

Κλινικά σύνδρομα με καρδιολογική επιβάρυνση

Οικονόμου Νικολέτα¹, Σινοπίδης Ξενοφών², Δημητρίου Γαβριήλ¹, Καρατζά Αγγελική¹

¹Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

² Παιδοχειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία: Αγγελική Α. Καρατζά

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, 26504, Ρίο

Τηλ: 2610 999 821, Fax: 2610 994 533, E-mail: agelikikaratza@hotmail.com

Περίληψη

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν συχνές διαταραχές της διάπλασης με επίπτωση 8/1000 γεννήσεις ζώντων. Παρατηρούνται ως μεμονωμένες διαταραχές και σε ποσοστό περίπου 30% σε συνδυασμό με εξωκαρδιακές ανωμαλίες ή αναγνωρίσιμα κλινικά σύνδρομα. Τα νεογνικά σύνδρομα με καρδιολογική επιβάρυνση μπορεί να οφείλονται σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες, να έχουν γενετικό υπόστρωμα, ενώ σε πολλές περιπτώσεις είναι άγνωστης αιτιολογίας. Παραδείγματα συνδρόμων με καρδιολογική επιβάρυνση που οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι η συγγενής ερυθρά, το σύνδρομο εμβρυοπάθειας από αλκοόλη και η εμβρυοπάθεια από αντιεπιληπτικά. Οι γενετικές διαταραχές που συνδυάζονται με συγγενείς καρδιοπάθειες μπορεί να είναι κληρονομικές ή να έχουν προκύψει αυτόματα και συνεπώς να μην υπάρχουν άλλοι πάσχοντες στην οικογένεια. Αφορούν στον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ενώ μπορεί να οφείλονται σε ελλείψεις τμημάτων τους ή σε μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων. Η σωστή διάγνωση είναι σημαντική ώστε να υπάρξει γενετική καθοδήγηση της οικογένειας. Παραδείγματα χρωμοσωμικών ανωμαλιών με αυξημένη επίπτωση συγγενούς καρδιοπάθειας είναι οι τρισωμίες 13, 18 και 21 όπως και η μονοσωμία του χρωμοσώματος X. Τα σύνδρομα Di George, Cri du chat και Williams οφείλονται σε μικροελλείψεις χρωμοσωμάτων, ενώ τα σύνδρομα Noonan, Allagile και CHARGE οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις. Λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση πολλών συγγενών καρδιοπαθειών με μία σειρά κλινικών συνδρόμων, συνιστάται πλήρης φυσική εξέταση και αδή νευροαναπτυξιακή εκτίμηση των νεογνών με καρδιακά φυσιόμετρα προς αποκλεισμό συνδρομικής μορφής καρδιοπάθειας και αντιστοίχως έγκαιρος καρδιολογικός έλεγχος των νεογνών με σύνδρομα που έχουν αυξημένα ποσοστά καρδιολογικής επιβάρυνσης.

Λέξεις κλειδιά: συγγενείς καρδιοπάθειες, κλινικά σύνδρομα, χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Εισαγωγή

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν συχνές συγγενείς ανωμαλίες με επίπτωση 8/1000 γεννήσεις ζώντων^{1,2}. Αντιπροσωπεύουν περίπου το 1/3 των συγγενών ανωμαλιών και ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας που οφείλεται σε διαταραχές της διάπλασης³. Περίπου 30% (7-50%) των ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια παρουσιάζουν εξωκαρδιακές ανωμαλίες ή/και γενετικά σύνδρομα, που αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα, όπως και τον κίνδυνο που οφείλεται στις καρδιοθωρακοχειρουργικές επεμβάσεις^{4,6}. Επιπλέον, αυτοί οι ασθενείς συχνά χρειάζονται χειρουργική φροντίδα και νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ανεξάρτητα από το καρδιολογικό τους πρόβλημα⁴. Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση ενός κλινικού συνδρόμου δίνει τη δυνατότητα στους θεράποντες να συλλέξουν ακριβείς κλινικές πληροφορίες, ώστε να προσφέρουν σωστή συμβουλευτική και υποστήριξη, να θέσουν το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο, να αξιολογήσουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης του προβλήματος στην οικογένεια και να παραπέμψουν τον ασθενή στην κατάλληλη ιατρική ομάδα⁷.

Ως σύνδρομο ορίζεται ένα σύνολο ανωμαλιών της διάπλασης ή τύπος διαταραχών που παρατηρείται έχοντας έναν αναγνω-

ρίσιμο, επαναλαμβανόμενο και σταθερό τρόπο κλινικής εμφάνισης. Τα νεογνικά σύνδρομα με καρδιολογική επιβάρυνση μπορεί να οφείλονται σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες, να έχουν γενετικό υπόστρωμα, ενώ σε πολλές περιπτώσεις είναι άγνωστης αιτιολογίας^{7,8}.

Οι γενετικές διαταραχές που συνδυάζονται με συγγενείς καρδιοπάθειες μπορεί να είναι κληρονομικές ή να έχουν προκύψει αυτόματα και συνεπώς να μην υπάρχουν άλλοι πάσχοντες στην οικογένεια. Αφορούν τον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ενώ μπορεί να οφείλονται σε ελλείψεις τμημάτων τους ή σε μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων⁷. Σε αυτή την ανασκόπηση περιγράφονται τα πιο συχνά κλινικά σύνδρομα με καρδιολογική επιβάρυνση, οι εξωκαρδιακές εκδηλώσεις συνοπτικά και η μακροχρόνια έκβαση.

1.Γενετικά σύνδρομα

(Α) Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down – MIM 190685)

Το σύνδρομο Down είναι η πιο συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία, με επίπτωση 1/700 γεννήσεις^{9,10}. Συγγενής καρδιοπάθεια παρατηρείται στο 40% των βρεφών, εκ των οποίων το 50%

πάσχει από κοινή κολποκοιλιακή επικοινωνία. Αντίστοιχα, το 70% των ασθενών με κοινή κολποκοιλιακή επικοινωνία έχουν σύνδρομο Down. Λιγότερο συχνά παρατηρείται μεσοκοιλιακή ή μεσοκολπική επικοινωνία και ανώμαλη έκφυση των υποκλειδίων αρτηριών^{10, 11}. Η έγκαιρη αντιμετώπιση των καρδιολογικών προβλημάτων είναι σημαντική και έχει συμβάλει στη σημαντική βελτίωση της έκβασης των ασθενών αυτών. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ατόμων με σύνδρομο Down στην Ευρώπη ήταν τα 9 έτη το 1929 και αυξήθηκε στα 60 έτη το 2004. Άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με σύνδρομο Down παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας και νόσου Alzheimer¹⁰.

Τρισωμία 18 (Σύνδρομο Edwards)

Η τρισωμία 18 είναι η δεύτερη σε συχνότητα ανευπλοειδία μετά την τρισωμία 21 με επίπτωση 1/4500 γεννήσεις⁹. Λόγω πολυσυστηματικών διαταραχών, η τρισωμία 18 έχει πτωχή πρόγνωση, με 50% πιθανότητα επιβίωσης πέραν της μιας εβδομάδας και μικρότερη από 10% πιθανότητα επιβίωσης πέραν του ενός έτους ζωής. Ωστόσο, η πρόγνωση έχει βελτιωθεί με την εφαρμογή επιθετικής θεραπείας. Αν και η τρισωμία 18 επηρεάζει πολλά συστήματα, πιο συχνά συναντώνται κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ανωμαλίες που αφορούν το μυοσκελετικό, το καρδιαγγειακό, το νευρικό σύστημα και τα ενδοκοιλιακά όργανα. Τυπικά χαρακτηριστικά της τρισωμίας 18 αποτελούν το προέχον ινίο (δίκηνη «κράνους ποδηλάτου»), η παραμόρφωση των άκρων ποδιών με προέχουσα πτέρνα (δίκηνη «κουνιστής πολυθρόνας»), η κλινδοδακτυλία και η επίπτωση των δάκτυλων^{9, 12}. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι συνοδές καρδιακές ανωμαλίες (συνήθως οι ασθενείς πάσχουν από μεσοκοιλιακή επικοινωνία), καθώς η χειρουργική αποκατάστασή τους βελτιώνει την επιβίωση^{9, 12}.

Τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau)

Η τρισωμία 13 έχει επίπτωση 1/10.000 άτομα και γενικά θεωρείται ασύμβατη με τη ζωή⁹. Συνδυάζεται με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και σοβαρή νοητική υστέρηση με αποτέλεσμα η φροντίδα των ασθενών να αποτελεί πρόκληση, τόσο για την οικογένεια όσο και για τους θεράποντες. Χαρακτηρίζεται από ολοπροσεγκεφαλία, απλασία δέρματος, κολόβωμα ίριδας, πολυδακτυλία, χειλοϋπερωϊοσχιστία και χαμηλή πρόσφυση ώτων⁹⁻¹³. Ανωμαλίες από την καρδιά παρατηρούνται στο 80% των περιπτώσεων, με πιο συχνή τη μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Μπορεί να υπάρχει δεξιοθεσία της καρδιάς ή εικόνα κατόπτρου. Οι περισσότεροι πεθαίνουν τους 2 πρώτους μήνες της ζωής και πολλοί λίγοι επιβιώνουν πέραν του 1ου έτους^{9, 13}.

Μονοσωμία του χρωμοσώματος X (σύνδρομο Turner)

Η επίπτωση του συνδρόμου Turner είναι 1/2500-3500 γεννήσεις θηλέων¹⁰. Η ανάπτυξη κυστικού υγρώματος στην εμβρυϊκή ζωή μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη του συνδρόμου και σε πολλές περιπτώσεις επηρεάζει σε τέτοιο βαθμό την ανάπτυξη των δομών κεφαλής-τραχήλου, ώστε να προκληθεί ενδομήτριος θάνατος. Συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν το κοντό ανάστημα, το πτερύγιο του αυχένα, ο ευρύς θώρακας, η χαμηλή πρόσφυση τριχωτού και αυτιών και η γοναδική δυσγενεσία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια και πολλές φορές μπορεί να είναι ήπια¹⁰. Συγγενής καρδιοπάθεια ανευρίσκεται σε 20-50% των ασθενών. Η στένωση του ισθμού της αορτής αντιπροσωπεύει το 50-70%

των συγγενών καρδιοπαθειών¹⁴. Άλλες καρδιακές ανωμαλίες είναι η διγλώχινα αορτική βαλβίδα, η μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών και το σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, στους ασθενείς με σύνδρομο Turner έχει αναφερθεί μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών αγωγιμότητας, υπέρταση και διάταση της αορτικής ρίζας. Οι μοριακοί μηχανισμοί που ευθύνονται για τις καρδιακές ανωμαλίες στο σύνδρομο Turner δεν έχουν αποσαφηνιστεί¹⁴.

(B) Ελλείψεις τμημάτων χρωμοσωμάτων

Έλλειψη 22q11.2 (Σύνδρομο DiGeorge – MIM 188400)

Το σύνδρομο DiGeorge είναι η πιο συχνή γενετική διαταραχή στον άνθρωπο που οφείλεται σε μικροέλλειψη χρωμοσώματος. Η συχνότητα ενδεχομένως να είναι μεγαλύτερη της αναφερόμενης λόγω ετερογένειας των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών και της βαρύτητάς τους. Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά, συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας^{7, 10}. Η έλλειψη γονιδίων στην περιοχή 22q11.2 επηρεάζει τη μετανάστευση κυττάρων από τη νευρική ακρολοφία στα όργανα στόχους και τη διαφοροποίηση αυτών, με αποτέλεσμα διαταραχή στη μορφογένεση των φαρυγγικών τόνων, της καρδιάς, του σκελετού και του εγκεφάλου¹⁰. Συγγενής καρδιοπάθεια ανευρίσκεται στο 80% των ασθενών, με πιο συχνές τις ανωμαλίες του αρτηριακού κορμού και του αορτικού τόξου^{7, 15} (Πίνακας 1). Το 90% των περιπτώσεων οφείλεται σε έλλειψη που συνέβη τυχαία κατά την εμβρυογένεση. Ωστόσο, το σύνδρομο DiGeorge κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα στις υπόλοιπες περιπτώσεις^{7, 16}.

Μικροέλλειψη 7q11.23 (Σύνδρομο Williams – MIM 194050)

Στη νεογνική περίοδο, η διάγνωση του συνδρόμου Williams (ή συνδρόμου Williams-Beuren) συνήθως πιθανολογείται από τους Παιδοκαρδιολόγους, μετά την ανίχνευση μιας χαρακτηριστικής συνοδού καρδιοπάθειας, όπως είναι η υποβαλβιδική στένωση της αορτής, η στένωση των περιφερικών πνευμονικών αρτηριών, η υπερβαλβιδική ή βαλβιδική στένωση της πνευμονικής¹¹. Η παρουσία επίμονης υπερασβεστιαϊμίας αποτελεί χαρακτηριστικό του συνδρόμου και είναι διαγνωστικά χρήσιμη στη νεογνική ηλικία. Τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά, όπως το περικογχικό οίδημα και τα σαρκώδη χείλη μπορεί να είναι πιο δύσκολο να αναγνωριστούν στη νεογνική περίοδο σε σχέση με την παιδική ηλικία ή να είναι μη ειδικά¹¹. Το σύνδρομο Williams οφείλεται σε έλλειψη του τμήματος 7q11.23, προκαλώντας ημιζυγωτία για το γονίδιο της ελαστίνης και συνεπώς αντιπροσωπεύει συστηματική αρτηριοπάθεια^{10, 11}.

Σύνδρομο κλάματος γαλής (Cri du chat syndrome – MIM 123450)

Το σύνδρομο ονομάζεται έτσι λόγω του χαρακτηριστικού υψίσυχνου κλάματος που μοιάζει με κλάμα γάτας. Οφείλεται σε μικροέλλειψη στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 5 (5p). Υπάρχουν ασθενείς που εμφανίζουν μόνο το χαρακτηριστικό κλάμα, χωρίς άλλα κλινικά ευρήματα. Αυτοί συνήθως έχουν μικρότερη έλλειψη στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 5 που περιορίζεται στην περιοχή 5p15.3. Πρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούν η μικροκεφαλία, ο υπερτελωρισμός, η μικρογναθία, ο επίκανθος, η χαμηλή πρόσφυση ώτων, η υποτονία και η σοβαρή ψυχοκινητική και νοητική υστέρηση¹⁰. Περίπου 50% των ασθενών εμφανίζουν συγγενή καρδιοπάθεια.

Πιο συχνά παρατηρείται μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μπορεί όμως να έχουν πιο σύνθετες καρδιακές ανωμαλίες. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι χαμηλό και περίπου 10% των ασθενών, κυρίως αυτοί που φέρουν σοβαρές καρδιακές ανωμαλίες, πεθαίνουν στον πρώτο χρόνο ζωής¹⁷.

(Γ) Γονιδιακές μεταλλάξεις

Σύνδρομο CHARGE (MIM – 214800)

Το σύνδρομο CHARGE αποτελεί ακρωνύμιο¹¹:

- Coloboma: Κολόβωμα ίριδας
- Heart defect: Συγγενής καρδιοπάθεια
- Atresia of the choanae: Ατρησία ρινικών χοανών
- Retarded growth and development: Καθυστερήση αύξησης και ανάπτυξης
- Genital abnormalities: Ανωμαλίες ουρογεννητικού
- Ear anomalies: Ανωμαλίες ώτων

Η υποψία του συνδρόμου CHARGE στη νεογνική περίοδο τίθεται όταν παρατηρείται κάποιος συνδυασμός των ανωτέρω χαρακτηριστικών. Το σύνδρομο CHARGE κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και παρουσιάζει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια. Είναι σημαντικό να γίνει σωστή διάγνωση, αφού συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, όπως και από σοβαρή νοητική υστέρηση. Κύριο υπεύθυνο γονίδιο είναι το CHD7 (chromodomain helicase DNA-binding protein 7) που εμφανίζει απώλεια της λειτουργικότητας στο 50-70% των ατόμων με σύνδρομο CHARGE και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταγραφής του DNA παρεμβαίνοντας στην αναδιάταξη της αρχιτεκτονικής της χρωματίνης¹⁸.

Σύνδρομο Noonan

Το σύνδρομο Noonan χαρακτηρίζεται από δυσμορφίες προσώπου και καρδιακές ανωμαλίες. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, ενώ ορισμένες περιπτώσεις συμβαίνουν σποραδικά. Η επίπτωση υπολογίζεται σε 1/1000-1/2500 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αποτελούν η προς τα άνω φορά των ματιών, η χαμηλή θέση των αυτιών, ο βραχύς-πλατύς λαιμός, το κοντό ανάστημα και ο επίκανθος¹⁹. Συγγενείς καρδιοπάθειες ανευρίσκονται στο 80-90% των ασθενών με σύνδρομο Noonan, με πιο συχνές τη στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Άλλες καρδιακές διαταραχές που μπορούν επίσης να ανευρεθούν είναι η δευτερογενής μεσοκολπική επικοινωνία, η κοινή κολποκοιλιακή επικοινωνία, η τετραλογία Fallot, η στένωση ισθμού αορτής, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος και διαταραχές που αφορούν

τη μιτροειδή βαλβίδα¹⁹. Το σύνδρομο Noonan παρουσιάζει γενετική ετερογένεια. Μέχρι στιγμής έχουν ενοχοποιηθεί τα παρακάτω 8 γονίδια: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF, MEK1, MEK2 και HRAS. Οι μεταλλάξεις στο PTPN11 είναι οι πιο συχνές και εμφανίζονται στο 50% των περιπτώσεων με σύνδρομο Noonan. Μεταλλάξεις στα υπόλοιπα 7 γονίδια εμφανίζονται στο 25% των περιπτώσεων, ενώ στο υπόλοιπο 25% δεν ανευρίσκεται κάποια μετάλλαξη¹⁴.

Σύνδρομο Alagille (ALGS1: MIM –118450, ALGS2: MIM – 610205)

Το σύνδρομο Alagille κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και παρουσιάζει χολόσταση λόγω απουσίας των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων, συγγενή καρδιοπάθεια, χαρακτηριστικό προσώπιο όπως και σκελετικές, οφθαλμικές, νεφρικές και νευρολογικές ανωμαλίες²⁰. Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου διαφέρει από ασθενή σε ασθενή, ακόμα και μεταξύ των προσβεβλημένων μελών της ίδιας οικογένειας. Η απουσία των ενδοηπατικών χοληφόρων πόρων οδηγεί σε χρόνια χολόσταση, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπερχοληρυθρουναϊμία και ηπατική ανεπάρκεια⁷.

Συγγενής καρδιοπάθεια ανευρίσκεται σε άνω του 90% των ασθενών, με πιο συχνή την υποπλασία ή τις σοβαρές στενώσεις των πνευμονικών αρτηριών. Άλλες διαταραχές που ανευρίσκονται συχνά είναι η τετραλογία Fallot, η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και η μεσοκολπική επικοινωνία^{7, 14}. Το σύνδρομο Alagille προκαλείται από μετάλλαξη στο γονίδιο JAG1 (Jagged1) που κωδικοποιεί ένα σύνδεσμο για το διαμεμβρανικό υποδοχέα Notch1, η οποία διαπιστώνεται στο 94% των ασθενών²⁰. Οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο ανιχνεύονται πολύ συχνά στους ασθενείς, στους οποίους προεξάρχουν καρδιολογικές διαταραχές. Λόγω της μεγάλης κλινικής ετερογένειας του συνδρόμου, ασθενείς με επίμονες στενώσεις πνευμονικών αρτηριών, τετραλογία Fallot και στένωση πνευμονικής βαλβίδας, συνιστάται να ελέγχονται για μετάλλαξη στο γονίδιο JAG1, ακόμα και αν δεν πληρούν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου Alagille^{7, 14}.

Νεογνικό σύνδρομο Marfan (Μετάλλαξη FBN1 – MIM 134797)

Το σύνδρομο Marfan κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και περιλαμβάνει σκελετικές, καρδιακές και οφθαλμικές διαταραχές²¹. Οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της φμπριλίνης (FBN1) στο χρωμόσωμα 15. Η εμφάνιση της πλήρους κλινικής εικόνας εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή και σπάνια συμβαίνει σε νεορά άτομα. Το νεογνικό σύνδρομο Marfan είναι μια σοβαρή αλλά σπάνια

Συγγενής καρδιοπάθεια	Κίνδυνος (%)
Διακοπή αορτικού τόξου	50-90
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (συνολικά)	10
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία με ανωμαλία τόξου	45
Αρτηριακός κορμός	35-40
Τετραλογία Fallot	8-35
Μεμονωμένη ανωμαλία αορτικού τόξου	25
Διπλοέξοδη δεξιά κοιλία	<5
Μετάθεση μεγάλων αρτηριών	<1

Πίνακας 2. Χρήσιμοι σύνδεσμοι στο διαδίκτυο

<p>http://www.orpha.net: Διαδικτυακή πύλη για σπάνια νοσήματα και ορφανά φάρμακα</p> <p>https://ghr.nlm.nih.gov: Ιστοσελίδα του NIH για τη Γενετική</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim: OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man® Ηλεκτρονικός κατάλογος γονιδίων και γενετικών διαταραχών στον άνθρωπο</p> <p>https://rarediseases.org/rare-diseases: NORD. Εθνικός οργανισμός σπάνιων νοσημάτων ΗΠΑ</p> <p>http://www.corience.org: CORIENCE. Ανεξάρτητη Ευρωπαϊκή πλατφόρμα για καρδιοπάθειες</p>

κατάσταση που μπορεί να διαγνωστεί με βάση συγκεκριμένα φαινοτυπικά ευρήματα όπως είναι τα δυσανάλογα μακρά και λεπτά μέλη σε σχέση με τον κορμό (δολιχοστενομελία), η μικρογναθία, η αραχνοδακτυλία, το χαλαρό και ελαστικό δέρμα.

Οι καρδιακές διαταραχές, όπως η διάταση της αορτικής ρίζας και η ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων, εμφανίζονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νεογνικό σύνδρομο Marfan και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο σε μικρή ηλικία. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση ανάμεσα στον γονότυπο και τον φαινότυπο με τις μεταλλάξεις στα εξόνια 24-31 του γονιδίου της φιμπρίλης να είναι παρούσες στο 90% των ασθενών με νεογνικό Marfan και μόνο στο 20% των περιπτώσεων του κλασσικού συνδρόμου²². Σε αντίθεση με το κλασσικό σύνδρομο, που ο θάνατος οφείλεται σε αορτικό διαχωρισμό ή ρήξη αορτικού ανευρύσματος, στο νεογνικό Marfan οι ασθενείς καταλήγουν λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας^{14,22}.

Γενετικά σύνδρομα και συγγενείς καρδιοπάθειες: Πώς επηρεάζεται η χειρουργική προσέγγιση

Παρά τις εντυπωσιακές βελτιώσεις στη χειρουργική επιδιόρθωση ακόμα και των πιο σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών, οι ασθενείς που έχουν γενετικά σύνδρομα ή εξωκαρδιακές ανωμαλίες, παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, με αποτέλεσμα να αποτελούν χειρουργική πρόκληση και συχνά να απαιτούν παρατεταμένη νοσηλεία στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας²³.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η μελέτη των κληρονομικών αιτιών συγγενών καρδιοπαθειών αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας και οι πρόοδοι που έχουν σημειωθεί έχουν επιτρέψει την καλύτερη περιγραφή της αιτιολογίας, της παθογένειας και της συσχέτισης μεταξύ γενετικής και καρδιακής μορφολογίας²³. Οι ασθενείς με γενετικά σύνδρομα έχουν συγκεκριμένες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών και συχνά παρουσιάζουν ειδικές πρόσθετες καρδιαγγειακές διαταραχές, που σε συνδυασμό με τις εξωκαρδιακές ανωμαλίες επηρεάζουν την πρόγνωση. Έχει αρχίσει η αλλαγή στην προσέγγιση των ασθενών από το πρότυπο «γονοτύπου-φαινοτύπου» στο πρότυπο «γονοτύπου-πρόγνωσης», με στόχο τη βελτιστοποίηση της προληπτικής ιατρικής στο πεδίο της Παιδιατρικής Καρδιολογίας στο εγγύς μέλλον²⁴.

2. Περιβαλλοντικά σύνδρομα**Νεογνό διαβητικής μητέρας**

Συγγενείς καρδιαγγειακές διαταραχές έχουν συσχετιστεί κυρίως με τον σακχαρώδη διαβήτη που προϋπάρχει της κύησης και πολύ λιγότερο με τον σακχαρώδη διαβήτη της εγκυμοσύνης⁸. Η συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη κύησης και συγγενών καρδιοπαθειών πιθανώς να οφείλεται στην κατάταξη μερικών γυναικών με αδιάγνωστο προϋπάρχοντα σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 2, στην ομάδα των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κύησης²⁵.

Στις συγγενείς καρδιοπάθειες που έχουν συσχετιστεί με τον προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνονται οι ανωμαλίες στροφής του καρδιακού σωλήνα, η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, η κοινή κολποκοιλιακή επικοινωνία, το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, η υποπλαστική αριστερή κοιλία, οι ανωμαλίες του αρτηριακού κώνου και του χώρου εξόδου των κοιλιών, η μυοκαρδιοπάθεια και ο ανοικτός αρτηριακός πόρος^{26,27}.

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί διαταραχές της διάπλασης πριν την 7η εβδομάδα της κύησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ του γλυκαιμικού έλεγχου κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης και των εμβρυϊκών διαταραχών διάπλασης⁸. Πιθανολογείται ότι η παρουσία παθολογικών επιπέδων γλυκόζης αναστέλλει την έκφραση ρυθμιστικών γονιδίων του εμβρύου και οδηγεί σε κυτταρικές αλλαγές που επάγουν την απόπτωση²⁸.

Σύνδρομο εμβροπαθείας από ερυθρά

Η σχέση μεταξύ συγγενών λοιμώξεων και διαταραχών διάπλασης προτάθηκε για πρώτη φορά όταν παρατηρήθηκε η συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από ερυθρά νωρίς στην κύηση και εμφάνισης του συνδρόμου συγγενούς ερυθράς στα νεογνά²⁹. Περίπου 10% των παιδιών πεθαίνουν στον 1ο χρόνο ζωής. Εάν η λοίμωξη λάβει χώρα τις πρώτες 10 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, υπάρχει 90% πιθανότητα εμβρυϊκής προσβολής, όταν γίνει μέχρι την 17η εβδομάδα, υπάρχει 30% πιθανότητα προσβολής και 4% πιθανότητα αν συμβεί μετά την 17η εβδομάδα. Είναι γνωστό ότι η λοίμωξη της μητέρας από ερυθρά στην εγκυμοσύνη προκαλεί συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες στο 50-80% των προσβεβλημένων νεογνών, με πιο συχνή τον ανοικτό αρτηριακό πόρο⁸. Έχουν επίσης αναφερθεί ανωμαλίες στην πνευμονική βαλβίδα, περιφερική στένωση πνευμονικών αρτηριών και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Ο κίνδυνος του συνδρόμου εμβροπαθείας από ερυθρά μπορεί να εξαιρεθεί με τον εμβολιασμό των γυναικών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία³⁰.

Σύνδρομο εμβροπαθείας από αντιεπιληπτικά φάρμακα

Αν και έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες στους απογόνους γυναικών που πάσχουν από επιληψία, τα διαθέσιμα στοιχεία μέχρι στιγμής αδυνατούν να απαντήσουν στο ερώτημα, εάν οι συγγενείς ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί οφείλονται στην επιληψία ή στην αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή^{31,32}. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με επιληπτικές κρίσεις μπορεί να λαμβάνουν ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο ή να αντιμετωπίζονται με πολλαπλά φάρμακα ταυτόχρονα ή διαδοχικά στην εγκυμοσύνη και σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα με αποτέλεσμα να

μη μπορούν να αναλυθούν επαρκώς τα υπάρχοντα δεδομένα^{8, 32}. Στις χαρακτηριστικές ανωμαλίες που σχετίζονται με συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. σύνδρομο εμβρυοπάθειας από υδαντοΐνη) περιλαμβάνονται και καρδιακές διαταραχές⁸.

Σύνδρομο μετάγγισης διδύμων

Το σύνδρομο μετάγγισης διδύμων επιπλέκει 10-15% των μονοχοριακών διαμνιακών κήσεων. Οφείλεται στη μη ισοζυγισμένη μεταφορά υγρών και αγγειοδραστικών παραγόντων ανάμεσα στα δίδυμα μέσω πλακουντιακών αναστομώνσεων, με αποτέλεσμα υπογκαιμία στο έμβρυο-δότη, υπερογκαιμία και αγγειοσυστολή στο έμβρυο-δέκτη³³. Ο δέκτης παρουσιάζει καρδιαγγειακές μεταβολές όπως ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων, διαστολική δυσλειτουργία και πνευμονική στένωση/ατρησία που δε σχετίζονται απαραίτητα με τη σταδιοποίηση του συνδρόμου κατά Quintero³⁴.

Η εκλεκτική εμβρυοσκοπική κατάλυση των πλακουντιακών αγγειακών αναστομώνσεων με laser βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία του εμβρύου-δέκτη, με συνέπεια την ομαλοποίηση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας μέσα σε λίγες εβδομάδες από την επέμβαση³³. Το 10% των εμβρύων-δεκτών εμφανίζουν στένωση ή λειτουργική ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας. Περίπου στο 1/3, η πνευμονική βαλβίδα παραμένει παθολογική μετά τη γέννηση, με αποτέλεσμα να συνιστάται στενή καρδιολογική παρακολούθηση³⁵.

3. Άγνωστης αιτιολογίας

Σύνδρομο VATER/VACTERL

Το σύνδρομο VATER/VACTERL αποτελεί ακρωνύμιο¹¹:

- Vertebral defects: Ανωμαλίες σπονδύλων
- Anorectal malformations: Ορθοπρωκτικές ανωμαλίες
- Cardiac defects: Καρδιακά ελλείμματα
- Tracheoesophageal fistula: Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο
- Esophageal atresia: Ατρησία οισοφάγου
- Renal anomalies: Νεφρικές ανωμαλίες
- Limb deformities: Ανωμαλίες άκρων

Είναι ένας σαφώς καθορισμένος και μη τυχαίος συνδυασμός διαταραχών με συχνότητα εμφάνισης 1/10000 έως 1/40000 γεννήσεις^{36, 37}. Αποτελεί σποραδική διαταραχή που δε σχετίζεται με ψυχοκινητική καθυστέρηση και σημαντικά προβλήματα στην αύξηση. Το σύνδρομο VATER είναι άγνωστης αιτιολογίας, η αντιμετώπιση του είναι κατά βάση χειρουργική και μπορεί να απαιτείται μακροχρόνια νοσηλεία λόγω των υποκείμενων ανατομικών ανωμαλιών³⁷.

Συμπέρασμα

Ο Νεογνολόγος πρέπει να γνωρίζει ότι τα κλινικά σύνδρομα είναι συνήθη σε άτομα με συγγενείς καρδιοπάθειες και αντιστρόφως. Μία αδιάγνωστη συγγενής καρδιοπάθεια συνοδεύεται από σοβαρό κίνδυνο νοσηρότητας, θνησιμότητας και αναπηρίας, που θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί³⁸. Πολλά νεογνά με σημαντική καρδιακή νόσο είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση και στην έξοδο από το Μαιευτήριο. Το κυριότερο πλεονέκτημα της πρώιμης διάγνωσης των καρδιακών ανωμαλιών στα συνδρομικά νεογνά είναι ότι αυτά θα παραπεμφθούν για εκτίμηση και αντιμετώπιση έγκαιρα, όταν θα είναι σε σταθερή κλινική κατάσταση³⁸. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν συγκεκριμένες ανατομικές διαταραχές και αποτελούν πρόκληση για τους καρδιοχειρουργούς²³. Τελικός στόχος αποτελεί η βελτίωση της ποι-

ότητας ζωής και του προσδόκιμου επιβίωσης αυτών των ατόμων και αυτό πρέπει να επιδιώκεται. Η ανίχνευση εξωκαρδιακών ανωμαλιών μπορεί να επηρεάσει την θεραπευτική προσέγγιση. Ενδεχομένως να απαιτείται πρόωμη παρέμβαση για την αντιμετώπιση πιθανής ψυχοκινητικής καθυστέρησης και γενετική καθοδήγηση για μελλοντικές κήσεις. Χρειάζεται συνεργασία μεταξύ ειδικών, στενή παρακολούθηση και σωστή φροντίδα για την πρόληψη σημαντικών επιπλοκών.

Clinical syndromes with cardiac involvement

Oikonomou N.¹, Sinopidis X.², Dimitriou G.¹, Karatza A.A.¹

¹Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, University of Patras Medical School

²Department of Paediatric Surgery, University of Patras Medical School

Correspondence: A. A. Karatza, Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, General University Hospital of Patras, 26504 Rio
Tel: 2610 999 821,
E-mail: agelikikaratza@hotmail.com

Summary

Congenital heart defects are common birth defects with an estimated prevalence of 8/1000 live born infants. About 30% of cases occur in association with extracardiac anomalies or in the setting of a clinical syndrome. Neonatal syndromes associated with congenital heart disease have been attributed to environmental factors, genetic disorders, whereas in many cases the aetiology remains unknown. Congenital rubella, fetal alcohol embryopathy and anticonvulsant embryopathy are examples of syndromes caused by extrinsic factors. The genetic disorders associated with congenital heart disease may be inherited or may represent de novo changes, in which case no other family members will be affected. These disorders are caused by changes in the number of chromosomes, chromosomal microdeletions or single gene mutations. Accurate diagnosis is of vital importance to provide genetic counseling. Chromosome abnormalities with cardiac involvement include Trisomies 13, 18 and 21 and 45X0. Di George, Cri du Chat and Williams syndrome are caused by chromosome microdeletions, whereas Noonan, Allagile and CHARGE syndromes are caused by single gene mutations. Taking into consideration the association of cardiac anomalies with certain clinical syndromes, meticulous physical evaluation including basic neurological examination of neonates in which a murmur is auscultated is recommended to exclude syndromic forms of congenital heart disease. Also, prompt cardiac evaluation of syndromic neonates with increased risk of congenital heart disease is necessary.

Key words: congenital heart disease, clinical syndromes, chromosome abnormalities

Βιβλιογραφία

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1890-900.
2. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington

- infant study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31-36.
3. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53:1-89.
 4. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 151-156.
 5. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9:303-315.
 6. Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects – chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr* 2007; 96:1142-1145.
 7. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. A Scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the young. *Circulation* 2007; 115: 3015–3038.
 8. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects. A Scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the young. *Circulation* 2007; 115: 2995–3014.
 9. van Gameren-Oosterom HB, Buitendijk SE, Bilardo CM, van der Pal-de Bruin KM, Van Wouwe JP, Mohangoo AD. Unchanged prevalence of Down syndrome in the Netherlands: results from an 11-year nationwide birth cohort. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1035–1040.
 10. Adams DJ, Clark DA. Common genetic and epigenetic syndromes. *Pediatric Clin N Am* 2015; 62: 411-426.
 11. Slavotinek A, Ali M. Recognizable syndromes in the newborn period *Clin Perinatol* 2015; 42: 263-280.
 12. Roberts W, Zurada A, Zurada-Zieli Ska A, Gielecki J, Loukas M. Anatomy of trisomy 18. *Clin Anat* 2016; 29: 628-632.
 13. Macias G, Riley C. Trisomy 13: Changing Perspectives. *Neonatal Netw* 2016; 35: 313-316.
 14. Fahed AC, Nemer GM (2012). Genetic Causes of Syndromic and Non-Syndromic Congenital Heart Disease. Akl C, Mutations in Human Genetic Disease, Prof. David Cooper (Ed.), InTech DOI: 10.5772/48477. <http://www.intechopen.com/books/mutations-in-human-genetic-disease/genetic-causes-of-syndromic-and-non-syndromic-congenital-heart-disease>.
 15. Momma K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105:1617-1624.
 16. Hac hamdio lu B, Hac hamdio lu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 123-132.
 17. Hills C, Moller JH, Finkelstein M, Lohr J, Schimmenti L. Cri du chat syndrome and congenital heart diseases: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics* 2006; 117: e 924-9277.
 18. Janssen N, Bergman JE, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Hum Mutat* 2012; 33: 1149–1160.
 19. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010; 1: 2-26.
 20. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16:243-51.
 21. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
 22. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics* 2009; 123: 391–8.
 23. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur Cardiothorac Surg* 2009; 35: 606-14.
 24. Komajda M, Charron P. How will the human genome project change cardiovascular medicine? *Heart* 2001; 86: 123-4.
 25. Janssen PA, Rothman I, Schwartz SM. Congenital malformations in newborns of women with established and gestational diabetes in Washington State, 1984–91. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996; 10: 52– 63.
 26. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001; 61: 85–95.
 27. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85:1–9.
 28. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes* 1997; 46: 1189–1197.
 29. Campbell M. Place of maternal rubella in the aetiology of congenital heart disease. *BMJ* 1961; 1:691– 696.
 30. Cochi SL, Edmonds LE, Dyer K, Greaves WL, Marks JS, Rovira EZ, et al. Congenital rubella syndrome in the United States, 1970–1985: on the verge of elimination. *Am J Epidemiol* 1989; 129:349 –361.
 31. Dean J, Robertson Z, Reid V, Wang QD, Hailey H, Moore S, et al. Fetal anticonvulsant syndromes and polymorphisms in MTHFR, MTR, and MTRR. *Am J Med Genet A*. 2007; 143A: 2303-2311.
 32. Holmes LB, Harvey EA, Coul BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-1138.
 33. Wohlmut C, Gardiner HM, Diehl W, Hecher K. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome. *Acta Obstetrica Gynecologica Scand* 2016; 95:664-71.
 34. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Berm dez C, Cincotta R, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1333-1340.
 35. Ortiz JU, Masoller N, Gomez O, Bannasar M, Eixarch E, Lobmaier SM, et al. Rate and Outcomes of Pulmonary Stenosis and Functional Pulmonary Atresia in Recipient Twins with Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2016 Jul 26. [Epub ahead of print].
 36. Solomon BD. VACTERL/VATER association. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:56-60.
 37. Winberg J, Gustavsson P, Papadogiannakis N, Sahlin E, Bradley F, Norden-skjöld E, et al. Mutation screening and array comparative genomic hybridization using a 180K oligonucleotide array in VACTERL association. *PLoS One* 2014; 9: e85313.
 38. Richmond S, Wren C. Early diagnosis of congenital heart disease. *Semin Neonatol* 2001; 6: 27-35.