

2. Przyczyny wrodzonych wad serca i ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z wadą serca

Joanna Dangel

Wrodzone wady serca i układu krążenia to najczęstsze wady wrodzone: występują u około 1% żywo urodzonych noworodków, 6,5 razy częściej niż nieprawidłowości w budowie chromosomów (tzw. aberracje chromosomowe) oraz 4 razy częściej niż wady układu nerwowego, najczęściej rozpoznawane u płodów.

U płodów ta statystyka wygląda znacznie gorzej: wady serca występują około trzykrotnie częściej i aż 2/3 z nich nie dożywa porodu. U około 35%–40% płodów z wadami serca występuje aberracja chromosomowa, a u 25–45% z patologią serca współistnieją wady innych narządów.

Dotychczas nie ustalono przyczyn powstawania wad serca, podobnie jak innych wad rozwojowych. Należą do nich na pewno czynniki genetyczne (np. aberracje chromosomowe lub zespoły genów – jeszcze nieznane, które są odpowiedzialne za powstawanie różnych części układu krążenia), środowiskowe (np. leki, infekcje), choroby matek (np. cukrzyca, fenylketonuria). Najczęściej działa kilka różnych czynników.

Znana jest częstość występowania zespołów genetycznych u dzieci z patologiami układu krążenia:

- u około 10% dzieci występują aberracje chromosomowe, np. zespół Downa (trisomia 21), Edwardsa (trisomia 18), Patau (trisomia 13), Turnera (monosomia, 45X0)
- u około 5% dzieci można stwierdzić mikrodelecję (utrata części materiału genetycznego w obrębie chromosomu 22q11 – CATCH22, zespół DiGeorga), która może być odpowiedzialna za powstanie wad przegrody stożka i dużych naczyń m.in.: wspólnego pnia tętniczego, odejścia obu tętnic z prawej komory, zespołu Fallota, przerwania łuku aorty
- u 3% są to choroby jednogenowe, polegające na uszkodzeniu pojedynczych genów, takie jak zespoły: Marfana, Smitha, Lemliego i Opitz, Holta i Orama, Noonan i inne.

Mogą to być tzw. świeże mutacje, wówczas w ciąży doszło do uszkodzenia genu pod wpływem nieznanego czynnika, lub może wystąpić zespół odziedziczony po rodzicach. W tych ostatnich przypadkach bardzo istotna jest porada genetyczna, gdyż ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z wadą wynosi 25–50%, zależnie od sposobu dziedziczenia (recesywne lub dominujące).

Jak już wspomniano wyżej, u płodów z wadami serca częstość występowania zespołów genetycznych jest znacznie większa i wynosi nawet do 40%.

Ryzyko urodzenia chorego dziecka przez matkę, u której stwierdzono wadę wrodzoną serca, wynosi 5–15% – precyzyjne określenie nie jest możliwe. Dotychczas ustalono, że największe ryzyko dotyczy tych kobiet, u których wykryto ASD II (ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej) lub wadę „lewego serca”, np. zwężenie zastawki aortalnej, dwupłatkową zastawkę aortalną czy koarktację aorty. Niestety, dziecko matki z taką wadą może mieć bardziej złożoną wadę niż ona sama. Nie wiadomo, dlaczego tak się dzieje, dane kliniczne wskazują jednak, że w tych przypadkach ryzyko jest największe.

Ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z wadą serca, jeśli poprzednie miało wadę, jest mniejsze niż w przypadku chorej matki i wynosi około 5%. W tych sytuacjach szczególną uwagę należy zwrócić na rodziny, w których urodziło się już dziecko ze złożoną wadą serca, np. zespołem heterotaksji.

Wada serca u ojca również nieznacznie podnosi ryzyko, nie przekracza ono jednak 5%.

Należy również podkreślić rolę kwasu foliowego w rozwoju płodowego układu krążenia. Stwierdzono, że jego stosowanie w okresie okołokoncepcyjnym, tzn. co najmniej 3 miesiące przed zajściem w ciążę, o około 30% zmniejsza ryzyko wystąpienia dużej wady rozwojowej (zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i serca oraz innych narządów). Dawka profilaktyczna wynosi 0,4 mg/dobę (1 tabletkę preparatu Folik).

Uwaga!

Najbardziej niebezpieczny dla rozwoju zarodka jest okres między 3. a 8. tygodniem ciąży, gdyż właśnie wówczas powstają wszystkie narządy człowieka, włącznie z sercem. Właśnie w tym czasie powstają wady serca. Stosowanie kwasu foliowego ma sens tylko w tym okresie, później nie ma już wpływu na rozwój narządów wewnętrznych.

Jak widać z powyższych danych, niełatwo ustalić ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z wadą serca; jest ono większe niż ryzyko populacyjne (zależnie od rodzaju wady serca i liczby osób chorych w rodzinie), ale na pewno mniejsze niż w przypadkach dziedziczenia zgodnych z prawami Mendla.

Można natomiast wymienić czynniki zwiększonego ryzyka urodzenia dziecka z patologią układu krążenia. Należą do nich:

1. Czynniki rodzinne

- poprzednie dziecko z wadą wrodzoną serca
- wada wrodzona serca w rodzinie (głównie u matki)
- zespoły genetyczne występujące w rodzinie (np. Noonan, Turnera, Downa i inne)
- zapłodnienie *in vitro*.

2. Czynniki położnicze

- poronienia samoistne (więcej niż 2)
- ciąża mnoga.

3. Czynniki matczyne

- choroby:
 - cukrzyca przedciążowa
 - fenylketonuria
 - choroby układowe tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty, zespół Sjögrena i inne)
 - matki z dodatnimi przeciwciałami anty-Ro.

4. Teratogeny

- leki (przeciwpadaczkowe: karbamazepina, hydantoina, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy, lit, kwas retinolowy [wit. A], warfaryna, amfetamina, antybiotyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki immunosupresyjne)
- infekcja (różyczka, parwowiroza, cytomegalia, opryszczka i inne choroby wirusowe, toksoplazmoza)
- alkohol
- narkotyki.

Większość rodzin dowiaduje się o zwiększonym ryzyku posiadania potomstwa obciążonego wadą dopiero po urodzeniu pierwszego chorego dziecka. W przypadku takich rodzin porada genetyka klinicznego jest konieczna, umożliwi bowiem świadome podjęcie decyzji dotyczącej posiadania kolejnych dzieci, jak również wyjaśnienie możliwości diagnostyki prenatalnej.

Badania nad przyczynami wad serca prowadzą coraz liczniejsze zespoły lekarskie na świecie. Postępy w poznawaniu ludzkiego genomu budzą nadzieję, że w przyszłości będzie możliwe dokładne określenie ryzyka oraz wczesne rozpoznanie.

Należy jednak podkreślić, że wady wrodzone serca najczęściej są rozpoznawane u młodych zdrowych kobiet, u których nie występują żadne czynniki ryzyka. Dlatego tak istotne są przesiewowe badania ultrasonograficzne w ciąży.

Wiadomo również, że wady serca charakteryzuje dynamika w okresie ciąży; jest to tzw. prenatalna historia naturalna. Zdarza się, że niewielka wada serca w początkowej fazie rozwoju, jak np. zwężenie tętnicy płucnej lub aorty powodujące zaburzenia w przepływie krwi u płodu, może doprowadzić do złożonej wady całego serca. Z tego względu podejmowane są próby interwencyjnego (za

pomocą balonów) leczenia wewnątrzmacicznego, na razie jednak nie można ocenić ich skuteczności.

Dotychczas poznano stosunkowo nieliczne czynniki wpływające na powstanie wad serca, ich liczba rośnie stosunkowo szybko. Możliwe więc, że w nie tak odległej przyszłości lekarze będą umieli odpowiedzieć rodzicom na pytanie: „Co spowodowało, że nasze dziecko urodziło się z wadą serca i jak można zapobiec powtórzeniu się wady?”.

Nieprawidłowości chromosomowe, które predysponują do rozwoju wad wrodzonych serca

1. Aberracje liczbowe – polegają na nieprawidłowej liczbie chromosomów.

- **Poliploidie** – liczba chromosomów stanowi wielokrotność liczby haploidalnej stwierdzanej w gametach równej 23 (np. triploidia 69, XXX).
- **Aneuploidie** – liczba chromosomów nie stanowi wielokrotności liczby haploidalnej (np. trisomie).

2. Aberracje strukturalne – powstają w wyniku złamań chromosomów, po których dochodzi do przemieszczania się ich fragmentów.

- **Translokacje** – polegają na przemieszczeniu materiału chromosomowego między chromosomami. Jeśli podczas tej wymiany nie dochodzi do utraty lub nadmiaru materiału genetycznego, translokacja jest **zrównowazona**, a osoba, u której powstała, jest zdrowa. Tego typu translokacje mają znaczenie dla potomstwa, które może być obciążone translokacją **niezrównowazoną**, w której jest za dużo lub za mało materiału genetycznego. W takich przypadkach często dochodzi do poronień samoistnych, a dzieci urodzone wykazują liczne cechy dysmorfii, wady rozwojowe i upośledzenie umysłowe.
- **Delecje** – polegają na utracie części materiału genetycznego, co prowadzi do nieprawidłowego fenotypu z cechami dysmorfii, upośledzeniem umysłowym i często z wadami rozwojowymi. W kardiologii dziecięcej istotne są mikrodelecje w obrębie chromosomu 22q11, często odpowiedzialne za powstanie wad przegrody stożka i dużych naczyń.