θανάτου κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Συγκεκριμένα, το 1999 αναφέρονται 138.2 βρεφικοί θάνατοι από συγγενείς ανωμαλίες ανά 100.000 ζώντα νεογνά, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να καταγράφονται στη μαύρη φυλή και το 70% κατά τη νεογνική περίοδο^{11,12}.

Η δεύτερη κατά σειρά αιτία βρεφικών θανάτων στις ΗΠΑ το 1999 ήταν: η προωρότητα-χαμηλό βάρος γέννησης (110.9 βρεφικοί θάνατοι ανά 100.000 ζώντα νεογνά) και ακολουθούσε το σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου των βρεφών (66.9 βρεφικοί θάνατοι ανά 100.000 ζώντα νεογνά), επιπλοκές κατά την κύηση μητρικής προέλευσης (35.3 βρεφικοί θάνατοι ανά 100.000 ζώντα νεογνά) και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι παραπάνω αιτίες, μαζί με τις συγγενείς ανωμαλίες, ευθύνονται για περισσότερο από το 50% των βρεφικών θανάτων¹². Από στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας στην Ευρώπη, η βρεφική θνησιμότητα για το έτος 2000 κυμαινόταν: 1) κάτω από 10 ανά 1000 ζώντα νεογνά σε 33 ανεπτυγμένες χώρες, 2) μεταξύ 10-20 ανά 1000 ζώντα νεογνά σε 7 χώρες και 3) πάνω από 20 ανά 1000 ζώντα νεογνά σε 11 αναπτυσσόμενες χώρες της ίδιας περιοχής. Στην Ελλάδα για το έτος 2000, η βρεφική θνησιμότητα ήταν 5.9 ανά 1000 ζώντα νεογνά¹⁴. Βάσει στοιχείων του ίδιου οργανισμού, οι συγγενείς ανωμαλίες στις ανεπτυγμένες χώρες

της Ευρώπης κατέχουν την πρωταρχική αιτία των θανάτων στη βρεφική ηλικία¹⁵.

Εκτός από την πρώτη αιτία θανάτου κατά τη βρεφική ηλικία, οι συγγενείς ανωμαλίες, από στοιχεία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων για το έτος 2000, καταλαμβάνουν στις ΗΠΑ τη δεύτερη αιτία θανάτου στις ηλικίες μεταξύ 1 έως 4 ετών μετά τα παιδικά ατυχήματα, ενώ βρίσκονται μέσα στις πρώτες πέντε αιτίες θανάτου κατά την εφηβεία¹⁶.

Η σημαντική μείωση της βρεφικής θνησιμότητας τις τελευταίες δεκαετίες αποδίδεται στην ανάπτυξη μονάδων εντατικής θεραπείας με σημαντική βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας τόσο των πρόωρων όσο και των τελειόμηνων νεογνών, στην καλύτερη αντιμετώπιση των διαφόρων επιπλοκών του τοκετού και στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Επίσης, ο προγεννητικός έλεγχος και η υπερηχογραφική ανίχνευση συγγενών ανωμαλιών μερικές φορές οδηγεί σε προγραμματισμένη διακοπή της κύησης συνεισφέροντας στη μείωση της βρεφικής θνησιμότητας. Παρά τη βελτίωση του προγεννητικού ελέγχου και της περιγεννητικής φροντίδας συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης ιατρο-χειρουργικής παρέμβασης, το μικρότερο ποσοστό μείωσης της βρεφικής θνησιμότητας που οφείλεται σε συγγενείς ανωμαλίες συγκριτικά με τη συνολική βρεφική θνησιμότητα αντικατοπτρίζει την έλλειψη αποτελεσματικής περίθαλψης νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες^{7,10}. Ως εκ τούτου, δεδομένου ότι στο 40 με 60% των περιπτώσεων η αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών είναι άγνωστη, σημαντική μείωση της περιγεννητικής και βρεφικής θνησιμότητας-νοσηρότητας θα μπορούσε να προσφέρει η μελέτη και εξιχνίαση των αιτίων τους, καθώς και η εφαρμογή μέτρων πρωτοβάθμιας πρόληψης τους^{7,8}. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι την τετραετία 1990-1994 στις περιοχές της Ευρώπης, Αμερικής, Νότιου Ειρηνικού και Ιαπωνίας σημειώθηκαν 16.000 θάνατοι λόγω ανωμαλιών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα. Περισσότερο από το 50% των θανάτων αυτών θα είχε αποφευχθεί εάν η ποσότητα κατανάλωσης φυλλικού οξέως από τις γυναίκες πριν την εγκυμοσύνη ήταν ικανοποιητική ή λάμβαναν βιταμινούχο συμπλήρωμα φυλλικού οξέως 0.4 mg καθημερινά κατά την αναπαραγωγική ηλικία^{10,17}. Επίσης, από δύο μεγάλες μελέτες στην Ατλάντα και την Ουγγαρία υπολογίζεται ότι κατά την περίοδο της σύλληψης η κατανάλωση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος, επιπλέον της αποδεδειγμένης μείωσης των ανωμαλιών σύγκλισης του νωτιαίου σωλήνα, μειώνει σε μεγάλο ποσοστό την εμφάνιση και άλλων μείζονων συγγενών ανωμαλιών^{18,19}. Αν και το

ποσοστό μείωσης του συνολικού κινδύνου συγγενών ανωμαλιών στις δύο μελέτες είναι 20 και 47% αντίστοιχα, η συντηρητική αποδοχή ποσοστού μείωσης 15% θα ήταν ιδιαίτερα σημαντική ως πρωτοβάθμια πρόληψη, δεδομένου ότι καθημερινά παγκοσμίως γεννιούνται περισσότερα από 10.000 παιδιά με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες^{20,21}.

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτήρησης Συγγενών Ανωμαλιών (EUROCAT), από το έτος 1996 έως το έτος 2001, αναφέρεται ότι ο επιπολασμός μείζονων συγγενών ανωμαλιών ανά 10.000 γεννήσεις και σε σύνολο 3.883.879 γεννήσεων, κατά σειρά προτεραιότητας αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα (54/10.000), ακολουθούμενο από το μυοσκελετικό (48/10.000), το ουροποιητικό (35/10.000), το πεπτικό (14/10.000), τις σχιστίες προσώπου (13/10.000) και τελευταίο το κεντρικό νευρικό σύστημα (10/10.000)²².

Προκύπτει επίσης ότι οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος κατέχουν πρωταρχική θέση στους εμβρυϊκούς θανάτους και στα θνησιγενή έμβρυα (μετά την 20^η εβδομάδα κύησης). Ο επιπολασμός τους σε περιπτώσεις ανά 10.000 γεννήσεις είναι 1.18/10.000. Ακολουθούν οι ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος (1.17/10.000), του ουροποιητικού συστήματος (0.97/10.000), οι ανωμαλίες των άκρων (0.86/10.000) και του πεπτικού συστήματος (0.52/10.000), ενώ ο επιπολασμός των χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι 1.11/10.000²². Με την ίδια σειρά εμφάνισης, αναφέρεται ο επιπολασμός των συγγενών ανωμαλιών στις εκτρώσεις με εξαίρεση τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σαν ομάδα κατέχει την πρώτη θέση²². Τα ίδια αποτελέσματα καταγράφονται και από άλλες μελέτες σε έμβρυα, συμπεριλαμβανομένων των εκτρώσεων, των αυτομάτων αποβολών και των θνησιγενών, όπου η κατά μειούμενη σειρά εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών από τα διάφορα συστήματα ήταν: το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το ουροποιητικό, το σκελετικό, το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα^{23,24}.

Ο επιπολασμός των συγγενών ανωμαλιών σε συνάρτηση με την περιγεννητική θνησιμότητα δι-αφαιίνεται από μία προοπτική μελέτη στην περιοχή Delft-Westland-Oostland της Ολλανδίας σε 28.983 ζώντα και θνησιγενή νεογνά, τη δεκαετία 1983-1992, όπου καταγράφηκαν 247 περιγεννητικοί θάνατοι εκ των οποίων οι 82 σχετιζόνταν με συγγενείς ανωμαλίες. Από τη συγκεκριμένη μελέτη, προκύπτει ότι η

συχνότερη θανατηφόρα ανωμαλία στην ομάδα των θνησιγενών νεογνών αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ ακολουθούν οι ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος και των πνευμόνων, του ουροποιητικού συστήματος και οι ανωμαλίες του πεπτικού. Σε αντίθεση, στην ομάδα της νεογνικής θνησιμότητας, οι ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος και των πνευμόνων προέχουν, ενώ ακολουθούν αυτές του κεντρικού νευρικού συστήματος⁷. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από άλλες μεγαλύτερες μελέτες σε ΗΠΑ και Καναδά, όπου αναφέρεται ότι οι συγγενείς ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού ευθύνονται για περισσότερο από το 60% των θανάτων λόγω συγγενών ανωμαλιών στη νεογνική και βρεφική ηλικία^{25,26}.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Η αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: γενετική, περιβαλλοντική και άγνωστη. Οι συγγενείς ανωμαλίες γενετικής και περιβαλλοντικής αιτιολογίας καταλαμβάνουν περίπου το 40%, ενώ οι ανωμαλίες άγνωστης αιτιολογίας αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ 40-60%. Από το 40% της γενετικής και περιβαλλοντικής αιτιολογίας, το 7.5% περίπου αφορά μονογονιδιακά νοσήματα ενώ το 6% περίπου τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Από το υπόλοιπο ποσοστό περίπου το 5% αφορά ανωμαλίες περιβαλλοντικής αιτιολογίας, με την έννοια της έκθεσης της μητέρας κατά την κύηση σε διάφορους λοιμογόνους ή μη παράγοντες, φαρμακολογικές ή άλλες τοξικές ουσίες. Περίπου το 20% αναφέρεται σε ανωμαλίες πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπου πολλαπλοί παράγοντες, τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παρεμβαίνουν στον παθογενετικό μηχανισμό της συγγενούς ανωμαλίας. Παραδείγματα ανωμαλιών πολυπαραγοντικής αιτιολογίας είναι: οι υπερωϊοχειλοσχιστίες, η ανεγκεφαλία, η δισχιδής ράχη, ορισμένες καρδιοπάθειες, η πυλωρική στένωση, ο υποσπαδίας, η βουβωνοκλήλη, η ραιβοϊπιποποδία και το συγγενές εξάρθρωμα ισχίου^{27,28,29}.

Οι συγγενείς ανωμαλίες που σχετίζονται με μονογονιδιακά νοσήματα ακολουθούν τους Μενδελειούς κανόνες κληρονομικότητας. Τα μονογονιδιακά νοσήματα, παρότι σπάνια το καθένα ξεχωριστά, στο σύνολό τους είναι πολλά. Μέχρι πρόσφατα περίπου 9500 γενετικοί τόποι (loci) που σχετίζονται με μονογονιδιακά νοσήματα που προκαλούνται από μεταλλάξεις του ενός ή και των δύο γονιδίων κάθε ζεύγους που κληρονομούνται από τους γονείς

έχουν καταγραφεί στο OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)^{30,31,32}. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών που οφείλονται σε μεταλλαγμένα γονίδια και τα οποία ακολουθούν τον επικρατητικό ή υπολειπόμενο, αυτοσωματικό ή φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομικότητας κυμαίνεται από 0.8 έως 8 ανά 1000 ζώντα νεογνά. Η μεγάλη αυτή διακύμανση οφείλεται στην ελλιπή διάγνωση ή στην υπερεκτίμηση των ανωμαλιών αυτής της κατηγορίας στις διάφορες μελέτες³³.

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι ιδιαίτερα συχνές στις αυτόματες αποβολές. Υπολογίζεται ότι το 10%-15% των κυήσεων καταλήγουν σε αυτόματες αποβολές και το 50% αυτών συνδυάζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Επίσης, περίπου το 99% των χρωμοσωμικά ανώμαλων κυήσεων έχουν ως αποτέλεσμα την αυτόματη αποβολή τους και στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό συμβαίνει πριν τη 10η εβδομάδα κύησης³⁴. Το αποτέλεσμα αυτής της πρώιμης φυσικής επιλογής και της αυτόματης αποβολής είναι η μείωση του ποσοστού των χρωμοσωμικών ανωμαλιών με την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, έτσι ώστε η συχνότητά τους στα θνησιγενή έμβρυα να είναι περίπου 6%, ενώ στα ζώντα νεογνά να ανέρχεται στο 0.6%. Οι συχνότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στις αυτόματες αποβολές είναι αριθμητικές τρισωμίες αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων, μονοσωμίες X και πολυπλοειδείς.

Μεταξύ των τρισωμιών, οι συχνότερες αφορούν τα χρωμοσώματα 13, 14, 15, 16, 21 και 22^{35,36}. Οι ανωμαλίες των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων προκαλούν συνήθως πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και νοτική υστέρηση, γεγονός που δικαιολογεί τον έγκαιρο κυτταρογενετικό έλεγχο των παιδιών που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αλλά και την προγενετική διάγνωση κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Αντίθετα, οι ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων του φύλου και κυρίως οι αριθμητικές παρουσιάζουν ηπιότερο φαινότυπο^{31,37}.

Εκτός από τη γενετική αιτιολογία των συγγενών ανωμαλιών, όπως προαναφέρθηκε, ένα ποσοστό περίπου 5% καλύπτεται από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Με την ευρύτερη έννοια, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι μη γενετικής αιτιολογίας που όμως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα εκτιθέμενα άτομα. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δύνανται να έχουν μεταλλαξιογόνο δράση στο πατρικό ή μητρικό γενετικό υλικό ή τερατογόνο δράση στο κύημα, ανάλογα με το χρόνο έκθεσης πριν ή μετά τη σύλληψη αντίστοιχα. Μετά τη σύλληψη, η έκθεση στον τερατογόνο παράγοντα κυρίως το πρώτο τρίμηνο της κύησης

κατά την «ευαίσθητη περίοδο» της οργανογένεσης, έχει ως συνέπεια την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Ανάλογα με τη χρονική περίοδο δράσης του τερατογόνου παράγοντα, προκύπτουν ειδικές ανωμαλίες από τα διάφορα συστήματα²⁸.

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι συγγενείς λοιμώξεις, χρόνια νοσήματα της μητέρας και άλλες καταστάσεις που έχουν βλαπτική δράση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ ή και η χρήση κατά την κύηση κάποιων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Επίσης, αρνητική επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο έχουν διάφοροι μηχανικοί παράγοντες, όπως οι αμνιακές ταινίες καθώς και άλλοι εξωγενείς φυσικοί παράγοντες όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία²⁹.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

Οι συγγενείς ανωμαλίες διακρίνονται σε μείζονες και ελάσσονες μορφολογικές ανωμαλίες.

Οι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες αποκλίνουν έντονα από το φυσιολογικό, δημιουργούν μορφολογικές, λειτουργικές και αισθητικές διαταραχές. Αποτελούν την αιτία ή σχετίζονται με προγεννητική και περιγεννητική θνησιμότητα, απαιτούν άμεση ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση μετά τη γέννηση, προκαλούν σωματική αναπηρία και προβλήματα κοινωνικής αποδοχής. Περιλαμβάνουν ανωμαλίες των διαφόρων οργάνων και συστημάτων, όπως του κεντρικού νευρικού, καρδιαγγειακού, ουρογεννητικού, πεπτικού, σκελετικού συστήματος καθώς και του προσωπικού κρανίου²⁷. Η συχνότητα εμφάνισής τους στα τελειόμνηνα νεογνά είναι 2-3% και συνήθως συνδυάζονται με 2 ή 3 ή και περισσότερες ελάσσονες ανωμαλίες³⁸.

Οι ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες αναφέρονται σε ήπιες αποκλίσεις του φυσιολογικού που δεν επιφέρουν ιατρικά ή αισθητικά προβλήματα²⁷. Συναντώνται σε λιγότερο από 4% των νεογνών και παράδειγμα αποτελούν ο επίκανθος, ο υπερτελορισμός, οι μικρές βλεφαρικές σχισμές, η θολωτή υπερώρα, η ανώμαλη ελίκωση και η χαμηλή πρόσφυση των αυτιών, τα πρωτιαία δερματικά επάρματα, η μονήρης χειρομαντική γραμμή, η κλινδοδακτυλία του 5ου δακτύλου του άνω άκρου, η συνδακτυλία δύο μέσων δακτύλων και η μεγάλη απόσταση μεταξύ του 1ου και 2ου δακτύλου των κάτω άκρων³⁸. Ελάσσονες ανωμαλίες, κυρίως του εξωτερικού αυτιού, του προσώπου και του άνω άκρου, που απαντώνται με συχνότητα μεταξύ 4 % έως 50% των νεογνών ονομάζονται φυσιολογικές ποικιλομορφίες, ενώ ο όρος φυσιολογικά στίγματα αναφέρεται σε παρεκκλίσεις με συχνότητα άνω του

50%, όπως για παράδειγμα η ψηλαφητή μετωπιαία ραφή. Επίσης, ορισμένες ελάσσονες ανωμαλίες δύνανται να αποτελούν οικογενές χαρακτηριστικό, ενώ άλλες που ανιχνεύονται κατά τη νεογνική ηλικία, όπως ο επίκανθος, η μογγολοιδήσ φορά των βλεφαρικών σχισμών και η θολωτή υπερώρα παραμένουν μόνο στο ένα τέταρτο των παιδιών ηλικίας 1-4 ετών^{27,39}.

Πολλές από τις ελάσσονες ανωμαλίες, όπως αυτές του εξωτερικού αυτιού, οφείλονται στην παραμορφωτική δράση μηχανικών δυνάμεων σε κατά τα άλλα φυσιολογικά αναπτυσσόμενους ιστούς. Τέτοιες μηχανικές δυνάμεις για παράδειγμα μπορούν να ασκηθούν από το τοίχωμα της μήτρας. Άλλες ελάσσονες ανωμαλίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα σοβαρότερης διαταραχής της μορφογένεσης και για το λόγο αυτό να συνδυάζονται με μείζονες μορφολογικές ανωμαλίες. Γενικότερα, κάθε νεογνό με τρεις ή περισσότερες ελάσσονες ανωμαλίες πρέπει να εκτιμάται για την παρουσία υποκείμενης μείζονος ανωμαλίας που ενδεχομένως να μην είναι εμφανής⁴⁰.

Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία και ο παθογενετικός μηχανισμός δεν έχουν διευκρινιστεί σε όλες τις συγγενείς ανωμαλίες, η ταξινόμησή τους σε διάφορες κατηγορίες έχει πρωταρχική σημασία για την πρόγνωση, την αντιμετώπιση και την εκτίμηση του κινδύνου επανάληψής τους. Ανάλογα με το στάδιο της εμβρυογένεσης κατά το οποίο προκλήθηκε η βλάβη, οι συγγενείς ανωμαλίες διακρίνονται σε :

- δυσμορφίες (malformations)
- διασπάσεις (disruptions)
- παραμορφώσεις (deformations)
- δυσπλασίες (dysplasias)

Οι δυσμορφίες είναι μορφολογικές ανωμαλίες ενός οργάνου ή τμήματός του ή μίας ευρύτερης περιοχής του σώματος ως αποτέλεσμα εγγενούς διαταραχής του μηχανισμού της ανάπτυξης. Η βλάβη εμφανίζεται από τη στιγμή της σύλληψης και είναι συνήθως γενετικής αιτιολογίας.

Οι διασπάσεις είναι μορφολογικές ανωμαλίες ενός οργάνου ή τμήματος του ή μίας ευρύτερης περιοχής του σώματος ως αποτέλεσμα παρέμβασης εξωγενών παραγόντων, όπως λοιμογόνοι, τερατογόνοι παράγοντες και τραυματισμοί (π.χ. αμνιακές ταινίες), στην αρχικά φυσιολογική διαδικασία της ανάπτυξης. Εξ' ορισμού οι διασπάσεις δεν είναι κληρονομούμενες.

Οι παραμορφώσεις είναι ανωμαλίες στη μορφή, το σχήμα και τη θέση τμήματος του σώματος που επιφέρει η δράση μηχανικών δυνάμεων. Οι δυνάμεις αυτές μπορεί να είναι είτε εξωγενείς ως αποτέλεσμα ενδομήτριας διαμόρφωσης, είτε ενδογενείς ως α-

ποτέλεσμα ενδομήτριας υποκινητικότητας, λόγω βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου.

Οι δυσπλασίες είναι ανωμαλίες της οργάνωσης των κυττάρων στους ιστούς και οι μορφολογικές τους επιπτώσεις. Πρόκειται για τη διαδικασία που οδηγεί στη «δυσιστογένεση». Ως παράδειγμα αναφέρεται η ατελής οστεογένεση και το σύνδρομο Marfan λόγω διαταραχής του συνδετικού ιστού λόγω διαταραχής στο μεταβολισμό του κολλαγόνου⁴¹.

Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να είναι μονήρεις ή να συνυπάρχουν πολλαπλές ταυτόχρονα.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών καταλαμβάνουν οι μονήρεις δομικές ανωμαλίες, οι οποίες αφορούν ένα όργανο ή τμήμα του σώματος. Οι συχνότερες από αυτές περιλαμβάνουν τις υπερωϊοχειλοεσχιστίες, τη ραιβοϊπποποδία, την πλωρική στένωση, το συγγενές εξάρθρωμα ισχίου και τις συγγενείς καρδιοπάθειες.

Ο συνδυασμός πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών που επαναλαμβάνονται με σταθερό τρόπο και οφείλονται σε κοινό παθογενετικό μηχανισμό ονομάζεται σύνδρομο.

Ο όρος ακολουθία υποδηλώνει μία σειρά συμβμάτων μετά από μία αρχική ανωμαλία που συνεπάγεται την εμφάνιση δυσμορφιών, παραμορφώσεων ή διασπάσεων. Για παράδειγμα, στην ακολουθία Potter, η αγενεσία των νεφρών έχει σαν συνέπεια το ολιγοϋδράμνιο, δευτεροπαθείς παραμορφώσεις των άκρων και πνευμονική υποπλασία.

Ο σταθερός συνδυασμός ανωμαλιών με συχνότητα μεγαλύτερη σε σχέση με την τυχαία εμφάνισή τους ονομάζεται συνδυασμός. Ο συνδυασμός VATER για παράδειγμα περιλαμβάνει ανωμαλίες από τους σπονδύλους, ατρησία πρωκτού, τράχειο-οισοφαγικό συρίγγιο και ανωμαλίες της κερκίδας (V-vertebral, A-anal atresia, T-tracheo-E-esophageal fistula, R-radial defects)³¹.

Συμπερασματικά, οι συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν σημαντικότερη αιτία θανάτου κατά τη νεογνική και βρεφική περίοδο. Παρόλο που σε ένα μεγάλο ποσοστό δεν δύναται να διευκρινιστεί η αιτιολογία τους, η ταξινόμηση τους στις διάφορες κατηγορίες είναι απαραίτητη για την διερεύνηση του παθογενετικού μηχανισμού με τον οποίο προκλήθηκαν. Η ακριβής διάγνωση της αιτιολογίας των συγγενών ανωμαλιών παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη σωστή γενετική συμβουλευτική της οικογένειας, αφού μπορούμε να υπολογίσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο επανάληψης και ενδεχομένως να προσφέρουμε τη δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου στις επόμενες κυήσεις.

Prevalence, etiology and classification of congenital anomalies

E. M. Karavitakis, H. Frisira

(Ann Clin Paediatr 2009, 56(1):33-40)

Congenital anomalies are the leading cause of infant mortality throughout the western world and second childhood injuries at ages between 1 and 5 years. They affect around 2-4% of neonates and they involve more often the cardiovascular system, where together with the anomalies of the central nervous and respiratory system they are responsible for the largest proportion of neonatal and infant mortality from congenital anomalies. Congenital anomalies are caused by genetic or environmental factors while in 40-60% of cases it is not possible to clarify their exact etiology. They are classified in two categories: 1) major anomalies that cause serious morphological, functional and cosmetic disturbances and 2) minor anomalies that are referred to mild variations from the normal. Depending on the embryological stage that the damage was caused, they are distinguished in malformations, disruptions, deformations and dysplasias. They can be single or they may cause multiple system defects or may be a part of a syndrome, sequence or association. The study of the etiology of congenital anomalies is essential for accurate genetic counselling to the family, since we are able to estimate with more precision the risk of recurrence and potentially to offer the possibility of prenatal diagnosis in the subsequent gestations.

Key words: congenital anomalies, infant mortality, genetic counselling.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Warkany J. Etiology of congenital malformations. Adv Pediatr 1947; 2:1-63.
2. Christianson RE, Van den Berg BJ, Milkovich I, Oechsli FW. Incidence of congenital anomalies among white and black live births with long-term follow-up. Am J Public Health 1981; 12:1333-41.
3. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. J Pediatr 1964; 64:357-71.
4. Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths and early mortality among the children of atomic bomb survivors: a reanalysis. Radiat Res 1990; 122:1-11.
5. March of Dimes Birth Defects (2004); Available from: URL: <http://www.modimes.org>.
6. International Birth Defects Information System (I.B.I.S)

- (2005); Available form: URL: <http://www.ibis-birthdefect.org>.
7. De Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, Meershoek AP, van Velzen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:55-61.
 8. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266:163-7.
 9. Garne E, Loane M, Oolk H, Oe Vigan C, Scarano G, Tucker D, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:6-11.
 10. Rosano A, Botto LO, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54:660-6.
 11. Petrini J, Oamus K, Johnston RB Jr. An overview of infant mortality and birth defects in the United States. *Teratology* 1997; 56:8-10.
 12. Petrini J, Oamus K, Russell R, Poschman K, Oavidoff MJ, Mattison O. Contribution of birth defects to infant mortality in the United States. *Teratology* 2002; 66(1 suppl):S3-6.
 13. Wen SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000; 61:342-6.
 14. Infant and under five mortality rates by WHO. Year 2000 (2000); Available from: URL: http://www.who.int/child-adolescenthealth/OVERVIEW/CHILO_HEAL TH/Mortality_Rates_00.pdf.
 15. Children at risk! Main health effects of exposure to environmental risk factors (2003) Fact Sheet EURO/05/03; Available from: URL: http://www.euro.who.int/mediacentre/factsheets/20031201_1.
 16. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System (2003); Available from: URL: <http://www.childstats.gov/ac2003>.
 17. Holmes L, Harris J, Oakley GP Jr, Friedman JM. Teratology Society Consensus Statement on use of folic acid to reduce the risk of birth defects. *Teratology* 1997; 55:381.
 18. Erickson JD. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta Birth Defects Case-Control Study. *Teratology* 1991; 43:41-51.
 19. Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78:151-61.
 20. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 125:12-21.
 21. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004; 1:50-61.
 22. The EUROCAT website; Available from: URL: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk./pubdata>.
 23. Tennstedt C, Hufnagl P, Chaoui R, Korner H, Dietel M. Fetal autopsy: a review of recent developments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99:66-71.
 24. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:134-8.
 25. Lee K, Khoshnood B, Chen I, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 2001; 98:620-7.
 26. Liu S, Joseph KS, Wen SW, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Sauve R. Secular trends in congenital anomaly-related fetal and infant mortality in Canada, 1985-1996. *Am J Med Genet* 2001; 104:7-13.
 27. Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25:131-282.
 28. Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 125:4-11.
 29. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004; 113(4 suppl):957-68.
 30. OMIM; Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
 31. Kingston HM. Mendelian inheritance. In: *ABC of Clinical Genetics*. 3rd ed. London. BMJ books; 2002. p.25-29.
 32. Bonthron O, FitzPatrick O, Porteous M, Traimer A. The family history. In: *Clinical Genetics a case based approach*. W.B Saunders Company. London; 1998. p.1-10.
 33. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1993; 308:424-31.
 34. Stephenson MO, Awartani KA, Robinson WP. Cy-

- togenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446-51.
35. Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo I, Pehlivan TI, Remohi J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18:182-8.
36. Rubio C, Pehlivan T, Rodrigo I, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:159-65.
37. Staebler M, Donner C, Van Regemorter N, Duprez I, De Maertelaer V, Devreker F, Avni F. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn* 2005; 25:567-573.
38. Φρυσίρα Ε. Πνευματική καθυστέρηση-Κλινική και διαγνωστική προσέγγιση. Στο: Ειδικά Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών; 2001 σελ. 19-29.
39. Κίτσιου-Τζέλη Σ. Συγγενείς ανωμαλίες. Στο: Κίτσιου-Τζέλη Σ. Παράγοντες τερατογένεσης και συγγενείς ανωμαλίες. Αθήνα. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα; 1992. σελ. 3-5.
40. Jones KI. Minor anomalies as clues to more serious problems and toward the recognition of malformation syndromes. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed. Philadelphia. WB Saunders Company. 1997. p.727-746.
41. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982; 100:160-5.