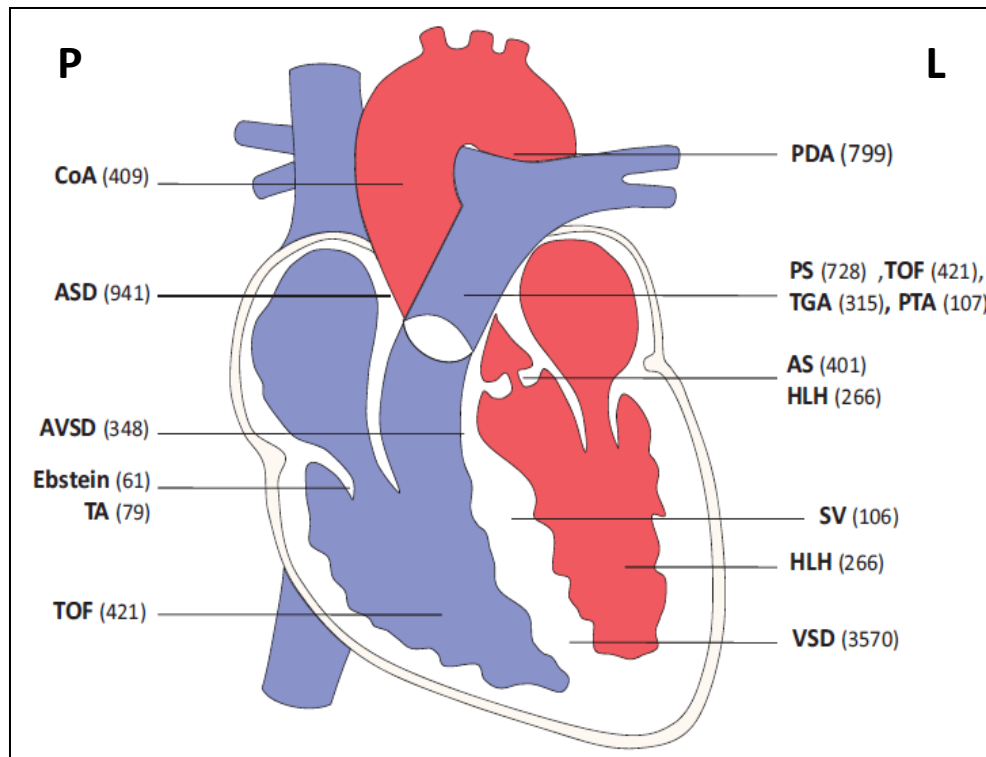


Genetika vrozených srdečních vad, reprodukční poradenství

Grochová Ilga
I.interní-kardioangiologická klinika
FN u Sv. Anny v Brně

Vrozené srdeční vady

- nejčastější vrozenou vývojovou anomálií
- prevalence činí 6–7/1 000 živě narozených dětí.
- obecně 3-5% dětí se rodí s nějakou vrozenou vývojovou vadou
- jedna třetina z těchto vad jsou vady srdce
- nejčastější neinfekční příčina úmrtí v novorozeneckém věku
- prenatální péči v ČR před narozením je detekováno 30% srdečních vad a 80% všech kritických vad



Lokalizace VCC.

Čísla v závorkách - prevalence VCC na milion živě narozených dětí.

(Fahed *et al.*, 2013, upraveno).

Vrozené srdeční vady

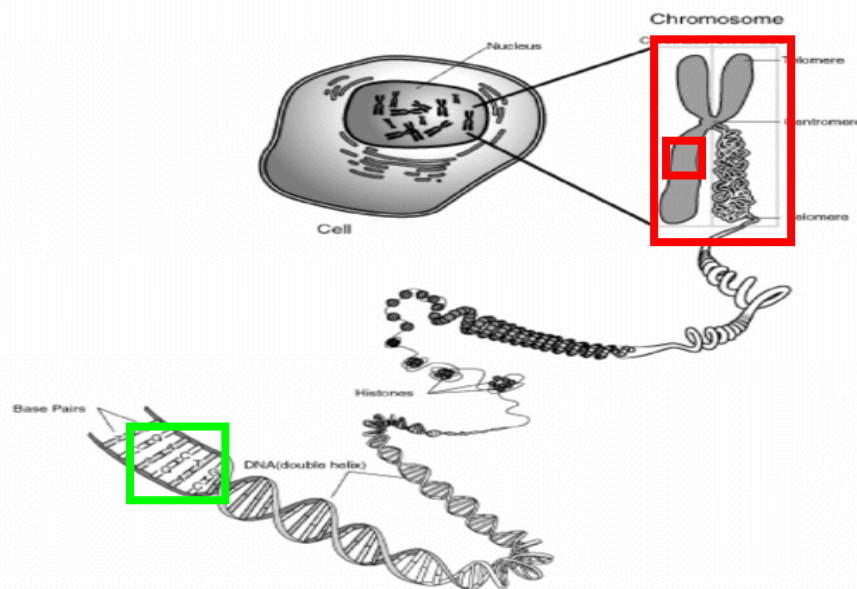
izolované



**součástí dalšího
komplexního postižení 20%**

- mendelovsky dědičných syndromů
- vrozených chromosomálních aberací.

Vrozené chromosomální aberace spojené s výskytem srdečních vad.



Downův syndrom +21

- IQ 25-50
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní oční štěrbiny
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- opičí rýhy HK
- **VCC 30-40%(AV kanál)**



1:600-800

Edwardsův sy +18

- růstová retardace IU
- microcephalie
- dolichocephalie
- rozštěp patra
- nízko posazené uši
- micromandibula
- držení prstů
- VCC 90% (DKS, DSS,DAP)



1:3000

Patauův syndrom + 13

- Microcephalie
- trigonocephalie
- kožní defekty ve vlasaté části calvy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie , arinencephalie)
- micro-anophthalmia
- oboustranný rozštěp
- hexadactilie
- VCC 80% (DKS,DSS, DAP)
- Tachycardie u plodu



1:5000

Turnerův syndrom 45,X

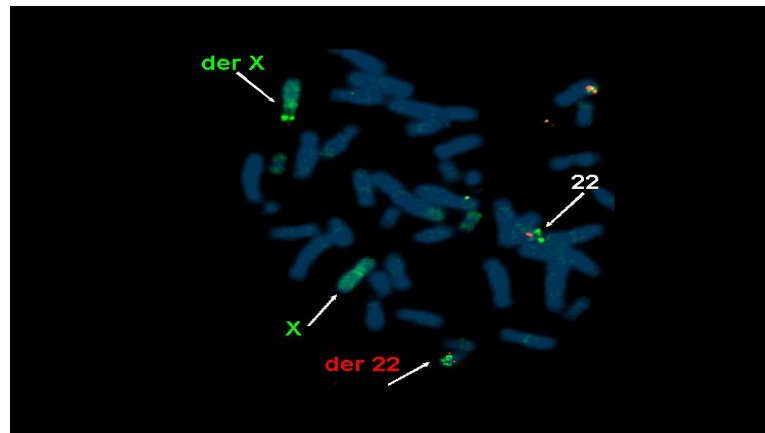
- 1:2000
- plod-hygroma colli
- hydrops
- nižší por.váha a délka
- nízká vlasová hranice
- lymfoedém
- pterygia
- plochý hrudník
- cubiti valgi
- VCC – 40% (stenosa aorty)
- Tachycardie u plodu
- malý vzrůst ,neplodnost



1:2000

Syndrom Di George

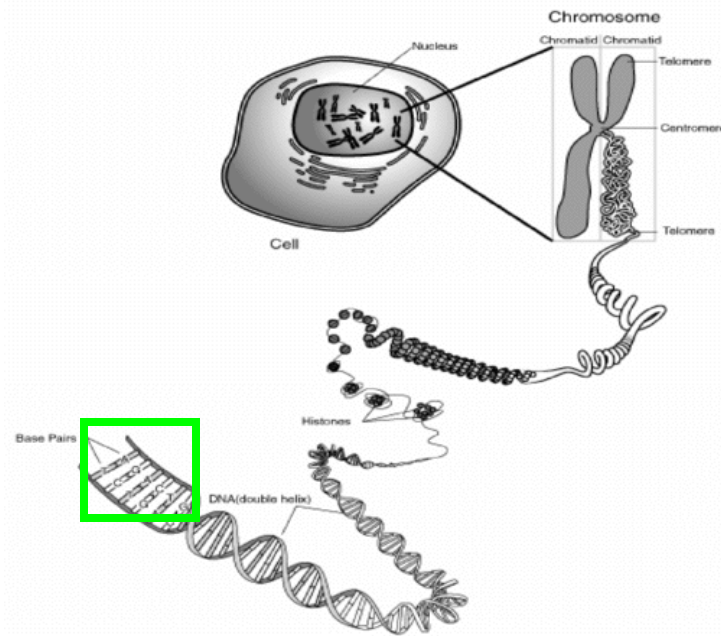
- del 22q11
- **VCC – 75% (konotrunkální vady)**
- faciální dysmorfie
- hypoplasie - aplasie thymu
- event. příštítných tělísek
- imunodefekty
- hypoparathyreoidismus



© Images Paediatr Cardiol

1:5000

Monogenně dědičné syndromy s výskytem kongenitální malformace srdce



Syndrom Noonanové

- pseudo –Turnerův syndrom
- normální karyotyp
- malý vzrůst
- kongenitální srdeční vadou 50-80%
- - valvulární stenóza plicnice 30-50%
- - hypertrofická kardiomyopatie 20-30%
- přítomností pterygium colli
- nízká vlasová hranice
- zvláštní tvar hrudníku

- nízko posazené prsní bradavky
- typický obličej
- defekty koagulace a lymfatické dysplasie



HOS Syndrom Holt-Oramův

- **Malformace horních končetin - radiální paprsku**

postižení končetin - 100% penetrance

- **Kardiologické postižení – 70%**
DSS a DKS

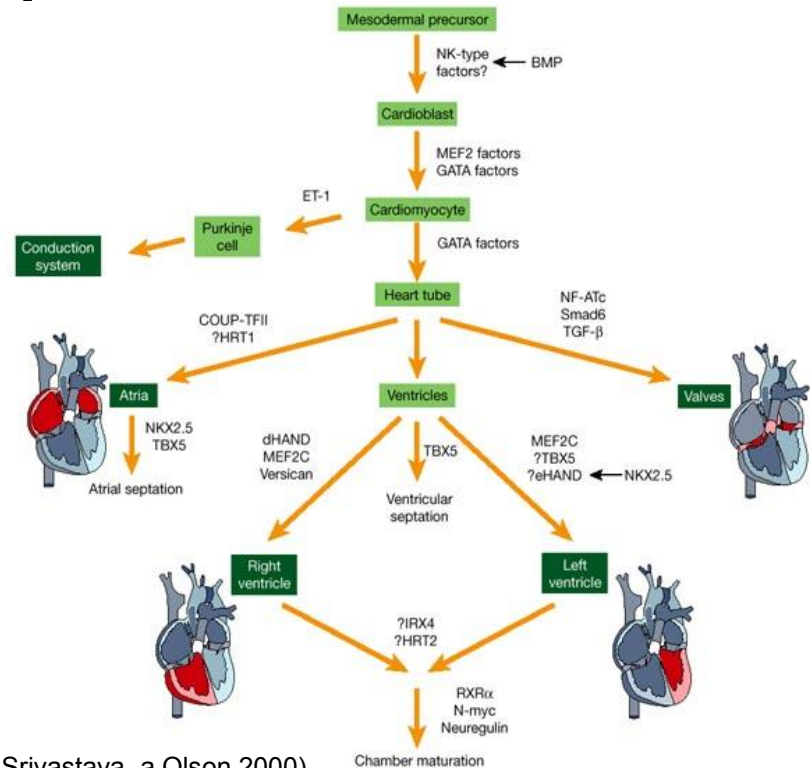


Izolované srdeční vady

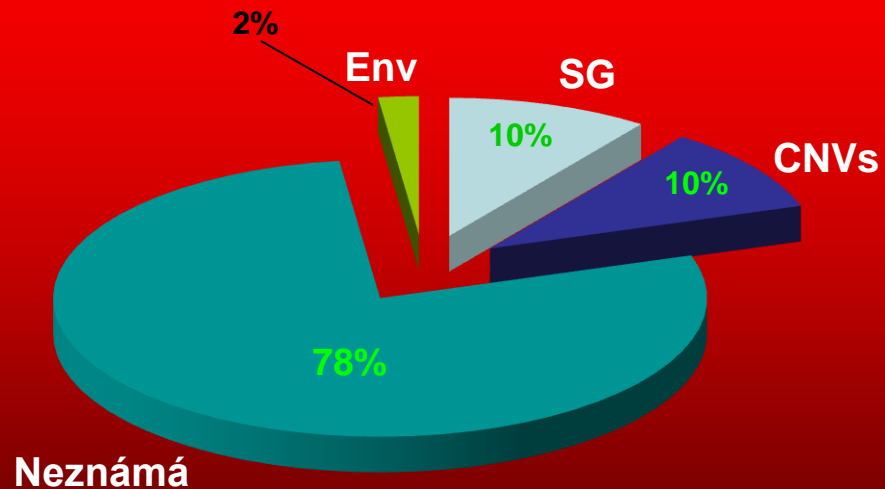
- multifaktoriálně a polygenně podmíněné
- vznikají souhrou určité genetické dispozice a nepříznivých vlivů v době embrya a organogeneze.

Známo mnoho genů asociovaných s rozvojem „syndromových“ a také izolovaných VCC
Mutační analýza 60 kandidátních genů

*NKX2.5, GATA4, TBX20, NOTCH1
ELN, CRELD1*



Izolované srdeční vady



SG- monogenní etiologie -10%

CNVs- copy number variants-10%

Env-vnější teratogeny -2%

Neznámá – 78%

Používané metody

- „konvenční“ – Sangerova sekvenace
- NGS sekvenace nové generace
 - sekvenace celého exomu
 - sekvenace panelů genů



Proč genetické vyšetření ?

Specifikovat závažnost vady

zejména při dalších extrakardiálních abnormitách

Vrozené srdeční vady

```
graph TD; A[Vrozené srdeční vady] --> B[izolované]; A --> C[součástí dalšího komplexního postižení 20%]; C --> D["- mendelovsky dědičných syndromů"]; C --> E["- vrozených chromosomálních aberací"];
```

izolované

součástí dalšího
komplexního postižení 20%

- mendelovsky dědičných syndromů
- vrozených chromosomálních aberací

Proč genetické vyšetření ?

Určit riziko postižení pro další děti v rodině
naplánavat primární a sekundární prevenci

- **Prenatální genetická diagnostika**
(vyšetření plodu v běžícím těhotenství)

- **Preimplantační genetická diagnostika PGD**
(vyšetření před těhotenstvím)

stanoví VVV či onemocnění ještě před započatím těhotenství.

nejčasnější možná forma diagnostiky předsunuta ještě před vlastní vznik těhotenství

Metody

- **Neinvazivní - screeningové**
- **Invazivní**

Screeningová vyšetření

- **1 trimestr**

- Biochemické parametry: PAPP-A ,fbetaHCG
- UZ vyšetření LN , nosní kůstka , reverzní tok DV...

kombinované riziko

- **2.trimestr**

biochemické parametry : AFP , E3, HCG (triple test)

integrované riziko

UZ vyšetření v 20.-22.t.g.

- **NIPT** neinvazivní screening aneuploidií z volné fetální DNA

Volná fetální DNA v maternální cirkulaci

Detekovatelná od 5. tg

Po porodu mizí za 30-60 minut

3 – 25 % celkové cirkulující DNA

Původ z trofoblastů



NIPT

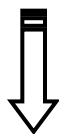
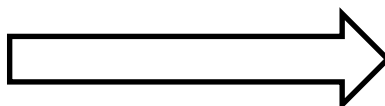
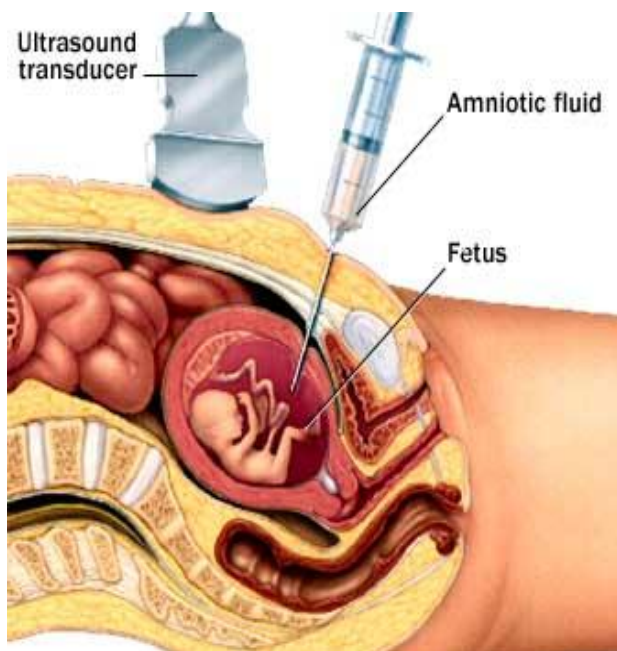
- aneuploidie 21, 18, 13
- aneuploidie pohlavních chromozómů (monozomie X)
- triploidie
- mikródeleční syndromy – DiGeorge, Cri-du-chat, Wolf-Hirschorn, Prader

Willi/Angelman sy

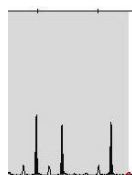
- monogenně dědičné vady
- již od 8. týdne těhotenství
- fetální frakce
- BMI >35
- nízké riziko vrozené chromosomální chyby



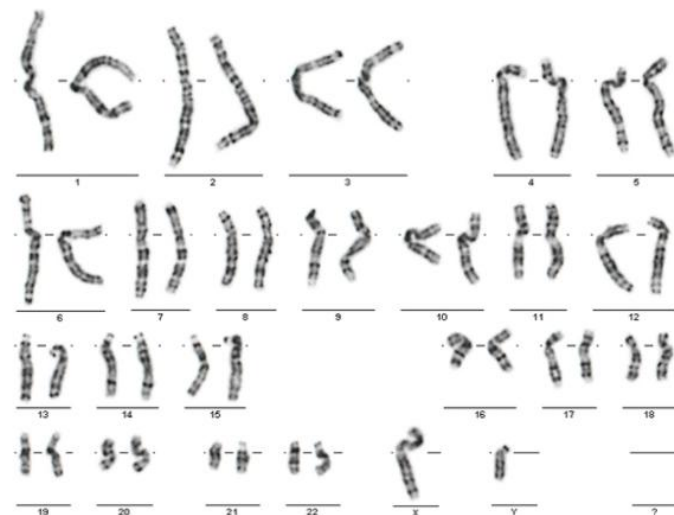
Invazivní prenatalní diagnostika



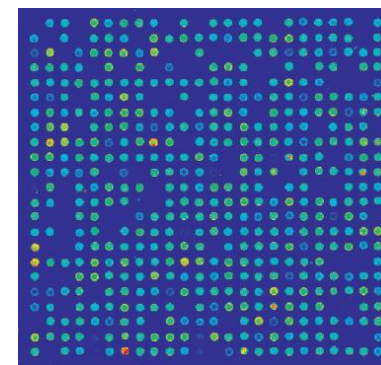
QF-PCR



karyotyp



Array CGH

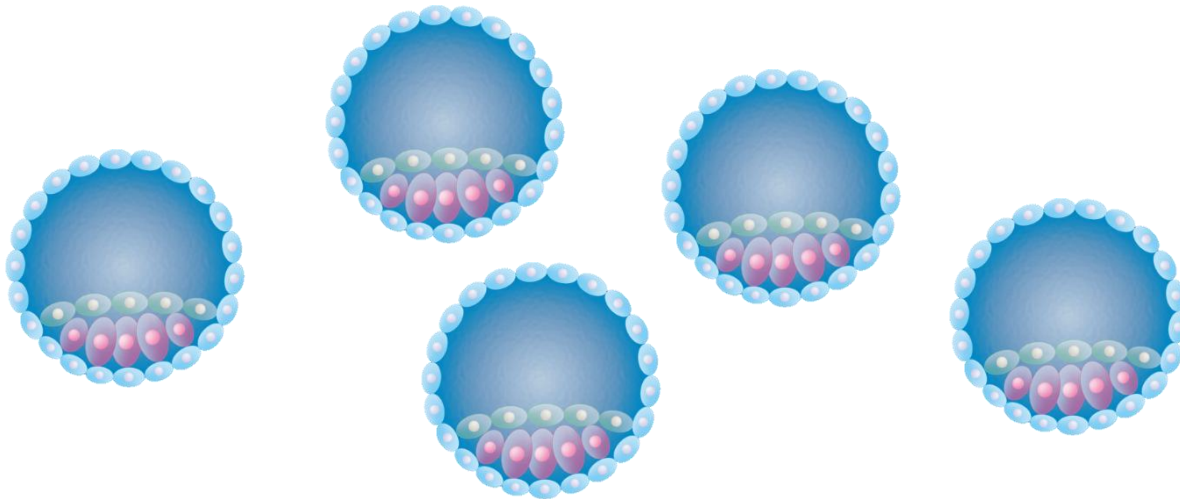


klasická amniocentéza 15.-21. t.g.
odběr choriových klků 10.-12. t.g.
časná amniocentéza 12.-14. t.g.
kordocentéza od 20.t.g.
riziko SA 0,3- 0,5%

Preimplantační genetická diagnostika

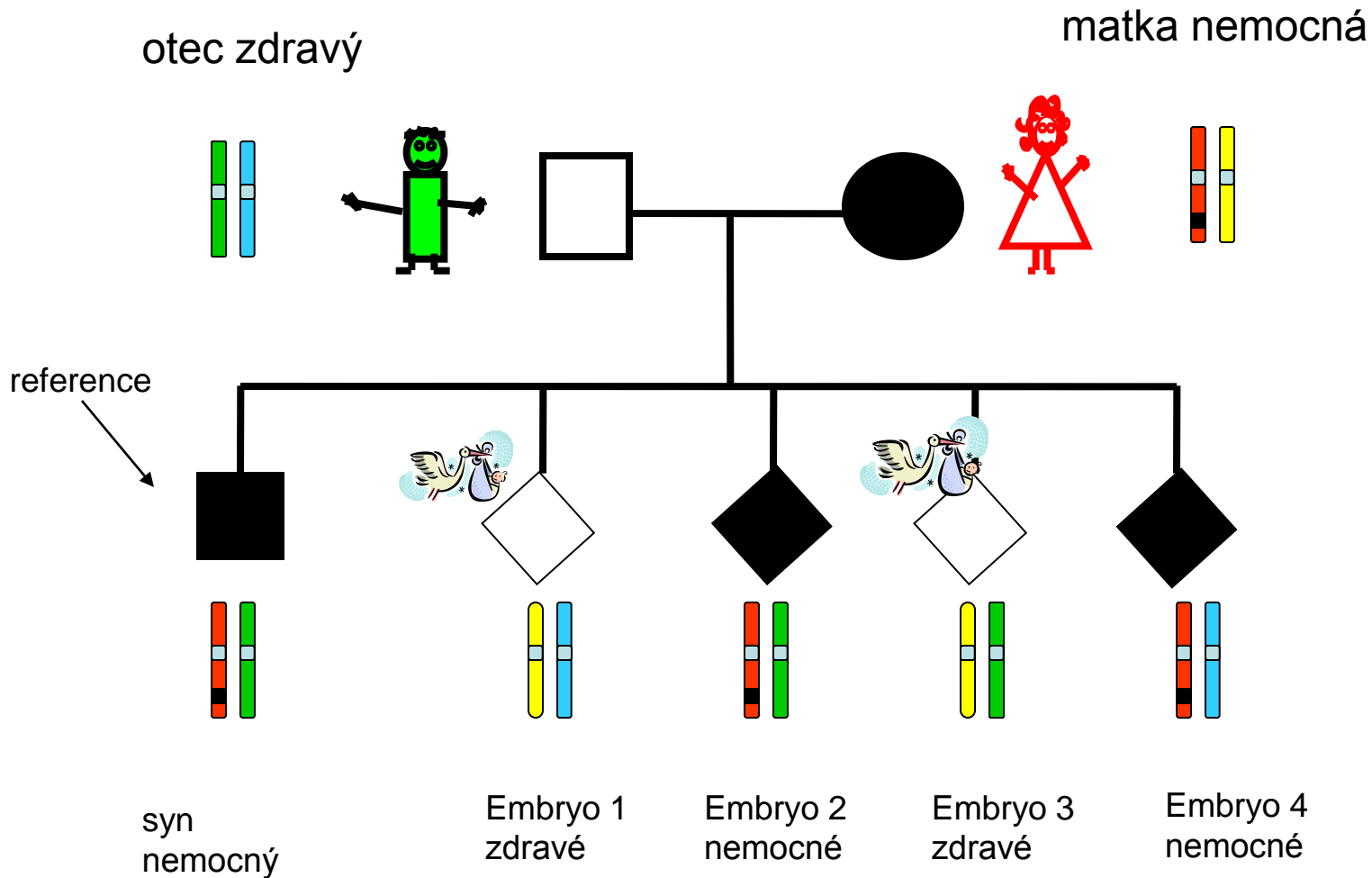
Známa genová mutace

Cyklus umělého oplodnění



den 5

Karyomapping

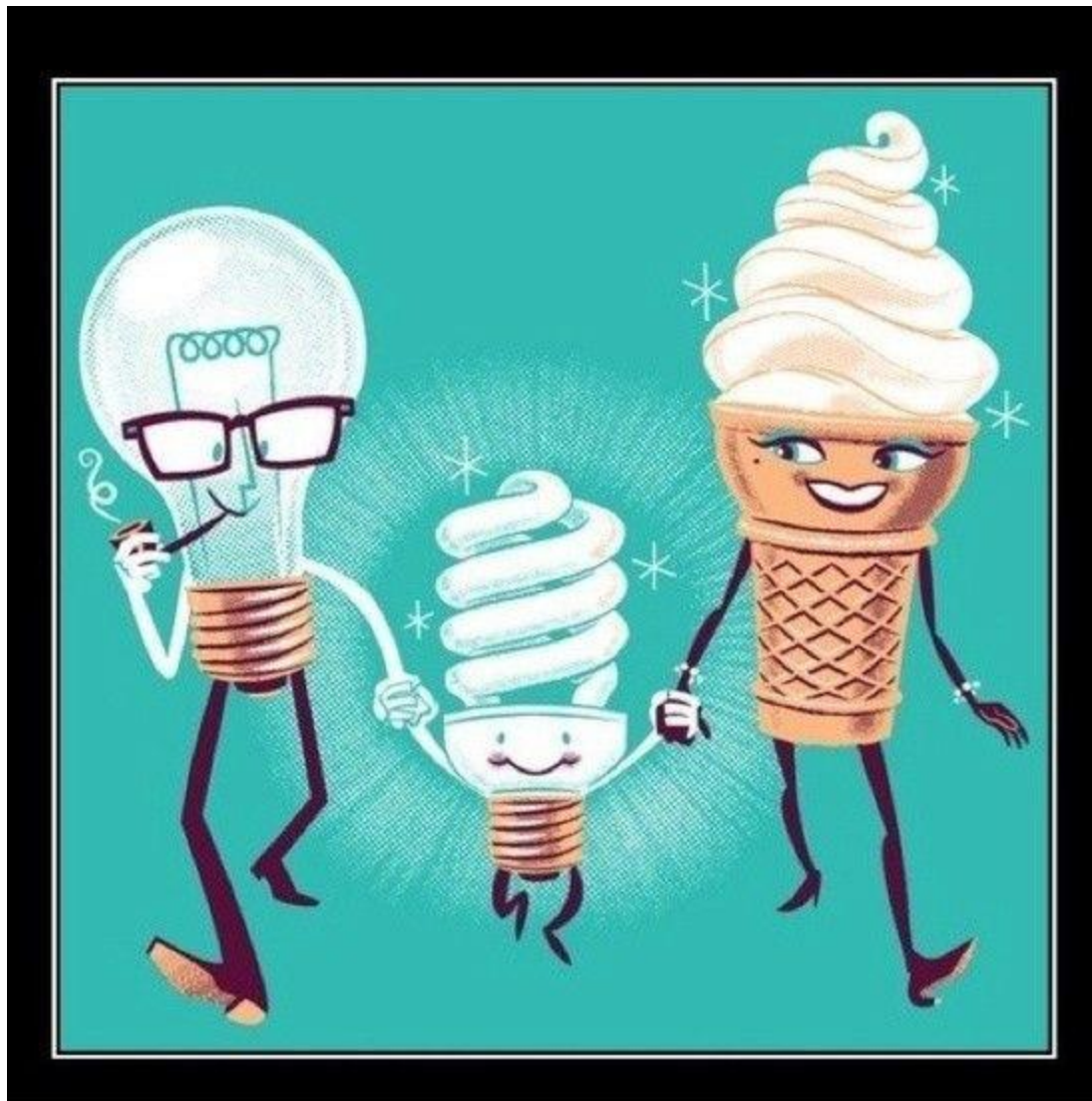


Nevýhody metody

- **nutnost podstoupit cykly umělého oplodnění i u párů, které jsou plodné**
- **opakování IVF/PGD cyklů (nezískání zdravého embrya nebo embryotransfer bez efektu)**

Závěry

- ✓ u chromosomálních vad a monogenně dědičných syndromů je většinou vztah genové poruchy a srdeční vady dobře znám a postižení mají s určitou procentuální pravděpodobností typickou vadu.
- ✓ Budoucí úspěch genetického testování izolovaných srdečních vad závisí na standardizovaném přístupu v interpretaci mutací a překlenutí propasti mezi vědeckými poznatky a klinikou



Found At LOLZombie.com

GENETICS

This is how it works