

Rola poradnictwa genetycznego w rodzinach dzieci z zespołem Fallota

Joanna Kwiatkowska

Klinika Kardiologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Gdańsku

The genetic counselling in families with the child suffering from tetralogy of Fallot

Introduction: *Isolated tetralogy of Fallot (TOF) has a multifactorial mode of inheritance in most cases, and recurrence risk rates of 2–6% have been attributed to first degree relatives of an affected child. In a subgroup of patients with a strong family history, the transmission of a monogenic trait has been suspected. Microdeletion 22q11 has been related to familial conotruncal cardiac defects.*

Material and methods: *The analysis comprised 1600 patients who were under our care in the years 1990–2000. One hundred ten families were selected. These families were characterized by more than one family member who suffered from the congenital heart disease.*

Results: *In 16 families TOF was identified in index case. Cardiac diagnosis was confirmed by ECG, chest X-ray examination and echocardiography. In some cases angiocardiology, cytogenetic and molecular genetics procedures were performed. The cardiovascular anomalies in these families consisted of truncus arteriosus communis (3), double-outlet right ventricle (3), tetralogy of Fallot (20), ventricular septal defect (10), pulmonary atresia with ventricular septal defect (3), absent pulmonary valve syndrome (1), aortic arch anomalies (3), transposition of the great arteries (2).*

Conclusion: *The emphasis was put on the necessity of broad genetic consulting of the families with children who suffered from tetralogy of Fallot. Our findings do not support a polygenic basis for all heart defects. (Folia Cardiol. 2001; 8: 569–573)*

tetralogy of Fallot, type of transmission, genetics

Wstęp

Wrodzone wady serca występują z częstością około 1% [1]. Jednym z czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia wrodzonej wady serca jest obecność tego schorzenia w rodzinie. Częstość wrodzonych zaburzeń rozwojowych układu krążenia zwiększa się do 2–6% w drugiej ciąży następującej po urodzeniu pierwszego dziecka

z wadą wrodzoną serca. Jeżeli u dwojga rodzeństwa występuje to schorzenie, ryzyko dla trzeciego dziecka może sięgać 20–30% [2]. W związku z tym wielu autorów podkreśla niezwykłą wagę poradnictwa genetycznego [3, 4]. Wraz z rozwojem diagnostyki prenatalnej i osiągnięciami genetyki molekularnej powinno się udzielać właściwych porad genetycznych.

Etiopatogeneza wrodzonych wad serca nadal nie jest ustalona [5], ponieważ:

- etapy rozwoju serca są niedostępne dla badań naukowych i dopiero ostatnio możliwe są badania na modelach zwierzęcych;
- klasyfikacja wad wrodzonych serca z konieczności opiera się na anatomii i nie uwzględnia czynników embriologicznych;

Adres do korespondencji: Dr med. Joanna Kwiatkowska
 Klinika Kardiologii Dziecięcej IP AMG
 ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
 Nadesłano: 24.04.2001 r. Przyjęto do druku: 28.05.2001 r.

— istnieje tradycyjne stanowisko, że etiologia wad wrodzonych jest wieloczynnikowa i w większości przypadków nie jest spowodowana defektem pojedynczego genu.

Ostatnie osiągnięcia genetyki molekularnej z użyciem sond oligonukleotydowych pozwalają na wczesną swoistą diagnozę aberracji chromosomowych. Postęp w tej dziedzinie jest niezwykle dynamiczny i już wkrótce będziemy rozpoznawać znacznie więcej zaburzeń jednogenowych z zastosowaniem tych technik. DNA ekstrahuje się z komórek płynu owodniowego, a rozpoznanie może polegać np. na bezpośrednim wykazaniu defektu molekularnego na poziomie DNA [2, 5].

Material i metody

Spośród 1600 pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Kardiologii Dziecięcej AMG w latach 1990–2000 wyodrębniono 110 rodzin, wśród których u więcej niż jednej osoby występowały wrodzone wady układu krążenia. Osobę, dzięki której pozostali członkowie rodziny spotkali się z zainteresowaniem personelu medycznego, określono mianem „probant”.

Analizie poddano 16 rodzin, w których u probanta rozpoznano wrodzoną wadę serca pod postacią zespołu Fallota (TOF, *tetralogy of Fallot*).

Rozpoznanie choroby serca u probanta opierało na następujących badaniach: wywiadzie, badaniu przedmiotowym, obrazie radiologicznym klatki piersiowej, EKG, badaniu echokardiograficznym. W wybranych przypadkach wykonano cewnikowanie serca i badania chromosomalne. Na podstawie wywiadu zebranego od rodziców lub opiekunów sporządzono rodowody, dlatego wywiad okazał się najważniejszym punktem w metodyce badań własnych. Starano się zebrać informacje od jak największej liczby członków poszczególnych rodzin, zwłaszcza z najbliższym stopniem pokrewieństwa. Zbierając wywiad, zwracano szczególną uwagę na wpływ znanych i potencjalnych czynników teratogennych na wystąpienie choroby serca w rodzinie. Niezwykle ważne okazały się informacje o przebytych ciążyach, poronieniach, przyczynach zgonów, o towarzyszących nieprawidłowościach oraz przebytych chorobach przewlekłych w rodzinie probanta.

Wyniki

Wśród objętych badaniami 16 rodzin u 45 osób rozpoznano następujące wrodzone wady serca: wspólny pień tętniczy (3), podwójne odejście obu naczyń tętniczych z komory prawej (3), TOF (20),

ubytki międzykomorowe (10), zarośnięcie zastawki tętnicy płucnej z ubytkiem międzykomorowym (3), tzw. zespół braku zastawki tętnicy płucnej (1), wady łuku aorty (3), przełożenie wielkich pni tętniczych (2). Są to wrodzone wady serca zaliczane do typu *conotruncal*.

Przykładowe rodowody ilustrują ryciny 1–3. Analizując rodowody zakwalifikowane do tej grupy, można stwierdzić, że wady wrodzone serca występowały raczej sporadycznie i nie stwierdza się bezpośredniego przekazywania ich potomstwu przez rodziców. Wobec tego typ dziedziczenia można określić z dużym prawdopodobieństwem jako autosomalny recesywny. Żadna z badanych osób nie miała cech charakterystycznych dla pełnoobjawowego zespołu DiGeorge’a. Wszystkich pacjentów zakwalifikowano do dalszej diagnostyki z zastosowaniem metod genetyki molekularnej.

Dyskusja

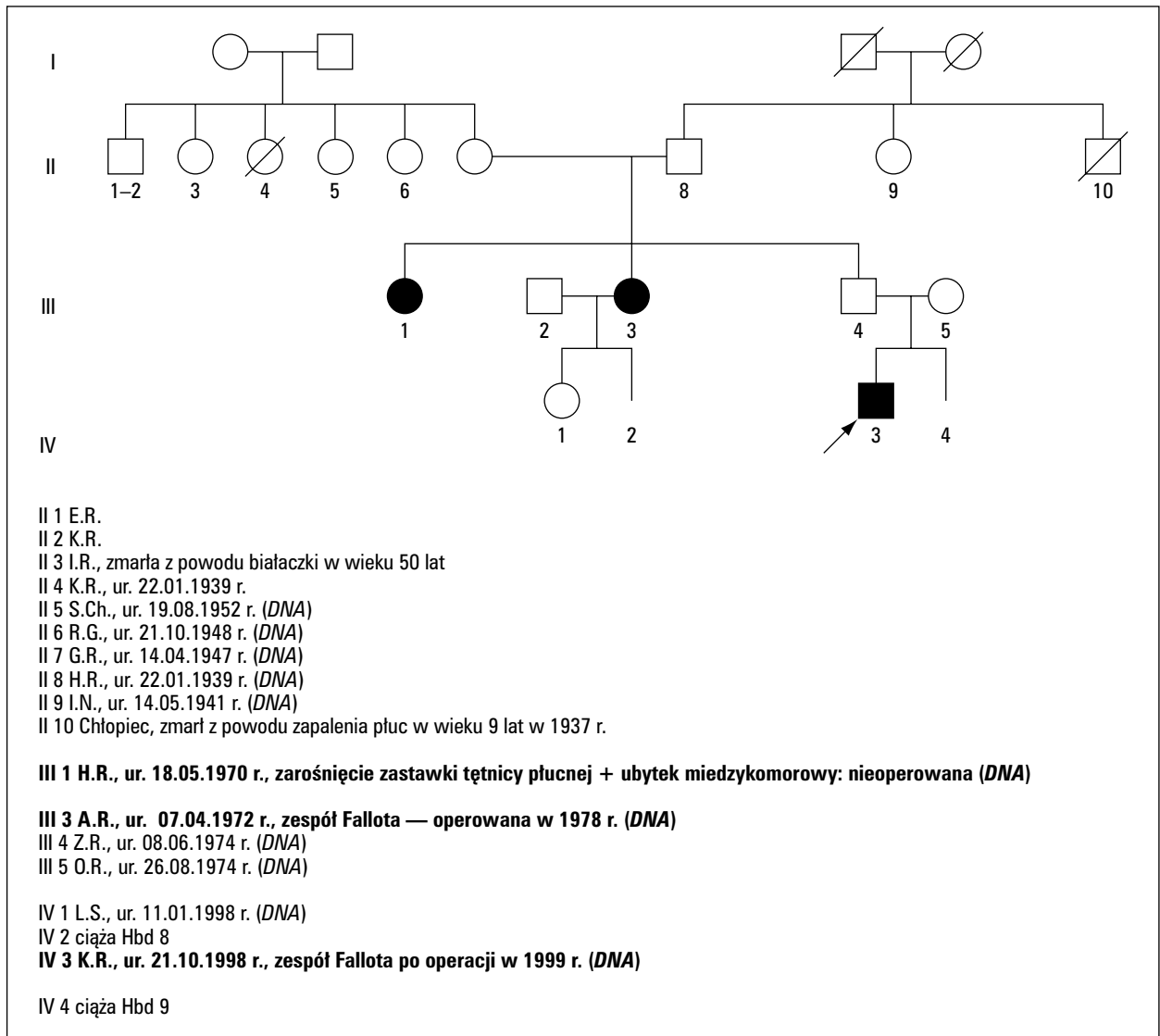
Dokładna analiza rodzinie występujących wrodzonych wad serca i innych chorób układu krążenia na podstawie szczegółowo zebranych wywiadów może przyczynić się do głębszego zrozumienia podstaw dziedziczenia tych zaburzeń, a w dalszej kolejności przybliżyć poznanie przyczyn ich powstawania [6, 7].

W przedstawionym materiale nie wykazano udziału czynników teratogennych w powstawaniu wrodzonych wad serca typu *conotruncal*.

Analizując poszczególne rodowody, należy pamiętać o różnej ekspresji i penetracji genetycznej. Sporządzenie rodowodów nie było łatwe, co podkreśla wielu autorów [6–8], ze względu na trudności zbierania wywiadów od probanta, jego rodziców i dziadków.

Wyodrębniono 16 rodzin, w których przynajmniej u 2 osób występowała wrodzona wada serca. Wszystkich takich osób było 45. W wielu rodowodach brakuje danych na temat chorób dziadków, co mogłoby mieć znaczenie dla określenia typu dziedziczenia. Najczęściej były to informacje uzyskane od rodziców o różnym poziomie intelektualnym, którzy nie zwracali większej uwagi na choroby swoich bliskich (rodziców). Należy jeszcze dodać, że poziom diagnostyki medycznej był różny w zależności od pokolenia i miejsca zamieszkania.

Pomimo dokładnie zebranych informacji i sporządzenia rodowodów obejmujących kilka pokoleń, współwystępowanie innej wrodzonej wady serca wykazano w badanej grupie rodzin w niewielkiej liczbie przypadków. W grupie tej średnio u więcej niż 2 osób w rodzinie stwierdzono nieprawidłowości dotyczące układu krążenia.



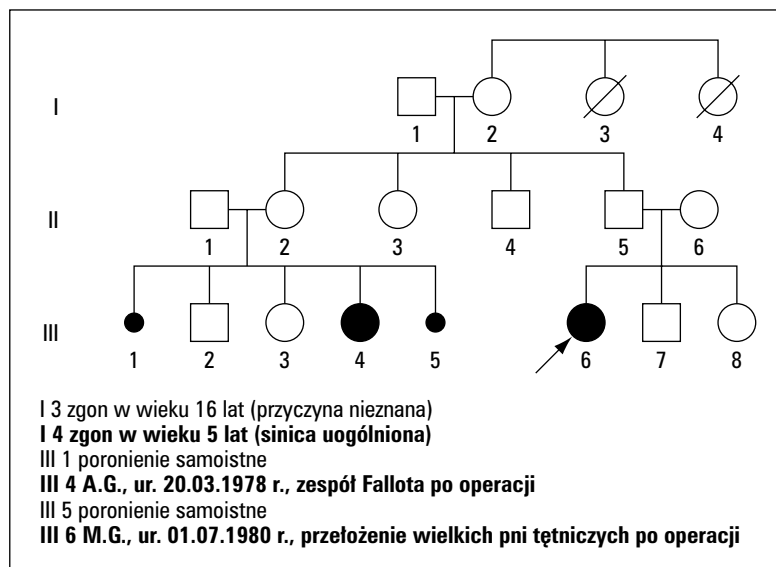
Ryc.1. Rodowód 1.

Fig.1. Pedigree 1.

Zgodnie z opinią De Silvy i wsp. [6], a także innych autorów [7–9], badania molekularne wykonane u pacjentów z zespołem DiGeorge’a, w skład którego wchodzi m.in. wrodzone wady serca typu *conotruncal*, wykazały utratę materiału genetycznego w obrębie chromosomu 22 (22q11). Autorzy ci podkreślają, że w jednej rodzinie może wystąpić zarówno pełnoobjawowy zespół DiGeorge’a, jak i jedynie wrodzona wada serca typu *conotruncal* bez innych składowych tego zespołu.

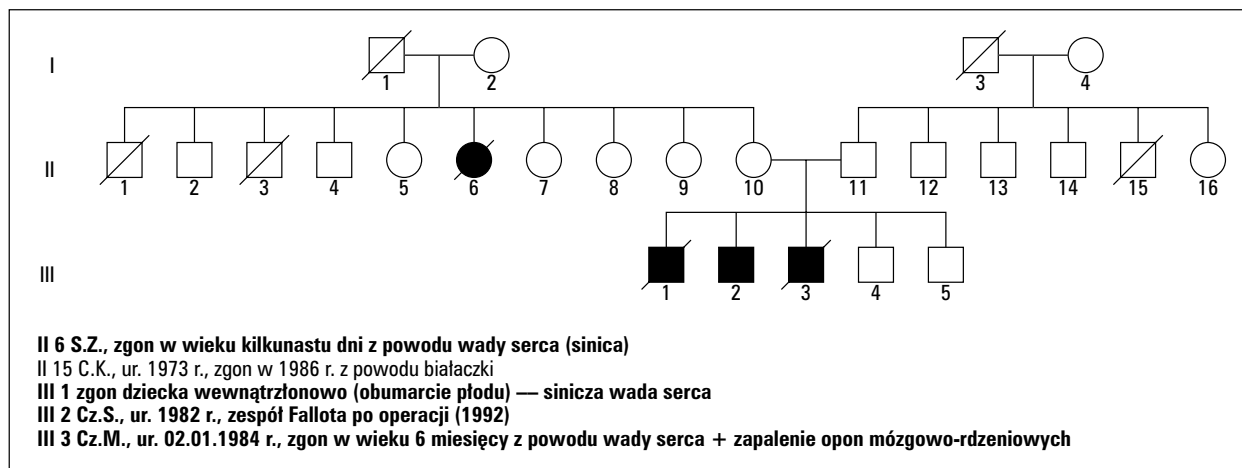
Pomimo słabej penetracji genetycznej obserwowanej w tych wadach, ogromne znaczenie odgrywa tutaj poradnictwo genetyczne. Jedną z jego ról powinno być odpowiednie uświadomienie rodziców, którzy myślą o posiadaniu dalszego potomstwa.

W takich sytuacjach można by zaproponować wykonanie badań molekularnych polegających na wykazaniu obecności bądź braku delekcji w obrębie chromosomu 22 [9]. Wiele rodzin jest nieświadomych ryzyka wystąpienia wrodzonej choroby serca i tylko niektóre proszą o informację genetyczną i poradę. Są to zazwyczaj małżeństwa, którym urodziło się dziecko z wadą serca lub też osoby, które pragną uzyskać określoną informację przed planowanym małżeństwem lub planowaną ciążą ze względu na istniejące u krewnych różne problemy dziedziczne. Poradnictwo genetyczne staje się zagadnieniem bardziej złożonym w sytuacji, kiedy powstają możliwości rozpoznawania nosicielstwa genu oraz gdy zachodzi konieczność wyjaśnienia



Ryc. 2. Rodowód 2.

Fig.2. Pedigree 2.



Ryc 3. Rodowód 3.

Fig. 3. Pedigree 3.

problemów wynikających z możliwości diagnostyki prenatalnej wielu chorób [4, 10].

W materiale własnym (na podstawie szczegółowo zebranego wywiadu) nie stwierdzono działania znanych i potencjalnych czynników teratogenychn. Nadal problem etiopatogenezy wrodzonych chorób serca nie jest jednoznacznie rozwiązany, ale rewolucja, która dokonała się w zakresie genetyki molekularnej, wywarła znaczący wpływ na to zagadnienie. Obecnie wydaje się niezwykle ważne, aby współpraca między kardiologami dziecięcymi, genetykami, kardiochirurgami i przedstawicielami

nauk ścisłych przebiegała sprawnie w celu kontynuacji rozpoczętego już procesu zrozumienia podstaw rozwoju układu sercowo-naczyniowego.

Wnioski

1. Wprowadzenie do medycyny najnowszych osiągnięć biologii molekularnej stworzyło nowe możliwości diagnostyki wad rozwojowych.
2. Identyfikacja rodziny obciążonej ryzykiem genetycznym umożliwia objęcie jej specjalistyczną opieką przed planowaniem kolejnej ciąży.

Streszczenie

Podstawy genetyki wrodzonych wad serca

Wstęp: W większości przypadków etiologia izolowanego zespołu Fallota (TOF) jest wieloczynnikowa, a ryzyko ponownego jego wystąpienia ocenia się na ok. 2–6% dla krewnych I stopnia. U pacjentów, u których wywiad sugeruje rodzinne występowanie wad wrodzonych serca bardzo prawdopodobny jest monogenowy typ dziedziczenia. Zaburzenia te może powodować mikrodelecja w ramionach długich chromosomu 22.

Materiał i metody: Analizie poddano dane dotyczące 1600 pacjentów pozostających pod opieką Kliniki Kardiologii Dziecięcej AMG w latach 1990–2000. Spośród badanych wyodrębniono 110 rodzin, wśród których wrodzona wada serca występowała u więcej niż jednej osoby.

Wyniki: W 16 przypadkach u probanta rozpoznano zespół Fallota. Diagnostykę wad serca opierano na następujących badaniach: wywiadzie, badaniu przedmiotowym, obrazie radiologicznym klatki piersiowej, EKG, badaniu echokardiograficznym. U wybranych chorych wykonano cewnikowanie serca, badania chromosomalne i molekularne. Na podstawie wywiadu zebranego od rodziców lub opiekunów sporządzono rodowody. W objętych badaniami rodzinach rozpoznano następujące wrodzone wady serca: wspólny pień tętniczy (3), podwójne odejście obu naczyń tętniczych z prawej komory (3), TOF (20), ubytki międzykomorowe (10), zarośnięcie zastawki tętnicy płucnej z ubytkiem międzykomorowym (3), tzw. zespół braku zastawki tętnicy płucnej (1), wady łuku aorty (3), przelożenie wielkich pni tętniczych (2).

Wnioski: Poradnictwo genetyczne staje się zagadnieniem bardziej złożonym w sytuacji, kiedy powstają możliwości rozpoznawania nosicielstwa genu oraz gdy zachodzi konieczność wyjaśnienia problemów wynikających z możliwości diagnostyki prenatalnej wielu chorób. (Folia Cardiol. 2001; 8: 569–573)

zespół Fallota, typ dziedziczenia, genetyka

Piśmiennictwo

- Zellers T.M., Driscoll D.J., Michels V.V. Prevalence of significant congenital heart defects in children of parents with Fallot's tetralogy. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 523–526.
- Burn J., Brennan P., Little J., Holloway S., Coffey R., Somerville J. i wsp. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 31; 35 (9099): 311–316.
- Digilio M.C., Marino B., Giannotti A., Toscano A., Dallapiccola B. Recurrence risk figures for isolated tetralogy of Fallot after screening for 22q11 microdeletion. *J. Med. Genet.* 1997; 34 (3): 188–190.
- Matsuoka R., Kimura M., Scambler P.J., Morrow B., Imamura S., Minoshima S. i wsp. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. *Hum. Genet.* 1998; 103: 70–80.
- Page A.W. Anderson. Cardiovascular molecular genetics. *Curr. Opin. Cardiol.* 1994; 9: 78–90.
- De Silva D., Duffy P., Booth P., Auchterlonie I., Morrison N., Dean J.C. Family studies in chromosome 22q11 deletion: further demonstration of phenotypic heterogeneity. *Clin. Dysmorphol.* 1995; 4: 294–303.
- Driscoll D.A. Genetic basis of DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Curr. Opin. Pediatric.* 1994; 702–706.
- McCombs J.L., Lockhart L.H., Pearl W., Sapire D.W. Tetralogy of Fallot: correlation of the phenotype to microdeletion in chromosome 22q11,2. *Pediatric Cardiol.* 1995; 16: 2251–2260.
- Momma K., Kondo C., Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1, 198–202.
- Wittemore R., Wells J.A. A second — generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 1459–1467.