

GENETİK ANORMALLİKLERİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Selcan ZEYBEK¹

GİRİŞ

En sık doğumsal anomali olan konjenital kalp hastalığı canlı doğumların yaklaşık %1'ini etkilemektedir (1). Bu oran ölü doğumlarda %3-4, spontan düşüklerde %10-25 ve prematüre bebeklerde yaklaşık %2'dir (2). Bu oranlar, mitral kapak prolapsusu, erken doğmuş bebeklerdeki patent duktus arteriosus (PDA) ve biküspit aort kapağı içermez. Etiyolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörler yer almaktadır, KKH'lı vakaların %50'den fazlasının nedeni bilinmemektedir (3). Genetik faktörlere yönelik spesifik tanı saptama oranları çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte genetik hekimleri tarafından bu hasta grubunun değerlendirilmesi yapıldığında Down sendromu dışı sendromik KKH'ında ve izole KKH'lı vakalarda spesifik genetik tanı oranı %40'lara çıkmaktadır (4,5). Patoloji düzeyine ve birlikte olan kalp dışı doğumsal bulguların varlığına bağlı olarak KKH'nın tanı zamanı değişebilmektedir. Ancak KKH'nın spesifik genetik nedeni ve tanısı giderek daha da önem kazanmaktadır. Çünkü son yıllarda cerrahi ve medikal yöntemlerin gelişmesiyle birlikte sevindirici bir şekilde KKH'lı pediatrik grubun sağkalım süreleri uzamaktadır (6). Sağkalımı uzamış ve üreme çağına ulaşan bu hastaların gelecek kuşakları için KKH riski nedeniyle bu hastalık grubunun spesifik genetik etiyojisi ve kalıtım özellikleri yönelik kesin bilgi beklentisi artmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar, klinik gözlemler ve moleküler genetikteki son gelişmeler, KKH

etiyojisinin kavranmasına dolayısıyla spesifik tanıya katkıda bulunmuştur. Yapılan incelemeler sonucunda; en sıklıkla kromozom anöploidilerin (otozomal veya seks kromozomları) görüldüğü (%3,9) bildirilmiştir. İkinci sıklıkta 22q11.2 mikrodelsiyonu dışındaki diğer delesyon ve duplikasyonlardır (%2,5). 22q11.2 delesyonunun bulunma oranı %2,1 iken, tek gene ait mutasyonlar %2,1, dengesiz yeniden düzenlenmeler %0,5 olarak bulunmuştur (7). Kromozomal hastalıklar içinde trizomi 21, 22q11.2 delesyonu ve trizomi 18'da KKH görülme oranları, sırasıyla %58,1, %10,9 ve %10,3 şeklindedir. KKH'nın yaklaşık %2-3'ünün ise tek gen mutasyonlarına ilişkin sendromları (Noonan sendromu, CHARGE sendromu, Marfan sendromu gibi) içermektedir. Bilinen çevresel etkenler, anneye ait hastalıklar ve teratojenik faktörler ise KKH'nın yaklaşık %2-4 oranını oluşturmaktadır. Rubella gibi TORCH enfeksiyonları, maternal diyabet, fenilketonüri, veya maternal otoimmün hastalıklar, annenin antikonvülzan ilaç, anjiyotensin converting enzim ve alkol kullanımı bunlar arasında sayılabilir (8).

KKH genetiğinde birçok kompleks durum da mevcuttur. Down sendromu gibi çok iyi bilinen bir hastalıkta bile KKH'nın bir kısım olguda görülmesi eksik penetrans ve değişken ekspresyon yada fallot tetralojisinin etiyojisinde Down sendromu, Di George sendromu yada JAG1 mutasyonları olması lokus heterojenitesi gibi genetik kavramları göz önünde bulundurmada fayda vardır (9).

¹ Uzm. Dr. Öğr. Görevlisi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD. selcanzeybek@uludag.edu.tr

Kaynaklar

1. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*, 2008;451 (7181):943–8.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002;19;39(12):1890-900.
3. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res*, 2017; 120:923 – 940.
4. Geddes GC, Basel D, Frommelt P, et al. Genetic testing protocol reduces costs and increases rate of genetic diagnosis in infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 2017; 38:1465–1470.
5. Goldenberg PC, Adler BJ, Parrott A, et al. High burden of genetic conditions diagnosed in a cardiac neurodevelopmental clinic. *Cardiol Young*, 2017; 27:459 – 466.
6. Van Engelen K, Baars MJ, Van Rongen LT. Adults with congenital heart disease: patients' knowledge and concerns about inheritance. *Am J Med Genet A*, 2011; 155A:1661–1667.
7. Bruce D, Gelb, M.D. Recent advances in understanding the genetics of congenital heart defects. *Curr Opin Pediatr*, 2013 October ; 25(5): 561–566.
8. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, et al. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012 Aug 28;109(35):14035-40.
9. Blue GM, Kirk EP, Giannoulatou E, et al. Advances in the genetics of congenital heart disease: a clinician's guide. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Feb 21;69(7):859-870.
10. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, et al. (1997) Categorization of cardiovascular malformations for risk factor analysis. In: Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD (editors) *Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformation: the Baltimore-Washington study 1981—1989*. p.13–28. Armonk, NY: Futura.
11. Botto LD, Lin AE, Riehle-Colarusso T, et al. Seeking causes: classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007; 79:714–727.
12. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol*, 2015; 42:373–393; ix.
13. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res*, 2013; 112:707–720.
14. Azhar M, Ware SM. Genetic and developmental basis of cardiovascular malformations. *Clin Perinatol*, 2016; 43:39–53.
15. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*, 2011; 32:1147–1157.
16. Hinton RB, McBride KL, Bleyl SB, et al. Rationale for the cytogenomics of cardiovascular malformations consortium: a phenotype intensive registry based approach. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2015 Apr 29;2(2):76-92.
17. Costain G, Silversides CK, Bassett AS. The importance of copy number variation in congenital heart disease. *NPJ Genom Med*, 2016 Sep 14;1:16031.
18. Wu XL, Li R, Fu F, et al. Chromosome microarray analysis in the investigation of children with congenital heart disease. *BMC Pediatr*, 2017; 17:117.
19. Jin SC, Homsy J, Zaidi S, et al. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2871 congenital heart disease probands. *Nat Genet*, 2017; 49:1593–1601.
20. Tomita-Mitchell A, Stamm KD, Mahnke DK, et al. Impact of MYH6 variants in hypoplastic left heart syndrome. *Physiol Genomics*, 2016; 48:912–921.