Prirođene srčane grješke u djece s di George sindromom

Rokov, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:061740

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Rokov

Prirođene srčane grješke u djece sa di George sindromom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Rokov

Prirođene srčane grješke u djece sa di George sindromom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardiologiju Klinike za pedijatriju KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Daniela Dilbera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU

AVSD – atrioventrikularni septalni defekt

ASD – atrijski septalni defekt

DGS – di Georgeov sindrom

VSD – ventrikularni septalni defekt

PA-VSD – pulmonalna atrezija s ventrikularnim septalnim defektom

PSG – prirođene srčane grješke

SCID – teška kombinirana imunodeficijencija

Sadržaj

SAŽETAK ..... I.
SUMMARY ..... II.
1. UVOD 1
2. DI GEORGEOV SINDROM 3
2.1. Etiologija 3
2.2. Dijagnostika 6
2.3. Klinička slika 7
3. Imunologija i cijepljenje 9
4. PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE 10
4.1. Embriologija i patogeneza prirođenih srčanih grješki 10
4.1.1. Embriološki razvoj srca 11
4.1.2. Patogeneza prirođenih srčanih grješki 12
4.1.3. Patogeneza prirođenih srčanih grješki u Di Georgeovom sindromu 13
4.2. DIJAGNOSTIKA PRIROĐENIH SRČANIH GRJEŠKI 15
4.3. NAJČEŠĆE SRČANE GRJEŠKE U DI GEORGEOVOM SINDROMU 16
4.3.1. Fallotova tetralogija 17
4.3.2. Pulmonalna atrezija uz defekt ventrikularnog septuma 20
4.3.3. Truncus arteriosus 20
4.3.4. Prekid aortnog luka (IAA) i izolirani defekt aorte (AAA) 22
4.3.5. Ventrikularni septalni defekt 22
4.3.6. Transpozicija velikih arterija 24
4.3.7. Atrioventrikularna septalna oštećenja 25
5. LIJEČENJE 26
6. ZAKLJUČAK 29
7. ZAHVALE 31
8. LITERATURA 32
9. ŽIVOTOPIS 36

SAŽETAK

PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE U DJECE SA DI GEORGE SINDROMOM

Nikolina Rokov

Prirođene srčane grješke prisutne su u 1% živorođene djece. U djece sa DiGeorgeovim sindromom prisutne su u čak 75-80% djece. Najčešće su konotrunkalne anomalije, od kojih su najčešći defekti subaortni ventrikulski defekt, Fallotova tetralogija, pulmonalna atrezija s VSD-om, truncus arteriosus i prekinuti aortni luk. Za razvoj ovog izlaznog dijela srca bitna je funkcija neuralnog grebena i razvoj trećeg i četvrtog škržnog luka koji je poremećen u ovom sindromu. Zbog toga, djeca sa DGS imaju i aplaziju ili hipoplaziju timusa, rascjepe nepca, dismorfije lica te poremećaj u razvitku štitnih i doštititnih žlijezda. Genetska podloga ovom sindroma leži u deleciji na 22 kromosomu, regija 22q11.2. DGS se zna pojavljivati u više generacija u obitelji pa je u takvim slučajevima bitno provesti genetsko savjetovanje. Kod sve djece sa DGS pri rođenju treba tragati za prirođenim srčanim grješkama jer su one uz hipokalcijemiju najčešći razlog pobolijevanja i smrtnosti. Zlatni standard dijagnostike PSG danas je kateterizacija srca, ali s druge strane najčešće je za dijagnozu dovoljna ehokardiografija. Kardiokirurško liječenje prirođenih srčanih grješaka danas je napredovalo i znatno smanjilo mortalitet u ove djece. S obzirom na genetsku podlogu i različite malformacije koje prate djecu sa DGS nužna je suradnja stručnjaka iz različitih područja da bi se ovoj djeci pružila najbolja moguća skrb te da bi im se omogućio kvalitetan život.

Ključne riječi: prirođene srčane grješke; di Georgeov sindrom; kromosomopatija

SUMMARY

CONGENITAL HEART DISEASE IN CHILDREN WITH DIGEORGE SYNDROME

Nikolina Rokov

Congenital heart disease is a common disease present in 1-2 % of newborn children. 75-80 % of children with DiGeorge syndrome are affected by it. The most common defects are conotruncal anomalities, among which the most common are tetralogy of Fallot, pulmonary atresia with VSD, truncus arteriosus and interrupted aortic branch. The neural crest cells have the most important role in the development of outflow region of the heart, as well as the development of the third and fourth pharyngeal arches that are affected in this syndrome. Due to this fact, children with DGS also have aplasia or hypoplasia of the thymus, cleft palate, face dysmorphia and a disorder in the development of the thyroid and parathyroid glands. This disease is genetically caused by a deletion on the twenty-second chromosome, region 22q11.2. DGS is known to appear in following generations, so it is important to provide genetic counseling. It is neccesary to search for congenital heart defects in children with DGS, because they are, along with hypocalcemia, the most common causes of death. Catheterization of the heart is the best available diagnostic tool, but echocardiography is more frequently used because it is non-invasive and very simple method.

Cardiosurgical therapy of PGS has advanced and thus decreased mortality in these children. Taking into consideration genetics and the various malformations that affect these children, it is necessary that experts from diffrent areas collaborate in order to offer the best possible care and thus raise the quality of patients' lives.

Key words: Heart Defects, Congenital; Chromosome Aberrations; DiGeorge syndrome

1. UVOD

Prirođene srčane grješke spadaju među najčešće i najteže anomalije organskog sustava. . Prema različitim literaturnim podacima, prevalencija im je 0,8 do 1 %. One su najčešći uzrok smrti u perinatalnom i ranom neonatalnom razdoblju, a uz to su i najčešće anomalije koje se kao kronične bolesti prenesu iz dječje u odraslu dob.

Perinatalna smrtnost je danas jedan od najvažnijih parametara u ocjeni razvijenosti medicine u nekoj zemlji, a sigurno je da se jedno od rješenja smanjenja perinatalne smrtnosti nalazi u razvoju pedijatrijske kardiologije i kardijalne kirurgije.
Obzirom na razvoj rane dijagnostike koja pomiče prepoznavanje srčanih grješaka još u fetalnu dob, konstantnim razvojom neonatalne i postnatalne intenzivne metode, metoda intervencijskog i kardiokiruškog liječenja, pedijatrijska kardiologija i kardijalna kirurgija suočavaju se sa svakodnevnim novim izazovima. Obilježje je ove struke nužnost timskog rada..

Uz brojne sofisticirane dijagnostičke metode rentgenska slika pluća u dva smjera i elektrogardiogram i dalje su osnova dijagnostičkog postupka. Suvremena dijagnostika počiva na ehokardiografiji s pridruženim mogućnostima kao što su M-mod, 2D, kolordoplerska analiza i transezofagealna ehokardiografija. Nuklearna medicina isto zauzima važno mjesto u pedijatrijskoj kardiologiji, posebno radiokardiografija i sekvencijalna scintirgrafija srca.

U suvremenom svijetu svaka je treća kateterizacija srca intervencijska. Interventna kardiologija postala je nezamislivo važna u svakodnevnom radu. Otkad su 1996. Raskhind i Miller izveli prvu atriseptostomiju mnoga djeca su spašena, te su još mnoge nove metode uvedene u praksu.

Bez kardijalne kirurgije danas je nezamislivo liječenje prirođenih srčanih grješaka. Alfred Blalock je kirurg koji je 1944. godine prvi učinio palijativni zahvat anastomoze arterije supklavije i plućne arterije te tako izliječio cijanozu u djetata koje je bolovalo od tetralogije Fallot. Na taj način uvodi kirurgiju na velika vrata u pedijatrijsku kardiologiju.

Genetika je u cijelosti prožela pedijatrijsku kardiologiju. Danas je nemoguće zamisliti tim dječjih kardiologa bez genetičara koji će savjetovati obitelj o mogućnosti ponavljanja, koji će promotriti dismorfije, utvrditi etiopatogenetsku osnovu, sudjelovati u prenatalnoj dijagnostici te savjetovati kod patološkog nalaza fetalne ehokardiografije.

Di Georgeov sindrom je jedan od češćih kongenitalnih sindroma. Osim prepoznatljive kliničke slike prirođene srčane grješke su vrle česte u djece rođene sa DGS. Uz hipokalcemiju i imunokomprimiranost prirođene srčane grješke su najčešći razlog umiranja kod ove djece. Djecu rođenu sa DGS potrebno je pratiti od rođenja te nastaviti s praćenjem kroz odraslu dob. To je nemoguće bez suradnje genetičara, pedijatrijskih kardiologa, kardijalnih kirurga te mnogih drugih struka. DGS i mnogi slični poremećaji zahtjevaju suradnju i timski rad mnogih struka da bi ovakva djeca mogla imati što duži i kvalitetniji život.

.

2. DI GEORGEOV SINDROM

2.1. Etiologija

DiGeorgeov sindrom je jedna od najčešćih kongenitalnih bolesti s učestalošću od 1 na 4.000 živorođene djece. Prepoznatljiv je po skupini anomalija kojima je zajedničko oštećenje funkcije neuralnog grebena. Do poremećaja dolazi u razvoju trećeg i četvrtog škržnog luka što dovodi do poremećaja razvoja doštitnjačnih žlijezda (hipoparatireoidizam), timusa (hipoplazija ili aplazija), hiperplazije štitaste žlijezde, rascjepa nepca, dismorfije lica i anomalija izlaznog trakta srca te rjeđe drugih srčanih grješki, kao što su AVSD (1%), tetralogija Fallot s pulmonalnom atrezijom, prekid aortnog luka, trunkus arteriozus, transpozicija velikih arterija i manjak pulmonalne valvule. (1)

Prvi puta je opisan 1968., a smatralo se da je podrijetlo raznoliko, povezivalo ga se sa gestacijskim dijabetesom, alkoholizmom majke te različitim kromosomskim anomalijama.(2)

U to vrijeme, svi sindromi koji su imali takav karakterističan fenotip su se svrstavali pod akronim CATCH 22 (srčani defekt, abnormalnosti lica, hipoplazija timusa, rascjep nepca, hipokalcemija i 22q11 delecija). Tu su spadali Di Georgeov sindrom, velokardiofacijalni sindrom (Sprintzen) i konotrukalne anomalije lica ili Takao sindrom. Uzrok Di Georgeovom sindromu leži u deleciji na kromosomu 22, na proksimalnom dijelu dugog kraka, neposredno uz centromeru - regija 22q11 ili točnije 22q11.2. U manjeg broja bolesnika može se naći monosomija 22q11 koja je rezultat nebalansirane

translokacije kromosoma 22 i nekog drugog kromosoma. Postoji i balansirana translokacija kromosoma 2 i 22 kod koje nema gubitka DNA te ima blažu kliničku sliku. (1)

Većina 22q11.2 delecija su nastali de novo mutacijom i oba roditelja su zdrava, a u 28% su pronađene delecije kod jednog od roditelja, jednako kod majki i očeva. U tom slučaju se prenosi autosomno dominantno, te ima različitu penetrantnost i varijabilnost. Nije se našla povezanost između veličine fenotipa i kliničke slike. (3)

Otkriće zajedničke genetske podloge gore navedenih sindroma unijelo je zabunu u nomenklaturu. 35-90 % pacijenata kliničkih dijagnosticiranih sa Di Georgovim sindromom imaju deleciju 22q11.2, ali isto tako 80-100 % sa velokardiofacijalnim sindromom imaju hemizigotnu deleciju. Također, imaju je i neki pacijenti sa CHARGE sindromom. Fenotip ove delecije je vrlo raznolik, te se zato počeo koristiti termin sindrom delecije 22q11.2 i pod tim se smatraju svi sa tim genotipom, a kada govorimo o Di Georgeovom sindromu govorimo o karakterističnoj kliničkoj slici prema kojoj ga dijagnosticiramo. (4)

Istraživači su manipulirali genomom miša da bi otkrili koji od 30-ak gena je odgovoran za razvoj ždrijelnog razvojnog aparata. TBX-1 je identificiran kao najvjerovatniji kandidat jer je mišov mutirani fenotip nalikovao onomu 22q11DS, te jer je dokazano da je njegova funkcija ovisna o dozi. Ipak, kliničke studije nisu uspjevale ništa dokazati sve do izvješća Hisato Yagija i njegovih kolega u Lancetu. Oni su izabrali 235 ispitanika prema precizinim kriterijima i otkrili da ih je 96% nosioc mutacije. (5) Pokazalo se da članovi obitelji koji su nosioci frameshift mutacije (123delC) imaju kliničku sliku različite težine, od blage do teške, ali sa karakterističnim fenotipom. Ovo je bio najsnažniji

dokaz koji je povezivao TBX1 mutaciju i del22q11.2DS fenotip. Yagi et al. su također otkrili dvije dodatne de novo mutacije, F148Y i G310S. (6)

Jasno je da je TBX1 odlučujući u DGS, ali moguće je da i drugi delecijski geni pridonose fenotipu. TBX1 gen enkodira transkirpcijski faktor T-box obitelji. TBX1 aktivira transkripciju Fgf10 promotora, a ova je aktivacija ovisna o T-box povezivajućem elementu. Funkcija TBX1 je isključivo ovisna o dozi. Ovaj gen je haploinsuficijentan u miša i najvjerovatnije u čovjeka, što bi značilo da jedna kopija normalnog gena nije dovoljna da osigura normalnu funkciju. TBX1 je potreban za razvoj farnigealnog sistema. Kod $Tbx1^{-/-}$ embrija prvi faringealni luk je abnormalno oblikovan, drugi je hipoplastičan, a treći, četvrti i šesti je nemoguće identificirati. Dakle svi faringealni segmenti su pogođeni, ali najviše kaudalni. Derivati ždrijelnog razvojnog sustava su mišići, kosti i endokrini organi, svi oni mogu biti pogođeni mutacijom. Tbx1 mutacija utječe na razvoj pojedinih organa i tkiva jednostavno kao posljedica ranijih defekata u ždrijelnoj segmentaciji. Ne može se, ipak, isključiti da ni direktna uloga u razvoju pojedinih derivata jer je Tbx1 i tad iznimno ekspresiran. Razvoj faringealnih lukova je usko povezan sa razvojem srca, pogotovo proksimalnih segmenata velikih arterija, dijela aortnog luka i srčanog izgonskog trakta. Razvojni defekti ovih dijelova kardiovaskularnog sustava čine 30 % kongenitalnih srčanih grješki i najčešće su srčane anomalije u DS. Da bi se interpretirala funkcija i relevantnost razvitka ciljeva i regulatora bit će potrebno bolje razumjeti ulogu Tbx1 u razvoju. (7)

2.2. Dijagnostika

Klinička slika DGS je vrlo raznolika i ovisi o dobi pacijenta pa je vrlo bitno postaviti pravu dijagnozu. Delecija je skoro pa uvijek premala da bi se mogla uočiti klasičnim citogenetskim metodama. Od 1992. dijagnosticira se sa FISH metodom, sa probama kao što su N25 i TUPLE1 pa je moguće naći i submikroskopske delecije. Većina pacijenata ima veliku deleciju (oko 3 Mb) dok ostali imaju manje atipične delecije. Pošto FISH može otkriti samo jednu ciljanu sekvencu, mnogi bolesnici ostanu neotkriveni ovom metodom. Danas postoje i sofisticiranije metode kao što su MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) i aCGH (array comparative genomic hybridization). (8) FISH je danas već rutinska metoda koja se radi iz malog uzorka krvi i rezultati su gotovi otprilike za tjedan dana.

Prema trenutnim preporukama sva novorođenčad i dojenčad sa tetralogijom Fallot, prekinutim aortnim lukom ili izoliranom anomalijom aortnog luka trebaju proći testiranje za 22q11 deleciju. Oni sa izoliranim subaortnim ventrikularnim septalnim defektom i anomalijom luka aorte su pod visokim rizikom (45%) i trebali bi proći dijagnostiku. Oni sa izoliranim subaortnim VSD-om trebali bi biti pažljivo praćeni, ali kod njih se rjeđe nađe delecija (3%). Svaki pacijent sa kongenitalnom srčanom bolesti i ostalim simptomima koji bi mogli upućivati na DGS bi trebali biti testirani. (9)

Klinička dijagnoza se postavlja na temelju smanjenog broja CD3+ T-stanica te karakteristične kliničke slike.

U novorođenčeta kod kojeg postoji sumnja na DGS potrebno je napraviti evaluaciju srca i ehokardiogram, izmjeriti razinu kalcija i fosfora, kompletnu krvnu sliku, RTG toraksa, ultrazvuk bubrega, T i B populacije sa FACS-om, te razinu imunoglobulina.

Odsutnost sjene timusa na rentgenskoj slici može upućivati na SCID, ali isto tako prisutnost timusa ne mora isključiti dijagnozu DGS. (8)

Postoji mogućnost prenatalne dijagnostike, a najbrža i najpouzdanija metoda je FISH. Ranu dijagnostiku u prvom trimestru je bitno istaknuti tijekom genetičkog savjetovanja u obiteljima u kojima postoji 50 % šanse da će ponovno doći do DGS. Važno je roditeljima objasniti i široki spektar težine ovog poremećaja da mogu na osnovi toga donijeti odluku. (10)

2.3. Klinička slika

Klasični trijas u kliničkoj slici DGS-a čine konotrunkalne srčane anomalije, hipoplastični timus i hipokalcemija.

Konotrunkalne anomalije se pojavljuju u 80% pacijenata i kada su prisutne, najčešće se prve uočavaju. Pojam konotrunkalno se odnosi na distalni dio fetalnog srca iz kojeg nastaju aorta i pulmonalna arterija tako da su najčešći defekti Fallotova tetralogija, pulmonalna atrezija s VSD-om, truncus arteriosus i prekinuti aortni luk.

Timusa nema u pacijenata sa kompletnim DGS-om. U ostalih je prisutan, ali često hipoplastičan. Sukladno tome, smanjena je produkcija T-limfocita. Najčešće se nađe smanjeni broj T-limfocita, a samo rijetko smanjen broj funkcionalnih. Ipak postoji široki raspon imunokomprimitiranosti, od rekuretnih sinopulmonalnih infekcija pa do SCID-a. Također, djeca sa DGS-om imaju povećani rizik za infekcije zbog anatomskih defekata kao što je kongenitalni srčani defekt i rascjep nepca.

Veća je učestalost javljanja autoimunosnih bolesti kao što su autoimuna citopenija, artritis te enteropatija. Incidencija je procjenjena na 10 % što upućuje na neki defekt u imunološkoj regulaciji.

Neonatalna hipokalcemija nastaje zbog hipoparatiroidizma. Javlja se u 60 % novorođenčadi i praćena je tetanijom, niskom razinom serumskog kalcija, povišenom razinom fosofora i niskim razinama paratiroidnog hormona.

Kraniofacijalne abnormalnosti nisu specifične za DGS već se mogu javljati i kod drugih sindroma delecije 22q11. Pojavljuju se nisko spuštene, posteriorno okrenute uške, hipertelorizam te dugo lice.

Često postoji rascjep nepca i laringotrahealne abnormalnosti koje su povezane s poremećajem hranjenja. Velofaringealna insuficijencija može biti prisutna zbog strukturalnih uzroka ili neuromuskularnih problema, a očituje se kao nazalni govor i nazalna regurgitacija.

Javlja se zaostajanje u razvoju, a posebno se ističe kašnjenje govora. Intelektualna sposobnost može biti normalna, ali i umjereno smanjena. Često se javljaju problemi u socijalnom funkcioniranju te poremećaji pažnje. (11)

3. IMUNOLOGIJA I CIJEPLJENJE

Skoro 80 % pacijenata sa DGS ima kliničke znakove abnormalnosti imunološkog sustava. (12) Osim timusa i stanične imunosti, može biti pogođena i humoralna imunost, točnije IgA deficijencija, koja se javlja u 10% oboljelih. Zbog toga, česte su produljene virusne infekcije gornjeg i donjeg dišnog puta, sa bakterijskim superinfekcijama. Kada se provodi dijagnostika djeteta kod kojeg se sumnja na DGS nužno je testirati T-stanice da bi se otkrilo one sa teškom imunodeficijencijom koji ponekad trebaju transplataciju. U nekim centrima, kao što je ovaj u Philadelphiji, živa cjepiva se ne daju u prvoj godini života već se provode ponovljena testiranja na broj T-limfocita, razine imunoglobulina te titrove tetanusa i difterije. Ako postoje funkcionalna protutijela i broj CD8 stanica je veći od 250 po kubičnom metru, sva cjepiva, pa tako i živa su dopuštena. Ako pacijentovi nalazi nisu zadovoljavajući, cijepljenje se odgađa, a testovi ponavljaju. (2)

Živa cjepiva su općenito kontraindicirana u djece sa DGS. Međutim, istraživanja su pokazala da pacijenti sa blagom do umjerenom imunodeficijencijom dosta dobro toleriraju živa cjepiva. Potrebna su još istraživanja i utvrđene smjernice da bi se ovo potvrdilo, ali sigurno je da skrining limfocita trebao provoditi prije svakog cijepljenja, a to još uvijek u mnogim centrima nije slučaj. (13)

4. PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE

4.1. Embriologija i patogeneza prirođenih srčanih grješki

Prirođene anomalije su veliki javnozdrastveni problem. U razvijenim zemljama prednjače kao uzrok smrti dojenčadi i male djece, a značajne su i po tome što su upravo one bolesti koje se najčešće prenose u odraslu dob. Najveći dio prirođenih anomalija su prirođene srčane grješke. Njihova je incidencija 0,8 do 1 %. U Hrvatskoj se, prema provedenoj epidemiološkoj studiji, na 1000 živorođene djece rađa 8-10 djece sa prirođenom srčanom grješkom.

Ove grješke smatraju se anomalijama koje mogu nastati utjecam vanjskih i unutarnjih (genskih) čimbenika. Neke su grješke posljedica primarne malformacije, nastalih tijekom ranih faza kardiovaskularne morfogeneze, a druge su deformacije uzrokovane okolinskim čimbenicima nakon završetka morfogeneze, a može biti i disrupcija (morfološka promjena koja postupno očituje svoj fenotip s rastom, a uzrokovana je genski). Okolinski čimbenici mogu biti lijekovi (talidomid, litij, alkohol, antikonvulzivi i drugi), promjene intrakardijalnog protoka i oštećenja miokarda i krvožilja infektivnim, metaboličnim i toksičnim agensima (npr. rubeola, šećerna bolest, sistemski eritematozni lupus, izloženost rentgenskom zračenju). (1)

4.1.1.Embriološki razvoj srca

Vaskularni sustav se počinje razvijati u sredini trećeg tjedna, kada embrij ne može više zadovoljavati svoje potrebe za hranjivim tvarima iz difuzije. Srčane prastanice leže u epiblastu, blizu kranijalnog kraja primitivne pruge. Od tamo, migriraju kroz prugu u visceralni mezoderm bočne ploče gdje formiraju primarno kardiogeno područje. Ove stanice formiraju pretklijetke, lijevu klijetku i dio desne klijetke. Ostatak desne klijetke i izlazni trakt (truncus arteriosus i conus cordis) se deriviraju iz sekundarnog kardiogenog područja. Jednom kada su stanice formiralne primarno kardiogeno područje, inducirane su faringealnim endodermom da formiraju srčane mioblaste i krvne otočiće koji će formirati krvne stanice i žile procesom vaskulogeneze. S vremenom, otočići se ujedine i stvore cijev potkovasta oblika obloženu endotelom, a okruženu mioblastima. To se naziva kardiogeno područje, a od embrionalne šupljine iznad njega se stvori perikardijalna šupljina. Osim u kardiogenom, krvni otočići se pojavljuju i s obe strane središnje crte zametnog štita i formiraju dorzalne aorte.

Poremećaji razvoja srca mogući su u svakom stadiju embriološkog razvoja, a uvelike ovise o molekularnim čimbenicima. Signali iz kranijalnog endoderma induciraju formiranje kardiogenog područja u splanhičnom mezodermu inducirajući transkripcijski faktor NKX2.5. On ima vodeću ulogu u razvoju srca,a ovisi o aktivnosti BMP i WNT inhibiciji. Ekspresija BMP-a također regulira ekspresiju FGF8 koji je bitan za ekspresiju kardiospecifičnih proteina. Još jedan bitan transkripcijski faktor je TBX5 koji ima bitnu ulogu u pregrađivanju srca.

Glavne srčane pregrade nastaju između 27. i 37. tjedna. Pregrade mogu nastati rastom dvaju grebena jedan prema drugome dok se ne spoje i podijele lumen na dvije

odvojene šupljine ili izrastanjem samo jednog grebena. U srčanoj cijevi tako nastanu endokardijalni jastučići. Oni se razviju u atrioventrikularnom području, gdje sudjeluju u formiranju atrioventrikularnih ušća, membranskih dijelova interatrijske i interventrikularne pregrade te u konotrunkusnom području gdje oblikuju ušća aorte i pulmonalne arterije.

Najčešće prirođene srčane grješke u DGS su povezane sa pregrađivanjem arterijskog trunkusa i srčanog konusa.

U petom tjednu iz stijenke truncusa arteriosusa izrastu dva grebena jedan nasuprot drugome: desni gornji i lijevi donji trunkusni greben. Nakon spajanja nastane septum aorticopulmonale, kojom se truncus arteriosus podijeli na početne dijelove aorte i plućne arterije. Slični grebeni nastaju na desnoj dorzalnoj i lijevoj ventralnoj stijenci srčanog konusa. Spoje se međusobno i prema gore s aortikopulmonalnom pregradom, pa se conus cordis podijeli na izlazne dijelove desnog i lijevog ventrikula: conus arteriae pulmonalis anterolateralno i conus aortae posteromedijalno. Stanice neuralnog grebena sudjeluju u formiranju endokardijalnih jastučića srčanog konusa i truncusa arteriosusa. Poremećaj migracije, diferencijacije ili proliferacije ovih stanica uzrokuje Fallotovu tetralogiju, stenozu plućne arterije, truncus arteriosus persistens i transpozicije velikih krvnih žila. (14)

4.1.2.Patogeneza prirođenih srčanih grješki

Tradicionalno se klasifikacija prirođenih srčanih grješki zasnivala na anatomskih osobitostima i lokalizaciji defekta. To je korisno u imenovanju kardioloških anomalija,

ali može sakriti bitne patogenetičke odnose. 1986. Clark je predložio klasifikaciju koja se temelji na poremećajima potencijalnih razvojnih mehanizama. Ideja je da postoji relativno malo razvojnih mehanizama koji onda uzrokuju širok spektar fenotipskih oblika srčanih grješki. Osnovna pretpostavka je da ni jedna prirođena srčana grješka, koliko god bila složena, ne može biti opisana kao zaseban identitet, već je uzrokovana više ili manje poznatim embriološkim i genskim čimbenicima te čimbenicima okoline.

Osnovne patogenetičke skupine grješaka prema Clarkovoj klasifikaciji su:

1. Poremećaj lateralizacije i stvaranja srčanje petlje
2. Migracijske anomalije ektomezenhimalnog tkiva iz neuralnog grebena i aortnih lukova
3. Poremećaj proliferacije ekstracelularnog matriksa
4. Defekti rasta ciljnog tkiva
5. Anomalije nastale zbog poremećaja apoptoze (stanične smrti)
6. Abnormalnosti uvjetovane poremećenim intrakardijalnim protokom
7. Grješke s nerazjašnjenim mehanizmom nastanka

4.1.3. Patogeneza prirođenih srčanih grješki u Di Georgeovom sindromu

Di Georgeov sindrom, kao jedan od sindroma u čijem nastanku sudjeluju stanice neuralnog grebena, zajedno sa svim 22q11.2 delecijama spada u drugu skupinu

(migracijske anomalije ektomezenhimalnog tkiva iz neuralnog grebena i aortnih lukova).

Stanice neuralnog grebena imaju važnu ulogu u formiranju stožastog tijela izlaznog trakta desne klijetke i aortikopulmonalnom pregrađivanju, pa zbog mogućih poremećaja nastalih patološkim pregrađivanjem, ove anomalije se zovu konotrunkalne anomalije. Te stanice sudjeluju i u oblikovanju glave i lica, tako da to objašnjava kraniofacijalne malformacije i malofrmacije srca. Stanice neuralnog grebena migriraju prema ciljnim organima kao što su timus, paratiroidne žlijezde, srce te 3. i 4. škržni luk te sudjeluju u njihovom oblikovanju. Sve što može porememtitit migraciju može uzrokovati ili sindromnu bolest (kardiofacijalni sindrom) ili izolirani, nesindromni konotrunkalni defekt. Ova populacija stanica je vrlo osjetljiva i lako ju mogu oštetiti tvari poput alkohola ili retinoične kiseline. Jedan od uzroka te osjetljivosti je nedostatak enzima superoksid dizmutaze i katalaze koje uklanjaju slobodne radikale. Preventivnim mjerama, kao što je dostatan unos folata u prekoncepcijskom periodu mogla bi se smanjiti pojava konotrunkalnih srčanih grješaka za 40 %.

Prema tome druga skupina anomalija se podijelila u tri skupine: defekti pregrađivanja konotrunkusa, abnormalni položaj konotrunkalnih jastučića i defekti arterija faringealnog ždrijelnog luka. Morfološki defekti koji spadaju u defekte pregrađivanja konotrunkusa su poremećen aortomitralni kontinuitet, VSD tip II- subarterijalni, desni ventrikul s dvostrukim izgonskim dijelom, tetralogija Fallot, pulmonalna atrezija s VSD-om, aortopulmonalni prozor te truncus arteriosus communis. U abnormalne položaje konotrunkalnih jastučića spada kompletna transpozicija velikih krvnih žila (s intaktnim VSD-om ili sa VSD-om, pulmonalnom atrezijom ili trikuspidnom atrezijom), a u defekte arterija škržnog luka prekinuti luk aorte tip B, dvostruki aortni luk te desni luk aorte. (1)

4.2. Dijagnostika prirođenih srčanih grješki

Kod djece sa DiGeorgovim sindromom u traženju srčanih grješaka osim anamneze i fizikalnog pregleda najčešće se radi rentgenski pregled, elektrokardiogram, ehokardiogram, kateterizacija srca, angiokardiografija i radiokardiografija te sekvencijska scintrigrafija srca.

Rentgenska slika toraksa u anteroposteriornom i lateralom smjeru koristi se za procjenu konfiguracije srca i protoka krvi kroz pluća. Ehokardiografija je bezbolna, neinvanzivna i jednostavna metoda koja se temelji na primjeni ultrazvuka. Zahvaljujući njoj, mnoga djeca su operirana bez prethodnih invazivnih dijagnostičkih metoda. Kateterizacija srca je postupak u kojem se, pod rentgenskim nadzorom, kroz neku od krvnih žila koje ulaze ili izlaze iz srca, kateterom ulazi u srčane šupljine radi sondiranja, mjerenja tlakova, saturacije krvi kisikom, injiciranja kontrasta te prikaza srčanih šupljina i velikih krvnih žila. U prvih 48 sati se u novorođenčadi radi kroz pupčanu venu,a u starije se radi perkutana punkcija femoralne vene. Djeca su obično sedirana, rijetko pod općom anestezijom. Kontraindikacije mogu biti teška srčana insuficijencija, znatna cijanoza i hipoksija u grješkama s plućnom oligemijom te teži oblici ventrikularnih aritmija. Angiokardiogradija je dobra za prikazivanje hemodinamike i anatomskih pojedinosti. Izvodi se ubrizgavanjem kontrasta u pojedine srčane šupljine ili velike krvne žile. Radiokardiografija je neinvanzivna radiološka metoda otkrivanja i procjene veličine intrakardijalnog pretoka kod prirođenih mana srca. Od ostalih mogu se koristiti i CT, MR, PET te DSA. Pri inspekciji i palpaciji prekordija može se otkriti hipertrofija

srca i strujanje koje prati jače šumove . Konkretni nalazi kod različitih dijagnostičkih metoda biti će obrađeni kod svake grješke posebno. (15)

4.3. Najčešće srčane grješke u di Georgovom sindromu

Studije su pokazale da otprilike 75 do 80 % pacijenata sa DGS ima prirođene srčane grješke. (12, 16) Ove studije bi mogle precijeniti pravu učestalost pošto uzimaju u obzir djecu i odrasle koji bi mogli uteći dijagnozi značajne srčane bolesti. Primjećeno je da mnogi roditelji postaju svjesni svoje delecije tek na rođenju svog djeteta sa prirođenom srčanom bolešću. Bez obzira na to, srčane grješke su vrlo česte u 22q11 delecijskom sindromu. (2) Najčešći defekti bi bili konotrunkalni kao što su tetralogija Fallot, prekinuti aortni luk i truncus arteriosus te subaortni ventrikulski septalni defekti. Uz njih također u povećnoj učestalosti se javljaju i aortopulmonalni prozor, transpozicija velikih krvnih žila, desni aortni luk. Iako su konotrunkalne anomalije, anomalije aortnog luka i septalne anomalije najčešći nalaz, mogu se također identificirati razni srčani defekti kao što su sindrom hipoplastičnog lijevog srca ili biskupidna aortna valvula.(12,16)

PSG mogu se svrstati u tri kategorije, a to su spojevi s početnim desno-lijevim pretokom krvi, spojevi s ranim desno-lijevim pretokom krvi i opstrukcije protoka bez cijanoze. U prvu skupinu spada VSD, u prvoj fazi nema cijanoze jer oksigenirana krv iz lijevog srca prelazi u desno srce, ali kada dođe do plućne hipertenzije dođe i do obrata krvnog protoka i kasne cijanoze. U spojeve s ranim lijevo-desnim pretokom

spada Fallotova tetralogija i transpozicija velikih krvnih žila i očituju se ranom cijanozom.

Težina simptoma varira pa se neke grješke prepoznaju odmah, a neke tek u odrasloj dobi, no postoje neki karakteristični simptomi kao što su cijanoza, batićasti prsti, policitemija, zastoj krvi u plućima s dispnejom i učestalim plućnim infekcijama, srčani šumovi, zatajivanje srca te učestali bakterijski endokarditisi i posljedične septične tromboembolije.

Pri pregledu dojenčeta i djeteta sa prirođenim srčanim grješkama često se nađe zaostajanje u tjelesnom rastu, to može biti zastoj u rastu u visinu ili zastoj u porastu tjelesne mase.

Cijanoza označava modru boju sluznice i kože zbog prosijavanja tamne venske krvi u krvnim kapilarama. Može biti periferna i centralna, a razlika je u saturaciji arterijske krvi kisikom koja je kod centralne smanjena zbog dotoka venske, nearterijalizirane krvi u sistemni krvotok. Periferna ili cirkulatorna nastaje zbog usporenja cirkulacije, a najvidljivija je u određenim područjima, kao što su usne ili prsti. Da bi se centralna uočila, koncentracija reduciranog hemoglobina u arterijskoj krvi mora biti veća od 30 g/L.

Kardijalna dispneja najčešće je neopstruktivna zbog smanjene rastegljivosti pluća. (15)

4.3.1.Fallotova tetralogija

Otprilike 10 % pacijenata sa klasičnom formom Fallotove tetralogije imaju deleciju 22q11.2, te se čini da je to najčešća genetska bolest povezana sa ovom anomalijom.

(17) Fallotova tetralogija je kombinacija pulmonalne stenoze, defekta septuma ventrikula, desktropozicije aorte i hipertrofije desnog ventrikula. Stenoza izlaza iz desne klijetke može biti infundibularna, valvularna ili kombinirana. Aorta je pomaknuta udesno i „jaše“ iznad defekta septuma ventrikula pa tako dio venske krvi ulazi izravno iz desne klijetke u aortu. U 20% djece luk aorte ne zavija ulijevo već uzlazna aorta obilazi traheju s desne strane, prelazi preko desnog bronha, a luk i silazni dio se spuštaju s desne strane kralježnice.

Hemodinamski je bitan gradijent tlaka kroz stenotično pulmonalno ušće zbog kojeg je tlak u desnom ventrikulu isti ili viši od tlaka u lijevom ventrikulu, te stvara desno-lijevi pretok kroz VSD. Iz toga proizlaze dvije najveće teškoće za ovu djecu, a to je smanjena saturacija sistemne krvi kisikom i smanjena oksigenacija tkiva zbog pretoka, te nemogućnost povećanja protoka krvi kroz pluća pri fizičkom naporu zbog visokog tlaka u desnom ventrikulu uslijed pulmonalne stenoze. Posljedica je dispneja pri naporu. VSD je kao odušni ventil za desni ventrikul pa to sprječava opterećenje desnog ventrikula pa se u ove djece nikad ne razvije zastojna insuficijencija srca.

Prvo se uoči centralna cijanoza, najčešće u toku prve godine života. Rijetko se vidi u prvim danima života, u samo trećine djece, a kod ostalih se javlja kasnije. Ta kasna pojava cijanoze se tumači činjenicom da u prvim mjesecima tlak u desnom ventrikulu još nije dostigao razinu sistemnog tlaka pa je pretok pretežno lijevo-desni ili dvosmjeran. S vremenom prevlada lijevo-desni šant zbog hipertrofije desnog ventrikula i porasta tlaka. Cijanoza je najvidljivija na noktima i sluznicama koju su modro obojeni, ali je i cijela koža sivkastomodre boje. Gingiva je hiperplastična i krvari. Simptomatični su batićasti prsti s hiperplazijom korijena nokta i oblikom noktiju poput stakalca sata. Drugi simptom je dispneja pri naporu, a simptomatično je da djeca znaju

čučnuti ili leći da se odmore pa nastave sa svojom aktivnošću. Javljaju se i anoksične krize (dramatični napadi pojačane cijanoze i dispneje). Napad traje nekoliko minuta ili čak sati, dijete može izgubiti svijest ili razviti cerebralne konvulzije. Pretpostavlja se da je uzrok ovim anoksičnim krizama u jakim kontrakcijama izlaznog dijela desnog ventrikula s optrukcijom prolaska krvi u pluća te povećanjem desno-lijevog pretoka.

Kliničkim pregledom se ustvrdi da je dijete umjereno zaostalo u tjelesnom razvoju, a auskultacijom se čuje sistolički šum ejekcijskog tipa, najjači uz lijevi rub sternuma, od 2. do 4. interkostalnog prostora.

Na rentgenogramu se uočava tipična konfiguracija srca: srčani struk s konkavnom lijevom konturom srca zbog hipoplazije pulmonalne arterije te zaobljeni srčani vršak odignut hipertrofičnim desnim ventrikulom iznad dijafragme. Sve to daje srcu oblik cokule. Plućna su polja prozračna, a hilusne šare vrlo slabe zbog hipoplazije plućnih arterija i smanjenog protoka krvi. Na EKG-u se vidi devijacija glavne električne osi udesno, uz znakove hipertrofije desnog ventrikula. Kateterizacija nije nužna pošto je dijagnoza često vrlo jasna, ali se koristi za uočavanje anatomskih pojedinosti koje utječu na kirurško liječenje. Kateterizacijom se dokaže povišen tlak u desnom ventrikulu (80-110 mmHg) te snižena saturacija krvi u aorti ovisno o veličini pretoka.

Prognoza ovisi o stupnju pulmonalne stenoze i o veličini pretoka. U većoj su opasnosti djeca koja su cijanotična od prvih dana života. Brojne su komplikacije tetralogije, kao što su anemija i policitemija kao odgovor na kroničnu hipoksiju, cerebralna tromboza, apsces mozga, bakterijski endokarditis te mnoge druge.

4.3.2.Pulmonalna atrezija uz defekt ventrikularnog septuma

Ova anomalija se smatra krajnjim oblikom Fallotove tetralogije u kojem opskrba pluća krvlju nije anterogradna, već se odvija preko alternativnih izvora. Izlaz iz desne klijetke je slijepo zatvoren, a područje pulmonalne valvule i proksimalnog trunkusa je atretično. Opskrba pluća može se odvijati na više načina, ili retrogradno iz aorte preko ductusa Botalli, ili preko kolateralnih arterija ili preko mreže bronhalnih ili pleuralnih arterija. VSD je širok i subaortalan, a lijeve srčane šupljine nisu toliko smanjene koliko u klasičnoj tetralogiji. Razlika od Fallotove tetralogije je u tome što ne postoji šum istiskivanja krvi kroz infundibulum desnog ventrikula, a šum VSD-a je slab zbog izjednačenja tlakova preko širokog otvora. Uz to se čuje kontinuirani sistoličko-dijastolički šum nad gornjim dijelom prsnog koša. (15)

Generalno, del22q11.2 se javlja u 16 do 40 % slučajeva PA-VSD. (18)

4.3.3.Truncus arteriosus

Truncus arteriosus je defekt u kojem postoji samo jedna krvna žila koja izlazi iz desne i lijeve klijetke, tako da onda ova žila opskrbljuje i sistemnu i koronarnu i plućnu cirkulaciju. Posljedica ovoga je cijanoza i zastoj u rastu i razvoju. (19)

Hemodinamika ove anomalije zasniva se na tome oba ventrikula zajednički istiskuju krv u truncus pod sistemnim tlakom. Koliki dio krvi će otići u pluća, a koliki u sistemni optok ovisi o veličini otpora u krvnim žilama pluća. Uz normalni, tj. niski otpor puno veći dio odlazi u pluća pa postoje simptomi lijevo-desnog pretoka, takva je situacija većinom

u dojenačkoj dobi. Tada postoji pojačana vaskularizacija pluća, smanjenje saturacije sistemne arterijske krvi je manje pa su znakovi cijanoze blagi. U starije djece je otpor veći te manje krvi ide u pluća, veći je desno-lijevi pretok te izraženija cijanoza. Klinička slika varira u ovisnosti o hemodinamici.

U mlađe djece s malim otporom u plućnim krvnim žilama postoji dispneja zbog prepunjenosti pluća krvlju, brzo umaranje, slabo napredovanje, izrazito znojenje u dojenčadi te česte respiratorne infekcije uz znakove insuficijencije srca. Na prekordiju se vide hiperdinamičke pulsacije desnog ventrikula, a čuje se sistolički ejekcijski šum uz lijevi rub sternuma. Drugi srčani ton je jednostruk i često naglašen jer postoji samo jedno arterijsko ušće.

U starije djece prevladavaju siptomi desno-lijevog pretoka kao što su progresivna cijanoza, policitemija te batićasti prsti.

Na rentgenogramu nije jednostavno uočiti zajednički trunkus jer svojim pružanjem i oblikom sliči aorti, a srce može biti različite veličine. Pluća mogu biti pojačano vaskularizirana ili normalna.

Ehokardiografija pokazuje samo jednu veliku krvnu žilu koja izlazi iz srca te opskrbljuje sitemsku, pulmonalnu i koronarnu cirkulaciju. Ta krvna žila „jaši“ nad velikim suboartnim defektom, a pulmonalna valvula se ne može prikazati. Iz zajedničke krvne žile različito izlaze plućne arterije što je osnova podjele trunkusa arteriousa na 4 podtipa.

Prognoza bez adekvatne kirurške terapije nije dobra te djeca umiru u prve dvije godine života od insuficijencije srca. (15)

Otprilike 30-35 % pacijenata sa truncusom arteriosumom imaju del22q11.2. (20)

4.3.4.Prekid aortnog luka (IAA) i izolirani defekt aorte (AAA)

Prekid aortnog luka je rijetko stanje, često povezano sa VSD-om, a ponekad i sa ostalim kompleksnim srčanim anomalijama. Del22q11.2 se pojavljuje u 40-50 % bolesnika sa prekidom aortnog luka, a najčešće je povezana sa proksimalnijim prekidom, što bi bio tip C u kojem je prekid luka između lijeve karotidne arterije i brahiocefalične arterije ili tip B kod kojeg je onda anomalija lokalizirana između lijeve karotidne arterije i lijeve subklavijalne arterije. (21) Tip B IAA je povezan s delecijom u 60-80 % slučajeva što ga čini jednim od konotrunkalnih fenotipa najjače povezanih sa genetskim sindromom. (22,23)

Izolirani defekt aorte je značajno češći u bolesnika sa del22q11.2 nego u zdravih pojedinaca i njegovo izolirano pojavljivanje je povezano sa delecijom u 24% slučajeva. (24)

4.3.5.Ventrikularni septalni defekt

VSD, većinom membranozni ili subarterijski, pojavljuje se u 10-50% pacijenata sa del22q11.2 i češće nego kod ostalih pacijenata je povezan sa anomalijom pozicije ili grananja aortnog luka. (25)

Inače je VSD tipična greška s arterijsko-venskim, tj lijevo-desnim shuntom. Dio krvi iz lijevog atrija ide u lijevi ventrikul pa u aortu, a dio defektom u desni ventrikul pa plućnom arterijom nazad u pluća i lijevo srce. Tako dio krvi bespotrebno kruži opterećujući time miokard i plućne krvne žile. Tijekom godina u djece s velikim pretokom može doći do

pojave Eisenmengerovog sindroma. Pošto nastanu promjene na intimi krvnih žila, dolazi do ireverzbilnog povećanja otpora i tlaka u pulmonalnoj arteriji i desnom ventrikulu koji može doseći i prerasti tlak u lijevom, pa pretok postane dvosmjeran ili čak desno-lijevi te se pojavljuje cijanoza.

Klinička slika ovisi o veličini defekta, tako je kod malih defekata i mali lijevo-desni pretok pa nema subjektivnih simptoma, a grješka se otkrije slučajno auskultacijom srca, pri čemu se čuje holosistolički šum u 3. do 4. interkostalnom prostoru uz lijevi rub sternuma. Kod srednje velikog defekta postoji veliki lijevo-desni pretok, uz blago umjeren do povišen plućni arterijski tlak. Kod dojenčadi postoje simpotmi dispneje i tahipneje, takva djeca slabo napreduju, pretjerano se znoje te imaju učestale recidive tvrdokornih respiratornih infekcija i zastojnu insuficijenciju srca. Pregledom se uoči izbočenje prekordija i vrlo oštar, glasan holosistolički šum. Na rentgenogramu se uoči povećano srce uz jasno povećanu vaskularizaciju pluća.

Veliki defekti sa velikim pretokom i pulmonalnom hipertenzijom daju sličnu kliničku sliku, razlika je u uskom pocijepanom, glasnom drugom tonu nad pulmonalnim ušćem, koji nastaje uslijed porasta rezistencije i tlaka u plućnim arterijama. Na elektrokardiogramu uz hipertrofiju lijevog ventrikula i atrija prevladaju znakovi hipertrofije desnog ventrikula (P-pulmonale). Hipertrofija oba ventrikula uvijek je znak velikog pretoka. Kada nastupi Eisenmerngerova faza VSD-a prevladavaju znakovi dispneje i cijanoze. Tada je bolest inoperabilna jer bi zatvaranjem defekta nestao jedini odušak za tlakom preopterećen desni ventrikul što bi uzrokovalo brzo zatajenje miokarda desnog ventrikula.

Ehokardiografski se danas dokazuje svaki defekt promjera 2-3 milimetra ili više već dvodimenzionalnim pregledom.

4.3.6.Transpozicija velikih arterija

Transpozicija aorte i pulmonalne arterije je prirođena srčana mana s dvosmjernim pretokom, arterijsko-venskim i vensko-arterijskim. U ovoj anomaliji aorta izlazi iz desnog ventrikula, sprijeda i vodi vensku krv u sistemnu cirkulaciju, a plućna arterija izlazi iz lijevog ventrikula straga i vodi arterijsku krv u pluća. Bez dodatnih spojeva između plućnog i sistemnog optoka život poslije rođenja ne bi bio moguć. Najčešći oblik je potpuna, D-transpozicija aorte i pulmonalne arterije. Hemodinamika ovisi o dodatnim defektima. Ako je anatomija kao u fetalno doba sa široko otvorenim foramenom ovale i arterijskim ductusom Botalli, kroz ta dva otvora dosta venske krvi iz desnog atrija dolazi u pluća i arterijske krvi iz pluća i lijevog atrija u sistemni optok. Ako se u prvim danima zatvore, dolazi do naglog pogoršanja kliničke slike i rane smrti. Otvoreni VSD pridonosi boljem mješanju arterijske i venske krvi, ali uz veću opasnost razvoja plućne hipertenzije i insuficijencije srca. Zbog velikog desno-lijevog pretoka smanjena je saturacija sistemne krvi kisikom uz cijanozu i kroničnu hipoksiju perifernih tkiva što onda uzrokuje metaboličku acidozu. Postoji i opasnost od insuficijencije srca zbog preopterećenja miokarda povećanim minutnim volumenom, slabe oksigenacije miokarda te činjenice da oba ventrikula rade pod visokim sistemnim tlakom. Klinička slika je cijanoza koja se pogoršava, tahipneja i dispneja neopstruktivnog tipa, a na rentgenu je specifičan nalaz povećane vaskularizacije pluća. Mogu se palpirati jake pulsacije desnog ventrikula na prekordiju, a čuje se pojačan prvi ton, dok se šum ne mora čuti. Ehokardiografija je posljednjih godina pridonijela ranoj dijagnozi, a sukladno tome i ranom liječenju i prognozi. Kombiniranim jednodimenzionalnim, dvodimenzionalnim i doplerskim pregledom postiže se stopostotna osjetljivost dijagnostike ove srčane grješke. U parasternalnoj dugoj osi se lako zapazi nenormalni

izlaz žila iz srca. Svaka sumnja na transpoziciju indikacija je za hitnu kateterizaciju srca koja ne služi samo za potvrdu dijagnoze već i za terapijski zahvat, tzv. balonsku atriseptostomiju po Rashkindu. Ovim zahvatom se stvara široka komunikacija između desnog i lijevog atrija. (15)

4.3.7.Atrioventrikularna septalna oštećenja

AVSD su srčane anomalije koje uključuju središnje zone srca, a karakterizirana su nekompletnim razvojem atrijskog septa, atrioventrikularnih valvula i ventrikularnog septa. Rijetko se pojavljuju u DGS, većinom udružene s drugim srčanim anomalijima. Postoje tri vrste: kompletni (nedostatak donjeg dijela atrijskog septa i gornjeg dijela ventrikularnog septa što rezultira otvorenom komunikacijom između sve 4 šupljine), zatim parcijalni (nedostatak donjeg dijela atrijskog septa, tzv. ostium primum defekt) i treći oblik u kojem je manjak pregrade jednak VSD komponenti kompletnog oblika AVSD-a. (1)

5. LIJEČENJE

U posljednjih 20-ak godina rezultati kirurgije kongenitalnih srčanih grješaka stalno se poboljšavaju zahvaljujući napretku dijagnostike, tehnologije i perioperativne skrbi o pacijentu. Fetalna ehokardiografija i nove dijagnostičke metode su radikalno promjenile vrijeme otkrivanja srčanih grješki. Kod djece sa DGS kompleksna kardiovaskularna anatomija uz depresiju imunološkog sustava, neonatalnu hipokalcemiju, plućnu vaskularnu rezistenciju, bronhomalacije i osjetljivost dišnog puta na krvarenje je svakako rizični faktor koji se mora uzeti u obzir pri odabiru liječenja ove djece. (26,27)

Ako se PGS otkrije prije rođenja, planiranje skrbi o takvom djetetu počinje već u tom trenutku. Transport in utero te porod u ustanovi u kojoj se može pružiti adekvatna skrb po rođenju, modalitet je zbrinjavanja. U novorođenčeta s dubokom cijanozom, srčanim zatajenjem ili znakovima šoka uz provođenje reanimacije treba osigurati i prohodnost Botallijevog duktusa. Iznimno je važno uspostaviti dišni put na način da se dijete sedira, intubira i strojno prodisava, a često se daje i miorelaksans, jer to smanjuje potrošnju kisika, podiže zasićenost krvi kisikom i poboljšava opskrbu tkiva kisikom. Dodatni kisik ne treba primjenjivati osim kod duboke hipoksije, kada je saturacija niža od 80 %. Primjenjuje se kod hipoksemičnih kriza koje se mogu pojaviti vrlo rano kod djece s tetralogijom Fallot. Primjena dodatnog kisika može biti štetna kod grješki koje ovise o Botallijevom duktusu jer može dovesti do zatvaranja i pogoršanja stanja ako nisu uvedeni prostaglandini.

Liječenju prirođenih srčanih grješki može se pristupiti na više načina. Postoje palijativne operacije koje mjenjaju hemodinamiku i grješku čine podnošljivom te korektivne operacije koje definitivno rješavaju anomaliju. Danas se korektivne operaije rade već u ranoj novorođenačkoj dobi. (1)

U početku se često primjenjuje konzervativno liječenje kao što je liječenje prostaglandinima za srčane grješke čije postpartalno preživljenje ovisi o Botallijevom duktusu (o duktusu ovisna plućna ili sistemska cirkulacija). Oni sprječavaju zatvaranje duktusa dok se ne izvede neki drugi kirurški zahvat. Kod transpozicije velikih krvnih žila se daju čim se postavi dijagnoza, a prekida se davanje s prvim palijacijskim zahvatom (balonska atrioseptostomija po Rashkindu).

Tetralogija Fallot danas se najčešće operira kompletnom korekcijom u jednom aktu, koja se najčešće sastoji od zatvaranja VSDa zakrpom („patchom“), resekcije izlaznog trakta desne klijetke i valvulotomije/transanularnog patcha hipoplastične plućne valvule i arterije. Rjeđe je potrebnom prethodno učiniti palijativni zahvat u smislu uspostave aortopulmonalne anaestomoze jednom od modifijacija operacije po Blalock-Tausig- ovoj.

Ventrikulski septalni defekt kompletno se kiruški korigira ušivanjem zakrpe.

Transpozicija velikih krvnih žila obično se operira u drugom tjednu života transkecijom i premještanjem obiju velikih krvnih žila, skupa s premještanjem koronarnih krvnih žila. Interupcija luka aorte često je združena s VSDom kojeg valja kiruški zatvoritim, skupa s patch plastikom i rekontrukcijom aortnog luka..

Zajednički arterijski trunkus operira se na način da se zatvori VSD zakrpom, a kontinuitet između desne klijetke i plućne arterije najčešće je potrebno uspostaviti

umetanjem provodnika. Dodatno, učestalo je potrebna i kirurgija tzv. trunkalne valvule koja može biti insuficijentna i stenotična.

Osim vrste operacije, bitno je odrediti i idealno vrijeme za izvođenje zahvata. Naprimjer, kod VSD-a kada poraste tlak u desnoj klijetki i dođe do ireverzibilnog porasta tlaka u plućnom optoku te sukladno tome obratu shunta kasno je za operaciju. Danas se usavršavaju tehnike kojima je moguće zatvoriti VSD kad se razvije plućna hipertenzija zakrpom koja funkcionira kao jednosmjerna valvula te propušta krv iz desnog srca u lijevo kod visokog tlaka u plućima (double-patch). Kod VSD-a je također bitno konzervativno liječenje, pogotovo kod djece s malim defektom kojima ne treba operacija, ali ih treba zaštiti kratkoročnim preventivnim davanjem antibiotika prilikom svakog kirurškog zahvata u ustima, ždrijelu i mokraćnim organima. (1,15)

6. ZAKLJUČAK

Prirođene srčane grješke nastaju u prvih 10. tjedana embrionalnog života i prisutne su pri rođenju. Prevalencija se kreće između 0,55-1% živorođene djece. Mnogo su češće kod djece sa različitim malformacijama i kromosomskim anomalijama nego u općoj populaciji. Tako kod djece sa di Georgeovim sindromom se pojavljuju sa učestalošću od 75-80% djece.

Najčešće su konotrunkalne anomalije kao što su tetralogija Fallot, prekinuti aortni luk i truncus arteriosus te subaortni ventralni septalni defekti. . Danas se dijagnoza prirođenih srčanih grješaka postavlja rano, najčešće u novorođenačkoj dobi.

Osim srčanih grješaka ova djeca su podložna infekcijama zbog poremećaja u razvoju timusa, a kod novorođenčadi se posebno pribojavamo hipokalcijemije koja nastaje uslijed grješke u razvitku doštitnih žlijezdi. Često su prisutne i razne dismorfije lica. Svim ovim anomalijama zajednički je poremećaj u razvoju trećeg i četvrtog škržnog luka, a uzrok di Georgovom sindromu leži u deleciji na 22. kromosomu.

Prognoza di Georgova sindroma najviše ovisi o težini srčane grješke. Neophodno je što prije otkriti srčanu grješku, ako je moguće i prenatalno, da bi se dijete odmah moglo prevesti u odgovarajući centar gdje će se adekvatno zbrinuti. Uz mnoge sofisticirane dijagnostičke metode kao što je kateterizacija i ehokardiografija danas je to moguće.

Kirurško liječenje je napredovalo i omogućava preživljenje ovakve djece. Danas se velika većina grješaka zbrinjavanja primarnom korekcijom.

Osim srčanih grješaka, značajan utjecaj na pobol djece sa sindrom di George ima sklonost infekcijama uvjetovana različitim stupnjem imunodeficijencije.

Uz sve to, ova djeca često imaju poteškoće u razvoju pa tako imaju poteškoće s učenjem govora i hodanja, autizam, probleme sa sluhom, te poteškoće pri hranjenju zbog anomalija nepca. U odrasloj dobi, problemi koji su bili najizraženiji u dječjoj dobi kao što su poteškoće s govorom i srčane grješke postaju manje izraženi, a više je ugroženo mentalno zdravlje pa su skloni shizofreniji i anksioznim poremećajima.

Zahvaljujući napretku kirurgije, te interdisciplinarnoj suradnji između pedijatara, genetičara te raznih struka kao što su socijalni radnici i psiholozi djeca sa DGS danas imaju puno veće šanse za preživljavanje. Roditelje koji dobiju ovakvo dijete potrebno je dobro informirati te provesti genetičko savjetovanje cijele obitelji. Ako su oba roditelja zdrava, smatra se da je šansa da sljedeće dijete oboli od DGS-a manja od 1 %. DGS se manifestira različitom težinom kliničke slike pa neka djeca pređu u odraslu dob i bez saznanja o svojoj bolesti. Isto tako, mnoga djeca se mogu osposobiti za samostalan život.

Bez obzira na predrasude koje postoje i neinformiranosti populacije o ovom poremećaju, ova djeca mogu puno postići ako im se pristupi na pravi način i ako se od rođenja intenzivno radi s njima. Nužno je na vrijeme otkriti i liječiti sve bolesti koje ovaj sindrom nosi sa sobom, te smatrati ovakvu djecu ne samo pacijentima nego ljudima koje je potrebno integrirati u društvo i prihvatiti kao ravnopravne članove zajednice.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svome mentoru doc.dr.sc. Danielu Dilberu na pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima što su mi sve ovo omogućili i što su vjerovali u mene.

Hvala bratu i sestrama na ljubavi i podršci koju su mi uvijek pružali.

Hvala mojoj cijeloj obitelji, posebno nani, što me podržavala i hrabrila kroz cijeli studij.

Hvala Marku na bezuvjetnoj potpori i ljubavi kroz sve ove godine.

Hvala svim kolegama i prijateljima koji su mi pomagali i uvijek bili tu uz mene.

Ovaj diplomski rad posvećujem svom djedu.

8. LITERATURA

1. Malčić, I., & suradnici. (2001.), Pedijatrijska kardiologija -odabrana poglavlja-. Zagreb,Medicinska naklada :str.1-27; 43-59
2. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: new insights. Clin Perinatol. 2005.;32:963–978
3. Perloff JK, Child JS, Aboulhosn J, urednici. Congenital heart disease in adults. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009. 488 str.
4. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet.2007.;370:1443–52.
5. Baldini A. DiGeorge's syndrome: a gene at last. Lancet. 2003.;362:1342–3.
6. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, i ostali. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. Lancet. 2003.;362:1366–73.
7. Baldini A. Dissecting contiguous gene defects: TBX1. Curr Opin Genet Dev.2005.;15:279–84.
8. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, i ostali. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr.2011.;159:332–339.e1.
9. Christine M Seroogy, MD, DiGeorge (22q11.2 deletion) syndrome: Clinical features and diagnosis. MA: UpToDate; 2015. [pristupljeno 25.04.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
10. Van Hemel JO, Schaap C, Van Opstal D, Mulder MP, Niermeijer MF, Meijers JH. Recurrence of DiGeorge syndrome: prenatal detection by FISH of a molecular 22q11 deletion. J Med Genet. 1995.;32:657–8.

11. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). Images Paediatr Cardiol. 2005.;7:23–34.
12. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, i ostali. The 22q11.2 deletion: screening, diagnostic workup, and outcome of results; report on 181 patients. Genet Test. 1997.;1:99–108.
13. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, i ostali. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. Pediatrics. 2014.;133:e946-954.
14. Sadler, T. V. Langman's medical embryology (2012.g);Krvožilni sustav 162-170., 171-175.
15. Mardešić, D., & suradnici. (2003.). ; Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga; str. 685-727.
16. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, i ostali. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. J Med Genet. 1997.;34:798–804.
17. Marino B, Digilio MC, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A, i ostali. Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. Am J Cardiol. 1996.;77:505–8.
18. Anaclerio S, Marino B, Carotti A, Digilio MC, Toscano A, Gitto P, i ostali. Pulmonary atresia with ventricular septal defect: prevalence of deletion 22q11 in the different anatomic patterns. Ital Heart J. 2001.;2:384–7.

19. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. Dev Disabil Res Rev. 2008.;14:35–42.
20. Momma K, Ando M, Matsuoka R. Truncus arteriosus communis associated with chromosome 22q11 deletion. J Am Coll Cardiol. 1997.;30:1067–71.
21. Matsuoka R, Kimura M, Scambler PJ, Morrow BE, Imamura S, Minoshima S, i ostali. Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome. Hum Genet.1998.;103:70–80.
22. Marino B, Digilio MC, Persiani M, Donato RD, Toscano A, Giannotti A, i ostali. Deletion 22q11 in patients with interrupted aortic arch. The American Journal of Cardiology, The American journal of cardiology.1999.;84:360–1.
23. Momma K, Ando M, Matsuoka R, Joo K. Interruption of the aortic arch associated with deletion of chromosome 22q11 is associated with a subarterial and doubly committed ventricular septal defect in Japanese patients. Cardiology in the Young. 1999.;9:463–7.
24. McElhinney DB, Clark BJ, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA, i ostali. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. J Am Coll Cardiol.2001.;37:2114–9.
25. Toscano A, Anaclerio S, Digilio MC, Giannotti A, Fariello G, Dallapiccola B, i ostali. Ventricular septal defect and deletion of chromosome 22q11: Anatomical types and aortic arch anomalies. European journal of pediatrics, European journal of pediatrics. 2002.;161:116–7.
26. Kovalchin JP, Silverman NH. The impact of fetal echocardiography. Pediatr Cardiol. 2004.;25:299–306.

27. Higgins CB, Byrd BF, Farmer DW, Osaki L, Silverman NH, Cheitlin MD. Magnetic resonance imaging in patients with congenital heart disease. Circulation. 1984.;70:851–60.

9. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Nikolina Rokov. Rođena sam 26.prosinca 1991. godine u Puli.

Osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje sam završila u Zadru.

2010. godine sam maturirala u gimnaziji Jurja Barakovića te iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Za vrijeme studija sudjelovala sam u raznim aktivnostima CroMSIC-a i bila član pedijatrijske sekcije.

Govorim tečno engleski, talijanski i španjolski jezik.