



Power, 19.10.2020r.

Przyczyny genetyczne i diagnostyka obrazowa najczęstszych wad wrodzonych serca

Paweł Własienko

Zakład Genetyki Medycznej, IMiD

Zakład Kardiologii Perinatalnej i Wad Wrodzonych, CMKP

ECHO serca płodu

1. Echokardiografia I trymestru ciąży
2. Wady serca w aberracjach chromosomowych
3. Wady serca w zespołach genetycznych

Wstęp

- Częstość występowania wad serca u noworodków określa się na ok. **1% żywych urodzeń, u płodów - 3%**
- Wady wrodzone serca odpowiadają za ok. **20% martwych urodzeń i 30% zgonów** w okresie noworodkowym
- Prenatalne rozpoznanie krytycznej wady serca **zwiększa szansę** skutecznej interwencji u noworodka oraz poprawia rokowanie odległe



Występowanie Wad Układu Krążenia w Polsce

Częstość na 10 tys.	2003	2004	2005	2006
Wady układu krążenia	75,3	73,9	70,3	71,5

8/1000 żywo ur.

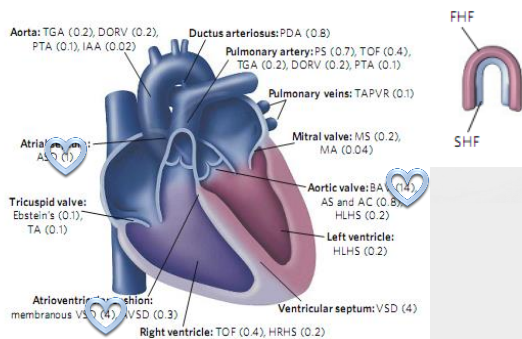
Strona główna PRWWR (Polskie Towarzystwo Wad Wrodzonych Rozwojowych)

WRODZONE WADY ROZWOJOWE W POLSCE W LATACH 2005-2006

124 907 zgłoszeń na dzień 15.04.2012

PRWWR - POLSKIE TOWARZYSTWO WAD WRODZONYCH ROZWOJOWYCH

www.prwwr.pl



W nawiasach: częstość wady na 1000 noworodków

Bruneau BG. The developmental genetics of CHD, Nature 2008;451,943

Poradnictwo genetyczne w wadach układu krążenia

- Czy problem występowania patologii układu krążenia jest istotny?
- Co możemy **obecnie** zaoferować?
- Co będziemy mogli zaoferować **wkrótce**?
- Czy wykonanie dodatkowych badań genetycznych ma znaczenie dla poradnictwa genetycznego?

Echokardiografia płodowa

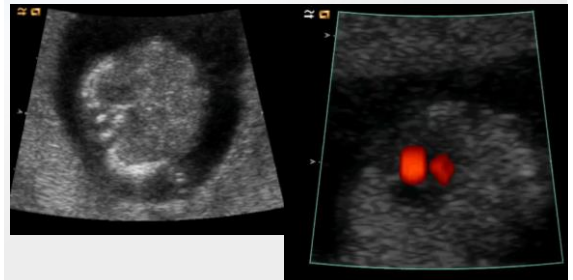
- Wady krytyczne
 - **zaplanowanie postępowania okołoporodowego**
- Historia naturalna wad wrodzonych serca (wady wrodzone **rozwojowe**)
- **Kwalifikacja** do terapii wewnątrzmacicznej (farmakologicznej lub prenatalnych zabiegów inwazyjnych)

Prenatalna ocena serca płodu

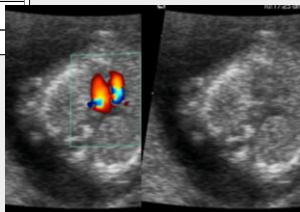
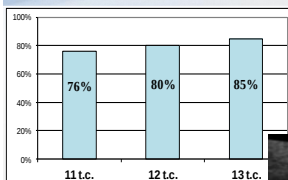
- Badania przesiewowe
 - rutynowo **od II trymestru** ciąży
- W I trymestrze ciąży – wg rekomendacji PTG:
 - położenie serca
 - rytm serca
- Referencyjne ośrodki kardiologii prenatalnej
 - **możliwa od końca I trymestru** ciąży

ECHO w I trymestrze – mit czy rzeczywistość?

Obraz 4 jam serca: 93%



Odejście naczyń: 81%



Badanie ECHO w I trymestrze ciąży - aspekty psychologiczne

Wczesne **wykluczenie** wad serca płodu u większości pacjentek z obciążonym wywiadem rodzinnym:

- **urodzenie dziecka z wadą wrodzoną serca**
- **wada wrodzona serca u jednego z rodziców**

Zmniejszenie lęku i czasu oczekiwania pacjentek na ocenę serca płodu dzięki możliwości wykonania badania echokardiograficznego już w I trymestrze.

Wskazania do ECHO w I trymestrze



Płodowe:

- Pogrubiałe NT (>3,5mm)
- Wsteczna fala A w DV
- Niedomykalność TV
- Wady pozasercowe, podejrzenie wady serca
- Zaburzenia rytmu serca płodu

Matczyne:

- Cukrzyca przedciężowa
- Fenylketonuria
- Leki o działaniu teratogennym

Wywiad:

- Poprzednie dziecko z wadą serca (!)
- Wada serca u matki lub ojca dziecka

Wnioski

1. Ocena budowy płodowego układu krążenia **jest możliwa** w I trymestrze ciąży.
2. Badanie ECHO w I trymestrze ciąży pozwala na **wczesne** ukierunkowanie diagnostyki genetycznej oraz umożliwia zaplanowanie dalszej opieki nad pacjentką w ciąży.
3. Po badaniu ECHO w I trymestrze ciąży – konieczne badanie kontrolne **w II trymestrze**.

Trisomia 13 (Z. Patau)	80%	ASD, PDA, VSD, DORV, HLHS	90% dzieci umiera w 1 rż
Trisomia 18 (Z. Edwardsa)	90-100%	ASD, PDA, VSD inlet, TOF, DORV, CoA	90% dzieci umiera w 1 rż

Trisomia 21 (Z. Downa)	40-50%	AVSD, VSD, ASD; TOF
Del 22q11 (Z. DiGeorge'a)	75%	IAA, CAT, patologie łuku aorty, TOF
Monosomia X (Z. Turnera)	25-35%	CoA, dwupłatkowa zastawka Ao, SA, HLHS

PŁÓD z zespołem Downa może mieć całkowicie prawidłowy wynik USG!!

Markery USG T 21

- wada serca – AVSD (60%), VSD, TOF
- poszerzony fałd karku
- płaski profil
- brak / krótka kość nosowa
- atrezja XIIcy (double bubble)
- skrócenie kości długich
- pielektazje
- wysięk w jamach ciała

Markery USG T 18

- Hipotrofia
- Wady serca (VSD)
- Wady OUN (Dandy-Walker)
- Wady p.pok.
(małe omphalocele, atrezja przełyku)
- Przepuklina przeponowa
- Przepuklina oponowo-rdzeniowa
- „Overlapping fingers”

Markery USG T 13

- Hipotrofia
- Wady serca
 - dekstrokardia
 - CoA
- Wady szkieletu (wady twarzoczaszki)
- Wady OUN (holoprosencefalia)
- Przepuklina przeponowa
- Omphalocele
- Powiększone hiperechogenne nerki

Markery USG monosomii X

- Wodniak karku
- NIHF
- Wady serca
 - CoA
 - HLHS

AHA Scientific Statement

Genetic Basis for Congenital Heart Defects: Current Knowledge

A Scientific Statement From the American Heart Association
Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular
Disease in the Young

Endorsed by the American Academy of Pediatrics

Circulation



Genetic Algorithm for Cardiac Defects

- ASD II
 - 1. z. Holt-Oram
 - Dziedziczenie AD (TBX5)
 - Zróżnicowana ekspresja
 - Wady kończyny górnej
 - Wady kciuków (kciuk trójpalcasty, kciuk hypoplastyczny)
 - 2. Postać rodzinna
 - Dziedziczenie AD (NKX2.5)
 - Ryzyko ZR
 - U innych członków rodziny możliwe VSD, TOF
 - Bez wad innych narządów
 - 3. z. Ellis van Creveld (dysplazja chondroektodermalna)
 - chondrodystrofia
 - pojedynczy przedsiónek
 - polidaktylia
 - 4. Z. Noonan
 - 5. Aberracje chromosomowe (w tym: T18, T21)
 - 6. Inne zespoły monogenowe



Emedicine.com

OJRD, 2007



Circulation



Genetic Algorithm for Cardiac Defects

- VSD
 - 1. z. Holt-Oram
 - 2. Rodzinne postaci ASD
 - 3. Aberracje chromosomowe (w tym trisomie: 13,18,21)
 - 4. Inne zespoły monogenowe:
 - Rubinstein-Taybi
 - Goldenhar
 - VACTERL
 - Kabuki
 - Cornelia di Lange
 - ...



Kabukisyndrome.com

Circulation



Genetic Algorithm for Cardiac Defects

- Pulmonary Valve Stenosis:
 - 1. z. Noonan
 - Dziedziczenie AD
 - Niski wzrost
 - Płetwista szyja
 - Cechy dysmorfii
 - Opóźnienie rozwoju psychoruchowego
 - 2. z. Allagile
 - Dziedziczenie AD
 - Cholestaza
 - Cechy dysmorfii
 - Opóźnienie tempa wzrastania
 - 3. trisomia 8 – mozaika!

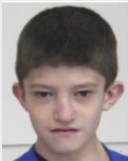


Moss and Adams' Heart Disease
in Infants, Children, and Adolescents

Circulation American Heart Association
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION
Learn and Live.

Genetic Algorithm for Cardiac Defects

- TOF
 - 1. del 22q11
 - Hypokalcemia
 - Hypoplazja/aplazja grasicy
 - Zaburzenia odporności
 - Rozszczep wargi/podniebienia
 - Cechy dysmorfii
 - 2. z. Allagile
 - 3. Z. kociego oka (Cat-eye syndrome) dup 22pter
 - Coloboma
 - Rozszczep wargi/podniebienia
 - Wady odbytu
 - Cechy dysmorfii
- Oraz ok. 50 zespołów genetycznych...



JPED, Bassett et al.



ghr.nlm.nih.gov

Circulation American Heart Association
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION
Learn and Live.

Genetic Algorithm for Cardiac Defects

- HLHS
 - 1. z. Turnera
 - Płeć żeńska
 - Płetwista szyja
 - Obrzęki limfatyczne
 - Niski wzrost
 - 2. z. Jacobsena
 - Niepełnosprawność intelektualna
 - Niski wzrost
 - Cechy dysmorfii
 - Zróżnicowany obraz fenotypowy
 - 3. trisomia 13 i 18
 - 4. del 4p (z. Wolf-Hirschhorn)




Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents

SLOS – SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME

- Częstość: 1:20,000 – 1:40,000
- Autosomalny recesywny tok dziedziczenia (!)
- Poszerzona przezierność karkowa (NT)
- Prawidłowy kariotyp
- ECHO serca płodu – AVSD, VSD
- Hypotrofia wewnątrzmaciczna
- Polidaktylia/syndaktylia
- Wady narządów płciowych
- Mutacje w genie DHCR7



AJMG, 2006