

BEATA KUCIŃSKA, JACEK SKIENDZIELEWSKI, *BOŻENA WERNER

Nieprawidłowości układu sercowo-naczyniowego w najczęściej występujących zespołach genetycznych u dzieci

Cardiovascular pathology in children with the most frequent genetic syndromes

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

Summary

Congenital cardiovascular pathology are the most frequent congenital pathologies diagnosed in children and they have an impact on morbidity, mortality and quality of life. About 15-30% of congenital heart malformations are the part of genetic syndromes. Early diagnosis plays a crucial role, specially in life threatening cardiovascular anomalies. Authors discuss the type of cardiovascular pathologies in Down, Turner, Noonan, Williams and deletion 22q11.2 syndromes. Left to right shunt pathology, which lead to the heart failure and pulmonary hypertension, are typical for Down syndrome. Complete form of atrioventricular septal defect is the most sever form of left to right shunt pathologies and is indication for early operation. In Turner syndrome bicuspid aortic valve and aortic coarctation are the most frequent. Noonan syndrome is coexisting with pulmonic valve stenosis, hypertrophic cardiomyopathy and atrial septal defect. Conotruncal anomaly (cyanotic heart pathology) and interrupted aortic arch type B are seen in deletion 22q11.2 syndrome. In Williams syndrome supraaortic stenosis and peripheral pulmonary stenosis are the most frequent. Comprehensive multidisciplinary follow up is very important for those patients.

Keywords

child, congenital cardiovascular pathology, genetic syndrome

Wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego u dzieci należą do najczęstszych wad wrodzonych i mają istotny wpływ na chorobowość i śmiertelność. Izolowane wrodzone wady serca są najczęściej uwarunkowane wieloczynnikowo, gdzie poza genetyczną predyspozycją rolę odgrywają także czynniki środowiskowe mające wpływ na embriogenezę, takie jak cukrzyca ciężarnej czy gorączkowe choroby infekcyjne (np. różyczka, grypa) (1, 2). Niemniej jednak około 15-30% wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego jest jednym z elementów zespołu genetycznego, w którym także stwierdza się inne pozasercowe wady i schorzenia (2, 3).

Ważne jest wczesne rozpoznanie patologii układu sercowo-naczyniowego u dzieci z zespołem genetycznym, zwłaszcza tych będących ryzykiem nagłego zgonu sercowego. Wczesna diagnostyka, zaplanowanie właściwego postępowania leczniczego oraz kompleksowej wielospecjalistycznej opieki wpływa na jakość życia dziecka. U noworodka z zespołem genetycznym na podłożu chromosomopatii, jakim jest najczęściej występujący zespół Downa, cechy dysmorfii są zwykle widoczne po urodzeniu i pozwalają na wczesne ustalenie rozpoznania, zaplanowanie kompleksowej diagnostyki i wielospecjalistycznej opieki. W zespołach jednogenowych (np. zespół

Noonan, zespół Marfana) lub zespołach mikrodelecji (np. zespół mikrodelecji 22q11, zespół Williamsa) cechy dysmorfii mogą pojawić się później i niejednokrotnie rodzaj stwierdzonej wrodzonej wady serca sugeruje konieczność diagnostyki w kierunku danego zespołu genetycznego. Postęp w rozwoju nowoczesnych technik diagnostycznych w genetyce, takich jak: FISH (ang. *fluorescence in situ hybridization*), MLPA (ang. *multiplex ligation-dependent probe amplification*), aCGH (ang. *array-based comparative genomic hybridization*), pozwala na ustalenie rozpoznania tych zespołów genetycznych (2). W artykule zostaną omówione wady układu sercowo-naczyniowego występujące w najczęstszych zespołach genetycznych, takich jak: zespół Downa, Turnera, Noonan, mikrodelecji 22q11 (DiGeorge) oraz Williamsa (tab. 1).

ZESPÓŁ DOWNA

Zespół Downa (ZD) jest najczęściej występującym zespołem genetycznym. W 95% przypadków jest wynikiem trisomii 21 chromosomu, w pozostałych 5% spowodowany jest robertsonowską translokacją lub mozaicyzmem. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest kariotyp, a ryzyko wystąpienia zespołu wzrasta wraz z wiekiem matki. Zespół Downa charakteryzuje się występowaniem typowych cech dysmorfii, hipotonią, opóźnieniem rozwoju fizycznego, psychoruchowego, upośledzeniem umysłowym oraz współistnieniem między innymi wad przewodów pokarmowych, zwiększonym ryzykiem zachorowania na białaczkę, niedoczynnością tarczycy oraz wrodzonymi wadami serca, które występują u około 40-63% dzieci z ZD (4-6). Wśród wad wrodzonych serca występujących u dzieci z ZD dominują wady niesinicze ze zwiększonym przepływem płucnym na skutek lewo-prawego przecieku (tab. 1). Predysponują one do występowania częst-

szych infekcji dolnych dróg oddechowych, co zawsze powinno być uwzględnione w czasie zbierania wywiadu lekarskiego. Prowadzą także do wystąpienia objawów niewydolności serca, w stopniu zależnym od rodzaju wady i nasilenia zaburzeń hemodynamicznych. Do objawów niewydolności serca zalicza się: tachykardię, rytm cwałowy, duszność, tachypnoe, cechy zastoiny w krążeniu płucnym (trzeszczenia, u niemowląt ekwiwalentem nasilonego zastoiny mogą być także objawy obturacji drzewa oskrzelowego), hepatosplenomegalię, brak przyrostu masy ciała. Nieoperowane wady serca, powodujące znaczny wzrost przepływu płucnego, w konsekwencji prowadzą do rozwoju nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – HP) i zespołu Eisenmengera. Wówczas niesinicza wada serca staje się wadą siniczą i zamyka możliwości naprawczego leczenia kardiochirurgicznego.

Spektrum wad serca u dzieci z ZD różni się nieco zależnie od czynników genetycznych, geograficznych, socjodemograficznych. W krajach Europy Zachodniej i USA u 43% dzieci z ZD najczęściej stwierdzano wady poduszeczek wsierdziejowych – ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej (AVSD), u 32% – ubytek przegrody międzykomorowej (VSD), u 10% – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego (ASD II), u 6% – zespół Fallota, a u 4% – izolowany drożny przewód tętniczy (PDA). Około 30% dzieci z ZD ma kilka współwystępujących wad serca.

Najczęstszą wadą serca u dzieci z ZD, a jednocześnie niosącą największe zagrożenie rozwojem niewydolności serca i nadciśnienia płucnego, jest postać całkowita AVSD, zwana także całkowitym kanałem przedsionkowo-komorowym (ang. *canalis atrioventricularis communis* – CAVC) (7). Składowymi tej złożonej wady serca są ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu pierwotnego (ASD I), napływowy

Tab. 1. Patologie układu sercowo-naczyniowego w zespołach genetycznych

Zespół genetyczny	Częstość występowania zespołu	Najczęstsza etiologia genetyczna: chromosom/gen	Występowanie patologii układu sercowo-naczyniowego	Najczęstsze patologie układu sercowo-naczyniowego
Downa (chromosomopatia)	1/700 żywo urodzonych, wzrasta > 35. r.ż. matki	trisomia 21 chromosomu	40-50%	AVSD, VSD, ASD, PDA, TOF
Turnera (chromosomopatia)	1/2000 żywo urodzonych ♀	monosomia chromosomu X	25-45%	BAV, CoAo, AS, HLHS
Noonan (jedenogenowa)	1/1000-1/2500 żywo urodzonych, u około 50% rodzinne występowanie	chromosom 12q24/ PTPN11 oraz inne: RAS-MAPK szlak; KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, SHOC2, CBL, RIT1	70-80%	PS, HCM, ASD, VSD
Mikrodelecji 22q11 (mikrodelecja)	1/2000-1/4000 żywo urodzonych	chromosom 22q11/TBX1	70-75%	IAA typ B, TAC, TOF
Williamsa (mikrodelecja)	1/10 000-20 000 żywo urodzonych	chromosom 7q11/ELN	75-80	SVAS, PPS

AVSD – ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej; VSD – ubytek przegrody międzykomorowej; ASD – ubytek przegrody międzyprzedsionkowej; PDA – przetrwały przewód tętniczy; TOF – tetralogia Fallota; BAV – dwupłatkowa zastawka aortalna; CoAo – zwężenie cieśni aorty; AS – zwężenie zastawki aortalnej; HLHS – zespół hipoplazji lewego serca; PS – zwężenie zastawki płucnej; HCM – kardiomiopatia przerostowa; IAA – przerwanie ciągłości łuku aorty; TAC – wspólny pień tętniczy; SVAS – nadzastawkowe zwężenie aorty; PPS – obwodowe zwężenie tętnic płucnych

ubytek przegrody międzykomorowej (VSD) oraz pojedyncza wielopłatkowa zastawka przedsionkowo-komorowa, zwykle niedomykalna w znacznym stopniu. W całkowitej postaci ubytku przegrody przedsionkowo-komorowej bardzo szybko dochodzi do rozwoju niewydolności serca i jest on zagrożeniem rozwoju nadciśnienia płucnego. Zespół Downa sam w sobie wiąże się z predyspozycją do zwiększonych oporów płucnych. Fizjologiczny spadek oporów płucnych wynikający z adaptacji do krążenia pozałożowego następuje później u dzieci z ZD w porównaniu do zdrowych noworodków. Noworodki z ZD narażone są więc na występowanie nadciśnienia płucnego bez względu na współistnienie czy też brak wrodzonej wady serca ze zwiększonym przepływem płucnym. U noworodków z ZD występuje dziesięciokrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia przetrwałego krążenia płodowego (ang. *persistent pulmonary hypertension of the newborns* – PPHN) w porównaniu do zdrowych noworodków. Niezwykle ważne jest więc wczesne ustalenie rozpoznania postaci całkowitej AVSD u dzieci z ZD (3-7). W badaniu przedmiotowym dominuje szmer skurczowy nad sercem związany z lewo-prawym przepływem krwi przez VSD oraz szmer skurczowy związany z falą niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej. Głośność szmeru VSD zależna jest od różnicy (gradientu) ciśnienia skurczowego pomiędzy lewą i prawą komorą – im wyższy gradient ciśnienia, tym szmer głośniejszy. W sytuacji utrzymywania się podwyższonych oporów płucnych u noworodków z ZD mamy do czynienia z małą różnicą ciśnień i często z mało charakterystycznym dla VSD szmerem, który może być cichy, traktowany jako szmer niewinny i opóźnić proces diagnostyczno-leczniczy. Dzieci z ZD i całkowitą postacią AVSD powinny być operowane ok. 2.-3. miesiąca życia, dlatego tak ważnym zadaniem lekarza jest jak najszybsze rozpoznanie wady. W przypadku postaci przejściowej AVSD (składowe to: VSD, ASDI, dwie zastawki przedsionkowo-komorowe z rozszczepem przedniego płata zastawki dwudzielnej) lub postaci częściowej AVSD (ASD I, rozszczep przedniego płata zastawki dwudzielnej) ryzyko rozwoju niewydolności serca jest niewielkie, stąd też decyzje o kwalifikacji do kardiologicznego leczenia operacyjnego mogą być odroczone w czasie i podejmowane indywidualnie.

W diagnostyce postaci całkowitej AVSD wykorzystuje się:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej, typowo stwierdza się: powiększenie sylwetki serca, zwiększony przepływ płucny,
- badanie elektrokardiograficzne, typowo stwierdza się: lewogram wynikający z odmiennego położenia układu bodźco-przewodzącego, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, cechy powiększenia przedsionków i komór,
- badanie echokardiograficzne – jest kluczowym badaniem zwykle wystarczającym do ustalenia rozpoznania. Pozwala na ocenę szczegółów anatomicznych wady (wielkość ubytków, wielkość i równowaga anatomiczna komór serca, rozmieszczenie tkanki pojedynczej zastawki przedsionkowo-komorowej, ocena aparatu podzastawkowego) oraz zaburzeń hemodynamicznych (stopień niedomykalności pojedynczej zastawki przedsionkowo-komorowej, stosunek przepływu płucnego do systemowego, cechy podwyższonego

ciśnienia w krążeniu płucnym) i kwalifikację do leczenia operacyjnego. W przypadku podejrzenia nadciśnienia płucnego konieczne jest wykonanie cewnikowania serca, a dalsze decyzje podejmowane są zależnie od wyniku badania.

W okresie przedoperacyjnym w objawowym leczeniu niewydolności serca stosuje się leki moczopędne (furosemid, spironolakton), inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril), leki blokujące receptory β -adrenergiczne (propranolol, metoprolol), rzadziej digoksynę (1). Monitorowanie skuteczności stosowanego leczenia farmakologicznego może odbywać się nie tylko na podstawie oceny klinicznej pacjenta, ale także stężenia natriuretycznego peptydu B (BNP) lub jego prekursora (NT-proBNP).

Dziecko z ZD po operacji kardiologicznej wady pozostaje pod stałą opieką kardiologiczną ze względu na występowanie „zmian resztkowych”. Zależnie od ich rodzaju, najczęściej wynikającego z utrzymywania się niedomykalności odtworzonych dwóch zastawek przedsionkowo-komorowych (częściej lewostronnej, rzadziej prawostronnej) lub zwężenia lewostronnej zastawki przedsionkowo-komorowej, może istnieć konieczność kontrolowania cech zastojów, zwłaszcza w krążeniu płucnym i stosowania leczenia farmakologicznego. Rzadziej problemem jest utrzymywanie się resztkowego przecieku na poziomie VSD czy ASD I. Powikłaniem rzadko występującym, ale wynikającym z anatomicznie odmiennego przebiegu układu bodźco-przewodzącego jest pooperacyjny całkowity blok przedsionkowo-komorowy wymagający wszczęcia układu stymulującego (8).

Izolowany VSD u dzieci z ZD obejmuje zwykle część napływową przegrody. Zależnie od wielkości lewo-prawego przecieku może prowadzić do rozwoju niewydolności serca i nadciśnienia płucnego.

W podstawowym badaniu diagnostycznym, jakim jest echokardiografia przezklatkowa, zwraca się uwagę na anatomiczną wielkość ubytku i występowanie wtórnych cech istotnego przecieku, do których zalicza się powiększenie lewego przedsionka, lewej komory i poszerzenie pnia płucnego. Przy współistnieniu HP dochodzi także do powiększenia prawej komory. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest istotny przeciek powodujący zwiększenie stosunku przepływu płucnego (Qp) do systemowego (Qs) powyżej 1,5-2:1 oraz występowanie cech wtórnych wady. Operacja jest przeciwskazana, jeśli opór płucny jest powyżej 8 j. Wooda/m².

Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego (ASD II) rzadko prowadzi do wystąpienia objawów niewydolności serca i HP, niemniej jednak należy pamiętać, że u dzieci z ZD może współistnieć podwyższony opór płucny niezależny od wielkości przecieku. Objawy kliniczne są skąpe, a w badaniu przedmiotowym stwierdza się sztywne rozdwojenie drugiego tonu nad tętnicą płucną. Nieco później pojawia się cichy szmer skurczowy wyrzutu do tętnicy płucnej, często traktowany jako szmer niewinny. Decyzja o zamknięciu ASD II operacyjnym lub w czasie zabiegu kardiologii interwencyjnej podejmowana jest w oparciu o wielkość przecieku (zwykle przy Qp:Qs \geq 2:1) i występowaniu wtórnych cech wady, do których należy: powiększenie prawego przedsionka, prawej komory, poszerzenie pnia płucnego i cechy przeciążenia objętościowego komory prawej przejawiające

się paradoksalnym ruchem przegrody międzykomorowej. W badaniu elektrokardiograficznym o przeciążeniu objętościowym prawej komory świadczą zaburzenia przewodzenia śródkomorowego o morfologii bloku prawej odnogi pęczka Hisa (ang. *right bundle branch block* – RBBB). Zapis EKG może cechować odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (prawogram), cechy powiększenia prawego przedsionka i/lub prawej komory, ale też długo może być prawidłowy.

Przetrwali przewod tętniczy z istotnym przeciekiem lewo-prawym może prowadzić do wystąpienia cech niewydolności serca u dziecka. Typowe są skurczowo-rozkurczowy (ciągly) szmer słyszalny w miejscu osłuchiwania pnia płucnego i chybkie tętno. W badaniu radiologicznym obserwuje się cechy zwiększonego przepływu płucnego i powiększenie sylwetki serca. W badaniu echokardiograficznym o istotności przecieku świadczy powiększenie lewego przedsionka, lewej komory i poszerzenie pnia płucnego. W badaniu elektrokardiograficznym zwracamy więc uwagę na obecność cech powiększenia lewego przedsionka i lewej komory z cechami jej przeciążenia. U pacjentów z masą ciała powyżej 6 kg zamknięcie przewodu tętniczego przeprowadza się metodą kardiologii interwencyjnej przy pomocy sprężynki lub okludera.

Najczęstszą siniczą wadą serca, współistniejącą z zespołem Downa, jest tetralogia Fallota, obejmująca: zwężenie drogi odpływu z prawej komory, VSD, dekstropozycję aorty i przerost prawej komory. Zespół Fallota u dziecka z ZD może współistnieć z postacią całkowitą AVSD i wówczas jest operowany równocześnie.

Z innych schorzeń mogących mieć wpływ na funkcję układu sercowo-naczyniowego u dzieci z zespołem Downa należy wymienić niedoczynność tarczycy. Przewlekła, nieleczona może być przyczyną gromadzenia się płynu w worku osierdziowym, wystąpienia arytmii.

Ze względu na dominujące występowanie wad z lewo-prawym przeciekiem prowadzących do niewydolności serca, w opiece nad dzieckiem z ZD i wrodzoną wadą serca zaleca się regularne wizyty kontrolne i zwracanie uwagi, zarówno w badaniu podmiotowym, jak i przedmiotowym, na objawy niewydolności serca (5).

ZESPÓŁ TURNERA

Zespół Turnera (ZT) jest spowodowany zwykle monosomią chromosomu płciowego i występuje z częstością około 1/2000 żywo urodzonych noworodków płci żeńskiej (9). Wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego występują u około 30% dziewczynek z ZT. Do najczęściej współistniejących z zespołem wad zaliczamy: dwupłatkową zastawkę aortalną (30-50%), mogącą prowadzić do dysfunkcji zastawki aortalnej (zwężenie i/lub niedomykalność) lub poszerzenia się aorty wstępującej oraz zwężenie cieśni aorty (30%). U około 5% pacjentów może wystąpić ciężkie powikłanie w postaci rozwarstwienia aorty na skutek wcześniejszego jej poszerzenia, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, które obserwowane jest u około 30-50% (10, 11). Mogą również współistnieć zwężenia tętnic nerkowych predysponujące do nadciśnienia tętniczego, dlatego po ustaleniu rozpoznania ZT pacjent powinien mieć wykonane badanie echokardiograficzne i pozostawać pod opieką kardiologiczną z systematycz-

nym pomiarem ciśnienia tętniczego co najmniej raz w roku. U pacjentów z zespołem hipoplazji lewego serca (HLHS), będącego przykładem czynnościowo pojedynczej komory serca, u około 30% stwierdza się zespół Turnera (12). Wśród innych wad rzadziej występujących u pacjentów z ZT należy wymienić częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych i ubytek przegrody międzykomorowej. U około 10-30% pacjentów z zespołem Turnera współistnieje niedoczynność tarczycy (9, 13, 14).

ZESPÓŁ NOONAN

Cechy fenotypowe takie jak w zespole Turnera prezentują pacjenci z zespołem Noonan, który w przeciwieństwie do zespołu Turnera dotyczy obu płci, a nie tylko dziewczynek. Jest monogenową chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący. Częstość występowania określa się na 1/1000-2500 urodzeń, w połowie przypadków występuje rodzinie. U około 33-60% pacjentów stwierdza się mutacje genu *PTPN11*, który koduje białkową fosfatazę tyrozyny SHP2. Rozpoznanie zespołu Noonan ustala się w oparciu o objawy kliniczne i badanie molekularne – identyfikację mutacji genu *PTPN11* w regionie q24 chromosomu 12 (15-17).

Charakterystyczne cechy fenotypowe zespołu obejmują: niski wzrost, dysmorfie twarzy w kształcie trójkąta ze skośnym ku dołowi ustawieniem szpar powiekowych, ptozą i hipertelorizmem, nisko osadzonymi uszami i nisko przebiegającą linią włosów na karku, płetwiastą szyję, puklerzowatą klatką piersiową, koślawość kończyn. Ponadto częste są wnetrostwo i hipogenitalizm. Rozpoznanie kliniczne staje się łatwiejsze u starszych dzieci, ponieważ cechy dysmorfii nasilają się z wiekiem. Upośledzenie umysłowe w lekkim stopniu, wady układu moczowo-płciowego i wady serca są często spotykane u pacjentów z tą chromosomopatią. W okresie życia płodowego może wystąpić uogólniony obrzęk płodu, a u noworodka obrzęki limfatyczne kończyn (15-17).

U 50-90% chorych z zespołem Noonan stwierdza się wrodzone wady serca lub kardiomiopatię (18). Najczęściej występuje zwężenie zastawki pnia płucnego, która może być dysplastyczna. Zwężenie zastawki płucnej zazwyczaj jest łagodne i nie wymaga leczenia. Do zabiegów przeszłonej walwuloplastyki balonowej zastawki płucnej kwalifikowane są dzieci z maksymalnym gradientem ciśnienia skurczowego pomiędzy prawą komorą a pniem płucnym powyżej 40 mmHg i/lub z ciśnieniem skurczowym w prawej komorze powyżej 55-60 mmHg. W razie nieskutecznego zabiegu interwencyjnego, pacjenci są poddawani zabiegom kardiokirurgicznym. Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej u pacjentów z zespołem Noonan często nie powodują zaburzeń hemodynamicznych i nie wymagają leczenia. Jeśli przeciek jest hemodynamicznie istotny i występują cechy przeciążenia rozkurczowego prawej komory serca, ubytki zamyka się przeznaczeniowo implantami. U pacjentów z zespołem Noonan mogą występować również ubytki przegrody międzykomorowej i przegrody przedsionkowo-komorowej, przetrwali przewod tętniczy, wady zastawki dwudzielnej, zwężenia drogi odpływu lewej komory, koarktacja aorty.

Często u chorych z zespołem Noonan obserwuje się kardiomiopatię przerostową o różnym przebiegu klinicznym.

Ryzykiem zgonu zagrożone są przede wszystkim dzieci z przerostem mięśnia od okresu noworodkowego i niemowlęcego. Leczenie farmakologiczne stosuje się zgodnie z zasadami leczenia pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Lekami pierwszego rzutu są β -adrenolityki w dużych dawkach, a w komorowych zaburzeniach rytmu amiodaron.

U około 50% dzieci z zespołem Noonan, niezależnie od współistniejącej wady serca, a także u tych bez wady serca obserwuje się charakterystyczny zapis EKG: odchylenie osi elektrycznej w lewo, nieprawidłowy stosunek załamka R do S w odprowadzeniach przedsercowych znad lewej komory i patologiczny załamek Q (19).

ZESPÓŁ MIKRODELECCJI 22q11.2

Zespół mikrodelecji chromosomu 22 (22q11.2) jest najczęstszym zespołem mikrodelecji występującym z częstością około 1/2000 do 1/4000 żywych urodzeń, a diagnostyka opiera się głównie na wykorzystaniu metody FISH lub aCGH (20, 21). Około 90% przypadków jest wynikiem mutacji *de novo*, pozostałe 10% to rodzinne występowanie. Sugeruje się, iż gen *TBX1* jest odpowiedzialny za wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z zespołem mikrodelecji 22q11.2 (22). Wśród zespołów będących wynikiem mikrodelecji w regionie 22q11.2, najczęstszym jest zespół DiGeorge'a (23). Dla większości dzieci charakterystyczna jest typowa dysmorfia twarzy z małymi, nisko osadzonymi i zrotowanymi ku tyłowi małżowinami usznymi, „bulwiastym” nosem, hiperteloryzmem, „migdałowego” kształtu oczu, zmarszczką nakątną, mikrognacją, współistnieniem rozszczepu podniebienia i/lub języczka. Wrodzone wady serca i układu naczyniowego stwierdzane są u od około 74% nawet do 94% dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Często więc podejrzenie zespołu mikrodelecji 22q11.2 jest wysuwane przez kardiologa dziecięcego, który rozpoczyna diagnostykę genetyczną. Z kolei wśród dzieci z wrodzonymi wadami serca około 5% ma zespół mikrodelecji 22q11.2 (21, 24, 25).

U dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 występują zaburzenia odporności, które wynikają z braku lub niedorozwoju grasicy i obniżenia populacji limfocytów T. Około 40-60% pacjentów ma także hipokalcemię związaną z dysfunkcją przytarczyc, która w okresie noworodkowym może odpowiadać za drgawki. U około 30% dzieci stwierdza się wady nerek. Ponadto występują: trudności z polykaniem i karmieniem, zaburzenia słuchu, anomalie kostne, dysfunkcja tarczycy (dominuje niedoczynność), upośledzenie umysłowe i trudności w nauce, zwiększona częstość występowania chorób o podłożu psychicznym, które determinują jakość życia i chorobowość (26). Jednakże na chorobowość i śmiertelność w tej grupie dzieci największy wpływ mają ciężkie złożone wady serca, z czego wynika konieczność przeprowadzenia wczesnej diagnostyki i stałej opieki kardiologicznej. Dominują siniczne wady serca będące wynikiem zaburzeń rozwoju stożka naczyniowego. Najczęstszą siniczą wadą serca jest zespół Fallota, który występuje u około 20% dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2. Charakterystyczne dla tego zespołu są także anomalie łuku aorty, w tym przerwanie ciągłości łuku aorty typu B (przerwanie pomiędzy lewą tętnicą szyjną wspólną a tętnicą podobojczykową) stwierdzane u około 13% oraz wspólny pień tętniczy

występujący u około 6%. Zwłaszcza w przypadku rozpoznania przerwania ciągłości łuku aorty lub wspólnego pnia tętniczego u noworodka, nawet bez innych fenotypowych cech, zaleca się diagnostykę genetyczną w kierunku zespołu mikrodelecji 22q11.2. U około 50-89% dzieci z przerwaniami ciągłości łuku aorty oraz około 34-41% ze wspólnym pniem tętniczym stwierdza się mikrodelecję 22q11.2 (27). Przerwanie ciągłości łuku aorty jest wadą zagrażającą życiu noworodka, wymagającą natychmiastowego włączenia do leczenia prostaglandyny E_1 celem utrzymania drożności przewodów tętniczego i tym samym zapewnienia przepływu systemowego (przepływ systemowy zależny od drożności PDA) oraz pilnego leczenia kardiochirurgicznego.

Wspólny pień tętniczy odchodzi zwykle nad dużym ubytkiem międzykomorowym stanowiącym połączenie pomiędzy lewą i prawą komorą serca, odbierając krew z lewej i prawej komory pod jednakowym ciśnieniem. Bardzo szybko prowadzi to do wystąpienia objawów niewydolności serca nawet u noworodków w pierwszych dobach życia. Ponadto dzieciom ze wspólnym pniem tętniczym grozi rozwój nadciśnienia płucnego już w pierwszych tygodniach życia, stąd konieczność operacji kardiochirurgicznej występuje zwykle około 3.-4. tygodnia życia. Większość dzieci pomimo zabiegu operacyjnego ma „zmiany resztkowe” i jest zagrożona odległymi powikłaniami, stąd konieczność stałej opieki kardiologicznej.

Spśród innych wrodzonych wad serca u dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 stwierdzano: zarośnięcie zastawki płucnej, zarośnięcie zastawki trójdzielnej, przełożenie wielkich pni tętnicznych, wady zastawki aortalnej, prawostronny łuk aorty, zwężenie cieśni aorty, ring naczyniowy, zwężenie zastawki płucnej (PS), zwężenie gałęzi płucnej, ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy (21, 28).

Dzieci z zespołem mikrodelecji 22q11.2 mają około czterokrotnie większe ryzyko krwawienia w pierwszych 12 godzinach po operacji kardiochirurgicznej (29). Przebieg pooperacyjny może być także powikłany zwiększonym ryzykiem infekcji związanym z dysfunkcją grasicy (25).

ZESPÓŁ WILLIAMSA

Zespół Williamsa (Williamsa-Beurena) jest wynikiem mikrodelecji na chromosomie 7q11.23, w diagnostyce której przydatna jest metoda FISH. Z powodu braku genu elastyny u pacjentów z zespołem Williamsa (ZW) występuje tylko około 13% elastyny, w porównaniu do zdrowych dzieci. Elastyna warunkuje elastyczność naczyń tętnicznych, takich jak aorta, tętnica płucna. Zmniejszona elastyczność ścian naczyń prowadzi do zwiększonego stresu hemodynamicznego działającego na śródbłonek, co stymuluje proliferację fibroblastów mięśni gładkich i włóknienie, stopniowo prowadząc do zwężenia światła naczyń (30).

Zespół cechuje się typowymi cechami dysmorfii (100%), upośledzeniem umysłowym w stopniu lekkim i średnim (ok. 75-80%), charakterystycznym profilem poznawczym i empatią (ok. 90%), idiopatyczną hiperkalcemią (ok. 15%, głównie w okresie noworodkowym, rzadziej później) oraz występowaniem wad układu sercowo-naczyniowego u około 60-80% pacjentów. Brak genu kodującego białko elastyny opowiada

także za charakterystyczny matowy i ochrypły głos u dzieci z ZW oraz częstsze występowanie przepuklin (30, 31).

Większość dzieci z zespołem Williama nie wymaga interwencji w układzie sercowo-naczyniowym do 18. roku życia, ale jest to zależne od rodzaju patologii.

Najczęściej (45-75%) u dzieci z ZW występuje nadzastawkowe zwężenie aorty (ang. *supravalvular aortic stenosis* – SVAS) obejmujące zwykle obszar łącza opuszkowo-tubularnego (obszar połączenia opuszki aorty z aortą wstępującą; ang. *sinotubular junction* – STJ) tworzący pierścieniowate (klepsydrowate) przewężenie. Rzadziej SVAS ma postać dłuższego tubularnego zwężenia rozpoczynającego się od poziomu STJ i obejmującego aortę wstępującą czy też przebiegającą z hipoplazją łuku i zwężeniem aorty piersiowej i/lub brzusznej (32, 33).

W badaniu przedmiotowym wysłuchuje się szorstki szmer skurczowy nad podstawą serca, najczęściej w miejscu osłuchiwania zastawki aortalnej o głośności zależnej od stopnia zwężenia. Przy dużym zwężeniu badaniem palpacyjnym można stwierdzić charakterystyczny mruk koci we wcięciu jarzmowym. Zdarza się, że rozpoznanie SVAS rozpoczyna diagnostykę w kierunku zespołu Williama, bowiem spontaniczne mutacje punktowe prowadzące do rodzinnego występowania SVAS są rzadkie. W SVAS zwykle dochodzi do progresji zmian w czasie obserwacji, choć ostatnie doniesienia sugerują, że progresja dotyczy ciężkich i umiarkowanych form SVAS (30, 33, 34). Ciężkie nadzastawkowe zwężenie aorty wymaga leczenia operacyjnego. Diagnostyka opiera się na badaniach obrazowych: echokardiografii uzupełnionej najczęściej badaniem angio-tomografii komputerowej lub angiografią rezonansu magnetycznego.

U około 14% pacjentów z zespołem Williama może także współistnieć zwężenie cieśni aorty (CoAo) wymagające leczenia kardiologicznego (32-34). W badaniu przedmiotowym w tej wadzie charakterystyczne jest nadciśnienie tętnicze, słabo wyczuwalne tętno lub jego brak na tętnicach udowych, nieprawidłowy rozkład ciśnień pomiędzy kończyną górną (wyższe) a kończyną dolną (niższe) oraz szmer skurczowy najgłośniejszy w okolicy międzyłopatkowej.

Drugą co do częstości wrodzoną wadą jest obwodowe zwężenie tętnic płucnych (ang. *peripheral pulmonary stenosis* – PPS) stanowiące około 37% (32-34). W warunkach prawidłowych w życiu pozałożowym zawartość elastyny w tętnicach płucnych zmniejsza się w porównaniu do okresu płodowego, czym można by tłumaczyć brak progresji zmian u większości chorych. Kwalifikację do interwencyjnego przezskórnego zabiegu angioplastyki (z ew. wszczepieniem stentu) podejmuje się indywidualnie, zależnie od liczby, stopnia i umiejscowienia stwierdzanych zwężeń. Rozległość i stopień zwężenia będą

miały wpływ na głośność skurczowego szmeru wysłuchiwanego nad sercem i polami płuc.

Indywidualizacja postępowania dotyczy także innych wad współistniejących u dzieci z zespołem Williama, takich jak:

- zwężenia tętnic w obrębie kończyn,
- zwężenia tętnic: nerkowych, szyjnych, kręzkowej, wewnątrzczaszkowych,
- nadzastawkowe zwężenie pnia płucnego, zwężenie zastawki płucnej, zwężenie zastawki aortalnej,
- zwężenia naczyń wieńcowych (ok. 6%, jakkolwiek istnieją doniesienia o częstszym występowaniu, zwłaszcza u dzieci ze zmianami w aorcie),
- inne: ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, zespół Fallota, zespół Ebsteina, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej.

Problemem przewlekłym u około 50% pacjentów z ZW, wynikającym z uogólnionej arteriopatii, jest nadciśnienie tętnicze (niezwiązane z obecnością CoAo), którego ryzyko wystąpienia wzrasta z wiekiem. Stąd niezwykle istotne są pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane regularnie w okresie dzieciństwa (najlepiej czterokończynowo ze względu na możliwe zwężenia tętnic) (32).

U kilkunastu procent dzieci z zespołem Williama w elektrokardiogramie obserwuje się wydłużenie odstępu QT, które może stać się czynnikiem ryzyka groźnej arytmii (35). Zaleca się wykonanie EKG, zwłaszcza u dzieci ze współistniejącym ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*) leczonych farmakologicznie lekami wpływającymi na odstęp QT.

U dzieci z zespołem Williama, w porównaniu do populacji zdrowych dzieci, jest także zwiększone ryzyko znieczulenia ogólnego, na co mają wpływ współistniejące patologie układu sercowo-naczyniowego, jakkolwiek ryzyko to jest porównywalne do ryzyka dzieci z wrodzonymi wadami serca (36, 37).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, w opiece nad dzieckiem z zespołem genetycznym z wrodzoną patologią układu sercowo-naczyniowego opieka kardiologiczna odgrywa kluczową rolę. Kardiolog niejednokrotnie jest pierwszym specjalistą, który zapoczątkowuje diagnostykę genetyczną oraz późniejszą wielospecjalistyczną opiekę lekarską, obejmującą opiekę: endokrynologiczną, nefrologiczną, neurologiczną, immunologiczną czy też psychiatryczną.

U wszystkich dzieci z zespołem genetycznym i wrodzonymi wadami serca, zwłaszcza sinicznymi, niezwykle ważną jest profilaktyka infekcyjnego zapalenia wsierdza polegająca przede wszystkim na dbaniu o higienę jamy ustnej i systematycznych wizytach w gabinecie stomatologicznym.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Piśmiennictwo

1. Werner B: Symptomatologia wrodzonych wad serca u dzieci. [W:] Werner B (red.): Wady serca u dzieci dla pediatrów i lekarzy rodzinnych. Medical Tribune Polska, Warszawa 2015: 27-38.
2. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW et al.: Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2017; 115: 2995-3014.

Adres do korespondencji

*Bożena Werner

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego
i Pediatrii Ogólnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

tel.: +48 (22) 317-95-88

e-mail: bozena.werner@wum.edu.pl

3. Eskedal LT, Hagemo PS, Eskild A et al.: A population-based study relevant to seasonal variations in causes of death in children undergoing surgery for congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2007; 17: 423-431.
4. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA et al.: Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 657-663.
5. Bull MJ: Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011; 128: 393-406.
6. Chen H: Down syndrome. *Medscape* 2015; <http://emedicine.medscape.com/article/943216-overview> (access: June 2015).
7. Sanaa B, Abdenasser D, Ayoub H: Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *CVJ Africa* 2016; 27: 287-290.
8. Tucker EM, Pyles LA, Bass JL, Moller JH: Permanent pacemaker for atrioventricular conduction block after operative repair of perimembranous ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(12):1196-1200.
9. Davenport ML: Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487-1495.
10. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S et al.: Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 485-490.
11. Sybert VP: Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101: E11.
12. Lara DA, Ethen MK, Canfield MA et al.: A population-based analysis of mortality in patients with Turner syndrome and hypoplastic left heart syndrome using the Texas Birth Defects Registry. *Congenit Heart Dis* 2017; 12: 105-112.
13. Bondy CA: Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
14. Chacko E, Graber E, Regelman MO et al.: Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(4): 713-734.
15. Van der Burgt I: Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 14: 2-4.
16. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD: Noonan syndrome. *Lancet* 2013; 381: 333-342.
17. Tatraglia M, Kalidas K, Shaw A et al.: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 155-156.
18. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E et al.: Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014; 99: 629-634.
19. Shaw AC, Kalides K, Crosby AH et al.: The natural history of Noonan syndrome: a long term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 128-132.
20. Botto LD, May K, Fernhoff PM et al.: A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-107.
21. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH: 22q11.2 Deletion syndrome. [In:] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds.): *GeneReviews* (R). University of Washington, Seattle (WA) 1993.
22. Baldini A: Dissecting contiguous gene defects: TBX1. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 279-278.
23. Scambler PJ: The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2421-2426.
24. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K et al.: Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 332-339.e1.
25. Marquez-Avila CS, Vizcaino-Alarcon A, Garcia-Delgado C et al.: Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 1886-1891.
26. Oskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E et al.: Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 177-184.
27. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr et al.: Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 3015-3038.
28. Shprintzen RJ: Velo-cardio-facial syndrome. [In:] Cassidy SB, Allanson J (eds.): *Management of genetic syndromes*. 2nd ed. Wiley, New York 2004: 615-632.

29. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK et al.: Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Pediatr Res* 2016; 79(2): 318-324.
30. Li DY, Toland AE, Boak BB et al.: Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supraaortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1021-1028.
31. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192-1204.
32. Adams GN, Schmaier AH: The Williams-Beuren Syndrome-a window into genetic variants leading to the development of cardiovascular disease. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002479.
33. Collins RT 2nd: Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013; 127: 2125-2134.
34. Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ: Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 874-878.
35. Collins RT 2nd: Clinical Significance of Prolonged QTc Interval in Williams Syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 108(3): 471-473.
36. Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R et al.: Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127A(3): 234-237.
37. Burch TM, McGowan RX, Kussman BD et al.: Congenital supraaortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? *Anesth Analg* 2008; 107: 1848-1854.

nadesłano: 03.04.2017

zaakceptowano do druku: 29.05.2017