

Wady wrodzone serca – podłoże genetyczne wad stożka i pnia naczyniowego

doc. dr hab. med. Barbara Lubiszewska

Instytut Kardiologii, Warszawa



Etiologia większości wrodzonych wad serca jest nieznaną. Postępy w biologii molekularnej dotyczącej kluczowych szlaków rozwoju embrionalnego serca pozwoliły na identyfikację licznych genów niezbędnych dla procesu morfogenezy, niosąc nadzieję na poznanie przyczyn genetycznych wrodzonych wad serca. Częstość występowania ciężkich złożonych wrodzonych wad serca jest względnie stała – ok. 3/1000 żywych urodzeń, a 1/3 z nich jest związana z zespołami genetycznymi lub nieprawidłowościami pozasercowymi.

Praca J. Kwiatkowskiej i wsp. jest jedną z pierwszych prac w polskim piśmiennictwie poświęconych diagnostyce genetycznej ciężkich wrodzonych wad serca [1]. Zespół mikrodelecji 22q11.2 (CATCH 22) jest anomalią chromosomalną z manifestacją sercową i pozasercową. Typowe dla tego zespołu patologie serca są związane z nieprawidłową budową drogi odpływu spowodowaną nieprawidłową septacją wspólnego pnia serca – noszą nazwę wad stożka i pnia naczyniowego (*conotruncal malformations*) i powodują powstanie takich wad, jak tetralogia Fallota (ToF), atrezja płucna z ubytkiem międzykomorowym, wspólny pień tętniczy oraz anomalie łuku aorty. Mikrodelecję chromosomu 22q11.2 wykrywa się u większości chorych z zespołem DiGeorge'a, z zespołem podniebieno-sercowo-twarzowym, z towarzyszącymi im zwykle wadami stożka naczyniowego. Rozpoznawanie mikrodelecji na podstawie obrazu klinicznego jest trudne. W braku mającym regionie chromosomu 22 odwzorowano kilkadziesiąt genów i nie wiadomo dotąd, które z nich odpowiadają za obraz kliniczny choroby. Ostatnio podkreśla się znaczenie TBX1 jako potencjalnego kluczowego genu odpowiedzialnego za obraz kliniczny zespołu mikrodelecji [2]. Ze względu na dużą różnorodność fenotypową wada jest często niedoszacowana, szczególnie w populacji dorosłych. We wrodzonych wadach serca niezwiązanych z zespołami chorobowymi ryzyko wystąpienia podobnej wady serca u rodzeństwa oceniane

jest na ok. 3%. Jeżeli natomiast wada występuje u 2 krewnych pierwszego stopnia, ryzyko wystąpienia wady u kolejnego dziecka jest 2–3 razy większe. W CATCH 22 ryzyko wady u potomstwa osoby dotkniętej tym zespołem wzrasta nawet do 50% [1].

Istnieje wiele dowodów na wpływ powiązań genetyczno-środowiskowych na powstawanie tego typu wad. W szczególności ekspozycja na witaminę A, retinol, kwas foliowy ma teratogeny wpływ na serce [3]. Inne czynniki środowiskowe teratogenne dla okolicy drogi odpływu serca to nitrofen i zanieczyszczenia atmosfery przez węglowodory chlorowane i pestycydy.

Analizując interakcje i powiązania genetyczno-środowiskowe i ich wpływ na ryzyko wad stożka naczyniowego, Shaw i wsp. zbadali 32 polimorfizmy pojedynczych nukleotydów genów uczestniczących w metabolizmie homocysteiny, krzepnięciu, interakcji międzykomórkowej, odpowiedzi zapalnej i regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Badanie DNA 155 dzieci z wadami stożka i pnia naczyniowego i 437 dzieci zdrowych wykazało zamiennie częstsze występowanie polimorfizmów genetycznych związanych z protrombiną, promotorem F7, glikoproteiną płytkową IIIA i prekursorem przedsińkowego peptydu natriuretycznego w grupie chorych [4]. Na częstsze występowanie wady wpływało również palenie przez matkę papierosów, które wykazywało interakcję z genami NOS3 [4]. Dr Sadia Malik, podczas ostatniego kongresu AHA, potwierdziła też związek wad przegrody przedsińkowo-komorowej z paleniem papierosów we wczesnej ciąży. U kobiet, które paliły papierosy na miesiąc przed zajściem w ciążę do końca pierwszego trymestru ciąży, prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z wadą wrodzoną było o 60% większe w porównaniu z niepalącymi [5].

Zespoły genetyczne opisywane są u ok. 20% chorych z ToF. Michielon i wsp. przedstawiają udokumentowane podłoże genetyczne u prawie 28% z kolejnych 306 chorych z ToF, w tym u 27 delecję 22q11. Hipoplazja tętnic płucnych częściej towarzyszyła zespołom chorobowym (22,3%) niż izolowanej tetralogii (9%) [6].

Istnieje jeszcze duża luka pomiędzy szybko rozwijającą się wiedzą genetyczną i jej zastosowaniem

w praktyce. Genetyczna diagnostyka prenatalna może być istotna w chorobach specyficznych, takich jak miopatia Duchenne'a czy Steinerta, w przypadku zespołu CATCH 22 lub w przypadkach szczególnych, takich jak przedwczesny zgon poprzedniego dziecka. Praca Kwiatkowskiej i wsp., poza przedstawieniem nowych możliwości diagnostyki ciężkich wad rozwojowych, uświadamia nam, jak ważne jest zarówno poinformowanie pacjenta o ryzyku przenoszenia choroby w rodzinie, jak i przeprowadzenie szczegółowego wywiadu rodzinnego z właściwym skринingiem i obserwacją krewnych.

Piśmiennictwo

1. Kwiatkowska J, Wierzbę J, Aleszewicz-Baranowska J, et al. Genetic background of congenital conotruncal heart defects – a study of 45 families. *Kardiol Pol* 2007; 65: 32-7.
2. Restivo A, Sarkozy A, Digilio MC, et al. 22q11 deletion syndrome: a review of some developmental biology aspects of the cardiovascular system. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 77-85.
3. Kuehl KS, Loffredo CA. Genetic and environmental influences on malformations of the cardiac outflow tract. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 1125-30.
4. Shaw GM, Iovannisci DM, Yang W, et al. Risks of human conotruncal heart defects associated with 32 single nucleotide polymorphisms of selected cardiovascular disease-related genes. *Am J Med Genet A* 2005; 138: 21-6.
5. Malik S. Smoking in pregnancy causes congenital heart defects. AHA news, November 20, 2006. Theheart.org
6. Michielon G, Marino B, Formigari R, et al. Genetic syndromes and outcome after surgical correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 968-75.