



Genetica e Cardiopatie Congenite

Francesco De Luca

U.O. Cardiologia Pediatrica – Ospedale Ferrarotto Catania

www.cardiologiapediatrica.com



Acireale 21 novembre 2009

F. De Luca





The Year in Congenital Heart Disease

Thomas P. Graham



This has been an exciting time in congenital heart disease (CHD) because more conditions are being palliated or repaired effectively and more adults are leading more active and productive lives because of their care by pediatric cardiologists and specialists in adult CHD.

JACC Vol. 50, No. 4, 2007

F. De Luca



The developmental genetics of congenital heart disease

Congenital heart disease is the leading cause of infant morbidity in the Western world, but only in the past ten years has its aetiology been understood. Recent studies have uncovered the genetic basis for some common forms of the disease and provide new insight into how the heart develops and how dysregulation of heart development leads to disease.

NATURE|Vol 451|21 February 2008

F. De Luca



Le Malattie Genetiche



- colpiscono un neonato ogni 25-30
- accorciano in media la vita di 20 anni
- sono frequente causa di *handicap*



Perchè Genetica e Cardiopatie Congenite

- Le cardiopatie congenite hanno una prevalenza dell'1% dei nati che diventa 10 volte più elevata in epoca prenatale
- Rappresenta il 10 % delle cause di mortalità in età pediatrica
- Frequenza stabile nel tempo e nelle diverse aree geografiche
- Concordanza fra gemelli monozigoti > rispetto ai dizigoti



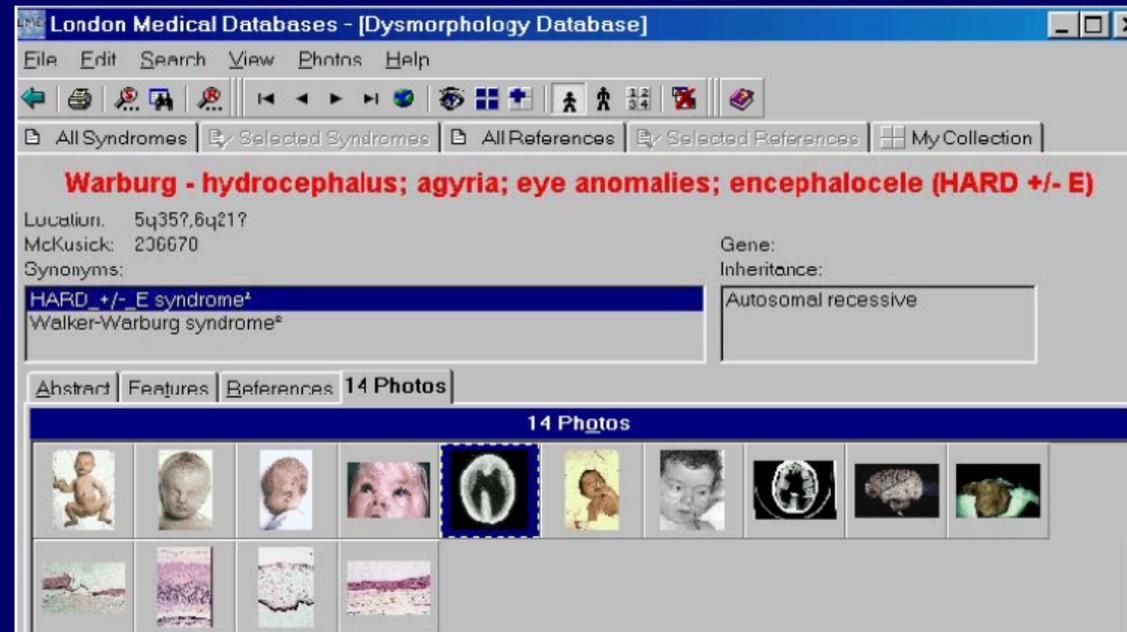
Perchè Genetica e Cardiopatie Congenite

- Il cuore primo organo a formarsi
- Il primo in cui si origina la fisiologica asimmetria destra sinistra
- Le malformazioni cardiache isolate costituiscono la categoria più comune di malformazioni congenite



ISMAC (2002)

- Le C.C. Sono le più numerose malformazioni congenite (29,04 su 100 M.C.)
 - 1991: 94 casi
 - 1997: 165 casi
 - 2002: 311 casi
- **Diagnostica strumentale dopo la dimissione dal Nido**



- Il London Dysmorphology database (LDDB) (edizione 2001), elenca **763 sindromi** in cui una cardiopatia congenita può costituire un segno inserito in una sindrome più complessa
- **Qualsiasi anomalia cromosomica può associarsi a cardiopatia congenita**



MALFOMAZIONI CARDIACHE

- Idiopatiche
- Multifattoriali
- Genetiche
- Teratogeniche (ambientali)
 - Diabete materno
 - Alcool
 - Acido retinoico
 - Litio



Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada



BMJ 2009;338;b1673

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

- Animal studies show that folic acid might prevent congenital heart defects
- Evidence from one randomised controlled trial and several case-control studies is supportive but inconclusive
- Evidence from population based studies is lacking

WHAT THIS STUDY ADDS

- *The birth prevalence of severe congenital heart defects in Quebec decreased after the implementation of a public health policy to increase the folic acid intake at the population level*
- *This population based study supports previous evidence that intake of folic acid around conception has a preventive effect on congenital heart defects*



MALFOMAZIONI CARDIACHE

- Sindromiche
- Non sindromiche



MALFOMAZIONI CARDIACHE

Genetiche Sindromiche e Non

- Cromosomiche
- Mendeliane
 - ✓ Autosomiche → dominanti o recessive
 - ✓ X linked → dominanti o recessive
- Multigeniche



Malformazioni cardiache in Sindromi cromosomiche



Anomalia	Freq.	Sindrome	Difetto cardiaco
Tetrasomia 22pterq11	85%	Cat eye	TAPVR /persistente SVC
Trisomia 13	90%	Patau	VSD, ASD, PDA destroposizione
Trisomia 18	90%	Edwards	VSD, AVSD, ASD
Trisomia 21	50%	Down	VSD, AVSD, ASD
Monosomia X		Turner	LVOT, coartazione aortica
Delezione 3p			AVSD
Delezione 4p	50%	Wolf Hirshhorn	ASD
Delezione 5p		Cri du chat	variabile
Microdelezione 7q11		Williams	SVAS, PPAS, PS
Microdelezione 22q11.2		Di George/VCF	Anomalie aortiche e tratto di efflusso



Malformazioni cardiache in Sindromi mendeliane



Sindrome	Eredità	Locus	Gene	Difetto cardiaco	Frequenza
Noonan	AD	12q24.1	PTPN11	PS, ASD, VSD, PDA	95%
Alagille	AD	20p12	JAGGED-1	PPAS, PS, PAPVR	50%
Holt Oram	AD	12q24.1	TBX5	ASD	
Pallister Hall	AD	7p13	GLI 3	AVSD...	40%
Rubinstein Taybi	AD	16p13.3	CREB BP	Varie	50%
SLOS	AR	11q13	DHCR7	AVSD	
Ellis van Creveld	AR	4p16	EVC	Atrio comune, ASD	
Kartagener	AR	7, 5, 9	DNAH5-11 DNAI1	Difetti di lateralità, setto	
Sequenza di lateralità	XR	Xq26.2	ZIC 3	Malformazioni complesse	



Perché il Cardiologo Pediatra



- L'approccio clinico al bambino con cardiopatia congenita (CC) è stato rivoluzionato, negli ultimi venti anni, dall'avvento dell'ecocardiografia. Di contro, una più precisa comprensione eziologica delle CC è piuttosto recente.
- In precedenza, studi epidemiologici indicavano che soltanto una piccola percentuale di CC aveva origine genetica. Una eredità poligenica era considerata la responsabile nella maggioranza dei casi. Al momento, sono state individuate le basi genetiche di molte malformazioni cardiache.
- Le CC provocate da difetti di singoli geni o singoli loci, sono molto più comuni di quanto non si sospettasse.



Genetic Ultrasound



- Le CC continuano ad essere la prima causa di morte, per malformazione, nell'infanzia. Uno degli obiettivi più importanti della ricerca clinica e di base degli ultimi anni è quello di riuscire a capire l'origine di questi “errori”, relativamente comuni, nello sviluppo embriogenetico del cuore.
- L'avvento dell'ecocardiografia fetale e le diagnosi ecografiche sempre più precoci di malformazioni, sono alla base di un sempre più intenso rapporto di collaborazione tra **ecografista clinico e genetista**.
- Molte anomalie genetiche si associano ad alterazioni cardiovascolari caratteristiche, spesso peculiari, ed in molti di questi casi le cardiopatie rappresentano la maggiore determinante di mortalità e morbilità.



F. PEPE, F. DE LUCA, F. SCHIAVONE

DIAGNOSI E MANAGEMENT PERINATALE DELLE MALFORMAZIONI FETALI

SEZIONE I - APPROCCIO ALLA DIAGNOSI DELLE MALFORMAZIONI FETALI

1. Obiettivi della diagnosi delle malformazioni fetali
2. Consulenza genetica
3. Importanza della storia naturale della malformazione ed implicazioni dell'inquadramento dismorfologico per il management perinatale
4. Ottimizzazione della prognosi del feto malformato
5. La coppia, il feto malformato e l'équipe medica
6. Approccio alla diagnosi delle malformazioni fetali nella gravidanza gemellare
7. Igroma fetale
8. Idrope fetale non immunologica (IFNI)

SEZIONE II - QUADRI SINOTTICI DI MALFORMAZIONI FETALI DIAGNOSTICABILI IN UTERO CON LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE

9. Malformazioni del sistema nervoso centrale (SNC)
10. Malformazioni apparato respiratorio
11. Malformazioni del cuore
12. Malformazioni dell'apparato digerente
13. Malformazioni dell'apparato genitourinario
14. Craniosinostosi
15. Malformazioni dell'apparato scheletrico fetale
16. Tumori fetali

SEZIONE III - QUADRI SINOTTICI DI SINDROMI DIAGNOSTICATE IN UTERO CON LE PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE

17. Sindromologia fetale

- Volume grande formato (22 x 28)
- 800 pagine
- 650 illustrazioni parte a colori
- Numerose tabelle

Dalla prefazione

La patologia prenatale e le malformazioni fetali in particolare rappresentano una sfida complessa e difficile per l'équipe perinatale ed un vissuto emozionale estremamente gravoso per la coppia, per la necessità di diagnosticare in tempi brevi le patologie, valutare gli effetti sulla qualità di vita del prodotto del concepimento ed adottare conseguentemente il management appropriato.

Questo libro nasce dalla necessità di ottimizzare la diagnosi e la prognosi nel feto con anomalie strutturali mediante la creazione di unità di medicina perinatale dedicate, ove la collaborazione pluridisciplinare sia un modello di lavoro condiviso e consolidato e molto "più ampio" di quanto comunemente ritenuto.

Quanto "vediamo" dell'embrione e del feto, mediante gli strumenti quotidiani di cui gli ostetrici fanno uso, rappresenta solo un aspetto dello sviluppo e del benessere fetale; la gravidanza, il feto e le interrelazioni materno-feto-placentari-ambiente continuano a rappresentare indubbiamente un'area di ricerca ancora in buona parte inesplorata.

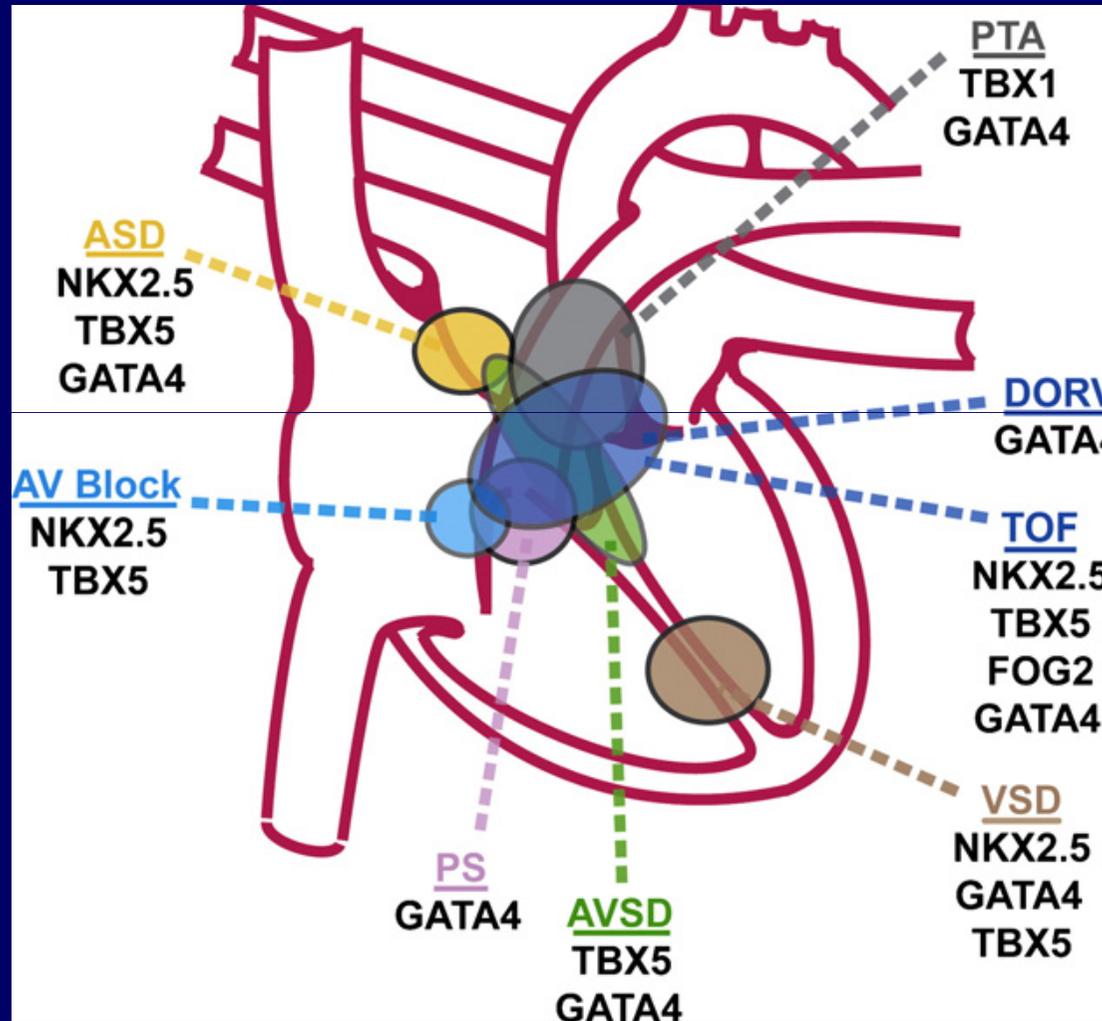
Ottobre 2009

Prezzo di listino euro 160,00

F. De Luca

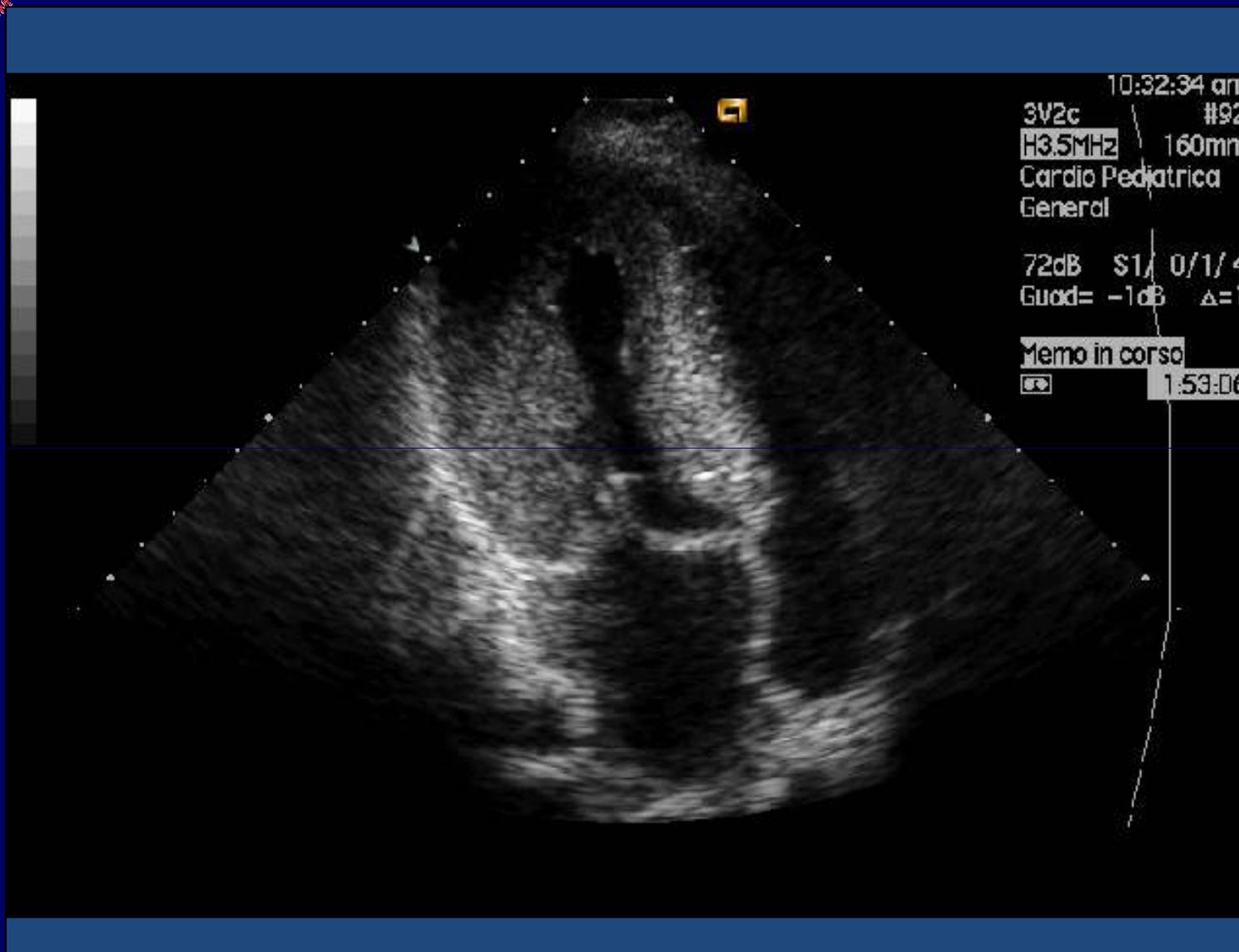


Sites of some of the major structural CHDs. Note how the same transcription factor is linked to multiple anomalies and how each anomaly can be caused by more than one gene





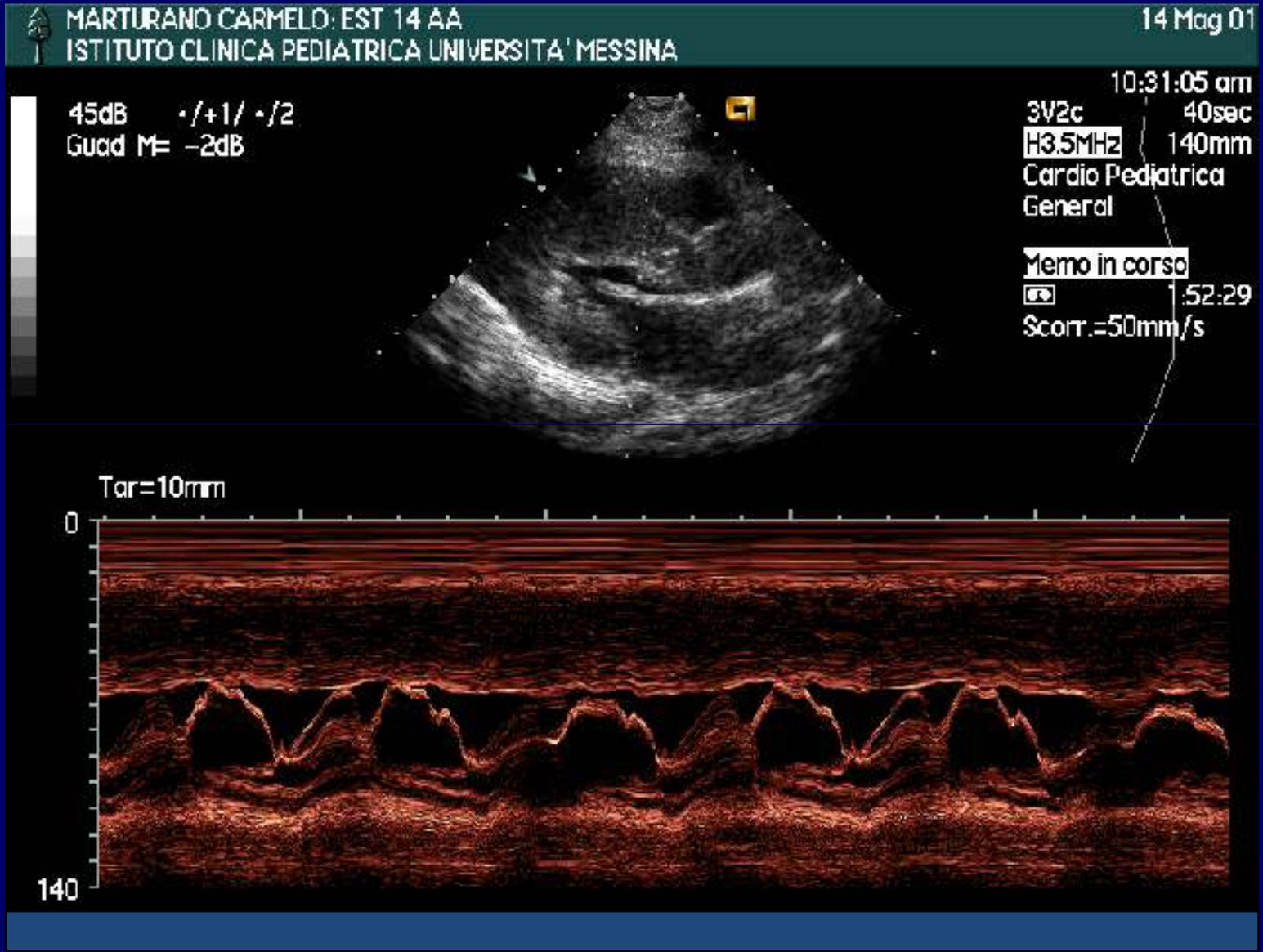
Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva familiare



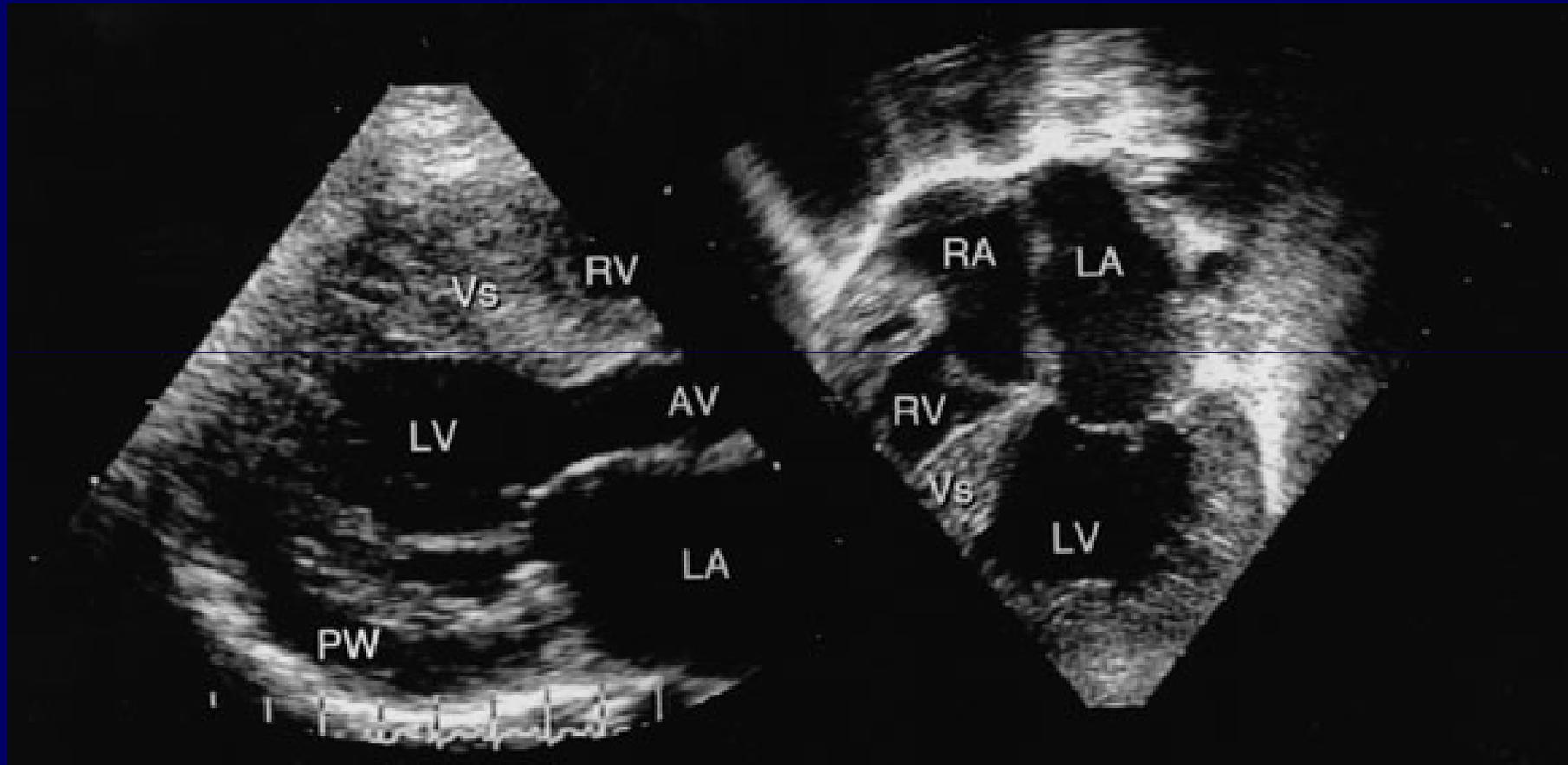
4-camere apicale



Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva familiare



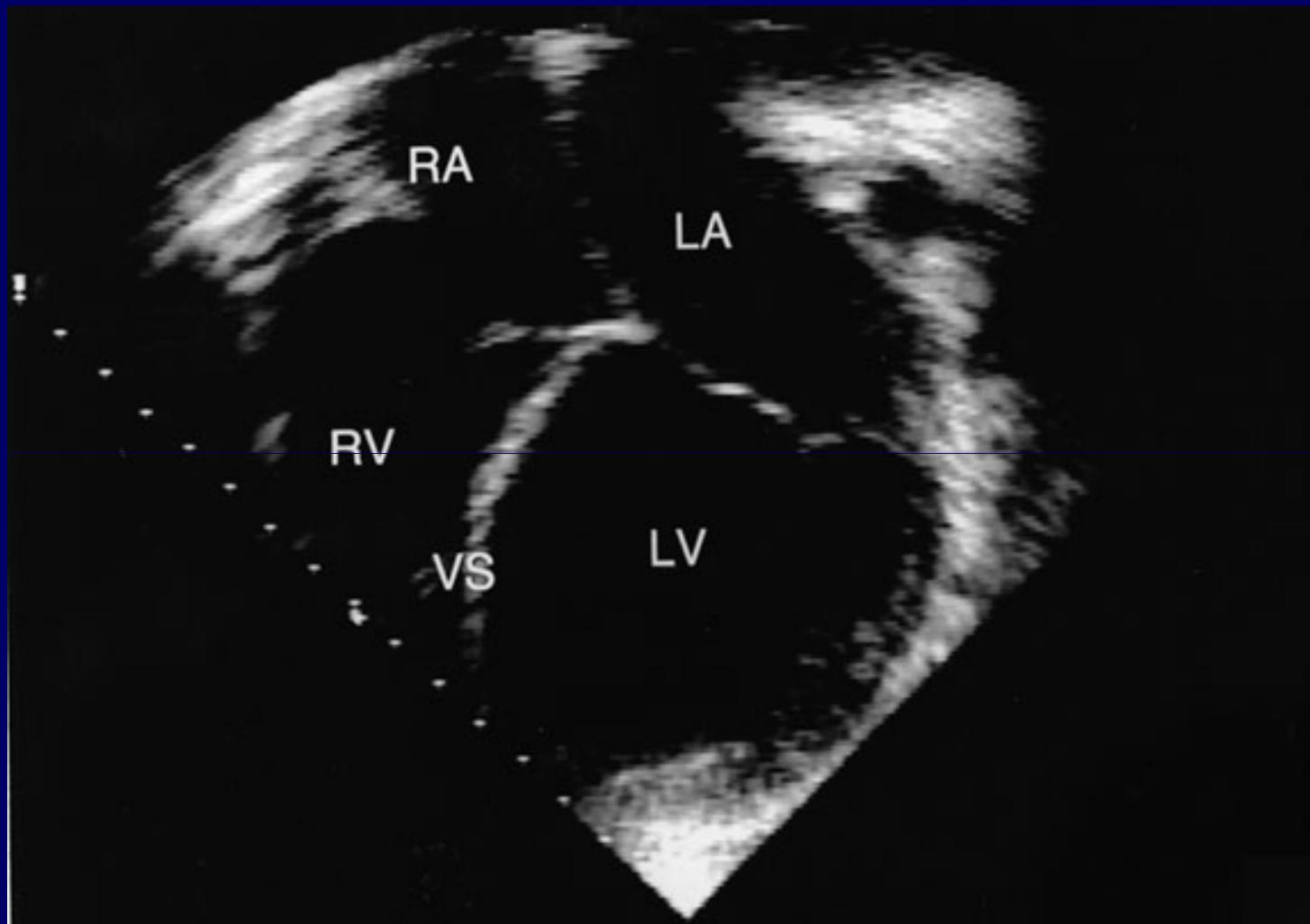
Cardiomiopatia ipertrofica familiare



Parasternale asse lungo

4-camere apicale

Cardiomiopatia dilatativa familiare



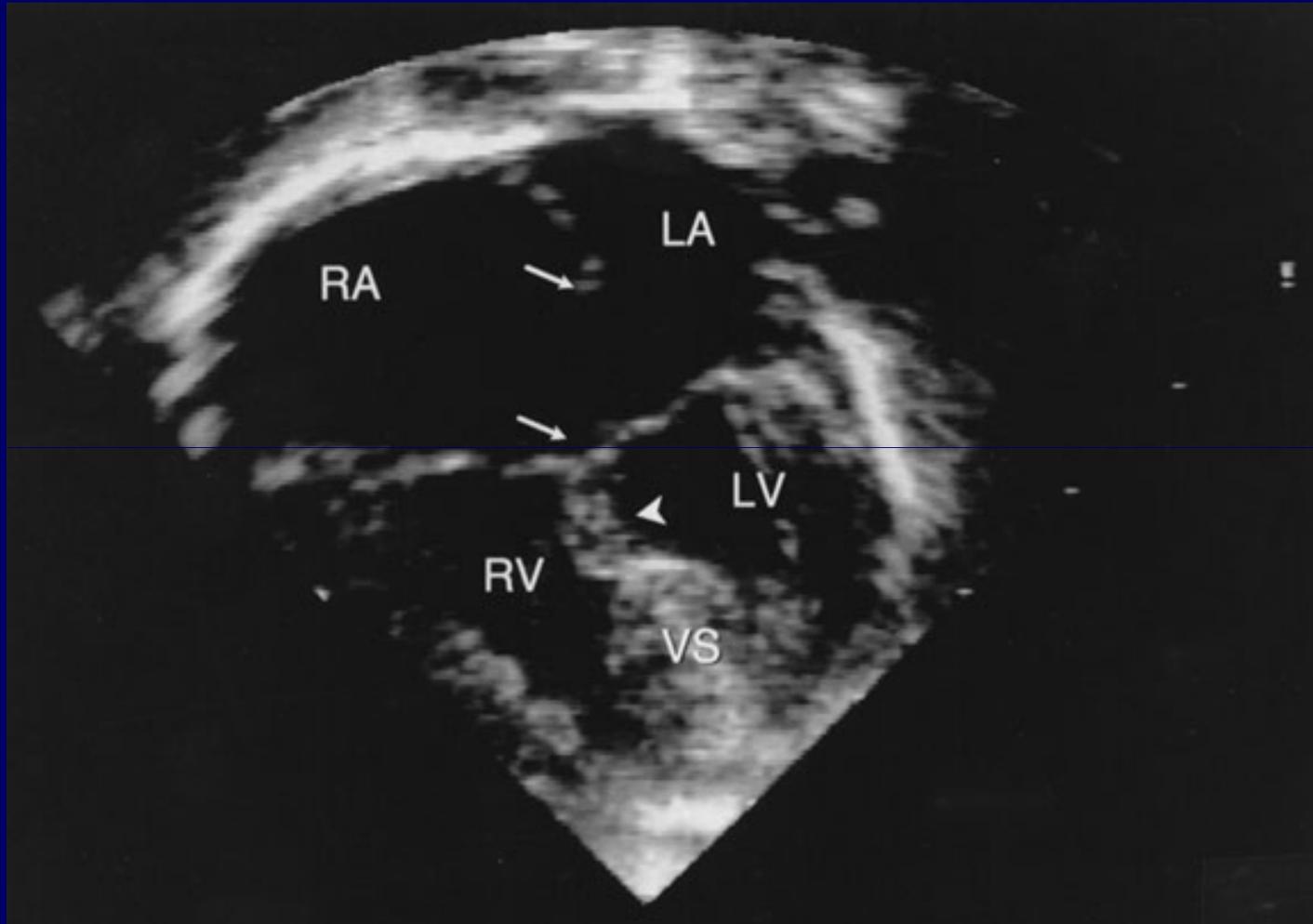
proiezione 4-camere apicale



Feto di 20 settimane con sindrome di Down e CAV Completo



Canale atrioventricolare completo in sindrome di Down



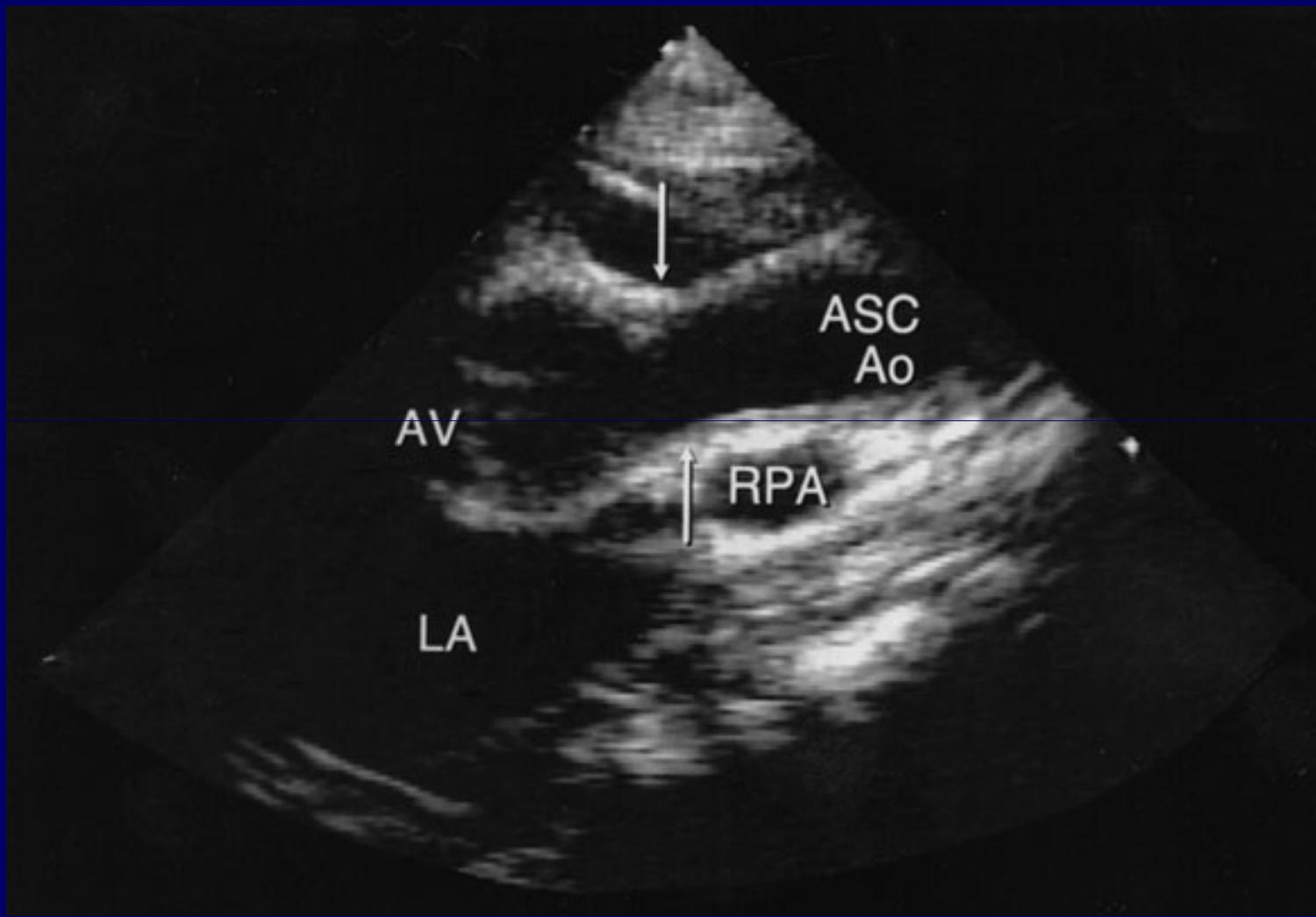
4-camere apicale

Sindrome di Williams



- Sindrome da microdelezione 7q11
- 1/7500
- Delezione del gene Elastina
- Ritardo mentale
- Personalità caratteristica “cocktail party”
- Stenosi sv aortica, rami periferici polmonare
- Elevati livelli pressori

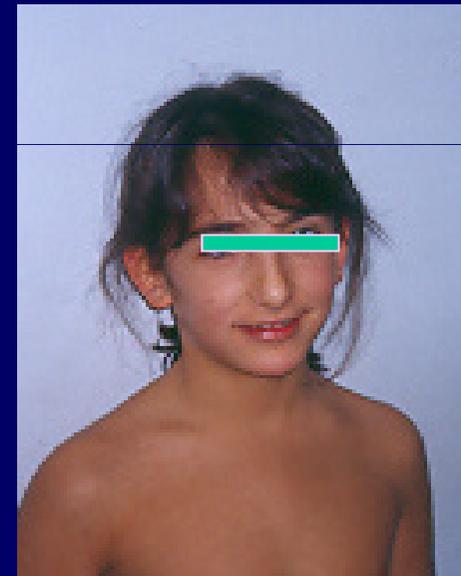
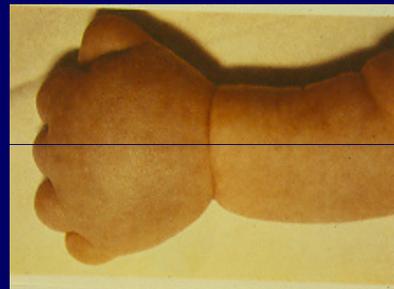
Stenosi aortica sopralvalvolare in sindrome di Williams



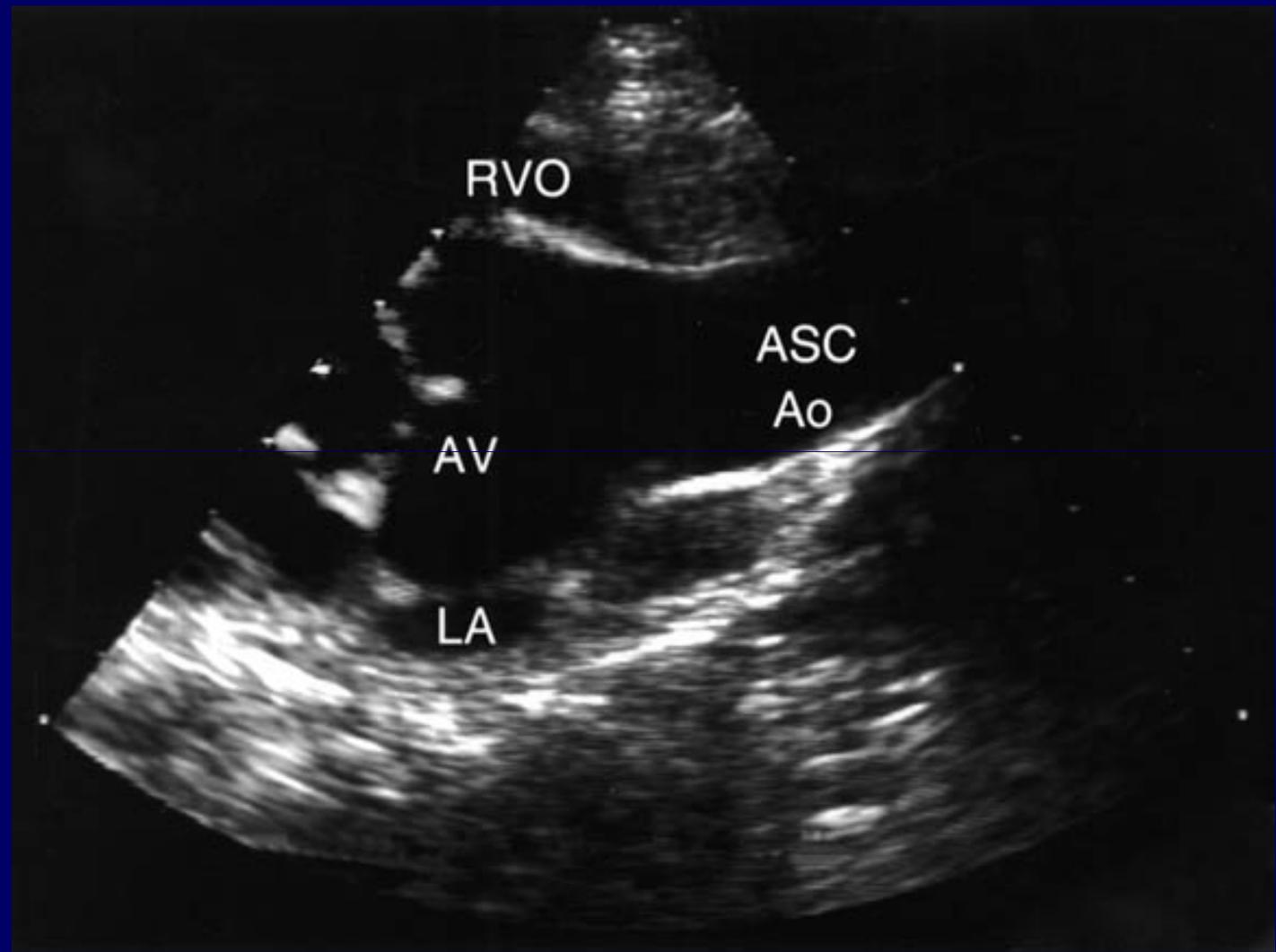
parasternale asse lungo

Sindrome di Turner

- Monosomia X
- Coartazione aortica, difetti del setto A-V

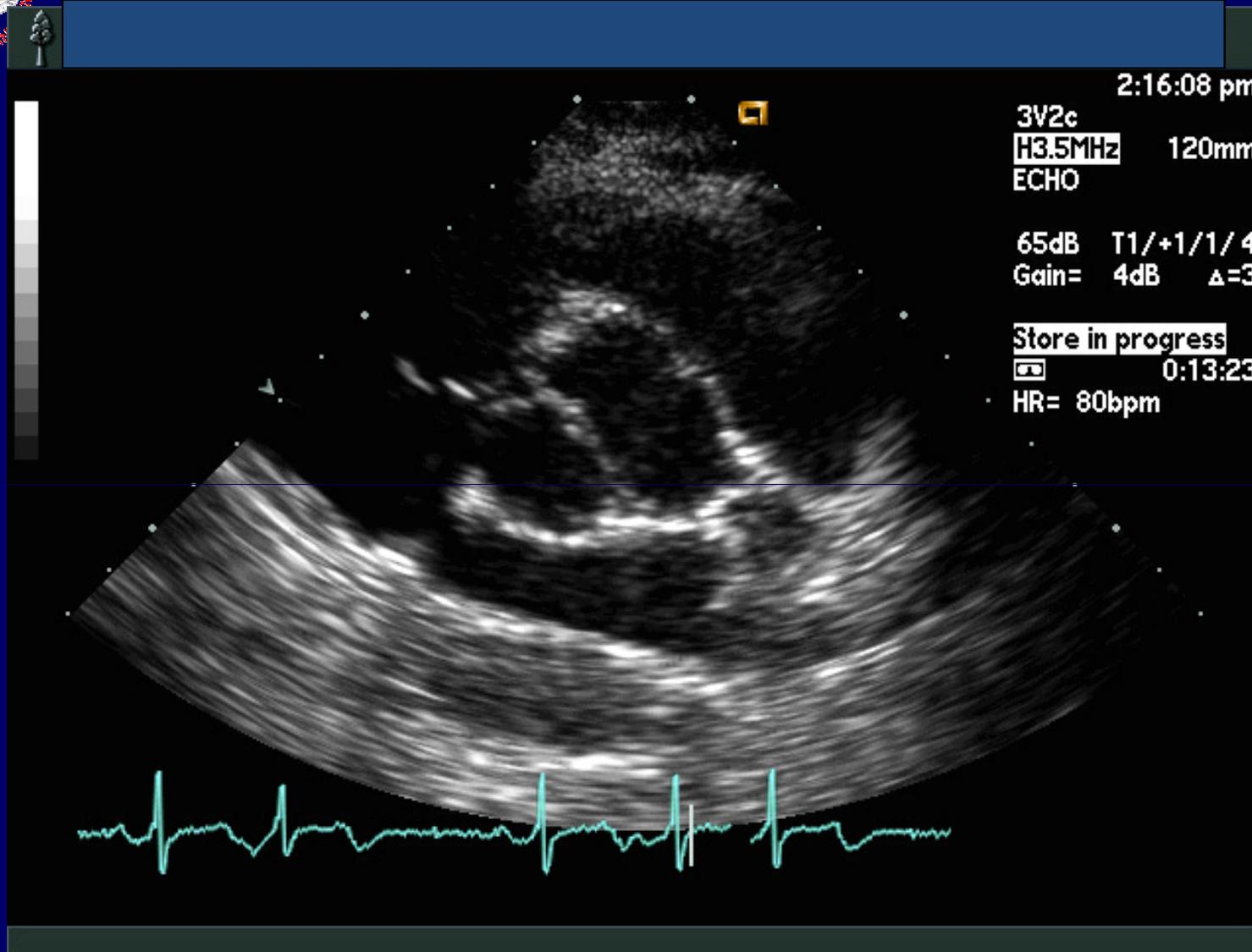


Dilatazione della radice aortica in sindrome di Turner



parasternale asse lungo

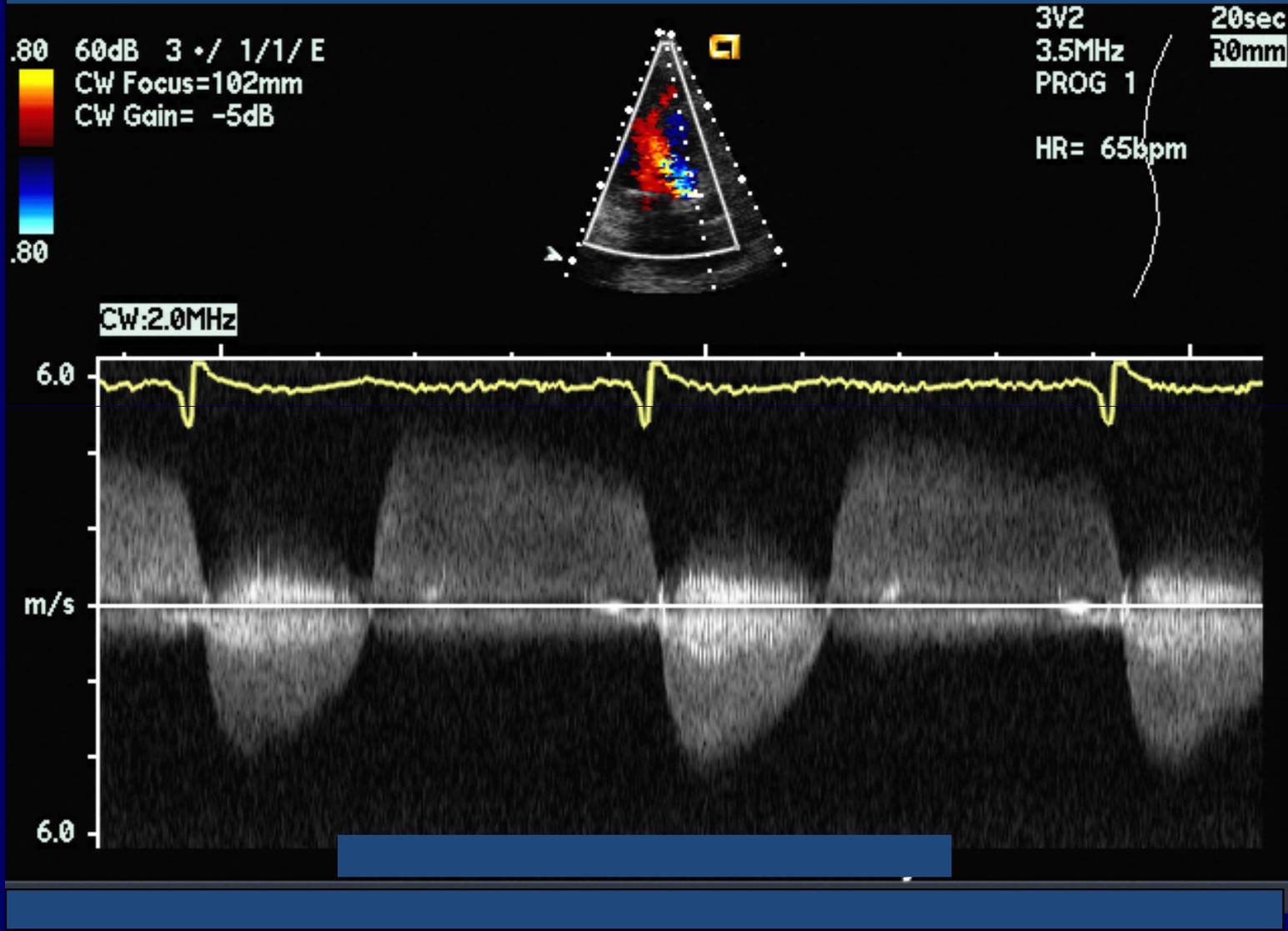
Aorta bicuspid in sindrome di Turner

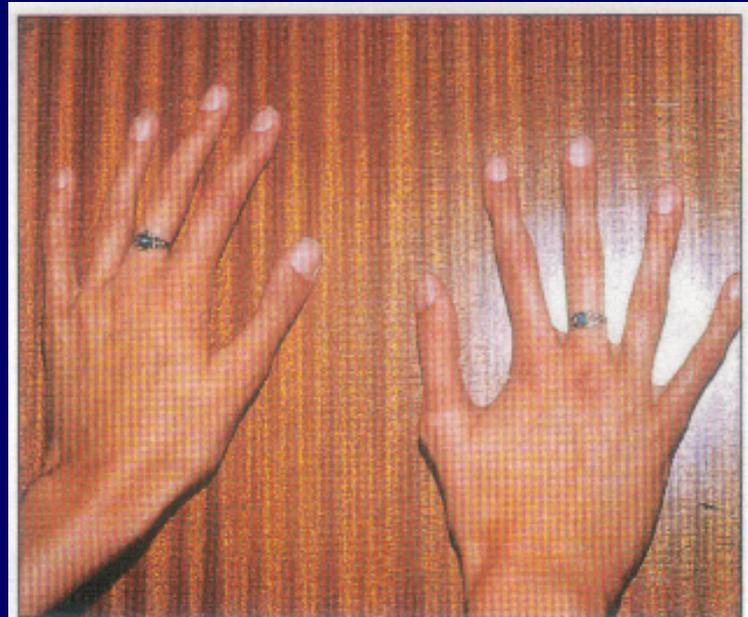
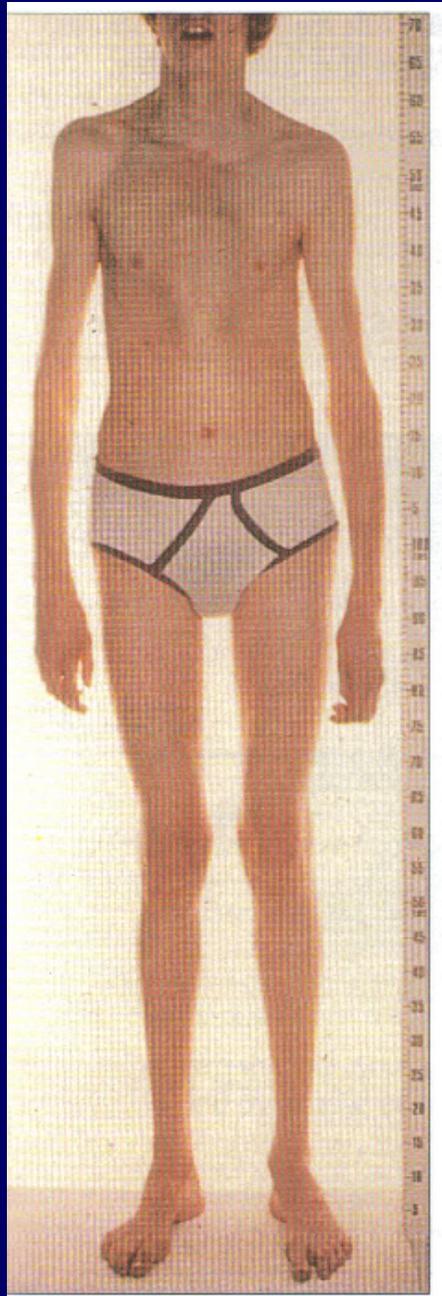


parasternale asse corto in diastole



Steno insufficienza aortica in sindrome di Turner





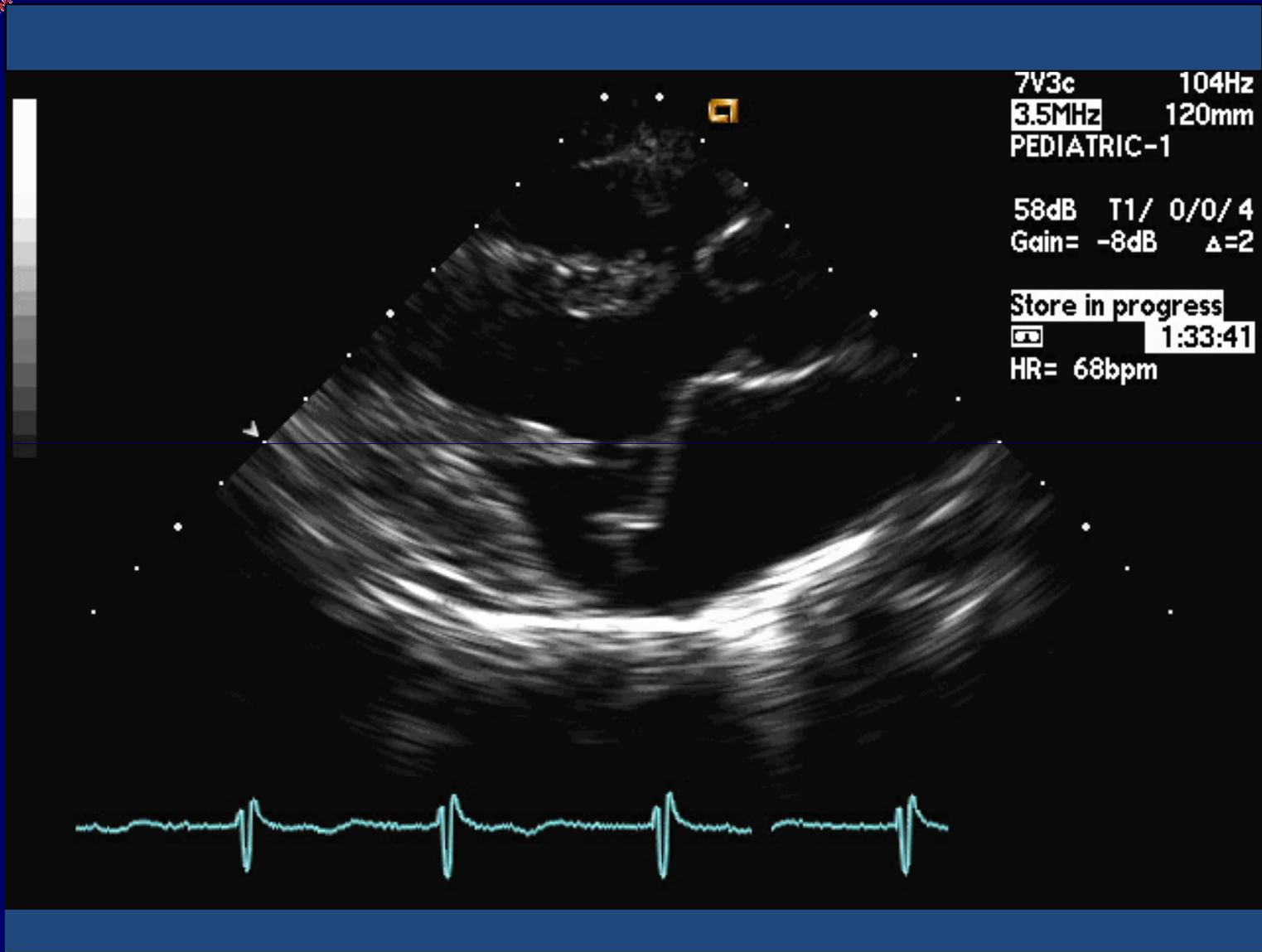


Sindrome di Marfan



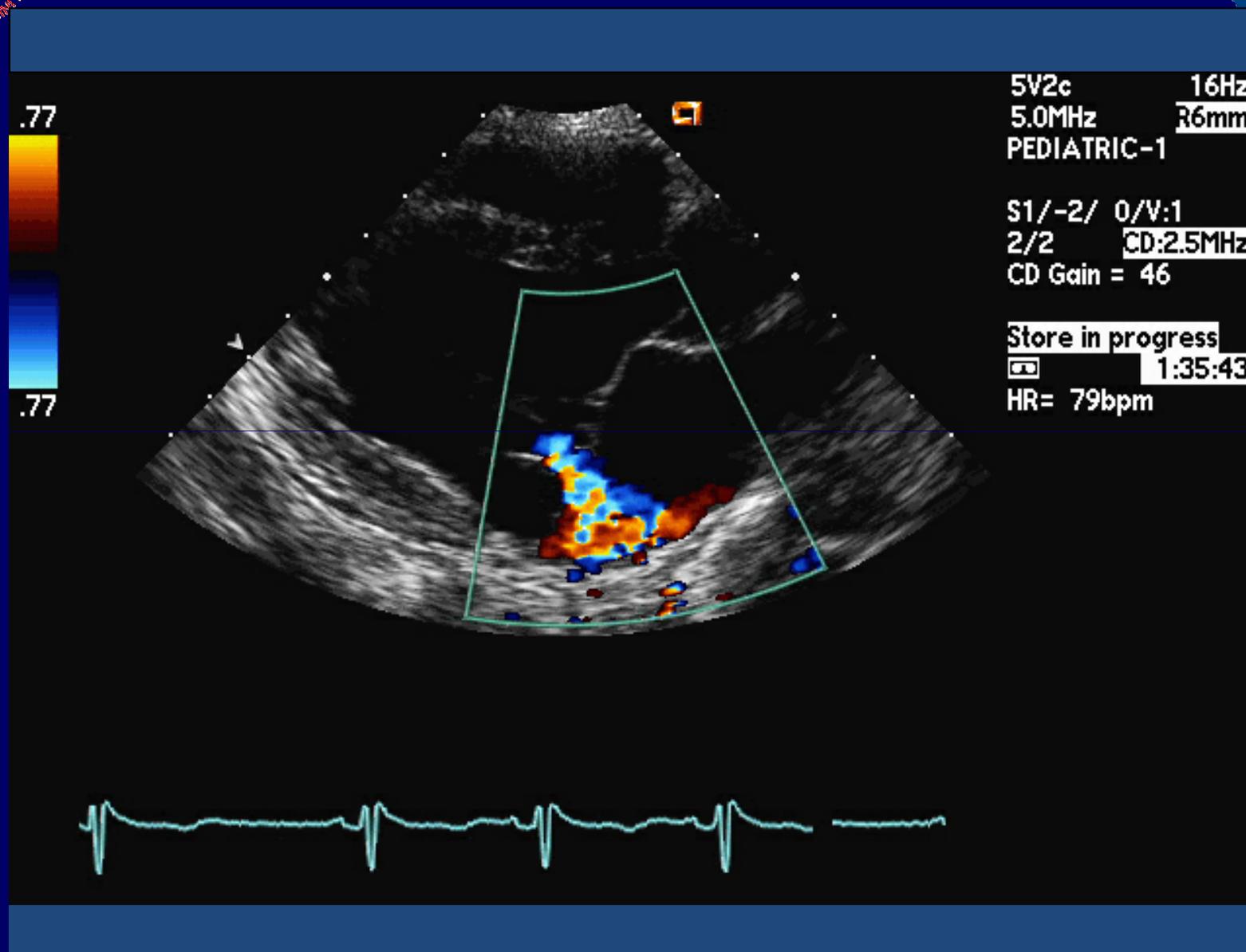
La **sindrome di Marfan** è una patologia autosomica dominante che colpisce il tessuto connettivo. Tra gli apparati colpiti dalla **sindrome di Marfan** vi è anzitutto quello cardiovascolare, con problemi di aneurisma, di dissecazione dell'aorta e di prolasso della valvola mitrale. Risultano poi coinvolti anche gli occhi (ectopia della lente, miopia) e lo scheletro (scoliosi, anomalie della gabbia toracica). Nel 1992 è stato identificato uno dei geni principali che causano la **sindrome di Marfan**: si tratta del gene fibrillina 1 (*FBN1*), localizzato sul cromosoma 15.

Prolasso della valvola mitrale in sindrome di Marfan

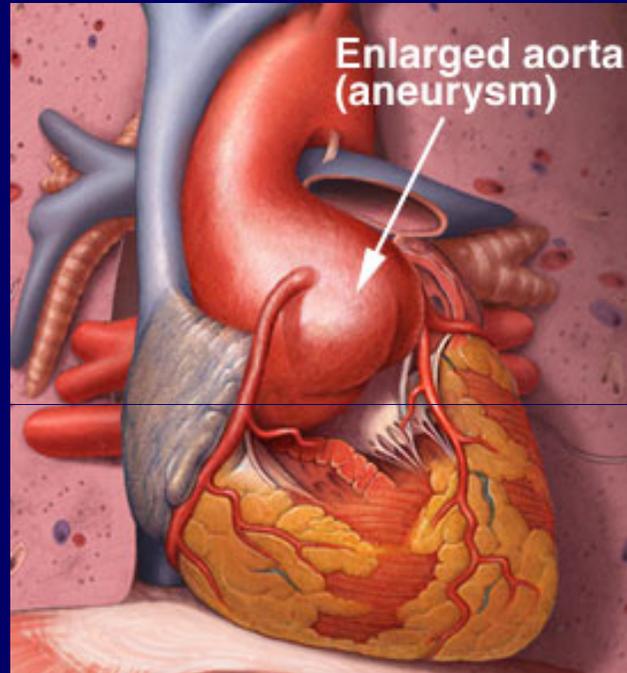
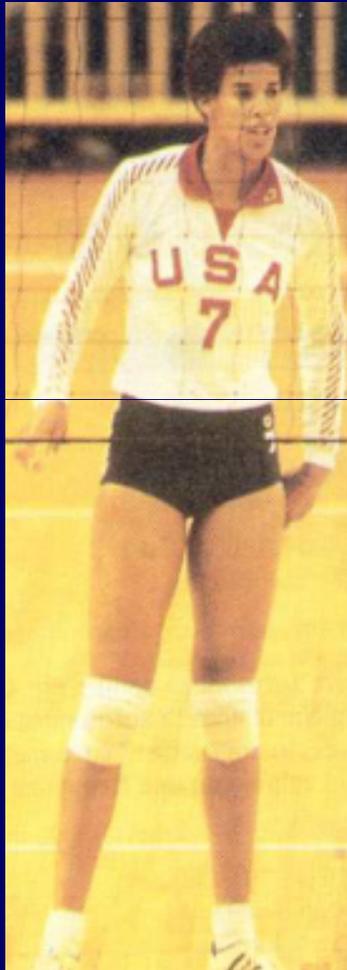


parasternale asse lungo

Insufficienza mitralica in sindrome di Marfan



Sindrome di Marfan



Il 30% delle morti per Sindrome di Marfan sono causate da rottura di aneurisma aortico

Flo Hyman squadra pallavolo USA Argento Olimpiadi di Los Angeles 1984 morta due anni dopo durante un incontro per la rottura dell'aorta

La sindrome di Noonan



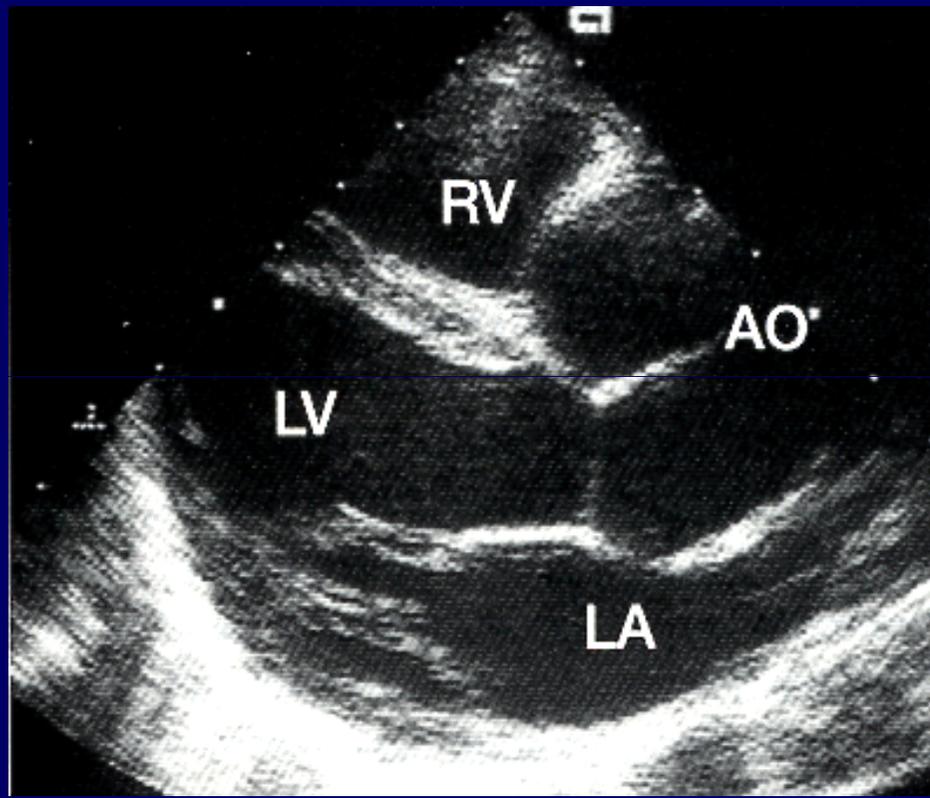
- Sindrome autosomica dominante
- 1/1000-1/2500
- Mutazione del gene PTPN11 (12q24.1)

Sindrome di Noonan

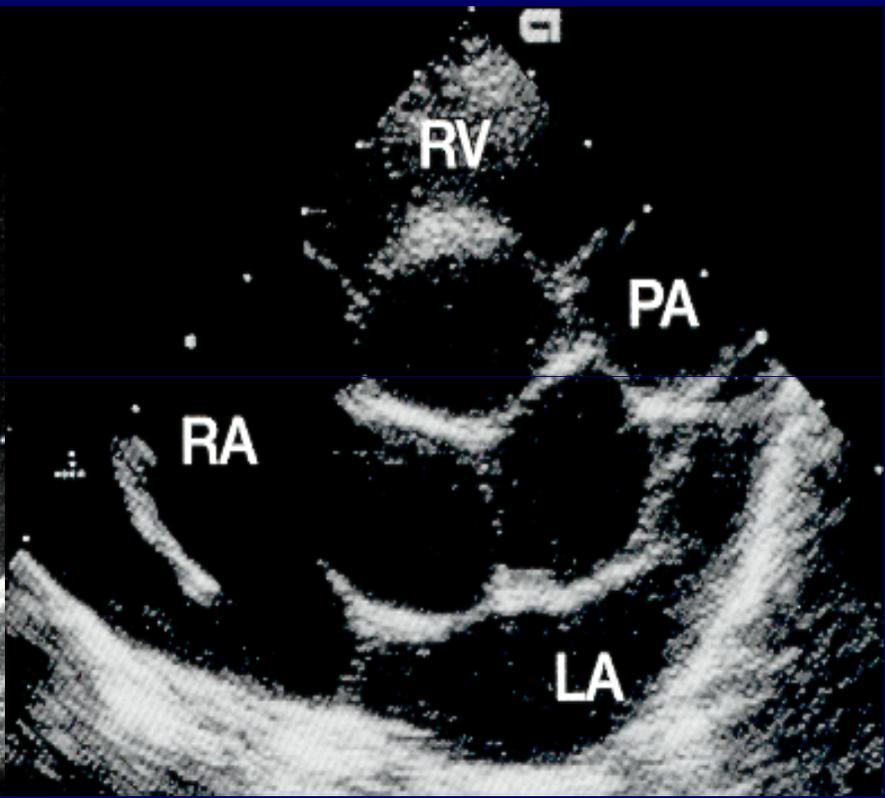


- Bassa statura
- Viso caratteristico
- Cardiopatia congenita
50-80% dei casi
(cardiomiopatia ipertrofica, tetralogia di Fallot, DIA, DIV, stenosi polmonare o aortica)
- Alterazioni della coagulazione
- Ritardo mentale (25%)

Dilatazione della radice aortica in sindrome di Noonan



parasternale asse lungo



parasternale asse corto

Sindrome di Leopard



La sindrome da lentigginosi cardiocutanea, detta sindrome di Leopard, è trasmessa con carattere autosomico dominante, entra nel gruppo delle cosiddette Lentigginosi familiari. Le basi biologiche sono state identificate in una mutazione del gene PTPN11 che codifica per una proteina tirosina fosfatasi

L = Lentigini;

E = alterazioni Elettrocardiografiche (difetti di conduzione);

O = Ipertelorismo Oculare (aumentata distanza tra i due globi oculari);

P = Polmonare (stenosi o restringimento della polmonare del cuore);

A = Anomalie dei genitali;

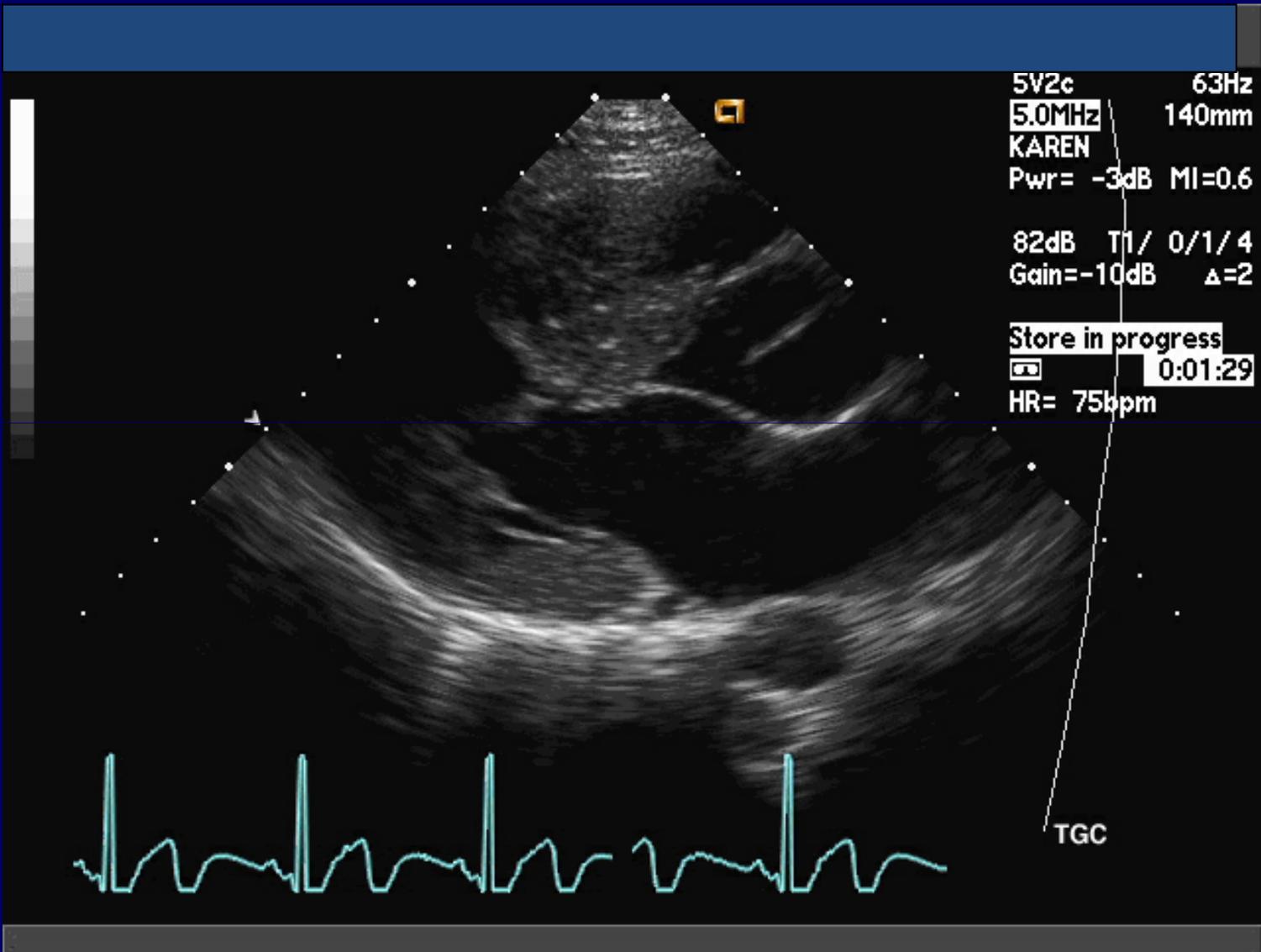
R = Ritardo di crescita;

D = Difetti dell'udito.

La sua identificazione è avvenuta nel 1969 (Gorlin), ed è una patologia posta in diagnosi differenziale con la più nota sindrome di Noonan, con la quale condivide la bassa statura, le cardiopatie e alcune stigmate facciali.



Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in sindrome di Leopard



parasternale asse lungo

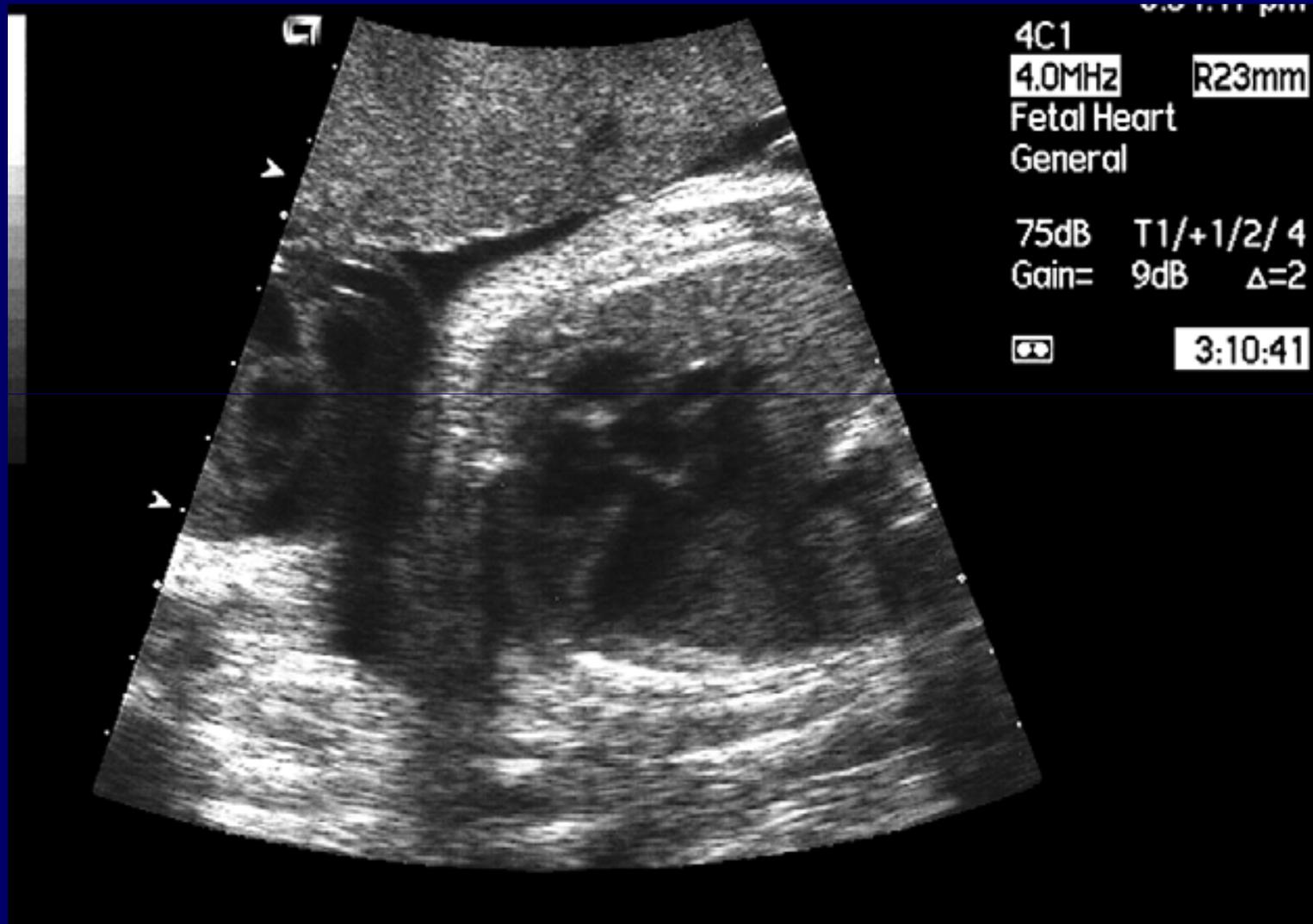
La sindrome di Di George



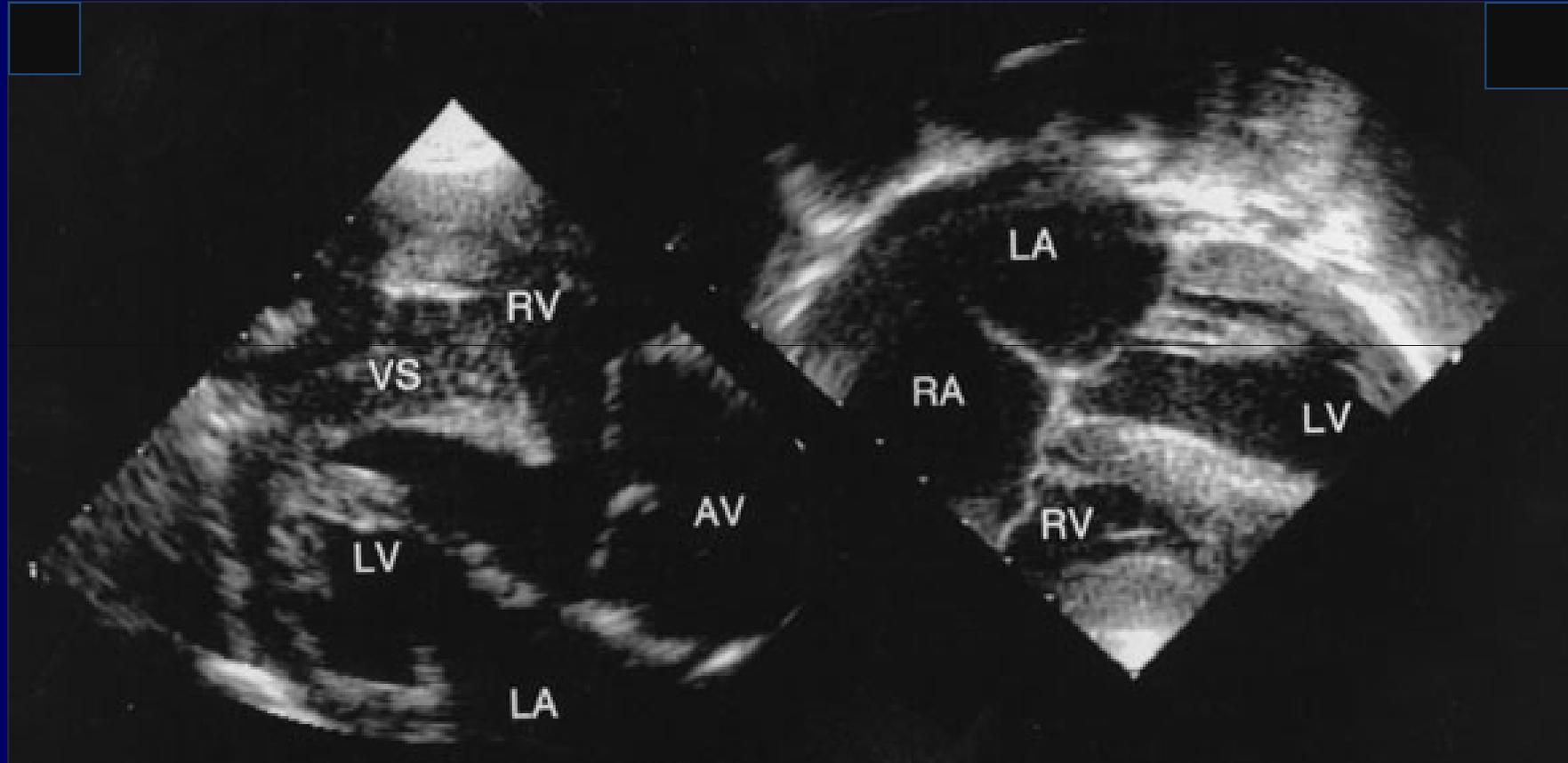
- Sindrome da microdelezione 22q11.2
- Ipocalcemia neonatale
- Ipoplasia paratiroidi, timo
- Suscettibilità infezioni
- Cardiopatia (anomalie settali, troncoconali)
- Insufficienza velopalatina
- Ritardo mentale



Feto di 20 sett. con TET con Di George



Fallot estremo in sindrome di Di George



parasternale asse lungo

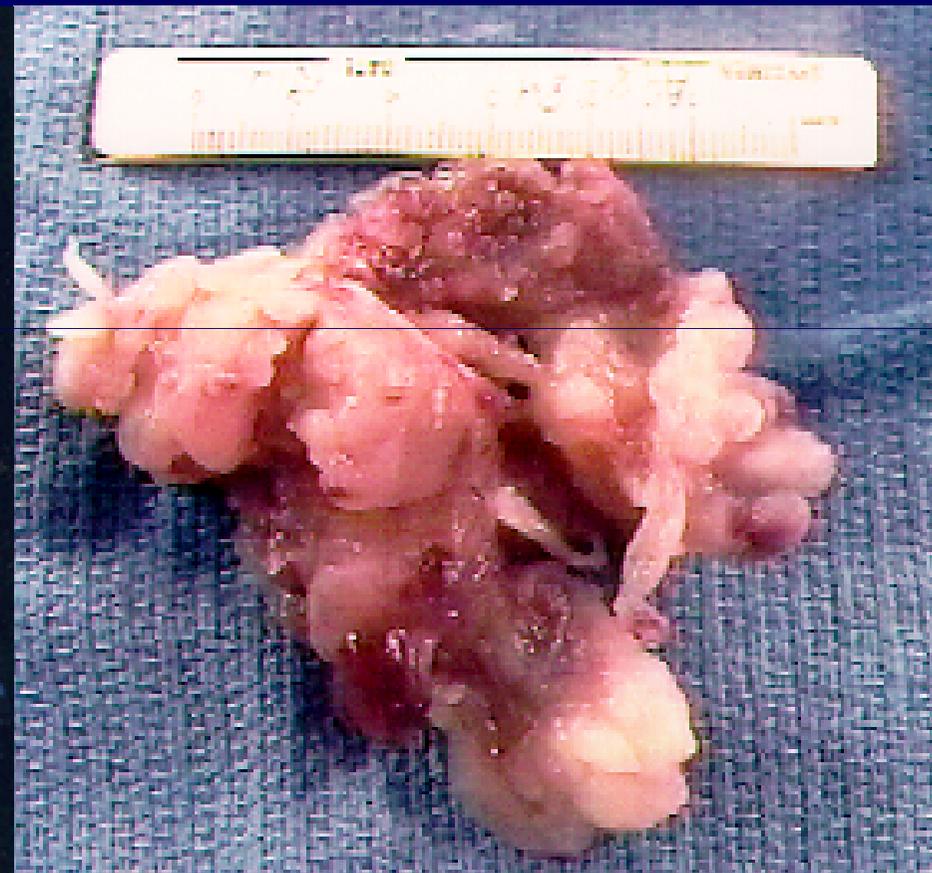
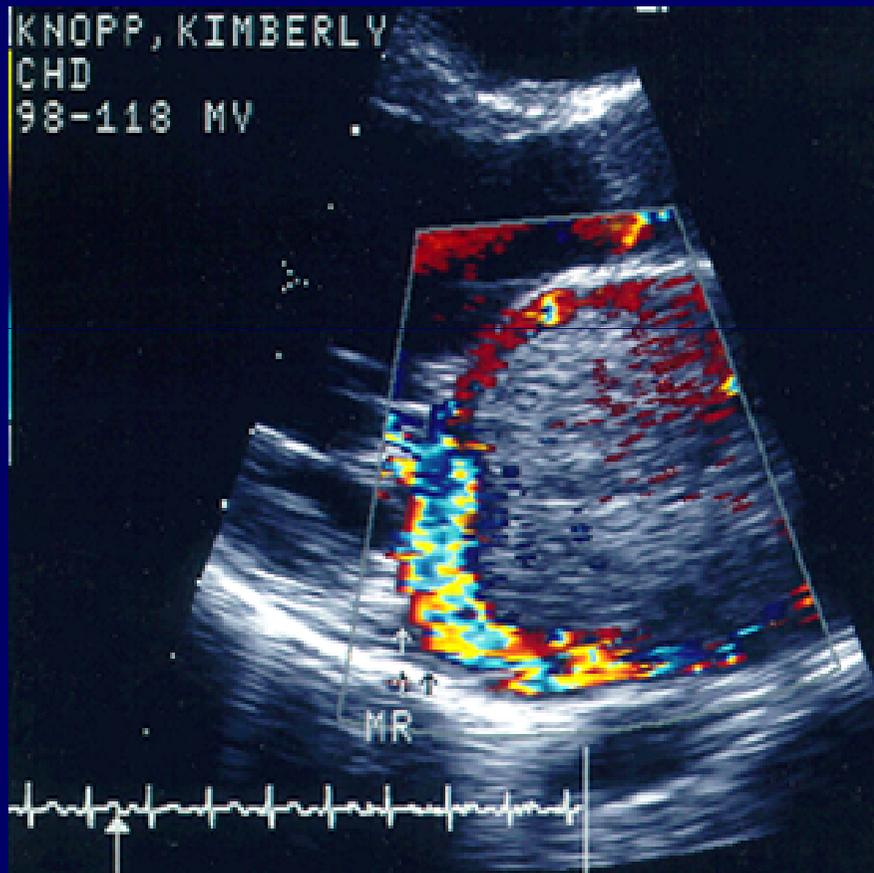
4-camere apicale

Truncus con interruzione dell'arco aortico in sindrome di Di George

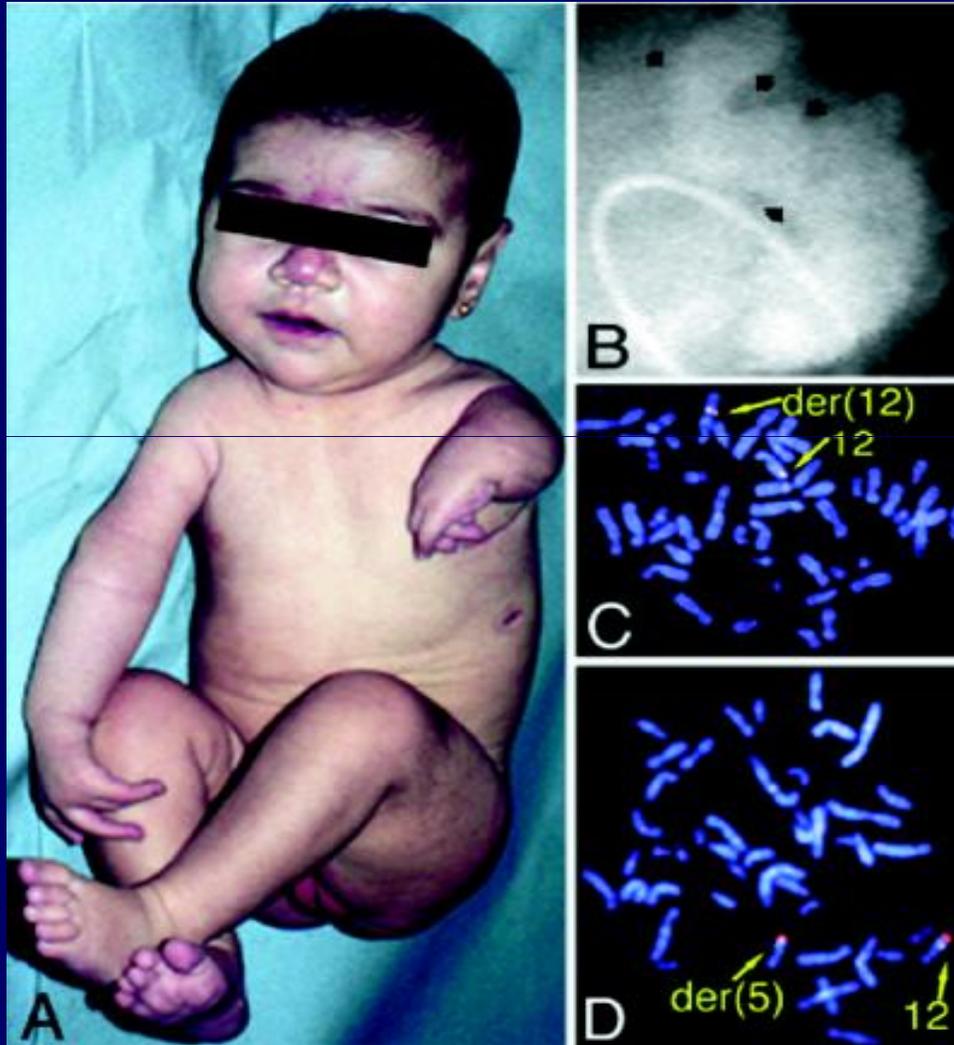


Parasternale asse lungo alta dell'aorta

“Sindrome mixoma”

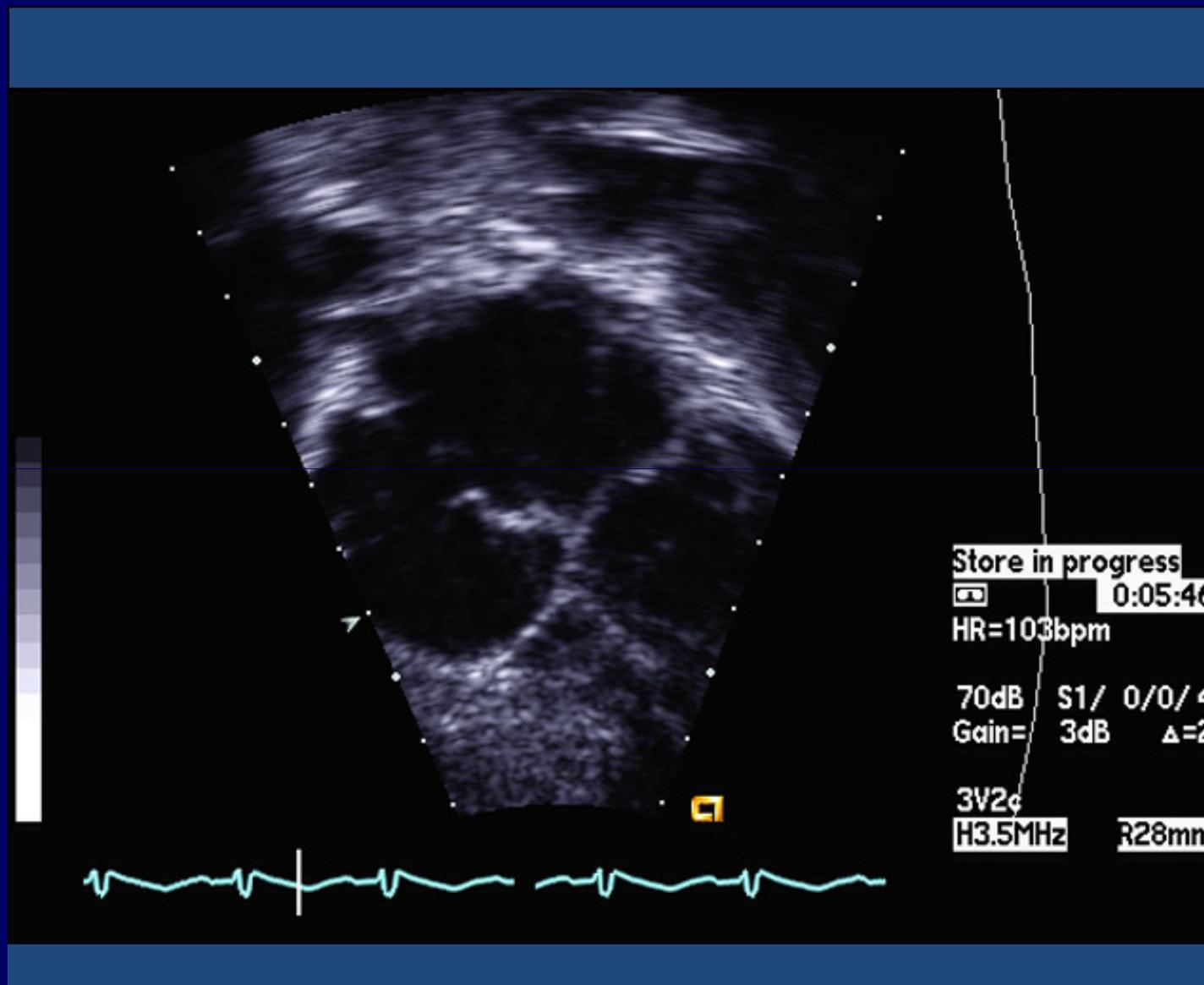


Sindrome cuore-mano Holt Oram



- Autosomica dominante
- 1/100000
- Dovuta a mutazioni del gene TBX5, (12q24.1) che codifica per un fattore di trascrizione cardiaco
- DIA (ostium secundum)
- Anomalie degli arti

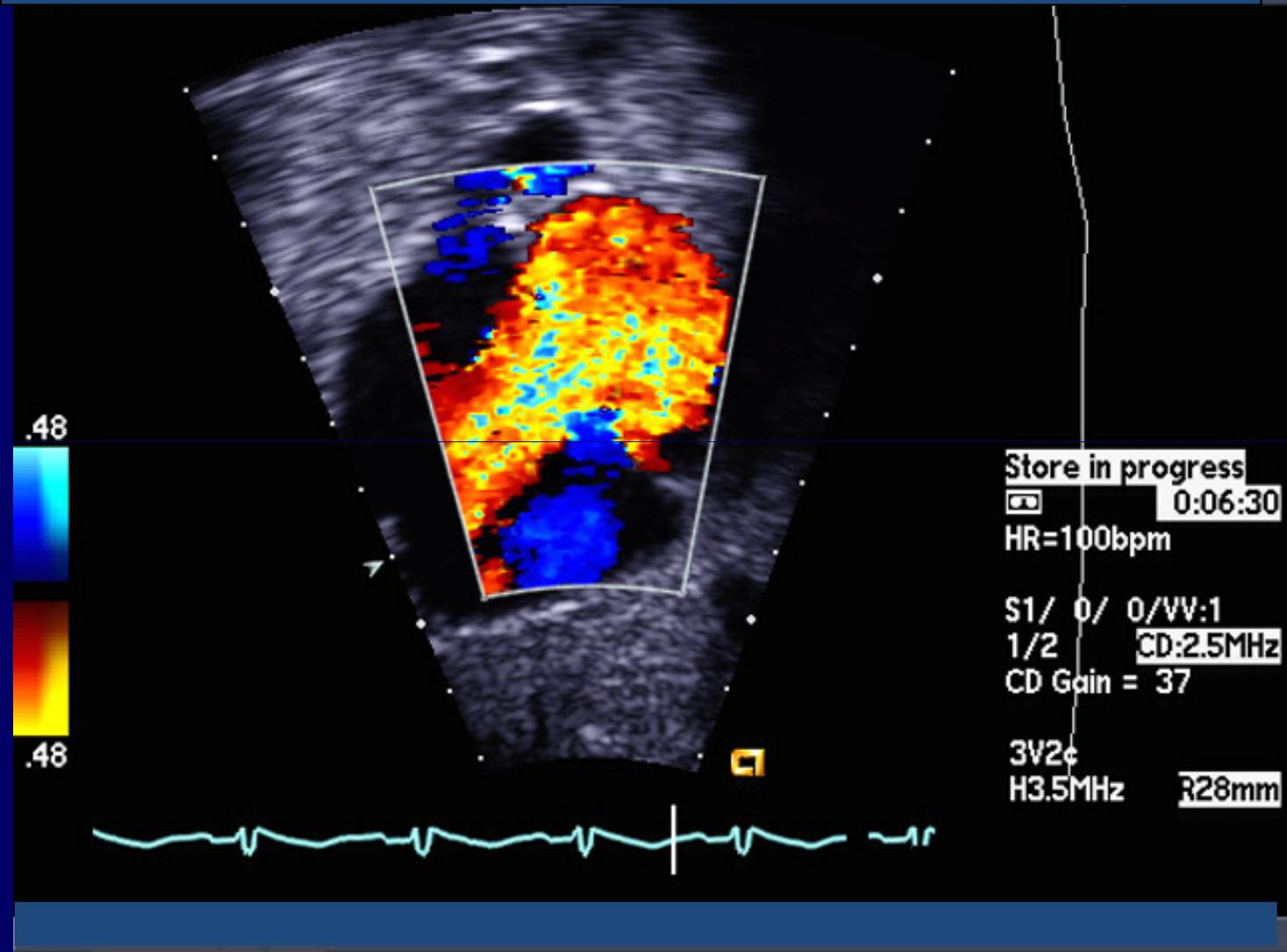
DIA in sindrome di Holt-Oram



proiezione sottocostale



DIA in sindrome Holt-Oram



sottocostale 4-camere





Consulenza Genetica

-Utilità-

- In caso di consulenza genetica inadeguata si potrebbe avere:
 - Scarsa o nessuna valutazione dei rischi: = nessuna prevenzione
 - Valutazione esagerata dei rischi: = preoccupazioni immotivate



Gestione Integrata delle malformazioni congenite

1. Diagnosi prenatale
2. Timing e modalità del parto
3. Rianimazione Neonatale
4. Trattamento postnatale medico - chirurgico
5. Diagnosi clinica e genetica
6. Follow-up e supporto alle famiglia
7. Counselling genetico



Key Points



- L'accurata e precisa diagnosi di una sindrome è essenziale ai fini prognostici
- Circa il 30% di Cardiopatie Congenite è associato ad anomalie sindromiche
- La diagnosi di una sindrome può condurre all'identificazione della stessa sindrome in un genitore o in un fratello
- Il rischio di ricorrenza per bambini successivi è di solito basso se la sindrome è causata da un evento *de novo*



Conclusioni 1

- In ogni nato con cardiopatia congenita dovrebbe essere sospettata una aberrazione cromosomica e/o una anomalia extracardiaca
- L'associazione di CC con specifici quadri dismorfici dovrebbe suggerire una sindrome
- L'esame clinico, *sindromologico*, sarà utile per riconoscere i soggetti che possono avere una delezione cromosomica, non evidenziabile col semplice studio del cariotipo



Conclusioni 2



- L'individuazione di una causa genetica per le anomalie cardiache non fornisce soltanto una spiegazione alla famiglia, ma consente di porre un “consiglio” genetico, formulare una prognosi e monitorare le potenziali complicanze della cardiopatia
- Il precoce riconoscimento delle malformazioni cardiache già in utero, può inoltre fornire ai genitori un “consiglio” **sulle migliori opportunità di trattamento per il feto**



La ricerca nel campo delle Cardiopatie vedrà una sempre più stretta collaborazione tra varie discipline, con la speranza che in un futuro prossimo si possa dare risposta alla domanda “Perché questo è capitato a noi?”



Grazie per l'attenzione!!!