

Najčastejšie genetické syndrómy asociované s vrodenými srdcovými chybami

MUDr. Michaela Lapšová¹, doc. MUDr. Peter Olejník, PhD.^{1,2}

¹Detské kardiocentrum, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

²Klinika detskej kardiológie LF UK a DKC, Bratislava

Vrodené srdcové chyby predstavujú štrukturálne abnormality srdca a veľkých ciev a sú jednými z najčastejších vrodených chýb. U približne 30 % pacientov s vrodenými srdcovými chybami môžu byť prítomné súvisiace genetické syndrómy, ktoré zahŕňajú najčastejšie Downov syndróm, Turnerov syndróm, syndrómy s 22q11 deléciou, Williamsov-Beurenov syndróm a Noonanov syndróm. Jednotlivé genetické syndrómy sú často asociované s konkrétnymi typmi srdcových chýb, ako napríklad defekt atrioventrikulárneho septa (AVSD) a Downov syndróm alebo ľavostranné obštrukčné chyby a Turnerov syndróm. Etiologicky môžeme rozdeliť genetické syndrómy na chromozómové a monogénové. Pretože srdcové chyby sú u týchto pacientov často závažné, vyžadujúce intervenciu a mnohí z nich majú aj extrakardiálne komplikácie, multidisciplinárny prístup a starostlivosť sú kľúčové pre zníženie mortality a morbiditu u týchto pacientov. Článok sa zameriava na prehľad genetických syndrómov asociovaných s vrodenými srdcovými chybami, s dôrazom na klinický obraz, diagnostiku, terapeutický manažment a prognózu.

Kľúčové slová: genetické syndrómy, vrodené srdcové chyby, Downov syndróm, trizómie, DiGeorgeov syndróm, Williamsov-Beurenov syndróm, Turnerov syndróm, Noonanovej syndróm

Most common genetic syndromes associated with congenital heart defects

Congenital heart defects represent structural abnormalities of the heart and major blood vessels and are among the most common congenital defects. In approximately 30 % of patients with congenital heart defects, associated genetic syndromes can be observed, including Down syndrome, Turner syndrome, 22q11 deletion syndromes, Williams-Beuren syndrome, and Noonan syndrome. Individual genetic syndromes are often associated with specific types of heart defects, such as atrioventricular septal defect (AVSD) with Down syndrome or left-sided obstructive defects with Turner syndrome. Etiologically, genetic syndromes can be divided into chromosomal and monogenic. As cardiac defects are often severe in these patients and require surgical intervention, and at the same time many patients also experience extracardiac complications, a multidisciplinary approach and care are crucial for reducing mortality and morbidity in these patients. This article focuses on an overview of genetic syndromes associated with congenital heart defects, with an emphasis on clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis.

Key words: genetic syndromes, congenital heart defects, Down syndrome, trisomies, DiGeorge syndrome, Williams-Beuren syndrome, Turner syndrome, Noonan syndrome

Pediatr. prax, 2023;24(6):258-264

Úvod

Vrodené srdcové chyby (VCC) sú štrukturálne abnormality srdca a veľkých ciev. Patria medzi najčastejšie vrodené chyby a postihujú približne 1 % živo narodených detí. Asi jedna tretina týchto pacientov má závažné chyby, ktoré vyžadujú chirurgickú intervenciu v prvom roku života a často aj viacero operačných výkonov (1).

Približne 25 – 30 % vrodených srdcových chýb je asociovaných s genetickými syndrómami. Medzi najčastejšie genetické syndrómy asociované s vrodenými srdcovými chybami patria Downov syndróm, Turnerov syndróm, syndrómy s 22q11 deléciou, Williamsov-Beurenov syndróm a Noonanovej syndróm. Pretože tieto chyby sú často závažné a vyžadujú intervenciu, multidisciplinárny prístup a starostlivosť sú kľúčové pre zníženie

mortality a morbiditu u týchto pacientov. Každý genetický syndróm má svoj špecifický klinický obraz, ktorý súvisí s danou vrodenou srdcovou chybou (2).

Z etiologického hľadiska rozdelíme genetické syndrómy asociované s vrodenými srdcovými chybami na dve skupiny: chromozómové syndrómy a monogénové syndrómy. Chromozómové aberácie predstavujú zmeny v počte alebo v štruktúre chromozómov. Monogénové syndrómy sú spôsobené defektom jedného génu (3).

Niektoré chromozómové abnormality sú asociované s určitým typom vrodenej srdcovej chyby, ako napríklad defekt atrioventrikulárneho septa s Downovým syndrómom alebo ľavostranné obštrukčné chyby s Turnerovým syndrómom (4).

Monogénové syndrómy asociované so srdcovými chybami predstavuje

Noonanovej syndróm a ostatné rasopatie, tiež Alagillov, Kabuki, Holtov-Oramovej syndróm, Marfanov a Cornelia de Lange syndróm (5).

V tabuľke 1 sú uvedené najčastejšie genetické syndrómy asociované s VCC, ich genetická podstata, percentuálne zastúpenie srdcovej chyby pri konkrétnom genetickom syndróm a najčastejšie VCC pri tom-ktorom syndróm.

Genetické syndrómy asociované s vrodenými srdcovými chybami

Downov syndróm

Downov syndróm (DS) je chromozómová aberácia spôsobená prítomnosťou tretej kópie 21. chromozómu (6). DS sa prejavuje charakteristickou faciálnou dysmorfiou (obrázok 1), poruchami

Tabuľka 1. Rozdelenie genetických syndrómov asociovaných s VCC (2)

Genetický syndróm	Genetická anomália	VCC (%)	Charakter VCC
Downov syndróm	trizómia 21. chromozómu	40 – 50	ASD, VSD, AVSD, TOF
Turnerov syndróm	monozómia X chromozómu	25 – 45	CoA, BAV, AS, HLHS
Edwardsov syndróm	trizómia 18. chromozómu	80	VSD, PDA, ASD
Patauov syndróm	trizómia 13. chromozómu	50	VSD, PDA, ASD
22q11.2 delečný syndróm	chromozóm 22q11.2(TBX1)	70 – 75	IAA type B, anomálie aortálneho oblúka, TAC, TOF
Williamsov-Beurenov syndróm	chromozóm 7q11.23 (ELN)	75 – 80	supravalvárna AS, PPS
Noonanovej syndróm	RAS-MAPK cesta (KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, SHOC2, CBL, RIT1)	70 – 80	PS, HCMP, ASD
Kabuki syndróm	KMT2D, KDM6A	31 – 55	CoA, ASD, AS, MS, HLHS
Alagillov syndróm	JAG1, NOTCH2	90	PPS, PS, TOF
Myhre syndróm	SMAD4	60 – 70	AS, CoA, PS, PDA, VSD
Marfanov syndróm	FBN1, TGFBR1,2	90	aortopatia, AD, MVP
Loeysov-Dietzov syndróm	TGFBR1, 2, SMAD3	80 – 90	aortopatia, PDA, ASD
Ehlersov-Danlosov syndróm	COL3A1, COL1A1	50	aortopatia – vask. typ, MVP, TVP

intelektu, rastu, očnými, sluchovými, endokrinnými, hematologickými, reprodukčnými a urologickými poruchami, pľúcny a kožnými ochoreniami, artropatiami, imunodeficitom a rôznymi vrodenými chybami, zahŕňajúcimi srdcové a gastrointestinálne poruchy (7). Najčastejšie vrodené chyby srdca u pacientov s Downovým syndrómom sú najmä septálne srdcové chyby, ako defekt atrioventrikulárneho septa (AVSD), defekt komorového septa (VSD), defekt predsieňového septa (ASD), ďalej perzistujúci duktus arteriosus (PDA) a Fallotova tetralógia (TOF) (8).

Defekt atrioventrikulárneho septa (AVSD) zahŕňa široký rozsah defektov atrioventrikulárnej prepážky a atrioventrikulárnych chlopní. AVSD delíme na kompletný (ten môže byť ďalej rozdelený na základe veľkosti oboch komôr na balansovaný a nebalansovaný), parciálny alebo intermediárny. Downov syndróm je najčastejšie asociovaný s kompletným balansovaným typom AVSD. Molekulárne štúdie identifikovali kandidátsky gén pre vrodené srdcové choroby spojený s Downovým syndrómom, nazývaný DSCAM, ktorý kóduje proteín bunkovej adhézie, čo vysvetľuje vznik septálnych chýb. Pri stanovení diagnózy AVSD je pravdepodobnosť Downovho syndrómu asi 40 – 50 %. Naopak asi 40 % plodov s trizómiou 21 má AVSD. V 20 % prípadov je táto VCC asociovaná s inými chro-

mozómovými anomáliami (delécia 8p23 alebo 3p25) a inými genetickými syndrómami (Noonanovej, Ellis van Creveldov, Smithov-Lemliho-Opitzov, Bardetov-Biedlov a CHARGE syndróm) (6).

Klinický obraz a závažnosť u pacientov s AVSD závisí od veľkosti komorového defektu, pomeru pľúcnej a systémovej cievnej rezistencie a závažnosti regurgitácie chlopni alebo spoločnej chlopne. Po poklese pľúcnej cievnej rezistencie u dieťaťa s AVSD v priebehu prvých 6 týždňoch života dochádza k ľavo-pravému skratu na komorovej a predsieňovej úrovni so zvýšeným prietokom cez pľúcnu cirkuláciu, čo vedie ku klinickým príznakom kardiálnej dekompenzácie. Typickými príznakmi súvisiacimi najmä s excesívnym pľúcny prietokom sú tachypnoe a dyspnoe, v dôsledku čoho je u pacientov prítomné prolongované pitie mlieka a neprospevanie. Fyzikálny nálež zahŕňa systolický ejekčný šelest nad celým prekordiom, hyperaktívne prekordium a výraznú druhú ozvu v prípade vyvíjajúcej sa pľúcnej arteriálnej hypertenzie. V prípade neriešenia AVSD v priebehu prvých rokov života hrozí vývoj ireverzibilnej pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (Eisenmengerov syndróm) s obrátením skratu na pravo-ľavý. U pacientov s Downovým syndrómom je vysoké riziko vývoja ireverzibilnej pľúcnej artériovej hypertenzie v prvom roku života, pretože títo pacienti disponujú

Obrázok 1. Downov syndróm**Obrázok 2.** RTG snímka pacienta s atrioventrikulárnym defektom s kardiomegáliou a zvýšenou pľúcnou cievnu kresbou

ďalšími rizikovými faktormi, ktoré prispievajú k rozvoju pľúcnej hypertenzie (napr. obštrukčné spánkové apnoe, hypoventilácia, rekurentná aspirácia, genetická predispozícia) (6).

Každé dieťa s Downovým syndrómom a šelestom by malo absolvovať echokardiografické vyšetrenie, ktoré potvrdí diagnózu AVSD alebo inej štruktúrálnej chyby srdca, identifikuje veľkosť, polohu septálnych defektov, anatómiu spoločnej AV chlopne a známky pľúcnej hypertenzie. Typickým nálezom na EKG je posun osi QRS doľava a nahor, ktorý vzniká dôsledkom posunu AV uzla a Hisovho zväzku pri štruktúrálnej chybe. Na RTG snímke hrudníka je typická kardiomegália a zvýšené pľúcne prekrvenie (obrázok 2) (3).

Pacienti s Downovým syndrómom s AVSD alebo inou septálnou srdcovou chybou s významným ľavo-pravým skratom vyžadujú medikamentóznou liečbu srdcového zlyhávania a stabilizáciu stavu pred chirurgickou korekciou. Vo všeobecnosti liečba zahŕňa kardiotoniká

(digoxín), spironolaktón, ACE-inhibítory, eventuálne slučkové diuretiká. S cieľom limitovať zvýšené pľúcne prekrvenie môže byť u novorodencov so závažnými príznakmi srdcového zlyhávania realizovaný paliatívny chirurgický výkon – podviazanie kmeňa pľúcnice (3).

Kompletná chirurgická korekcia, zahŕňajúca uzatvorenie komorovej a predsieňovej zložky a chirurgickú plastiku spoločnej atrioventrikulárnej chlopne, je elektívne plánovaná vo veku 3 až 6 mesiacov (6). Päťročné prežívanie u pacientov s Downovým syndrómom po chirurgickej korekcii AVSD je asi 70 % (8).

Turnerov syndróm

Turnerov syndróm je spôsobený chýbajúcim alebo štrukturálne abnormálnym chromozómom X a je najčastejšou abnormalitou pohlavných chromozómov u žien. Najtypickejšou charakteristikou pacientok s Turnerovým syndrómom je nízky vzrast, široký hrudník s lateralizáciou bradaviek, krátky krk s kožnou riasou, tzv. pterygium colli, nižšie posadené ušnice, nižšia hranica vlasov a cubitus valgus. Novorodenci môžu mať vrodený lymfedém rúk a nôh. Pacientky trpia primárnym hypogonadizmom, renálnymi, očnými anomáliami, osteoporózou, metabolickým syndrómom, rizikom malignity, poruchami sluchu a poruchami učenia. Kombinácia kardiovaskulárnych ochorení s renálnymi abnormalitami a systémovou arteriálnou hypertenziou vedie k zvýšenému riziku dilatácie a disekcie aorty. Disekcia aorty s jej ruptúrou je rastúcou príčinou smrti u pacientok s Turnerovým syndrómom (9).

Najčastejšie vrodené chyby srdca a veľkých ciev sú malformácie lavostranných štruktúr srdca, z nich najmä chyby aortálnej chlopne (najčastejšie bikuspidálna aortálna chlopňa) sú prítomné u 15 – 30 % pacientok. Ďalej sú to chyby aortálneho oblúka, najmä koarktácia aorty (7 – 18 %), elongovaný transverzálny oblúk (40 – 50 %), septálne chyby (1 – 4 %), abnormality systémového a pľúcneho venózneho návratu (8 – 15 %) a anomálie koronárnych ciev (2 %) (10).

Pri bikuspidálnej aortálnej chlopni sa môže najčastejšie vyvinúť stenóza

Obrázok 3. RTG pacientky s aortálnou stenózou s prominujúcim aortálnym oblúčikom v dôsledku postenotickej dilatácie aorty



aortálnej chlopne, menej často jej regurgitácia. Bikuspidálna aortálna chlopňa predstavuje vysoké riziko vývoja dilatácie ascendentnej aorty a riziko disekcie aorty (9). Klinický obraz aortálnej stenózy pri bikuspidálnej aortálnej chlopni závisí od veku manifestácie.

Pri kritickej aortálnej stenóze v novorodeneckom veku môžu byť prítomné známky akútneho ľavostranného srdcového zlyhávania s nedostatočným srdcovým výdajom. V prípadoch stenotickej aortálnej chlopne u dojčiat býva prítomné tachydyspnoe a namáhavé pitie mlieka, u starších detí sa prejavuje únava, intolerancia námahy, bolesti na hrudníku pri fyzickej námahe, synkopa pri cvičení alebo náhla kardiálna smrť. Objektívne sú prítomné slabo hmatné pulzácie na všetkých štyroch končatinách, systolický šelest typicky pri pravom hornom okraji sternu v 2. medzirebrí, na EKG známky hypertrofiie ľavej komory, na RTG snímke môže byť prítomný prominujúci aortálny oblúčik v dôsledku postenotickej dilatácie aorty (obrázok 3). V prípade koarktácie aorty sú typickými nálezmi slabo hmatné pulzácie na dolných končatinách, rozdiel v hodnotách systolického tlaku meraného na horných a dolných končatinách > ako 20 mmHg, systolická arteriálna hypertenzia na horných končatinách, systolický šelest pri ľavom okraji sternu a na chrbte (3).

U 20 – 40 % pacientok s Turnerovým syndrómom bol zaznamenaný predĺžený QT interval. Tendencia k predĺženiu QTc intervalu je dôležitá z hľadiska aplikácie

ďalších liekov, ktoré majú potenciál tento interval predlžovať a zvyšovať tak riziko vzniku arytmie u týchto pacientok (11).

V čase diagnózy by mali mať všetky deti s Turnerovým syndrómom vykonané kardiologické vyšetrenie vrátane:

- odmerania tlaku na horných a dolných končatinách: rozdiel tlakov viac ako 20 mmHg so zvýšeným tlakom na horných končatinách je príznakom koarktácie aorty,
- EKG: zhodnotenie porúch vedenia vzruchu (prolongovaný QT interval),
- echokardiografie na vylúčenie koarktácie aorty či bikuspidálnej aortálnej chlopne s dilatáciou ascendentnej aorty (9).

DiGeorgeov syndróm

DiGeorgeov syndróm (DGS) je súbor príznakov asociovaných s defektným vývojom faryngeálnych oblúkov. Prevažná časť prípadov je spôsobená heterozygotnou chromozómovou deľciou časti 22. chromozómu – 22q11.2. Klasickou triádou príznakov sú konotrunkálne srdcové anomálie, hypoplastický týmus a hypokalciémia (vyplývajúca z hypoplázie prištítnych teliesok). Deti majú typické faciálne črty (obrázok 4) a často trpia psychickými poruchami (12).

Kardiálne anomálie sú pri DGS prítomné v 80 % prípadov, pričom najčastejšie sú konotrunkálne defekty. Termín „konotrunkálny“ označuje distálnu časť srdca plodu (trunko-aortálny vak) v počiatočnom štádiu vývoja. Z tejto oblasti sa vyvíjajú aortálny a pľúcny koreň a defekty v týchto štruktúrach sa označujú ako konotrunkálne defekty, medzi ktoré patrí: Fallotova tetralógia, spoločný arteriový trunkus, pľúcna atrezia s defektom komorového septa a interrupcia aortálneho oblúka. Ostatné asociované kardiálne anomálie predstavujú cievne prstence a septálne defekty (12).

Dôležitým pri tomto syndróme je gén *TBX1*, ktorý kóduje T-box transkripčný faktor. Má dôležitú úlohu v morfogéneze výtokového traktu srdca, najmä pravostranného, a jeho expresia je potrebná pri separácii aorty a pľúcnych artérií, čo vysvetľuje prítomnosť konotrunkálnych anomálií (13).

Fallotova tetralógia ako najtypickejšia srdcová chyba asociovaná s DGS

Obrázok 4. DiGeorgeov syndróm

predstavuje kombináciu veľkého komorového defektu, nasadajúcu aortu nad komorový defekt, pľúcnu stenózu valvárnú a/alebo subvalvárnú a hypertrofiu pravej komory. Klinická prezentácia, t.j. mierna centrálna cyanóza u pacientov s Fallotovou tetralógiou, je determinovaná mierou pľúcnej stenózy, t.j. čím je pľúcna stenóza závažnejšia, tým k významnejšiemu pravo-ľavému skratu cez veľký komorový defekt dochádza. Objektívne je prítomný systolický ejekčný šelest, najmä pri ľavom hornom až strednom okraji sternu, na EKG je obraz hypertrofiu pravej komory a na RTG dre-vákovitý tvar srdca s chýbajúcim oblúčikom pľúcnice (obrázok 5). U pacientov sa môžu vyskytnúť hypoxické záchvaty, ktoré vznikajú náhlou obštrukciou pľúcneho prietoku (pri nepokoji a plači), najmä pri subpulmonálnej tzv. infundibulárnej stenóze (14).

V prípade nálezu závažnej najmä infundibulárnej pľúcnej stenózy začíname preventívnu liečbu hypoxických záchvatov betablokátormi, ktoré znižia citlivosť svaloviny výtokového traktu pravej komory na katecholamíny. Operačná korekcia sa plánuje do 4. – 6. mesiaca života, v prípade hypoxických záchvatov aj skôr (3).

The American Heart Association odporúča genetické vyšetrenie zamerané na mikrodeleciu 22. chromozómu pri všetkých konotrunkálnych anomáliách, aj keď nie sú prítomné ostatné typické príznaky, najmä typická tvárová dysmorfia (2).

V Detskom kardiocentre sa u pacientov s potvrdenými konotrunk-

Obrázok 5. RTG snímka hrudníka u pacienta s Fallotovou tetralógiou s typickým dre-vákovitým tvarom srdca s hrotom posunutým doľava a so zníženou pľúcnou kresbou

kálnymi anomáliami automaticky odberajú vzorky na genetické vyšetrenie DiGeorgeovho syndrómu, čo pomáha zachytiť týchto pacientov a zamerať sa na adekvátny perioperačný manažment. Patrí sem napríklad dostatočná antibiotická profylaxia pred a po operácii z dôvodu imunodeficiencie, kontrola koncentrácií kalcia a ďalšie.

Jedným z nových klinických markerov vysokého rizika delécie 22q.11 je makrotrombocytóza, a to stredný objem trombocytov niekoľkonásobne vyšší ako 8.3 fl (15).

Noonanovej syndróm

Noonanovej syndróm (NS) je autozómovo dominantné ochorenie asociované s nízkou postavou a vrodenými srdcovými chybami (16).

Noonanovej syndróm patrí medzi genetické poruchy, tzv. RASopatie, ktoré sú spôsobené mutáciami génov signálnej dráhy RAS/mitogénom aktivovanej proteinkinázy, ktorá má dôležitú úlohu v bunkovom cykle a regulácii proliferácie, diferenciácii, raste a metabolizme bunky (2).

Klinický obraz pacientov s Noonanovej syndrómom (obrázok 6) zahŕňa nízky vzrast, dysmorfii tváre (trojuholníková tvár, hypertelorizmus, nízko posadené uši, ptóza, šikmé očné štrbiny, pterygium colli), lymfatické, krvácavé poruchy, poruchy psychomotorického vývoja, hrudníkové deformity a predispozíciu na hematologické ochorenia a vznik solídnych tumorov.

Obrázok 6. Noonanovej syndróm

Najčastejšie kardiálne anomálie asociované s NS sú stenóza pľúcnej chlopne s dysplastickými cípmi chlopne (50 – 65 %), hypertrofická kardiomyopatia (20 %), parciálny defekt atrioventrikulárneho septa (15 %), defekt predsieňového septa (6 – 10 %) (2). Keďže stenóza pľúcnej chlopne (PS) býva vo väčšine prípadov stredne závažná až závažná, pacienti vyžadujú realizáciu katetrizačnej balónikovej intervencie s nutnosťou reintervencie až v 65 % prípadov. Alternatívou je chirurgická plastika dysplastického pľúcnej chlopne. Závažná pľúcna stenóza sa často prezentuje netolerovaním námahy, dyspnoe po záťaži, a ak je prítomný aj predsieňový defekt, môže vzniknúť pravo-ľavý skrat pri námahe, vtedy sa manifestuje cyanóza. Auskultačne je počuteľný systolický šelest v 2. medzirebrí vľavo, na EKG je prítomná hypertrofia pravej komory, posun srdcovej osi doprava a na RTG pri závažných formách dilatácia kmeňa pľúcnice a znížené prekrvenie pľúc (17).

U pacientov s geneticky potvrdeným Noonanovej syndrómom je nutné kardiologické vyšetrenie zrealizovať bezodkladne. Vyšetrenie je nutné opakovať každoročne do veku 3 rokov, a ak je vyšetrenie bez patologického nálezu, tak každých 5 rokov, z dôvodu potenciálneho vývoja kardiomyopatie (14). Hypertrofická kardiomyopatia, typicky postihujúca aj obidva výtokové trakty komôr, predstavuje najzávažnejšie kardiálne ochorenie u týchto pacientov, s rizikom synkopy, náhleho kardiálneho smrti a arytmií.

Pri NS existujú dve komorbidity, ktoré sú dôležité v rámci chirurgických

Obrázok 7. Williamsov-Beurenov syndróm



a katetrizačných intervencií. Je to porucha vývoja lymfatického systému a s ňou súvisiace vyššie riziko pooperačného rozvoja chylotoraxu a tiež hemoragické ochorenia, ktoré môžu zahŕňať nedostatok jedného alebo viacerých koagulačných faktorov (najčastejšie faktory XI, XII a VIII), von-Willebrandovu chorobu a / alebo poruchy trombocytov (8).

Williamsov-Beurenov syndróm

Williamsov-Beurenov syndróm (WS) je multisystémové ochorenie spôsobené hemizygotnou deléciou na chromozóme 7q11.23 a zahŕňa okolo 28 génov vrátane elastínového génu (ELN). Pacienti s WS majú variabilnú expresiu kardiálnych, endokrinných, renálnych abnormalít a charakteristickú tvárovú dysmorfriu (obrázok 7), tzv. elfiu tvár (široké čelo, hypertelorizmus, výrazné ušnice, sploštený nos s gombíkovitým hrotom, široké ústa s vytočenou spodnou perou, malú čeľusť a nevýrazné líčne kosti) (18).

Kardiovaskulárne anomálie zastupujú najmä tie, pri ktorých hrá dôležitú úlohu elastín, sú hlavnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti u pacientov s WS a vyskytujú sa u 80 až 90 % postihnutých. Elastín tvorí približne 50 % hmotnosti aorty a nachádza sa v celom arteriálnom strome.

Najčastejšie a najtypickejšie kardiálne anomálie u pacientov s WS sú: supravaleálna aortálna stenóza (vyskytuje sa u 35 – 65 % pacientov s WS) a periférne pľúcne arteriálne stenózy (vyskytuje sa u 60 % s WS). Obe sa prezentujú hlučným

Obrázok 8. Kabuki syndróm



systolickým šelestom a pri závažných formách klinickými známkami tlakového preťaženia pravej alebo ľavej komory srdca. Jedinou terapeutickou možnosťou pri náleze významnej supravaleárnej aortálnej stenózy je chirurgická plastika tejto oblasti (17). Periférne pľúcne stenózy majú tendenciu k spontánnemu zlepšovaniu (nárastu kalibrov periférnych ramien pľúcnic), čo sa vysvetľuje menej dôležitou úlohou elastínu na udržiavanie napätia cievnej steny u rastúcich pacientov s postupne klesajúcou rezistenciou pľúcneho cievneho riečiska (19).

Z ďalších kardiovaskulárnych chýb srdca u pacientov s WS bývajú prítomné: stenózy hrudnej a brušnej aorty, stenózy koronárnych, renálnych a intrakraniálnych artérií, septálne chyby a chlopňové chyby ako bikuspidálna aortálna chlopňa, valvárna aortálna stenóza a insuficiencia (18).

U pacientov s WS je riziko náhleho kardiálneho smrti 25- až 100-krát vyššie, čo sa pripisuje príslušným srdcovým anomáliám:

- biventrikulárna obštrukcia výtokových traktov pri pľúcnej a aortálnej stenóze,
- abnormality koronárneho riečiska, čo vyúsťuje k zníženému srdcovému výdaju, myokardiálnej ischemii a arytmií,
- predĺžený korigovaný QT interval vyskytujúci sa u 15 % pacientov s WS (16).

S cieľom vyhnúť sa akútnemu srdcovému zlyhaniu/kardiálnej ischemii počas operačných výkonov v celkovej anestézii sa u pacientov s WS odporúča

dodržiavať špeciálne vedenie celkovej anestézie, t.j. nepoužívať napr. hypotenziu navodzujúce lieky, ako je propofol. Hypotenzia najmä u pacientov so supravaleárnou aortálnou stenózou či koronárnymi abnormalitami môže viesť ku kardiálnej ischemizácii a následným komorovým arytmiám.

Alagillov syndróm

Alagillov syndróm je zriedkavé ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou, ktoré je spôsobené mutáciami v géne JAG1 u viac ako 90 % pacientov a v géne NOTCH2 u malého percenta pacientov. Charakteristický je typickou tvárovou dysmorfriou s trojuholníkovou tvárou a širším koreňom nosa a nižším vzrastom (20).

Najtypickejšími klinickými prejavmi sú hepatálne abnormality, najmä hypoplázia inerlobulárnych žlčových ciest a kardiálne abnormality, ktoré často postihujú pravú stranu srdca. Srdcové chyby sa vyskytujú u vyše 63 % pacientov a zahŕňajú predovšetkým periférne stenózy pľúcnych artérií. V menšej miere sa môžu vyskytnúť aj stenózy intrakraniálnych ciev, aorty, renálnych ciev, artérie superior mesenterica a subklavikulárnych artérií (20). Pacienti s Alagillovým syndrómom často trpia malnutríciou, ktorá je multifaktoriálne podmienená, preto vyžadujú vysokoenergetickú stravu (20).

Periférne stenózy pľúcnych artérií a Alagillov syndróm majú horšiu prognózu v porovnaní s nesyndrómovými pacientmi s rovnakými vaskulárnymi abnormalitami, čo môže súvisieť s tendenciou k difúznejšiemu postihnutiu pľúcneho vaskulárneho stromu (21).

U pacientov s Alagillovým syndrómom, ktorí majú srdcové chyby postihujúce pravú stranu srdca, môže byť v klinickom obraze vyjadrená cyanóza (v kombinácii so žltáčkou z hepatálneho poškodenia) a počuteľný systolický šelest. Prognóza týchto pacientov závisí najmä od hepatálneho poškodenia a ostatných asociovaných anomálií (20).

Kabuki syndróm

Kabuki syndróm je genetické ochorenie charakterizované mentálnou a rastovou retardáciou a neobvyklým vzhľadom tváre, ktorý pripomína líčenie

hercov v tradičnom japonskom divadle Kabuki. Ochorenie je spôsobené zmenami v génoch KMT2D a KDM6A, ktoré kódujú proteíny ovplyvňujúce transkripciu génov a meniace štruktúru chromatinu. Kabuki syndróm má autozómovo dominantnú dedičnosť alebo dedičnosť viazanú na X chromozóm, pričom ženy s X-viazanou formou syndrómu môžu mať miernejšie príznaky. Typické tvárové črty Kabuki syndrómu zahŕňajú dlhé očné viečka, široké a klenuté obočie, nízko posadenú špičku nosa, hlboké filtrum a výrazne veľké uši (obrázok 8). Oneskorenie psychomotorického vývoja a poruchy intelektu sú taktiež prítomné. Pacienti s Kabuki syndrómom majú často vrodené srdcové chyby, najčastejšie ľavostranné obštrukčné lézie. Najčastejšou vrodenou chybou je koarktácia aorty. Echokardiografia s dobrou vizualizáciou aortálneho oblúka je potrebná u všetkých jedincov s týmto syndrómom. Vzhľadom na množstvo symptómov vyžaduje Kabuki syndróm multidisciplinárny manažment pacienta. Celková prognóza závisí od kardiálnych a imunologických komplikácií (22).

Myhre syndróm

Myhre syndróm predstavuje multisystémovú poruchu spojivového tkaniva, spôsobenú heterozygotnou mutáciou v géne SMAD4. Tento syndróm charakterizuje postihnutie kardiovaskulárneho systému, respiračného, gastrointestinálneho, kostného systému a môže viesť k mierne až stredne ťažkému mentálnemu postihnutiu, hluchote a autistickej poruche.

Typická je progresívna a proliferatívna fibróza, ktorá sa môže vyskytnúť spontánne, po úraze alebo chirurgickom výkone. Najčastejšie klinické príznaky sa stávajú rozpoznateľnými až v adolescencii a zahŕňajú výrazné črty tváre (krátke palpebrálne ryhy, hypoplázia stredy tváre, krátke filtrum, prognácia, malé ústa, malé uši), nízky vzrast a obmedzenú pohyblivosť kĺbov, zhrubnutú kožu a svalovú pseudohypertrofiu (obrázok 9).

Štrukturálne kardiovaskulárne anomálie postihujú asi 70 % pacientov s Myhre syndrómom:

- defekty predsieňového (4 %) a komorového (6 %) septa,

Obrázok 9. Myhre syndróm



- perzistentný ductus arteriosus (20 %),
- ľavostranné obštrukčné chyby – koarktácia aorty (15 %), zúženie dlhého úseku aorty (6 %), aortálna stenóza (15 %), mitrálna stenóza (2 %),
- periférne vaskulárne stenózy (renálne artérie) (7 %),
- pravostranné obštrukčné chyby ako valvárna a periférna pľúcna stenóza.

Ďalej postihuje perikard až s progresiou do konstriktívnej perikarditídy, môže sa vyskytnúť aj reštriktívna kardiomyopatia. Pacienti často trpia tlakovým preťažením pravej komory, či už pri hypoplázii pľúcneho arteriálneho riečiska, alebo sekundárne pri postkapilárnej pľúcnej arteriálnej hypertenzii v dôsledku ľavostranných obštrukčných chýb. Respiračné postihnutie pozostáva zo stenózy choán, laryngotracheálnej stenózy, obštrukčnej choroby dýchacích ciest alebo reštriktívnej choroby pľúc. Gastrointestinálne postihnutie zahŕňa pylorostenózu, duodenálnu atreziu a obštipáciu. Proliferatívna fibróza/zjazvenie (na serózných povrchoch srdca, dýchacích ciest, pľúc, gastrointestinálneho traktu, pokožky) sa môže vyskytnúť spontánne alebo po úraze, endotracheálnej intubácii alebo chirurgickom výkone. Strata sluchu sa pozoruje u väčšej časti (83 %) postihnutých. Medzi ďalšie anomálie patrí rászťep pery a/alebo podnebia. Myhre syndróm

Obrázok 10. Neonatálny Marfanov syndróm



je progresívne ochorenie so závažnými komplikáciami. Reštriktívne obštrukčné postihnutie respiračného systému, ľavostranné obštrukčné chyby srdca, perikarditída a laryngotracheálne postihnutie sú najdôležitejšími príčinami morbidít (23).

Marfanov syndróm

Marfanov syndróm (MFS) je jedno z najčastejších dedičných ochorení spojiva s autozómovo dominantnou dedičnosťou. Je spôsobený mutáciou v géne FBN1 na chromozóme 15q21, kódujúcom fibrilín 1 (FBN1). FBN1 je glykoproteín, ktorý poskytuje elasticitu, ako aj štrukturálnu integritu spojivových tkanív. Najcharakteristickejšim kardiovaskulárnym príznakom u pacientov s Marfanovým syndrómom je dilatácia aortálneho koreňa, regurgitácia aortálnej chlopne a disekcia dilatovanej aorty. U detí s Marfanovým syndrómom by malo byť vykonané každoročne echokardiografické meranie priemeru aorty na jej viacerých úrovniach a indexovanie týchto hodnôt na povrch tela a vek pacienta.

Disekcia ascendentnej aorty je trhlina v najvnútornejšej vrstve jej steny (t.j. intime). Prejavuje sa ostrou bolesťou na hrudníku. Bolesť môže byť izolovaným príznakom alebo môže byť asociovaná so synkopou, príznakmi infarktu myokardu, srdcového zlyhania alebo iných klinických prejavov ischemie cieľových orgánov (viscerálnej ischemie, renálnej insuficiencie, ischemie končatín a ischemie

mie miechy). Prítomnosť absentujúceho toku do periférnych ciev v dôsledku disekcie sa môže prejavovať pulzovým deficitom. Vznik nového diastolického šelestu v kombinácii s akútnou bolesťou na hrudníku môže nastať z dôvodu akútne vzniknutej regurgitácie aortálnej chlopne. Disekcia aorty si vyžaduje akútne operačný manažment. Chirurgický prístup zahŕňa výmenu celého koreňa aorty. Zo srdcových chýb sa môže u pacientov s MFS ešte vyskytnúť prolaps mitrálnej chlopne.

Medzi extrakardiálne príznaky MFS patria skeletálne abnormality, ako nadmerný lineárny rast dlhých kostí, hypermobilita kĺbov, arachnodaktýlia, deformity hrudníka a skolióza. Ectopia lentis alebo vychýlenie šošovky z optickej osi sa pri MFS vyskytuje v 50 až 80 % prípadov. U niektorých pacientov s MFS sa vyvíjajú emfyzematózne zmeny s tvorbou bulózných formácií prevažne v horných lalokoch pľúc, ktoré môžu predisponovať na spontánny pneumotorax (24).

Neonatálny Marfanov syndróm (nMFS) je zriedkavá a závažná forma Marfanovho syndrómu so zlou prognózou v dôsledku progresívnej chlopňovej insuficiencie. Neonatálny Marfanov syndróm (obrázok 10) je charakterizovaný výrazným a závažným súborom klinických prejavov s arachnodaktýliou, kontraktúrami kĺbov, pľúcny emfyzémom a závažnou kardiálnou manifestáciou so srdcovým zlyháváním. Zvyčajne v týchto prípadoch nebýva pozitívna rodinná anamnéza Marfanovho syndrómu a nMFS je spôsobený de novo mutáciou. Na rozdiel od „klasického“ MFS, pri ktorom je primárnou príčinou úmrtia aortopatia vo forme disekcie alebo ruptúry aorty, pri nMFS je príčinou smrti sekundárne srdcové zlyhanie v dôsledku závažnej mitrálnej a aortálnej regurgitácie. Neonatálny Marfanov syndróm je spojený s veľmi zlou prognózou, pričom približne 50 % postihnutých detí zomiera v dôsledku srdcového zlyhania v prvom roku života (25).

Záver

Genetické syndrómy v rámci vývojových chýb srdca majú významný vplyv na chorobnosť, úmrtnosť a defínitívnu prognózu postihnutých jedincov.

Preto je potrebný včasný multidisciplinárny prístup, dôsledné posúdenie kardiálnych a extrakardiálnych rizikových faktorov (ako napríklad automatické genetické vyšetrenie na prítomnosť DiGeorgeovho syndrómu u pacientov s konotrukálnymi VCC či povinná realizácia ECHO vyšetrenia u pacientov s Downovým syndrómom) a príprava špecifických diagnostických a liečebných protokolov (napr. špeciálne vedenie celkovej anestézie u pacientov s Williamsovým-Beurenovým syndrómom). Rýchla a včasná prenatálna a postnatálna diagnostika závažných genetických anomálií je kľúčová pre rozhodovanie o ďalšom postupe v liečbe takto postihnutých pacientov. Zvýšená pozornosť a komplexný prístup k týmto pacientom môže zlepšiť kvalitu ich života a pomôcť predchádzať komplikáciám (24).

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

V článku sú použité fotografie pacientov z Detského kardiocentra. Zákonní zástupcovia pacientov svojim podpisom potvrdili a vyjadrili informovaný súhlas so zverejnením fotografií a súhlasili so spracovaním osobných údajov.

Literatúra

- Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res.* 2017;120(6):923-940. Available from <https://doi.org/10.1161/Circresaha.116.309140>. Accessed Mar 17, 2017.
- Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circulation Journal.* 2015;45(5):357-361. doi: 10.4070/kcj.2015.45.5.357.
- Šagát T, Šašíňka M, Kovács L, et al. Genetické syndrómy v kardiológii. In: *Pediatrica*. Bratislava: Herba, spol. s r.o.; 2019: pp 709-722.
- Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2019. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.07.004.
- Digilio MC, Marino B. What Is New in Genetics of Congenital Heart Defects? *Front. Pediatr.* 2016;4:120. doi: 10.3389/fped.2016.00120.
- Fleishman CE, Tugertimur A. Clinical manifestations and diagnosis of atrioventricular (AV) canal defects. In: Basow DS, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-atrioventricular-av-canal-defects>.
- Ostermaier KK. Clinical features and diagnosis of Down Syndrome. In: Rose BD, ed. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate; 2010. Available from <https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-clinical-features-and-diagnosis#H12588736>.
- Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;138:e653-e711.

- Backeljauw P. Clinical manifestation and diagnosis of Turner syndrome. In: *UpToDate*. 2021.
- Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev.* 2012 Oct;33(5):677-714. doi: 10.1210/er.2011-1059. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22707402.
- Bondy CA, Ceniceros I, Van PL, et al. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):e1220-5. doi: 10.1542/peds.2006-0776. PMID: 17015510.
- Serogy CHM, et al. DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Epidemiology and pathogenesis. In: *UpToDate*. 2021.
- Calcagni G, Unolt M, Digilio MC, et al. Congenital heart disease and genetic syndromes: new insights into molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(11):1187-1200. doi:10.1080/14737159.2017.1360766.
- Bartová M, Olejník P. Fallotova teralógia – jej viaceré tváre. *Pediatrica pre prax.* 2021;22(4):147-150.
- Anilkumar A, Vasudevan DM, Kappanayil M, et al. Platelet parameters in children with chromosome 22q11 deletion and conotruncal heart defects. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(3):483-487. doi:10.1111/chd.12600.
- Burkitt-Wright MM, et al. Noonan syndrome. In: *UpToDate*. 2021.
- Holzmann J, Tibby SM, Rosenthal E, et al. Results of balloon pulmonary valvoplasty in children with Noonan's syndrome. *Cardiol Young.* 2018 May;28(5):647-652. doi: 10.1017/S1047951117002827. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29316997.
- Waz WR, Lee TM. Williams syndrome. In: *UpToDate*. Sep 2020.
- Leung DY, Glagov S, Mathews MB. Elastin and collagen accumulation in rabbit ascending aorta and pulmonary trunk during postnatal growth: correlation of cellular synthetic response with medial tension. *Circ Res.* 1977;41:316-323.
- Erllichman J, Loomes KM. Causes of cholestasis in neonates and young infants. *UpToDate*. Sep 2020.
- Tretter JT, McElhinney DB. Cardiac, Aortic, and Pulmonary Vascular Involvement in Alagille Syndrome. In: Kamath B, Loomes K, eds. *Alagille Syndrome*. Cham: Springer; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94571-2_6.
- Dugan S. Kabuki syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes.* 2020: 529-538. doi:10.1002/9781119432692.ch34 10.1002/9781119432692.ch34.
- Lin AE, Brunetti-Pierri N, Lindsay ME, et al. Myhre Syndrome. 2017 Apr 13 [Updated 2022 Nov 24]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaz GM et al., editors. *GeneReviews®* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425723/>.
- Wright MJ, Connolly HM. Genetics, clinical features, and diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. [online]. In: Dietz HC, ed. *UpToDate*. Waltham, MA. Updated Apr 29, 2022. Literature review current through Mar 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders>.
- Rozendaal L, Blom NA, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Dilatation of the great arteries in an infant with Marfan syndrome and ventricular septal defect. *Case Rep Med.* 2011;2011:172109. doi: 10.1155/2011/172109. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21776272; PMCID: PMC3137971.

MUDr. Michaela Lapšová

Detské kardiocentrum,
Národný ústav srdcových
a cievnych chorôb
Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48
Bratislava
laps.michaela@gmail.com

