

1

Γενετικές απόψεις πάνω στις συγγενείς καρδιοπάθειες

Η εμβρυϊκή καρδιά υφίσταται πολύπλοκες μεταβολές ανάπτυξης κατά τις πρώτες εβδομάδες της κυήσεως και ολοκληρώνεται η ανατομική της ανάπτυξη μέχρι την 8^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Η παρουσία μιας Συγγενούς Καρδιοπάθειας στο έμβρυο είναι αποτέλεσμα μιας ανωμαλίας της καρδιακής ανάπτυξης κατά την εμβρυογένεση. Ο πίνακας 1-1 δείχνει, με χρονολογική σειρά, σημαντικά στάδια της εμβρυϊκής καρδιακής ανάπτυξης (1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 Χρονολογική σειρά καρδιακής αναπτύξεως

Σχηματισμός	Στάδιο Ανάπτυξης (εβδομάδα μετά την γονιμοποίηση)
Αγγειογενετικά συμπλέγματα	Αρχή 3 ^{ης}
Σχηματισμός καρδιακών κοιλοτήτων	>>
Καρδιακή συστολή	>>
Συνένωση κοιλοτήτων	>>
Μορφοποίηση καρδ. Κοιλοτήτων	Μέσο 3 ^{ης}
Εμφάνιση μεσοκοιλιακού διαφράγματος	Μέσο 3 ^{ης} / τέλος 3 ^{ης}
Εγκάρσιο διάφραγμα	Τέλος 3 ^{ης} / αρχή 4 ^{ης}
Εμφάνιση ενδοκαρδιακών μαξιλαριών	Τέλος 4 ^{ης}
Σχηματισμός αγγειακών ακρολοφιών	Τέλος 4 ^{ης} / αρχή 5 ^{ης}
>> διαφραγμάτων	Αρχές 5 ^{ης} / μέση 5 ^{ης}
Διάφραγμα δευτερογενές	Τέλος 5 ^{ης} / αρχές 6 ^{ης}
Συνένωση ενδοκαρδιακών μαξιλαριών	Αρχή 6 ^{ης}
Εξάλειψη μεμβρανώδους διαφράγματος	Μέση 7 ^{ης} / τέλος 7 ^{ης}

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών στα βρέφη με Συγγενή Καρδιοπάθεια υπολογίζεται σε 5-10% βάσει μεταγεννητικών πληροφοριών - στοιχείων.(2) Σε πληθυσμακά ελεγχόμενη μελέτη 2102 γεννηθέντων ζώντων νεογνών που επιλέχθηκαν γιατί είχαν κάποια καρδιαγγειακή δυσπλασία, βρέθηκαν χρωμοσωματικές ανωμαλίες στο 13%.⁽³⁾ Σ' αυτή τη μελέτη το σύνδρομο Down εντοπίστηκε στο 10.4% των νεογνών ενώ κάθε μια από τις άλλες τρισωμίες βρέθηκε σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων (3). Η εμφάνιση 13% των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σ' αυτά τα νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια είναι 100 φορές πιο συχνή από αυτή στο γενικό πληθυσμό (3).

Η συχνότητα των ανώμαλων καρυοτύπων σε έμβρυα με καρδιακές ανωμαλίες είναι ακόμα υψηλότερη. Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την συχνότητα των Χρωμοσωματικών Ανωμαλιών σε έμβρυα με διαγνωσμένη συγγενή καρδιοπάθεια (4-9) Πίνακας 1.2) Συχνότητες της τάξης του 30-40% για Χρωμοσωματικές Ανωμαλίες σε έμβρυα με καρδιακές ανωμαλίες παρατηρούνται συχνά. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο από το αντίστοιχο των γεννηθέντων ζώντων εξαιτίας κυρίως της αυξημένης προγεννητικής θνησιμότητας σε έμβρυα με ανευπλοειδία. Σε δύο μελέτες εγκύων γυναικών που συνέχισαν την κύηση ανευπλοειδικών έμβρυων είχαμε ποσοστό επιβίωσης από τις 18 εβδομάδες κύησης έως και τον τοκετό της τάξεως του 70% για έμβρυα με

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2 Η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε διαγνωσμένες συγγενείς καρδιοπάθειες προγεννητικά

Συγγραφέας (παραπομπή) /χρονιά	Έμβρυα που συμ- μετείχαν στην μελέτη	Έμβρυα με Συγγ. Καρδιο- πάθειες	Έμβρυα με ανευ- πλοειδία	Τρισω-Τρισω- μία	Τρισω- μία	Άλλα μία
Copel (4) /1988	502	34	11 (32%)	2	4	2
Schwanitz (5)/1990 ^a	588	102	41 (40%)	9	19	4
Paladini (6)/1993	469	31	15 (48%)	6	4	4
Eydoux (7)/1989 ^a	936	58	20 (34%)	4	11	3
Wladimiroff (8)/1985	230	13	5 (38%)	1	4	0
Allan (9)1994 ^b	1006	1006	172 (17%)	-	-	-

a. Όλες οι εγκυμοσύνες που τερματίστηκαν είχαν ανώμαλα ευρήματα
b. Χρωμοσωματική ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο σε 412 έμβρυα.

τρισωμία 21, 58% με τρισωμία 13, 32% με τρισωμία 18 και 25% με σύνδρομο Turner. (10,11).

Και δεν είναι μόνο η εμφάνιση των συγγενών καρδιοπαθειών και των χρωμοσωματικών ανωμαλιών χαμηλότερη στα γεννηθέντα ζώντα νεογνά από τα έμβρυα αλλά και η κατανομή των χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Έχουμε αιξημένο αριθμό συνδρόμου Down στο νεογέννητο πληθυσμό εξαιτίας της υψηλής προγεννητικής θνησιμότητας της τρισωμίας 18, 13 και του 45X. Η αύξηση του ποσοστού των χρωμοσωματικών ανωμαλιών στα έμβρυα με καρδιακές ανωμαλίες πάνω από 13% που παρατηρείται σε ζώντα - γεννηθέντα απορρέει από την διόρθωση του ποσοστού των γεννηθέντων ζώντων, νεογνών με χρωμοσωματικές ανωμαλίες και καρδιακές ανωμαλίες σε σχέση με το αναφερόμενο ποσοστό των αποβολών με τρισωμίες 13,18 και 21, και 45X (12)

Η πλειοψηφία των εμβρύων με καρδιακές ανωμαλίες και χρωμοσωματικές ανωμαλίες συσχετίζονται και με εξωκαρδιακές ανωμαλίες. Η επίπτωση των συσχετιθέντων εξωκαρδιακών ανωμαλιών σε έμβρυα με καρδιακές και χρωμοσωματικές ανωμαλίες είναι της τάξης του 50 έως 70% (4,6,7). Η κατανομή των εξωκαρδιακών ανωμαλιών συνήθως ακολουθεί το μοντέλο που είναι τυπικό για κάθε χρωμοσωματικό σύνδρομο χωρίς υπεροχή καμίας συγκεκριμένης ανωμαλίας. Σε ένα έμβρυο με μια μεμονωμένη καρδιακή ανωμαλία, η συχνότητα των χρωμοσωματικών ανωμαλιών παραμένει σημαντικά αναπτυγμένη (15 έως 30%) και γι' αυτό απαιτείται η κατάλληλη γενετική συμβουλή. (4,6,7). Συγκεκριμένες καρδιακές διαγνώσεις τείνουν να σχετίζονται με χρωμοσωματικές ανωμαλίες και προγεννητικές αλλά και μεταγενέστερες μελέτες συμπλέουν με τα συμπεράσματα αυτών των διαγνώσεων. Γενικώς, δυσπλασίες των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς σπανίως συνδέονται με καρυοτυπικές ανωμαλίες. Τοιουτούρπως, διαγνώσεις όπως αυτές της μεταθέσεως των μεγάλων αγγείων και ατρησία της τριγλώχινας δεν συνδέονται συχνά με χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Απεναντίας, το έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος, η τετραλογία του Fallot, η διπλή αγγειακή έξοδος της δεξιάς κοιλίας και η υποπλαστική αριστερή καρδία συσχετίζονται με χρωμοσωματικές ανωμαλίες στο έμβρυο και το νεογέννητο. Ο πίνακας 1.3 είναι ένας κατάλογος καρδιακών διαγνώσεων βγαλμένος από διάφορες μελέτες της βιβλιογραφίας (3-9), μαζί με τις αντίστοιχες συχνότητες των χρωμοσωματικών ανωμαλιών.

Λόγω της συχνής συσχέτισης των καρδιακών δυσπλασιών με τις καρυοτυπικές ανωμαλίες, η διάγνωση μιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας αποτελεί για ένα έμβρυο ένδειξη για έλεγχο καρδιάς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3 Συγγενείς καρδιοπάθειες και χρωμοσωματικές ανωμαλίες.

Καρδιακή ανωμαλία	Έμβρια ολικά	Ανευ- πλοει- δικά	Νεογνά ολικά	Ανευ- πλοει- δικά νεογνά
Έλλειμμα κολποκοιλιακού διαφράγματος	193	75	186	133
Έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος	70	34	542	47
Σύνδρομο υποπλαστικής αριστ. Καρδίας	168	10	108	3
Στένωση/ ατρησία πνευμονικής	61	3	201	1
Μετάθεση μεγάλων αγγείων	22	0	119	0
Ατρησία/ στένωση Αορτής	42	2	73	3
Ατρησία τριγλώχινας	46	2	19	0
Truncus arteriosus	15	2	68	1
Απόφραξη αορτής	114	33	132	11
Τετραλογία Fallot/ Διπλή αγγειακή έξοδος δεξιάς κοιλίας	86	19	159	20

Δεδομένα από βιβλιογραφίες (3-9)

Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από μεταγεννητικές μελέτες υποδηλώνουν πως η συχνότητα των καρδιακών ανωμαλιών είναι 40% έως 50% στην τρισωμία 21,25% έως 45% στο σύνδρομο Turner και περισσότερο από 90% στις τρισωμίες 13 και 18 (13,14). Οι καρδιακές ανωμαλίες τείνουν να είναι ειδικές για κάθε συγκεκριμένο τύπο χρωμοσωματικής ανωμαλίας. Στο πίνακα 1.4 υπάρχει κατάλογος χρωμοσωματικών ανωμαλιών που σχετίζονται με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες. (13-15) Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους προκαλούνται οι καρδιακές ανωμαλίες από τις αντίστοιχες χρωμοσωματικές δεν έχουν ακόμη καθοριστεί, διάφορες μελέτες έχουν παρουσιάσει υποθέσεις για την παθογένειά τους.

Συγκεκριμένοι τύποι ινοβλαστών στα έμβρια με σύνδρομο Down δείχνουν αυξημένη κυτταρική προσκολλητικότητα *in vitro* αν συγκριθούν με ομάδα ελέγχου (16,17). Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγήσει την ανεπάρκεια στην αύξηση των ενδοκαρδιακών "μαξιλαριών" που έχει ως αποτέλεσμα ένα έλλειμμα του κολποκοιλιακού διαφράγματος. Στα νεογνά με σύνδρομο Turner η συχνότητα της απόφραξης της αορτής συνδέεται με πάχυνση της αυχενικής πτυχής. Η απόφραξη του σφαγιτιδικού λεμφικού σάκου σε έμβρια με σύνδρομο Turner ενοχοποιεί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4 Συχνότητα και είδος της συγγενούς καρδιοπάθειας στις χρωμοσωματικές ανευπλοειδίες

Χρωμοσωματική ανωμαλία	Συχνότητα στη ζωντανή γέννηση	Συσχετισθείσα καρδιακή ανωμαλία	Κοινές καρδιακές ανωμαλίες
Τρισωμία 21	1:800	40% -50%	Έλλειμμα κολποκοιλιακού διαφράγματος Έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος
Τρισωμία 18	1:8000	>90%	Έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος Διπλή αγγειακή έξοδος δεξιάς κοιλίας
Τρισωμία 13	1:20,000	>80%	Έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος Έλλειμμα κολπικού διαφράγματος
45X	1:10,000*	25%-45%	Απόφραξη αορτής Διγλώχινα αορτική βαλβίδα

* Θήλεα νεογνά

ται για την διάταση του θωρακικού πόρου και την συμπίεση της κατιούσας αορτής έχοντας ως αποτέλεσμα την απόφραξή της. (18)

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Αν και σημαντική πρόδοση επετεύχθη στην κατανόηση της παθογέννειας διαφόρων χρωμοσωματικών ανωμαλιών, η αιτιολόγηση πολλών συνδρόμων παραμένει άγνωστη. Αρκετά από αυτά συσχετίζονται με καρδιακές ανωμαλίες και συγκεκριμένες καρδιακές μορφολογίες αναφέρονται. Ο πίνακας 1.5 είναι ένας κατάλογος των πιο κοινών γενετικών συνδρόμων αγνώστου αιτιολογίας μαζί με τις συσχετισθείσες καρδιακές και εξωκαρδιακές ανωμαλίες (19).

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΙΑΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Αν και οι παράγοντες που κυριαρχούν στην εμβρυϊκή καρδιακή ανάπτυξη, δεν είναι καλά κατανοητοί, θεωρείται ότι η αιτία των περισσότερων συγγενών καρδιοπαθειών είναι πολυπαραγοντική με αλληλε-