



Η νοτική υστέρηση στον άνθρωπο διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και βαριά κι απαντάται με συχνότητα περίπου 2% στον γενικό πληθυσμό, με αδιάγνωστη συνήθως αιτιολογία.

Πολλές μορφές είναι κληρονομικές μέσα στην οικογένεια, ενώ υπάρχει και η ιδιοπαθής, σποραδική νοτική υστέρηση χωρίς προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό, που είναι κι η πιο συχνή.

Γενικά, η αποκάλυψη της αιτίας της νοτικής υστέρησης στο επίπεδο της γενετικής βλάβης είναι δύσκολη, μια και πολλά διαφορετικά σύνδρομα και κληρονομικά νοσήματα περιλαμβάνουν στα συμπτώματα τους και νοτική υστέρηση.

Η σύγχρονη γενετική διαγνωστική, περιλαμβάνει σειρά από εξετάσεις, που δυνατόν ν' αποκαλύψουν τη γενετική αίτια της νοτικής υστέρησης σ' ένα πάσχον άτομο. Οι εξετάσεις αυτές είναι:

### Καρυότυπος λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος

Σήμερα, η εξέταση αυτή εφαρμόζεται κύρια, αν όχι αποκλειστικά, για τη διάγνωση χρωμοσωματικών συνδρόμων με αναγνωρίσιμο κλινικό φαινότυπο, που περιλαμβάνει νοτική υστέρηση. Είναι δυνατόν στον καρυότυπο του εξεταζόμενου να βρίσκεται μια ανωμαλία του αριθμού των χρωμοσωμάτων, π.χ. τρισωμία 21-σύνδρομο Down, ανωμαλίες φυλετικών χρωμοσωμάτων X ή Y σε όλα τα κύτταρα ή σε κάποιο ποσοστό τους (μωσαϊκισμός).



Επίσης είναι δυνατόν στον καρυότυπο να βρίσκεται μία εκτεταμένη ανισόζυγη δομική ανωμαλία, έλλειψη ή αύξηση γενετικού υλικού προερχόμενη π.χ. από μετατόπιση ή αναστροφή των χρωμοσωμάτων, πιθανόν γονεϊκής προέλευσης.

Γίνεται ανάλυση των χρωμοσωμάτων με τεχνικές υψηλής διακριτικότητας (π.χ. RTBG, 550-850 ταίνιες) σε τουλάχιστον 20 μεταφάσεις. Σε περιπτώσεις υποψίας μωσαϊκισμού, αναλύονται τουλάχιστον 100 μεταφάσεις.

### Μοριακός έλεγχος μικροελλειπτικών/ μικροδιπλασιαστικών συνδρόμων

Η μορφολογική ανάλυση των χρωμοσωμάτων δεν μπορεί να αποκαλύψει υπομικροσκοπικές ανισοζυγίες, κυρίως ελλείψεις ή διπλασιασμούς, που είναι ιδιαίτερα συχνές στις περιοχές κοντά στα άκρα των χρωμοσωμάτων (τελομερίδια) κι έχει βρεθεί ότι ευθύνονται για 8-10% των περιπτώσεων μέτριας/βαριάς νοτικής υστέρησης.

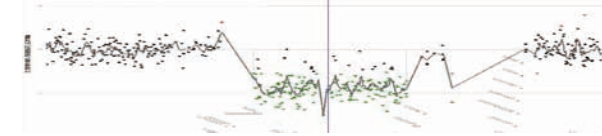
Κλινικά συμπτώματα που συνήθως συνοδεύουν τις περιπτώσεις αυτές, περιλαμβάνουν απώλεια ακοής, ψυχοκινητικά προβλήματα, καθυστέρηση ανάπτυξης, δυσμορφία, συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης, διατροφικές δυσκολίες κ.α.

Αν ένα τέτοιο σύνδρομο είναι πιθανό, τότε εφαρμόζεται η τεχνική MLPA, για την ανάλυση μιας συγκεκριμένης μικροελλείψης/μικροδιπλασιασμού, που σχετίζεται με την εκδήλωση του συνδρόμου.

### Μοριακός καρυότυπος υψηλής διακριτικότητας (microarrayCGH)

Αν από τα κλινικά δεδομένα απαιτείται μαζικός και αναλυτικότερος έλεγχος των ανισοζυγιών, που πιθανόν να είναι η αιτία της νοτικής υστέρησης στο εξεταζόμενο άτομο, τότε εφαρμόζεται η νέα αυτή εξέταση, που πλέον συνιστάται διεθνώς ως η εξέταση πρώτης γραμμής στον έλεγχο της νοτικής υστέρησης και των αναπτυξιακών διαταραχών.

Εφαρμόζεται κυρίως σε άτομα με παθολογικό φαινότυπο, που περιλαμβάνει νοτική υστέρηση, με ή χωρίς διαπλαστικές ανωμαλίες, αναπτυξιακή καθυστέρηση, αυτισμό, μαθησιακά προβλήματα, κ.α.



Είναι ένα εξαιρετικά δυνατό εργαλείο για τη διάγνωση της αιτίας πολλών παθολογικών φαινοτύπων, που δεν αποκαλύπτονται στη μορφολογική ανάλυση των χρωμοσωμάτων (κλασσικός καρυότυπος). Είναι επίσης πολύτιμη για τον κλινικό γενετιστή, προκειμένου να δοθεί εμπεριστατωμένη γενετική συμβουλή εκτιμώντας, τόσο τη βαρύτητα της βλάβης, όσο και την πιθανότητα της επανεμφάνισης του προβλήματος στην οικογένεια. Πριν και μετά την εξέταση, συνιστάται η κατάλληλη γενετική συμβουλή.

Εφαρμόζουμε αξιολογημένο για κλινική διαγνωστική χρήση επίπεδο ανάλυσης Agilent 105K microarray CGH, που καλύπτει όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα σε αναλυτικό επίπεδο ~100 Kb. Η εξέταση γίνεται κυρίως από DNA λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος.

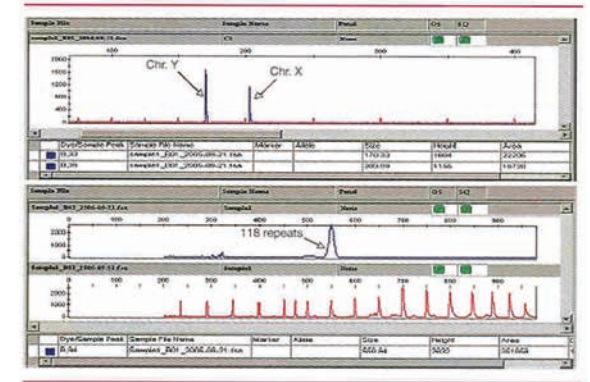
### Το σύνδρομο του εύθραυστου X (Fragile X)

Είναι η πιο συχνή γενετικά-κληρονομούμενη μορφή νοτικής υστέρησης, με εκδήλωση βασικά στα αγόρια. Όπως υπαινίσσεται και το όνομά του, σχετίζεται άμεσα με την αυξημένη ευθραυστότητα στην περιοχή Xq27.3 του χρωμοσώματος X.

Επειδή η υπεύθυνη περιοχή για το σύνδρομο βρίσκεται στο χρωμόσωμα X, η νόσος είναι φυλοσύνδετη (εκδηλώνεται βασικά στους άρρενες που έχουν ένα μόνο χρωμόσωμα X), ενώ οι γυναίκες, που φέρουν δύο χρωμοσώματα X, είναι φορείς και συνήθως δεν νοσούν. Λιγότερο από 1/3 των γυναικών-φορέων εκδηλώνουν ήπια έως μέτρια νοτική υστέρηση, που τις περισσότερες φορές μπορεί να περάσει απαρατήρητη.

Η συχνότητα του συνδρόμου είναι περίπου 1/5.000 γεννήσεις αγοριών, ενώ η συχνότητα των γυναικών φορέων είναι περίπου 1/250 - 1/500 γυναίκες. Η γενετική αιτία της νόσου οφείλεται στην ανώμαλη επιμήκυνση του αριθμού των επαναλήψεων της τριπλέτας των βάσεων CGG του γονιδίου FMR-1, που βρίσκεται στη περιοχή FRAXA στο χρωμόσωμα X (Xq27.3).

Υπάρχει όμως και ένας μικρός αριθμός ατόμων με μέτρια νοτική υστέρηση, που παρουσιάζουν επιμήκυνση της τριπλέτας CGG στο γονίδιο FMR-2 στη θέση FRAXE του χρωμοσώματος X, που βρίσκεται σε παραπήσια γενετική θέση με το γονίδιο FMR-1.



Γενικά, αριθμός επαναλήψεων της τριπλέτας των βάσεων CGG μεγαλύτερος από 200 θεωρείται παθολογικός. Η μεθοδολογία που εφαρμόζουμε, ανιχνεύει τον ακριβή αριθμό των επαναλήψεων της τριπλέτας CGG στα γονίδια FMR1 και FMR2 (FRAXA και FRAXE) καθώς και ανάλυση μεθυλίωσης του γονιδίου FMR-1, μέσω μιας ειδικά σχεδιασμένης αντίδρασης PCR, ενώ η τεχνική Southern blotting εφαρμόζεται όποτε αυτό κριθεί απαραίτητο.

Το εργαστήριο μας συμμετέχει με απόλυτη επιτυχία στον εξωτερικό ποσοτικό έλεγχο του European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), που περιοδικά εφαρμόζεται για τον έλεγχο του συνδρόμου εύθραυστου X-FRAXA.