

# Učestalost prirođenih srčanih grešaka kod rijetkih kromosomopatija u KBC-u Split u razdoblju od 2016. - 2019.

---

Perić, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:217717>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Diana Perić**

**UČESTALOST PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA KOD RIJETKIH  
KROMOSOMOPATIJA U KBC-u SPLIT U RAZDOBLJU OD 2016.-2019.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med**

**Split, srpanj 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Diana Perić**

**UČESTALOST PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA KOD RIJETKIH  
KROMOSOMOPATIJA U KBC-u SPLIT U RAZDOBLJU OD 2016.-2019.**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med**

**Split, srpanj 2020.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kromosomi i kromosomske aberacije .....	2
1.2. Klasična i molekularna kariotipizacija.....	2
1.2.1. Klasična kariotipizacija .....	2
1.2.2. FISH- fluorescentna in situ hibridizacija.....	3
1.2.3. CMA- kromosomska microarray analiza .....	3
1.3. Prirođene anomalije srca i krvnih žila .....	4
1.3.1. Konotrunkalni defekti.....	5
1.3.2. Atrioventrikularni septalni defekti (AVSD) .....	5
1.3.3. Anomalni povrat krvi kroz plućne vene .....	5
1.3.4. Opstrukcija lijevog ventrikularnog odljeva .....	6
1.3.5. Opstrukcija desnog ventrikularnog odljeva .....	6
1.3.6. Septalne .....	6
1.3.7. Heterotaksije .....	7
1.4. Prirođene srčane greške kod klinički poznatih kromosomopatija .....	7
1.5. Numeričke kromosomske aberacije.....	7
1.5.1. Down sindrom.....	8
1.5.2. Trisomija 13 – Patauov sindrom .....	8
1.5.3. Trisomija 18 – Edwardsov sindrom .....	9
1.5.4. Turnerov sindrom (45, X0).....	9
1.6. Strukturne kromosomske aberacije.....	9
1.6.1 Cri-du-chat sindrom (5p-sindrom) .....	10
1.6.2. Wolf-Hirschhorn sindrom (WHS).....	10
1.7. Prirođene srčane greške u mikrodelecijskim/mikroduplicacijskim sindromima .....	10
1.7.1. Nesindromske prirođene srčane greške .....	11
1.7.2. Sindromske prirođene srčane greške .....	11

1.7.2.1. Delecija 22q11.2-DiGeorge/ velokardiofacijalni sindrom .....	12
1.7.2.2. Williams-Beuren sindrom .....	14
1.7.2.3. 8p23.1 delecije .....	15
1.7.2.4. Emanuel sindrom .....	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	17
2.1. Ciljevi istraživanja .....	18
2.2. Hipoteza .....	18
3. MATERIJALI I METODE .....	19
3.1. Ispitanici .....	20
3.2. Ustroj istraživanja .....	20
3.3. Etička načela .....	20
3.4. Opis istraživanja .....	20
3.5. Statistička analiza podataka .....	20
4. REZULTATI .....	21
5. RASPRAVA .....	30
6. ZAKLJUČCI .....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	37
8. SAŽETAK .....	43
9. SUMMARY .....	45
10. ŽIVOTOPIS .....	47

*Hvala...*

*Mentorici koja mi je pružila ruku na zadnjoj stepenici zahtjevnog puta.*

*Obitelji koja je sa strpljenjem i razumijevanjem pratila taj put.*

*Prijateljima jer bez njih ništa ne bi bilo moguće.*

*Boži, jer je tu kroz smijeh, suze i život.*

*“Dance,” said the Sheep Man. “Yougottadance. Aslongasthemusicplays. Yougotta dance. Don'teventhinkwhy. Starttothink, yourfeetstop. Yourfeetstop, wegetstuck. Wegetstuck, you'restuck. Sodon'tpayanymind, nomatterhowdumb. Yougottakeepthestep. Yougottalimberup. Yougottaloosenwhatyoubolteddown. Yougottauseallyougot. Weknowyou're tired, tiredandscared. Happenstoeveryone, okay? Justdon'tletyourfeetstop.”*

*- Haruki Murakami*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA:**

aCGH – na array-u temeljena genomska hibridizacija (engl. *Array comparative genomic hybridization*)

ASD – atrijski septalni defekt

AVSD – atrioventrikularni septalni defekt

CA – kromosomska aberacija (engl. *Chromosomal aberration*)

CMA – kromosomski microarray (engl. *Chromosomal microarray*)

CVN – varijacije u broju kopija gena (engl. *Copy number variants*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

PDA – perzistentni ductus arteriosus

PSG – prirodene srčane greške

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (engl. *Single nucleotide polymorphism*)

TOF – tetralogija Fallot

TVA – transpozicija velikih arterija

VSD – ventrikularni septalni defekt

VUS – varijante nepoznatog značenja (engl. *Variants of uncertain significance*)

## **1. UVOD**



## **1.1. Kromosomi i kromosomske aberacije**

Temeljni predložak za formiranje i održavanje života naziva se deoksiribonukleinska kiselina (DNA). DNA je pakirana u kromosome koje pojednostavljeno možemo prikazati kao tijesno zavijene lance gena. Tijekom diobe, moguće ih je vidjeti svjetlosnim mikroskopom kao nitaste strukture ili "obojena tijela", a ime im dolazi iz grčkih riječi *chroma* (boja) i *soma* (tijelo). Kromosomi nam omogućuju prijenos genetskih informacija s jedne generacije na drugu te su glavni faktor za razlikovanje vrsta (1). Svaka somatska ljudska stanica sadrži diploidan set kromosoma, njih 46, koji se nalazi u staničnoj jezgri, od toga 22 homologna para su autosomi i po jedan par spolnih kromosoma. Dok su autosomi morfološki jednaki u oba spola, spolni kromosomi (gonosomi) konstitucijski se razlikuju: žene imaju XX par kromosoma, a muškarci XY par kromosoma. Spolne stanice (jajna stanica i spermij) sadrže haploidan set kromosoma odnosno po jedan kromosom od svakog para (23 kromosoma) (2).

Svako odstupanje u strukturi ili broju kromosoma nazivamo kromosomska aberacija (engl. *chromosomal aberration*, CA) ili kromosopatija. Razlikujemo dvije vrste kromosomskih aberacija koje su važne za medicinsku genetiku: numeričke kromosomske aberacije te strukturne kromosomske aberacije (3).

## **1.2. Klasična i molekularna kariotipizacija**

### **1.2.1. Klasična kariotipizacija**

Metodom klasične kariotipizacije, kromosomi se analiziraju svjetlosnim mikroskopom, pod povećanjem od 1000 puta. Da bi kromosomi bili vidljivi, bojaju se različitim tehnikama. U rutinskoj klasičnoj citogenetici, diljem svijeta, najučestalije se koristi G metoda pruganja. Ta metoda pruganja omogućava nam identifikaciju svakog pojedinog kromosoma te detekciju strukturnih abnormalnosti. Na rezoluciji 400-550 pruga mogu se razlikovati preraspodjele kromosomskih segmenata do oko 5 megabaza, posebice u regijama dobre opruganosti. Preciznost ove metode povećava se visokorezolucijskim pruganjem ukoliko se kromosomi analiziraju u ranoj metafazi ili prometafazi mitoze (2).

### 1.2.2. FISH- fluorescentna in situ hibridizacija

FISH analiza sjedinjuje citogenetičke i molekularne metode ispitivanja, a temelji se na hibridizaciji komplementarnih sekvenci nukleinskih kiselina te se koristi pri ispitivanju i otkrivanju submikroskopskih poremećaja genoma. Ova metoda nije ovisna o proliferativnoj aktivnosti stanica već je identifikacija specifičnih segmenata genoma moguća i u interfaznim stanicama. FISH sonde mogu otkriti regije reda veličine i do 0,5 kb, što je veliki napredak u usporedbi s tehnikama pruganja. Metoda je veoma osjetljiva i specifična, a identifikacija regije ovisi o upotrijebljenoj DNA sondi, dok se istovremeno ne mogu dobiti podaci o drugim dijelovima genoma (4).

### 1.2.3. CMA- kromosomska microarray analiza

Mikrodelecije i mikroduplicacije ne mogu se detektirati klasičnom kariotipizacijom. Kromosomski microarray (engl. *chromosomal microarray*, CMA) molekularna je tehnika koja detektira neravnoteže u broju kopija DNA. Te neravnoteže označene su kao varijacije u broju kopija gena (engl. *copy number variants*, CNV). Delecije ili duplicacije, koje mogu uključivati jedan ili nekoliko gena, mogu biti benigne varijante, varijante nepoznatog kliničkog značenja, (engl. *variants of uncertain significance*, VUS), patogene ili vjerojatno patogene koje dovode do specifičnog patološkog fenotipa. Značajan udio CNV-ova klinički je beznačajan i nalazi se u zdravoj populaciji. Većina tih benignih CNV-ova su veličinom manji od 50 Kb. Medicinska značajnost CNV-ova odnosi se na funkcionalni značaj kritičnih gena ili važnih regulacijskih regija genoma koje će vjerojatno imati funkcijski učinak zbog neravnoteže među njima (5).

Termin CMA obuhvaća sve vrste na arrayu-temeljenih analiza broja kopija u genomu, uključujući na array-u temeljenu komparativnu genomsku hibridizaciju (engl. *array comparative genomic hybridization*, aCGH) i array-e s polimorfizmima jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) (6).

*Array CGH* uspoređuje bolesnikovu DNA s normalnom kontrolnom DNA kako bi otkrio područja u suvišku ili manjku u bolesnikovom uzorku. U tom pristupu bolesnikova i kontrolna DNA reže se na fragmente, označava različitim fluorescentnim bojama te postavlja na array koji sadrži probe reprezentativnih sekvenci cijelog ljudskog genoma. DNA mješavina se kompetitivno veže za komplementarne sekvence DNA proba. Intenzitet fluorescencije se mjeri programskom opremom za digitalno snimanje. Zatim se računa omjer intenziteta fluorescencije između bolesnika i kontrole te zapisuju rezultati ovisno o tome (5).

*SNP microarray* analiza koristi array baziran na oligonukleotidima visoke gustoće, u kojem su ciljne probe odabrane prema DNA lokusima za koje se zna da variraju među pojedincima za jedan par baza (SNP). Promjene broja kopija se utvrđuju mjerenjem intenziteta apsolutne fluorescencijske probe bolesnikova uzorka u usporedbi s intenzitetom multiplih normalnih kontrola koje su neovisno hibridizirane. Klinički laboratoriji obično prijavljuju klinički značajne CNV-ove u rasponu od 50-100 Kb i više. SNP nam može dati još neke važne kliničke informacije kao što su uniparentalna disomija, mozaicizam, konsangvinitet te triploidija koja se ne može detektirati pomoću aCGH (5).

### **1.3. Prirodene anomalije srca i krvnih žila**

Prirodene srčane greške (PSG) (engl. *congenital heart disease*, CHD) oblik su prirodene anomalije koja se javlja u oko 1% novorođenčadi svake godine. Poremećaji razvoja srca mogu biti rezultat različitih oštećenja, npr. mogu nastati izlaganjem različitim teratogenima, ali ne izostaje ni važnost genetičke podloge jer se oko 30% PSG javlja u genetskim sindromima (7,8). Procjenjuje se da je oko 400 gena povezano s patogeneom prirodnih PSG-a. Mutacije u genima koji kodiraju transkripcijske faktore, pretvarače stanične signalizacije i modifikatore kromatina, mogu uzrokovati poremećaj u strukturi i funkciji srca. Kako mnogi proteini kodirani tim genima djeluju sinergistički ili su povezani funkcionalnim mrežama, pretpostavlja se da široka interakcija među njima dovodi do bolesti (9). Unatoč tome, 60 % PSG ostaje neobjašnjeno. Jedan od pristupa je da se istražuju poznati procesi normalnog srčanog razvoja i abnormalnosti određenih gena i putova koji sudjeluju u procesu normalnog razvoja. U velikoj većini slučajeva PSG imaju ne-Mendelske obrasce nasljeđivanja koji se najčešće opisuju kao složeni genetički mehanizmi. Genetska heterogenost varijanti među pojedincima može rezultirati promjenjivom ekspresivnošću gdje subjekti s istim varijantama mogu pokazati različite fenotipe. S druge strane ista patogena varijanta može imati i varijabilnu penetraciju i ne mora izazvati bolest (7).

PSG su anatomske, kliničke, epidemiološke i razvojno heterogene skupine prirodnih anomalija. Klasifikacija prema Bottu i sur. grupira PSG na temelju njihove sličnosti, kompleksnosti i pretpostavljenog embriološkog razvoja srca.

Prema klasifikaciji Botta i sur. prirodene srčane greške dijele se u 8 skupina (10):

1. Konotrunkalne
2. Atrioventrikularni septalni defekti (AVSD)
3. Anomalni povrat krvi kroz plućne vene
4. Opstrukcija lijevog ventrikularnog odljeva

5. Opstrukcija desnog ventrikularnog odljeva
6. Septalne
7. Heterotaksije
8. Kompleksne

### **1.3.1. Konotrunkalni defekti**

Izostanak razvoja zajedničkog odljevnog trakta uzrok je nekoliko učestalih defekata. To uključuje truncus arteriosus, transpoziciju velikih arterija, dvostruki izlaz iz desnog ventrikula, tetralogiju Fallot, prekinuti aortni luk (11).

*Tetralogija Fallot (TOF):* Fallotovu tetralogiju čine 4 prirodene greške: veliki defekt ventrikularnog septuma, opstrukcija izlaznog dijela desnog srca, hipertrofija desne klijetke i jašuća aorta. Fallotova tetralogija čini 7 do 10% prirodnih srčanih grešaka. Osim 4 navedene srčane greške često se pojavljuju i druge, uključujući luk aorte (25%), poremećenu anatomiju koronarnih arterija (5%), stenozu ogranaka plućne arterije, postojanje aortopulmonalnih kolaterala, perzistentni ductus arteriosus, kompletni atrioventrikularni septalni defekt i aortalnu insuficijenciju (12).

*Transpozicija velikih arterija (TVA):* Transpozicija velikih arterija nastaje kad aorta polazi neposredno iz desne klijetke, a plućna arterija iz lijeve klijetke, što dovodi do neovisne, usporedne plućne i sistemske cirkulacije. Transpozicija velikih arterija čini 5 do 7% prirodnih srčanih grešaka. Sistemska i plućna cirkulacija potpuno su odvojene (13).

*Truncus arteriosus:* Truncus arteriosus rijetko je stanje (1,5% prirodnih srčanih grešaka) u kojem iz ventrikula izlazi samo jedna arterija i daje protok sistemskim, plućnim i koronarnim cirkulacijama (11).

*Perzistentni ductus arteriosus (PDA):* Perzistentni ductus arteriosus čini 5-10% prirodnih srčanih grešaka te predstavlja postojanje fetalne veze (ductus arteriosus) između aorte i plućne arterije nakon rođenja, što dovodi do lijevo-desnog šanta (14).

### **1.3.2. Atrioventrikularni septalni defekti (AVSD)**

Izraz "atrioventrikularni septalni defekti" (AVSD) obuhvaća spektar prirodnih srčanih malformacija koje karakteriziraju zajednički atrioventrikularni spoj zajedno s nedostatnom atrioventrikularnom septacijom. Sastoji se od atrijskog septalnog defekta po tipu ostium primum (ASD) te malformacije AV zaliska s ili bez ventrikularnog septalnog defekta (11).

### **1.3.3. Anomalni povrat krvi kroz plućne vene**

Anomalne plućne vene označavaju malformacije s kompletnom ili parcijalnom uspostavom veze plućne vene s lijevim atrijskim (11).

#### **1.3.4. Opstrukcija lijevog ventrikularnog odljeva**

Opstrukcija lijevog ventrikularnog odljeva uključuje aortnu stenozu, koarktaciju aorte, sindrom hipoplastičnog lijevog srca, kompliciranu stenozu mitralne valvule sa sindromom hipoplastičnog lijevog srca i koarktacijom aorte (Shoneov kompleks) te bikuspidnu aortnu valvulu (11).

*Koarktacija aorte:* Koarktacija aorte je lokalizirano suženje lumena aorte koje dovodi do hipertenzije u gornjim udovima, hipertrofije lijeve klijetke i loše perfuzije trbušnih organa i donjih udova. Koarktacija aorte čini 6 do 8 % PSG-a. Pojavljuje se u 10 do 20% bolesnika s Turnerovim sindromom. Muško-ženski omjer iznosi 2:1. Koarktacija aorte obično se nalazi u proksimalnom dijelu prsne aorte, neposredno iza izlazišta lijeve arterije subklavije. Trbušna aorta rijetko je zahvaćena (15).

*Sindrom hipoplastičnog lijevog srca:* Sindrom hipoplastičnog lijevog srca sastoji se od hipoplazije lijeve klijetke i uzlazne aorte, poremećenog razvoja aortalnih i mitralnih zalistaka,atrijskog septalnog defekta i velikog prohodnog ductus arteriosusa. Sindrom hipoplastičnog lijevog srca čini 2-4 % PSG-a (16).

#### **1.3.5. Opstrukcija desnog ventrikularnog odljeva**

Abnormalni razvoj plućne valvule često dovodi do opstrukcije protoka iz desnog ventrikula. Karakteristične lezije su stenozna plućna arterija ili atrezija plućne arterije. Te lezije često se javljaju u kombinaciji s drugim defektima te su komponenta tetralogije Fallot (11).

#### **1.3.6. Septalne**

*Ventrikularni septalni defekt (VSD):* Ventrikularni septalni defekt predstavlja jedan otvor ili više njih u interventrikularnom septumu, što dovodi do šanta između klijetki. Ventrikularni septalni defekt je 2. najčešća prirođena srčana greška, nakon bikuspidalnog aortalnog zalistka, s učestalošću od 15 do 20% (17).

*Atrijski septalni defekt (ASD):* Atrijski septalni defekt predstavlja jedan ili više otvora na pregradi između atrija, koji dovodi do lijevo-desnog šanta, plućne hipertenzije i popuštanja srca. Atrijski septalni defekti (ASD) čine oko 6 do 10% slučajeva prirođenih srčanih grešaka. Većina slučajeva su izolirani i sporadični, no neki su sastavni dio genskih sindroma (Holt-Oram sindrom). ASD se može razvrstati prema smještaju: ostium secundum (defekt foramena ovale-u sredini atrijskog septuma), sinus venosus (defekt u stražnjem dijelu septuma, blizu ušća gornje ili donje šuplje vene) ili ostium primum (defekt u anteroinferiornom dijelu septuma) (18).

### **1.3.7. Heterotaksije**

Heterotaksija je rijetki razvojni poremećaj smještaja pojedinih torakalnih i abdominalnih organa. Varijacije normalnog položaja (*situs solitus*) mogu biti raznolike (*situs ambiguus*) do kompletno zrcalne slike (*situs inversus*). Srčane greške koje se javljaju uz heterotaksiju pokazuju veliki stupanj heterogenosti i klinički variraju od asimptomatskih do malformacija nespojivih sa životom (11).

### **1.4. Prirodene srčane greške kod klinički poznatih kromosopatija**

Prirodene srčane greške često su pridružene genetskim sindromima uz dodatne ekstrakardijalne anomalije. Smatra se da se oko 30% PSG odnosi na genetske sindrome. Zbog svoje velike učestalosti važan su uzrok pobola i smrtnosti tijekom dojenačke i rane dječje dobi. Najučestaliji genetski sindromi koji pokazuju različite vrste prirodnih srčanih grešaka su Downov sindrom, Turnerov sindrom, 22q11 delecijski sindrom (DiGeorge sindrom), Williamsov sindrom i Noonanov sindrom (8).

### **1.5. Numeričke kromosomske aberacije**

Numeričke kromosomske aberacije najčešće nastaju zbog nerazdvajanja (engl. *nondisjunction*) homolognog kromosomskog para u mejozi tijekom gametogeneze. U tom slučaju, zbog nepravilnog nerazdvajanja, jedna gameta dobiva oba homologna kromosoma, dok druga nema niti jedan homolog. Ukoliko dođe do oplodnje abnormalne gamete s dva homologa s normalnom gametom, nastaje zigota s trisomijom. Primjer takve trisomije jest trisomija 21. kromosoma, (kariotip 47, XX+21) s fenotipom Down sindroma. Dođe li do oplodnje gamete koja nema ni jedan homologni kromosom s normalnom gametom, nastaje zigota s monosomijom. Jedina monosomija sposobna za život i razvoj je monosomija spolnog kromosoma X (kariotip 45, X) s fenotipom Turnerova sindroma. Monosomija autosoma nije spojiva sa životom te se plod pobaci. Nerazdvajanjem u tijeku prvih postzigotičnih mitozata nastaje kromosomski mozaik ili miksploidija (3).

### **1.5.1. Down sindrom**

Sindrom Down, najčešća je klinički važna kromosopatija s incidencijom od 1:700, a citogenetski razlikujemo regularni, translokacijski i mozaični tip Down sindroma. Sva tri tipa očituju se blagim do srednje teškim intelektualnim zaostajanjem. S različitom učestalošću, kod sindroma Down nalazimo malformacije drugih organa i organskih sustava. Izraženo je intrauterino i postnatalno zaostajanje u tjelesnom razvoju i rastu. Opseg glave je smanjen (mikrocefalija), zatiljak je plosnat, a oči su koso, „mongoloidno” položene te šire razmaknute (hipertelorizam). Na medijalnom očnom kutu postoji nabor kože odnosno epikantus, a uz obod šarenice bijele, Brushfieldove pjegice. Nos, usta i uške malene su te loše oblikovane. Zglobovi su hiperfleksibilni, a miškulatura hipotonična. Šake su široke i kratke s kratkim prstima, česta je klinodaktilija. Na dlanovima postoji brazda četiriju prsta uz neke osobitosti dermatoglifa. Brazdu četiriju prsta mogu imati i osobe s nekim drugim kromosomskim promjenama, a ima je i oko 6% osoba s normalnim kariogramom. Česte su stenoze i atrezije probavnog sustava (stenoza duodenuma, prstenasti pankreas, atrezija anusa), aganglionozna crijeva (Hirschsprungova bolest), a nešto češće nego u općoj populaciji akutna leukemija i smanjena otpornost prema infekcijama (19).

Prirođene srčane mane dijagnosticiraju se u oko 40-50% djece s Down sindromom. Najčešći je atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), zatim ventrikularni septalni defekt (VSD), atrijski septalni defekt (ASD), patent ductus arteriosus (PDA) te tetralogija Fallot (20).

### **1.5.2. Trisomija 13 – Patauov sindrom**

Nakon Down sindroma, trisomija 13 jedna je od češćih autosomnih trisomija s incidencijom od 1:10000 novorođenčadi, češće u djece starijih majki. Klinički je obilježena vrlo teškim malformacijama mozga (arinencefalija), očiju (mikroftalmija, kolobom irisa), rascjepima usne, čeljusti i nepca, polidaktilijom te anomalijama unutarnjih organa: bubrega (cistični bubrezi, dvostruki ureteri, potkovasti bubreg) i probavnog sustava. Većina djece umire u prvim mjesecima života (21).

Učestalost prirođenih srčanih mana u Patauovom sindromu kreće se, ovisno o istraživanju, od 56 do 86% (22-25). Najučestalija anomalija na srcu u većini studija je atrijski septalni defekt (ASD) (26).

### **1.5.3. Trisomija 18 – Edwardsov sindrom**

Trisomija 18 također, jedna od relativno češćih, klinički prepoznatljivih trisomija s incidencijom 1:6000. Omjer dječaka i djevojčica je 1:4. Glavna obilježja su intrauterina distrofija, maleno lice, kraniofacijalna dismorfija u obliku makrocefalije ili hidrocefalije, hipoplastične mandibule, nisko položenih i malformiranih uški, karakteristične fleksijske kontrakture prstiju (drugi prst preko trećeg, peti preko četvrtog), uz kratak sternum, anomalije bubrega i probavnih organa (27).

Učestalost prirođenih srčanih grešaka je oko 90%. Među njima najučestaliji su septalni defekti, atrijski i ventrikularni te perzistentni ductus arteriosus. Također, česti su dvostruki izlaz iz desnog ventrikla, sindrom hipoplastičnog lijevog srca, transpozicija arterija te koarktacija aorte (28).

### **1.5.4. Turnerov sindrom (45, X0)**

Turnerov sindrom nastaje zbog gubitka dijela ili cijelog X kromosoma kod žena. Učestalost Turnerovog sindroma procjenjuje se na otprilike 1: 2000 živorođenih djevojčica (29). Klinička slika sindroma uključuje nizak rast, rani gubitak ovarijske funkcije što se manifestira kao odgođena menarha, anovulacija i neplodnost, zatim limfedem, pterigij na vratu, cubitus valgus, koštane anomalije, bubrežne anomalije te zastoj u razvoju i problemi u ponašanju kod nekih cura (30).

Kardiovaskularne malformacije pronađene su u 25-45% živorođenih djevojčica s Turner sindromom. Najčešće PSG su bikuspidna aortna valvula, koarktacija aorte te rijeđe parcijalni anomalni povrat plućnih vena i sindrom hipoplastičnog lijevog srca (31).

## **1.6. Strukturne kromosomske aberacije**

*Strukturne kromosomske aberacije* rezultat su pucanja kromosoma te nepravilnog preslagivanja i povezivanja istih. Kod njih je samo segment kromosoma u neravnoteži pa razlikujemo duplikacije, delecije, translokacije, inverzije, izokromosome i prstenaste kromosome. Najranije otkrivene preraspodijele su one dovoljne veličine da se otkriju klasičnom citogenetikom. Izvrstan primjer za to je sindrom Cri du chat, delecija veličine do 30 Mb (1).



### **1.6.1 Cri-du-chat sindrom (5p-sindrom)**

Incidencija Cri-du-chat sindroma je 1:15 000 do 45 000 živorođenih te je karakteriziran piskutavim monokromatskim plaćem, značajnom mentalnom zaostalašću, zastojećem rasta, kraniofacijalnim značajkama uključujući okruglo lice, mikrocefaliju te hipertelorizam.

Otprilike 29% pojedinaca ima i prirođenu srčanu grešku, uključujući perzistentni ductus arteriosus (PDA), ventrikularni septalni defekt (VSD) te atrijski septalni defekt (ASD). Također, opisane su opstruktivne anomalije desnog ventrikularnog optoka kao što je tetralogija Fallot i atrezija plućne arterije (32).

### **1.6.2. Wolf-Hirschhorn sindrom (WHS)**

Wolf-Hirschhorn sindrom nastaje zbog parcijalne delecije kratkog kraka 4. kromosoma. Incidencija mu je procijenjena na 1:20 000-50 000 živorođenih. Pojedinci s WHS-om imaju karakterističan kraniofacijalni dismorfizam u obliku "kacige grčkog ratnika", mentalnu zaostalost, poremećaje hranjenja, malformacije urinarnog trakta te strukturne anomalije mozga.

U prosjeku polovica bolesnika ima strukturni srčani defekt od kojih su najčešći septalni defekti, a opisani su i tetralogija Fallot, PDA te stenoza plućne arterije (32).

## **1.7. Prirođene srčane greške u mikrodelecijskim/mikroduplicacijskim sindromima**

PSG su glavni uzrok smrtnosti i morbiditeta, posebno kod pojedinaca kod kojih je srčani defekt povezan s dodatnim malformacijama organa. Točna etiološka dijagnoza može imati važne implikacije za liječenje i praćenje, ali i za savjetovanje o riziku pojavnosti. Kod kromosomskih aberacija poznata je etiologija pa je tako pretpostavljeno da je poznat i uzrok PSG-a posebno kada je fenotipu priključen zastoj rasta i razvoja, dismorfija i malformacija ostalih organa (33). Genetički poremećaji koji su posljedica neuravnotežene preraspodjele ljudskog genoma igraju važnu ulogu u malformacijama srca (34). U deletiranim ili dupliciranim segmentima genoma, promijenjen je broj funkcionalno relevantnih gena uključenih u razvoj srca, stoga se smatra da dovode do razvojne anomalije srca (35). Određene genomske studije pokazale su da je određivanje CNV-a tehnikom CMA izuzetno vrijedno u evaluaciji djece s prirođenim srčanim greškama (sindromskim i nesindromskim). Između 3 do 20% prirođenih srčanih grešaka uzrokovano je varijacijama u broju kopija genoma, ovisno o klasifikaciji nesindromskih ili sindromskih PSG-a (33).

### 1.7.1. Nesindromske prirodene srčane greške

Izolirane PSG najčešći su oblik razvojnih anomalija srca. Zbog svoje velike pojavnosti i grupiranja u obiteljima, kod mnogih od njih je dokazana povezanost s mutacijama u određenim genima. Te mutacije klasificiraju se kao one visoke penetrantnosti, niske penetrantnosti te varijacija rizičnih gena za PSG. Transkripcijski faktori najčešća su skupina gena uključenih u etiologiju poremećaja structure i funkcije razvoja srca. Ostali geni dio su signalnih transdukcijskih putova i strukturnih komponenti srca (36). Mutacije u različitim genima povezane su s određenim fenotipovima PSG što je prikazano u Tablici 1 (37).

**Tablica 1.** Geni povezani s nesindromskim prirodnim srčanim greškama

Stanje	Gen	Kromosomska lokacija
Septalni defekti; tetraloija Fallot; hipoplazija lijevog srca	<i>NKX2-5</i>	5q35.1
Tetraloija Fallot; dvostruki izlaz desnog ventrikla; ventrikularni septalni defekti	<i>NKX2-6</i>	8p21.2
Septalni defekti; dvostruki izlaz desnog ventrikla	<i>TBX20</i>	7p14.2
Septal defekti; dvostruki izlaz desnog ventrikla ; tetraloija Fallot	<i>GATA4</i>	8p23.1
Tetraloija Fallot	<i>GATA5</i>	20q13.33
Defekti odljevnog trakta	<i>GATA6</i>	18q11.2
Heterotaksija	<i>ZIC3</i>	Xq26.3
Transpozicija velikih arterija	<i>PITX2</i>	4q25
Obiteljski atrijski septalni defekti	<i>MYH6</i>	14q11.2
Tetraloija Fallot	<i>JAG1</i>	20p12.2
Hipoplazija lijevog srca	<i>NOTCH2</i>	1p12

### 1.7.2. Sindromske prirodene srčane greške

Veliki broj sindroma, kod kojih je pridružena PSG, nastaju bilo zbog poremećaja broja kromosoma, velikih kromosomskih delecija, mikrolecija/mikroduplicacija ili mutacija u jednom genu. PSG su učestale malformacije kod mnogih genetičkih kromosomskih aberacija u kojima je dokazana neravnoteža u broju kopija gena, tzv. mikrolecijskim i mikroduplicacijskim sindromima (Tablica 2) (36,37).

**Tablica 2.** CNV-ovi povezani s prirođenim srčanim greškama

Stanje	Gen(i)	Kromosomska lokacija
Delecija/duplikacija 22q11.2	<i>TBX1</i>	22q11.2
Distalna 22q11.2del	<i>CRKL, ERK2/MAPK1</i>	22q11.22
Delecija/duplikacija 1q21.1	<i>GJA5</i>	1q21.1
1p36del	<i>PRDM16</i>	1p36.32
8P23.1del	<i>GATA4</i>	8p23.1
Wolf---Hirschhorn sindrom	<i>WHSC1, FGFR1</i>	4p16.3
Williams---Beuren sindrom	<i>ELN, WSTF</i>	7q11.23
Kleefstra sindrom	<i>EHMT1, NOTCH1</i>	9q34.3
Noonan sindrom	<i>PTPN11 (50%)</i> <i>RIT1</i>	12q24.12 1q22
Adams---Oliver sindrom	<i>RBPJ</i> <i>NOTCH1</i>	4p12.2 9q34.3
Holt---Oram sindrom	<i>TBX5</i>	12q24.21
Alagille sindrom	<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>	20p12.2 1p12

### 1.7.2.1. Delecija 22q11.2-DiGeorge/ velokardiofacijalni sindrom

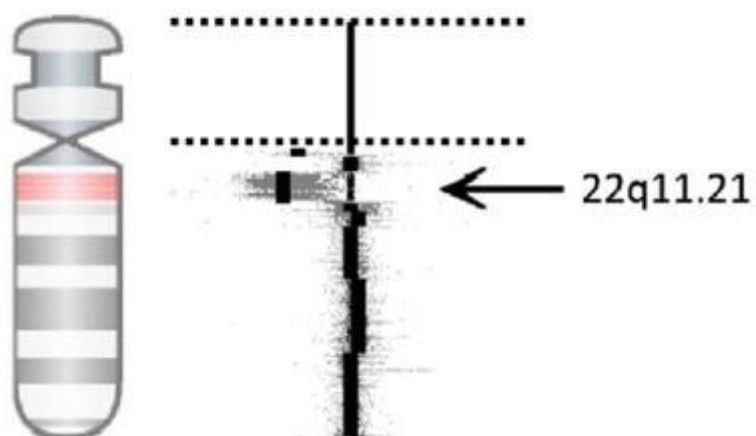
Najčešća mikrodelecija u rasponu od 0,7 do 3 Mb koja obuhvaća 1:4000 ljudi i fenotipski se očituje kao DiGeorge sindrom, velokardiofacijalni i sindrom Shprintzen.

DiGeorge sindrom ili velokardiofacijalni sindrom, uzrokovan delecijom 22q11.2 najčešći je delecijski sindrom povezan s PSG. Procjenjuje se da je otprilike 1,5% svih PSG uzrokovano delecijom 22q11.2 (38). Slikom 1. prikazana je CMA analiza bolesnika s DiGeorge sindromom.

Ekstrakardijalne značajke DiGeorge sindroma uključuju imunodeficijenciju zbog aplazije/hipoplazije timusa, hipokalcemiju zbog aplazije/hipoplazije paratireoidnih žlijezda, kraniofacijalne anomalije, nepčane anomalije, bubrežne anomalije, poteškoće u učenju i govoru te psihijatrijske poremećaje. Poremećaj obilježavaju karakteristična facijalna dismorfija te konotrunkalne srčane anomalije u neonatalnom razdoblju. Većina srčanih malformacija uočenih u ovom sindromu uzrokovana je haploinsuficijencijom transkripcijskog faktora *TBX1* (39).

Nedavna studija pokazala je da 64% pojedinaca s 22q11.2 delecijским sindromom ima PSG od kojih su najčešći konotrunkalni defekti odljevnog trakta, a ventrikularni septalni defekti najčešće su abnormalnosti otkrivene na ehokardiografiji (40). Tablicom 3. prikazane su najčešće PSG kod DiGeorge sindroma (41).

## Chromosome 22



**Slika 1.** Prikaz CMA analize kod bolesnika s DiGeorge sindromom (preuzeto s: <https://www.researchgate.net/publication/263857277> )

**Tablica 3.** Nalazi na srcu kod pojedinaca s 22q11.2 delecijiskim sindromom

<b>Prirodna srčana greška</b>	<b>% zahvaćenih pojedinaca</b>
Ventrikularni septalni defekt	23%
Tetralogija Fallot (TOF)	18%
Anomalije aortnog luka	14%
Prekinuti aortni luk	11%
Atrijski septalni defekt	10%
Atrezija plućne arterije	6%
Truncus arteriosus (TA)	4%
Patent ductus arteriosus	6%
Bikuspidna aortna valvula	3%
Stenoza plućne arterije	2%
Ostalo	1%

### 1.7.2.2. Williams-Beuren sindrom

Williams-Beuren sindrom (WBS) javlja se u 1:7500 do 1:10000 ljudi, a uzrokovan je klasičnom delecijom regije 7q11.23 veličine 1,5-1,8 Mb te uključuje 28 gena. Većina bolesnika je heterozigot za deleciju veličine 1,5 do 1,8 Mb. Osobe sa WBS-om imaju izražene karakteristike lica, uključujući periorbitalnu punoću, široki nosni korijen, široka usta i pune obraze (Slika 2). Ostale značajke uključuju hiperkalcemiju, zastoj razvoja, uključujući intelektualni razvoj te izraženu društvenu osobnost (42-44) .

Kardiovaskularne anomalije prisutne su u 75% pojedinaca te se većinom radi o supralvalvularnoj aortnoj stenozu i stenozu plućne arterije, a rjeđe o prolapsu mitralne valvule, hipoplaziji luka aorte, insuficijenciji aorte. Opisana je i stenozu drugih arterija srednje veličine, poput bubrežnih arterija, koronarnih arterija i trbušne i torakalne aorte (Tablica 4) . To se može objasniti haploinsuficijencijom gena za elastin (*ELN*) što uzrokuje deficijenciju ili abnormalno taloženje elastina u arterijske stijenke (43). Ostale PSG, kao što su septalni defekti i tetralogija Fallot, opisane su u 6-10% bolesnika i ne mogu se objasniti delecijom gena *ELN* . Animalni modeli ukazuju da delecija drugog gena *BAZ1B* u regiji 7q11.23, poznatijem kao Williams sindrom transkripcijski faktor (*WSTF*), može uzrokovati srčane defekte (45).



**Slika 2.** Prikaz bolesnika s Williams-Beuren sindromom s karakterističnom dismorfijom lica, periorbitalnom punoćom, širokim korijenom nosa, velikim ustima, rijetkim zubima i punim usnama. Izvor: Arhiva Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split (dobivena privola roditelja za objavu fotografija)

**Tablica 4.** Williams sindrom i pridružene prirodene srčane greške

Pridružene srčane greške	Postotak (%)
Aortna stenoza	61-72
Stenoza plućne arterije	39-45
Prolaps mitralne valvule	15
Koarktacija aorte	4
Bikuspidna aortna valvula	3
Hipoplazija aorte	2

### 1.7.2.3. 8p23.1 delecije

Delecije koje uključuju kromosom 8p23.1 variraju od velikih delecija, kao što je 8p telomera, koje možemo detektirati rutinskom kariotipizacijom, do malih delecija koje uzrokuju različite fenotipove, posebice dijafragmalne hernije i PSG. Srčani defekti uočeni su u 94% slučajeva, a variraju od izoliranih septalnih defekata do kompleksnijih grešaka kao što su tetralogija Fallot i sindrom hipoplastičnog lijevog srca.

Velika incidencija prirodnih srčanih grešaka pripisana je nedostatku ili nebalansiranoj ekspresiji transkripcijskog faktora *GATA4*, koji igra ključnu ulogu u razvoju ljudskog srca. Smatra se da je haploinsuficijencija *GATA4* gena etiološki čimbenik nesindromskih prirodnih srčanih grešaka u životinjskim modelima i obiteljima, što posebice vrijedi za septalne defekte. Bolesnici s 8p23.1 delecijom imaju kompleksnije PSG-ove od bolesnika koji imaju samo mutaciju *GATA4* gena. To nam ukazuje na mogućnost postojanja drugih gena koji igraju važnu ulogu u fenotipu prirodnih srčanih grešaka. Jedan od potencijalnih gena odgovornih za egzarcebaciju učinka *GATA4* delecije je transkripcijski factor *SOX4* (32).

#### 1.7.2.4. Emanuel sindrom

Emanuel sindrom karakteriziran je pre- i postnatalnim zastojem rasta, mikrocefalijom, hipotonijom, teškim intelektualnim zaostajanjem, anomalijama uha, preaurikularnim jamama, rascjepom nepca, anomalijama bubrega (Slika 3).

PSG se javljaju u otprilike 60% pojedinaca s Emanuel sindromom, a uključuju atrijske septalne defekte, ventrikularne septalne defekte, tetralogiju Fallot, truncus arteriosus, koarktaciju aorte i perzistentni ductus arteriosus. Dijagnoza sindroma postavlja se detekcijom duplikacije 22q10-22q11 i duplikacije 11q23-qter na prekobrojnom derivatu kromosoma 22 (46).



**Slika 3.** Slika bolesnice s Emanuel sindromom. Prikazana je djevojčica u dobi od 4 godine. Može se uočiti asimetrija lica, prominentno čelo, konvergentni strabizam, dugi filtrum i mikro-retrognatija. Izvor: Arhiva Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split (dobivena privola roditelja za objavu fotografija)

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



## **2.1. Ciljevi istraživanja**

1. Odrediti kolika je učestalost prirođenih srčanih grešaka u djece kod kojih smo dokazali rijetku kromosomopatiju.
2. Odrediti koji tip prirođene srčane greške je najzastupljeniji među njima.
3. Izdvojiti najučestaliji sindrom s prirođenim srčanim greškama te usporediti pojavnost prirođene srčane greške u odnosu na opću populaciju.
4. Odrediti dob dijagnoze strukturne kromosomske aberacije djece s prirođenom srčanom greškom i usporediti s dobi dijagnoze onih bez prirođene srčane greške.
5. Izdvojiti ultrarijetke kromosomopatije s prirođenim srčanim greškama i usporediti s literaturom.

## **2.2. Hipoteza**

Rijetke kromosomopatije s prirođenom srčanom greškom dijagnosticiraju se u ranijoj životnoj dobi u odnosu na one bez prirođenih srčanih grešaka.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2019. pri Citogenetskom laboratoriju i Ambulanti medicinske genetike KBC-a Split izdvojena je arhivirana medicinska dokumentacija 85 ispitanika kojima je metodama klasične citogenetike, FISH-a i CMA dijagnosticirana rijetka kromosomopatija.

Kriteriji uključenja: Uključeni su bolesnici kod kojih je metodama klasične citogenetike, FISH-a i CMA dokazan specifični mikrolelecijski ili mikroduplicacijski sindrom.

Kriteriji isključenja: Isključena su djeca sa sindromom Down, Edwards, Patau i Turner.

### **3.2. Ustroj istraživanja**

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje.

### **3.3. Etička načela**

Plan istraživanja usklađen je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04) te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Studija je odobrena rješenjem pod brojem 2181-147-01/M.S.-20-12.

### **3.4. Opis istraživanja**

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije izdvojeni su podaci o dobi, spolu, kariotipu i lokusu kromosomske aberacije, vrsti prirođenih srčanih grešaka te ekstrakardijalnim manifestacijama. Ispitanici s prirođenim srčanim greškama, ukupno 23, podijeljeni su u 3 skupine prema vrsti strukturne kromosomske aberacije: mikrolelecije, mikroduplicacije te kombinacija istih. Potom je utvrđena učestalost i vrste prirođenih srčanih grešaka među svim skupinama, a prikazane su i ekstrakardijalne manifestacije kod ispitanika s ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama s prirođenim srčanim greškama.

### **3.5. Statistička analiza podataka**

Statistička analiza provedena je softverskim paketom SPSS for Windows ® (verzija 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) i Microsoft Excel za Windows Version 11.0 (Microsoft Corporation). Neuparenim dvosmjernim Studentovim T-testom statistički je obrađena dob pri dijagnozi ispitanika s PSG i ispitanika bez PSG. Također, Fisher's exact testom statistički je obrađena razlika zastupljenosti PSG ispitanika s DiGeorge sindromom naše studije i studije opće populacije. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti  $p \leq 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno 85 ispitanika s različitim rijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama, od toga 55 onih s mikrodelecijama, 25 s mikroduplikacijama te 5 s kombinacijom tih poremećaja. Raspodjela ispitanika prema spolu i broju u skupinama prikazana je u Tablici 5.

**Tablica 5.** Prikaz ispitanika prema broju i spolu u skupinama

Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacija	Ukupno
Broj ispitanika (No)	55 (64,7%)	25 (29,4%)	5 (5,9%)	85 (100%)
Spol M/Ž* (No) (%)	33 (60%)/22	13 (52%)/12	3 (60%)/2	49(57,6%)/36

\*M=muško; Ž=žensko

Prevladali su ispitanici s mikrodelecijskim sindromima (64,7%), dok je raspodjela ispitanika po spolu u svim skupinama pokazala nešto više ispitanika muškog spola (mikrodelecije-60%; mikroduplikacije-52%; kombinacija-60%).

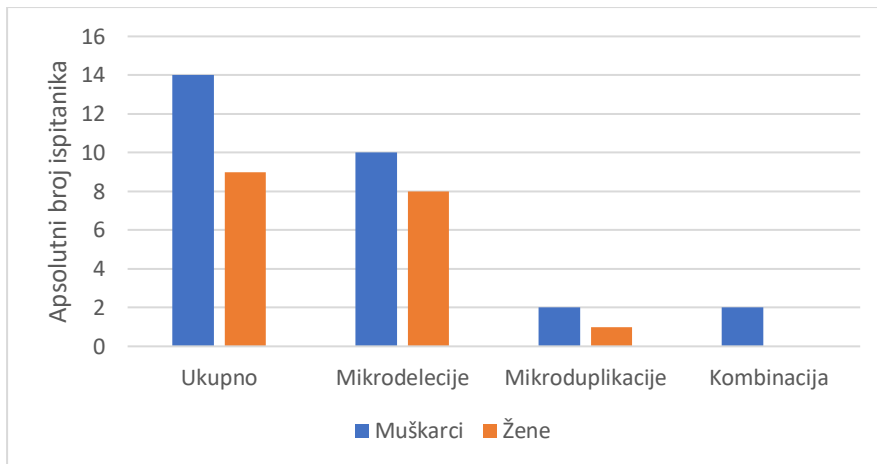
**Tablica 6.** Učestalosti ispitanika s prirođenim srčanim greškama i raspodjela po skupinama kromosomske aberacije

Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacija	Ukupno
Ukupni broj ispitanika (No)	55	25	5	85
Broj ispitanika bez PSG (No)	37	22	3	62
<b>Broj ispitanika s PSG (No) (%)</b>	<b>18 (32,7%)</b>	<b>3 (12%)</b>	<b>2 (40%)</b>	<b>23 (27,1%)</b>

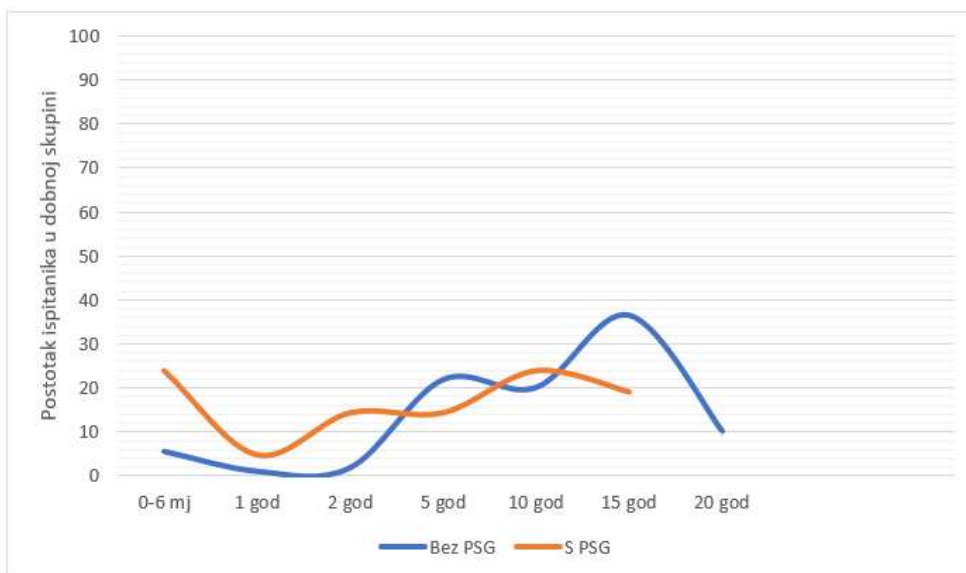
PSG- Prirodene srčane greške

U 23 (27,1%) ispitanika s rijetkom strukturnom kromosomskom aberacijom pronađena je prirodna srčana greška. Oni uključuju 18 ispitanika s mikrodelecijom, 3 s mikroduplikacijom te 2 s kombinacijom poremećaja (Tablica 6).

Na Slici 4. prikazano je da ispitanici muškog spola s prirođenom srčanom greškom prevladavaju u svim podskupinama.



**Slika 4.** Distribucija bolesnika s prirođenom srčanom greškom prema spolu i vrsti strukturne kromosomske aberacije



**Slika 5.** Dobna distribucija pri dijagnozi strukturne kromosomske aberacije

Kolmogorov-Smirnovim testom normalnosti utvrđena je unimodalna i simetrična distribucija po dobi ( $P=0,301$ ). Medijan dobi pri dijagnozi strukturne kromosomske aberacije je 5,28 godina. Kod ispitanika s PSG ranije se došlo do dijagnoze (medijan=4,09 godina), dok je kod ispitanika bez PSG dijagnoza postavila u kasnijoj dobi (medijan=7,57 godina). Neuparenim dvosmjernim Studentovim T testom dobivena je statistički značajna razlika  $P=0,028$ . Grafom je prikazana distribucija dobi pri dijagnozi ispitanika s PSG i ispitanika bez PSG te se može uočiti ranija dob pri dijagnozi kod ispitanika s PSG (Slika 5). U skupini do 6. mј. života, dijagnosticirano je 24% ispitanika s PSG, a samo u 5% ispitanika bez PSG.

**Tablica 7.** Kliničke i citogenetske karakteristike 18 ispitanika s mikrodelecijom s prirođenim srčanim greškama

No	Mikrodelecija	Kromosomopatija	Klasifikacija varijante	*Spol	Prirodna srčana greška	Gen/i odgovorni za PSG
1	(22q11.21)x1	DiGeorge	Patogena	M	PDA	<i>TBX1</i>
2	(8p12p11.22)x1		VUS	Ž	ASD, VSD	?
3	(7q11.2)x1	Williams	Patogena	Ž	supravalvularna stenoza aorte	<i>ELN, WSTF</i>
4	(22q11.21)x1	DiGeorge	Patogena	M	ASD, stenoza a.pulmonalis	<i>TBX1</i>
5	(7q11.23)x1	Williams	Patogena	Ž	hipoplazija luka aorte, displazija valvule plućne arterije	<i>ELN, WSTF</i>
6	(15q11.2)x1		Patogena	M	ASD, aortna insuficijencija	?
7	(22q11.2)x1	DiGeorge	Patogena	Ž	tetralogija Fallot	<i>TBX1</i>
8	(2p16.3)x1		Patogena	Ž	ASD, VSD	?
9	(7q11.23)x1	Williams	Patogena	M	stenoza pulmonalne valvule	<i>ELN, WSTF</i>
10	(22q11.2)x1	DiGeorge	Patogena	M	kompleksna srčana mana	<i>TBX1</i>
11	(3p26.3)x1		Vjerojatno patogena	M	koarktacija aorte	?
12	(22q11.2)	DiGeorge	Patogena	Ž	ASD, PDA	<i>TBX1</i>
13	(7q11.23)x1	Williams	Patogena	Ž	Koarktacija aorte	<i>ELN, WSTF</i>
14	(22q11.2)x1	DiGeorge	Patogena	M	prekid luka aorte; VSD uz bikuspidnu aortnu valvulu	<i>TBX1</i>
15	(22q11.2)x1	DiGeorge	Patogena	M	interupcija luka aorte; VSD	<i>TBX1</i>
16	(3p26.3p25.3)x1		Vjerojatno patogena	M	perzistentna gornja šuplja vena	?
17	(9p23)x1		VUS	M	PDA	?
18	(18q21.31-q23)x1		VUS	Ž	Insuficijencija mitralne valvule	?

\*Spol: M= Muško; Ž=Žensko; PDA-perzistentni ductus arteriosus; ASD- atrijski septalni defekt; VSD- ventrikularni septalni defekt; VUS-engl. *variant of uncertain significance*

Tablicom 7. prikazane su kliničke i citogenetske karakteristike 18 ispitanika s mikrodelecijom s prirođenim srčanim greškama. Među 18 ispitanika s mikrodelecijom i prirođenom srčanom greškom, pronađeno je 7 s DiGeorge sindromom (22q11.21), 4 s Williams sindromom (7q11.2) te 7 s ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama.

**Tablica 8.** Kliničke i citogenetske karakteristike 3 ispitanika s mikroduplikacijom s prirođenim srčanim greškama

<b>No</b>	<b>Mikroduplikacija</b>	<b>Kromosopatija</b>	<b>Klasifikacija patogenosti varijante</b>	<b>*Spol</b>	<b>Prirodna srčana greška</b>	<b>Gen/i odgovorni za PGS</b>
1	+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)	Emanuel sindrom	Patogena	Ž	ASD, VSD	?
2	(5q35.3)x3		VUS	M	Koarktacija aorte	?
3	(2q37.3)x3 i (Xq13.2q13.3)x3		VUS	M	Insuficijencija mitralne valvule	?

\*Spol: M= Muško; Ž=Žensko; ASD- atrijski septalni defekt; VSD- ventrikularni septalni defekt; VUS-engl. variant of uncertain significance

**Tablica 9.** Kliničke i citogenetske karakteristike 2 ispitanika s kombinacijom strukturnih kromosomskih aberacija s prirođenim srčanim greškama

<b>No</b>	<b>Kombinacija (del+dup)</b>	<b>Kromosopatija</b>	<b>Klasifikacija patogenosti varijante</b>	<b>*Spol</b>	<b>Prirodna srčana greška</b>	<b>Gen/i odgovorni za PGS</b>
1	psu dic(8)(q11.1-p23.2::p23.2-qter)	invertna duplikacija i delecija 8p	Patogena	M	VSD	?
2	(15q24.2)x1 i (22q11.21)x3		Patogena	M	VSD	?

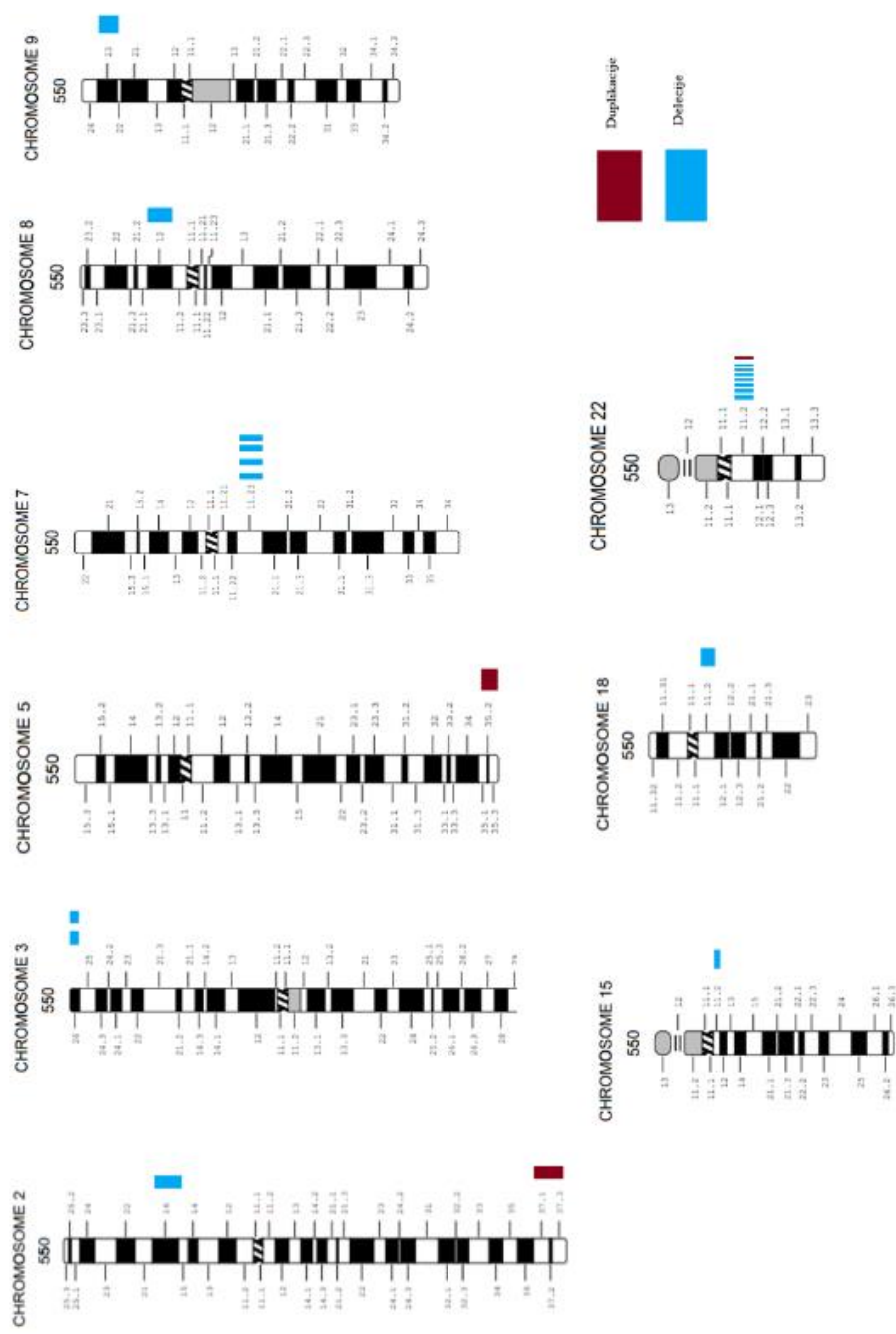
\*Spol: M= Muško; Ž=Žensko; VSD- ventrikularni septalni defekt

U Tablici 8. prikazane su kliničke i citogenetske karakteristike ispitanika s mikroduplikacijom i prirođenim srčanim greškama, dok su u Tablici 9. prikazane iste karakteristike za kombinaciju strukturnih kromosomskih aberacija.

Među ispitanicima s PSG pronađeno je najviše kromosomskih aberacija, mikrodelecija/duplikacija, na 22. kromosomu.

Slikom 6. prikazane su pripadajuće mikrodelecije/duplikacije u zahvaćenim kromosomskim lokusima.





**Slika 6.** Prikaz ideograma kromosoma s obilježenim lokusima koji predstavljaju broj ispitanika s mikrodelecijski ili mikroduplicacijskim sindromom i prirođenom srčanom greškom.

(Ideogram kromosoma preuzet s: <http://www.pathology.washington.edu/research/cytopages/idiograms/human/>)

Potom je određena učestalost pojedinih PSG među 23 ispitanika kod kojih je ista pronađena. Ventrikularni septalni defekt najzastupljenija je srčana greška pronađena kod 8 (22,2%) ispitanika (Tablica 10). Važno je naglasiti da je kod 8 ispitanika pronađeno više od jedne PSG, a Tetralogija Fallot izdvojena je kao zasebni entitet s multiplim PSG.

**Tablica 10.** Prirođene srčane greške u 23 ispitanika s rijetkim kromosomopatijama

Prirodna srčana greška	Ukupno No (%)
	37
Ventrikularni septalni defekt (VSD)	8 (22,2%)
Atrijski septalni defekt (ASD)	7 (19,4%)
Perzistentni ductus arteriosus (PDA)	5 (13,9%)
Koarktacija aorte	3 (8,3%)
Stenoza a. Pulmonalis	2 (5,6%)
Tetralogija Fallot	2 (5,6%)
Prekid luka aorte	2 (5,6%)
Mitralna insuficijencija	2 (5,6%)
Ostalo	2 (5,6%)
Aortna stenoza	1 (2,8%)
Hipoplazija luka aorte	1 (2,8%)
Displazija valvule plućne a.	1 (2,8%)
Aortna insuficijencija	1 (2,8%)

Među 23 ispitanika s PSG, pronađeno je 7 ispitanika s DiGeorge sindromom. Tablicom 11. prikazana je učestalost PSG. U 4 (57,2%) ispitanika s DiGeorge sindromom dijagnosticirano je više od 1 PSG. Ispitanici s Tetralogijom Fallot isključeni su kao ispitanici s multiplim nalazima na srcu te su izdvojeni kao jedinstvena kompleksna srčana greška. Najzastupljeniji su konotrunkalni defekti 50.1% (perzistentni ductus arteriosus, tetralogija Fallot, prekid luka aorte), a potom septalni defekti (33,4%): ventrikularni septalni defekt (2) i atrijski septalni defekt (2).

**Tablica 11.** Prirođene srčane greške u 7 ispitanika sa DiGeorge sindromom

Prirođena srčana greška	(No)(%)
Perzistentni ductus arteriosus (PDA)	2 (16.7%)
Ventrikularni septalni defekt (VSD)	2 (16.7%)
Atrijski septalni defekt (ASD)	2 (16.7%)
Stenoza a. pulmonalis	1 (8.3%)
Tetralogija Fallot	2 (16.7%)
Prekid luka aorte	2 (16.7%)
Kompleksna srčana greška	1 (8.3%)

**Tablica 12.** Rezultati Fisher's exact testa usporedbe učestalosti prirođenih srčanih grešaka između ispitanika s DiGeorge sindromom naše studije i studije provedene u općoj populaciji

Tip kromosomske aberacije	Ispitanici naše studije (%)	Opća populacija (%)	<i>P</i> *
DiGeorge	77,8%	64%	0.042

\*Fisher's exact test

Ukupno 7 od 9 ispitanika (77,8%) s DiGeorge sindromom u ovoj studiji imalo je PSG. Taj podatak uspoređen je sa studijom opće populacije (Campbell i sur.) te je Fisher's exact testom dobivena statistički značajna razlika ( $P=0.042$ ) (Tablica 12).

U Tablici 13. prikazane su ekstrakardijalne manifestacije ultrarijetkih strukturnih kromosomskih aberacija s prirođenim srčanim greškama. Većina njih imala je dismorfiju uz razvojno zaostajanje. Među njima pronađeno je 5 patogenih varijanti, 2 vjerojatno patogene varijante te 5 varijanti nepoznatog značenja (engl. *variant of uncertain significance*, VUS).

**Tablica 13.** Ekstrakardijalne manifestacije i klasifikacija varijanti ispitanika s ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama s prirođenom srčanom greškom

No	Lokus	Klasifikacija i varijante	Ekstrakardijalne manifestacije
1	(8p12p11.22)x1	VUS	Dismorfija, niski rast, razvojno zaostajanje, smetnje vida ( slabovidnost, konvergentni strabizam)
2	(15q11.2)x1	Patogena	Dismorfija, hipoplazija oba bubrega
3	(2p16.3)x1	Patogena	Razvojno zaostajanje, epilepsija
4	(3p26.3)x1	Vjerojatno patogena	Preponska kila, hiperobilni zglobovi
5	(3p26.3p25.3)x1	Vjerojatno patogena	Mikrocefalija, dismorfija, hipertoniya, niski rast, hipoplazija skrotuma
6	(9p23)x1	VUS	Mikrocefalija, disgeneza korpus kalozuma, epilepsija
7	(18q21.31-q23)x1	VUS	Mikrocefalija, dismorfija, hijatalna hernija, hiperobilni zglobovi, hipotoniya mišića, razvojno zaostajanje, smetnje vida (strabizam)
8	+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)	Patogena	Dismorfija, Hipoplazija korpusa kalozuma, rascjep nepca, dijafragmalna hernija, spina bifida oculata, razvojno zaostajanje, smetnje vida (strabizam), provodna naglušost, mb. Hirschprung
9	(5q35.3)x3	VUS	Dismorfija, razvojno zaostajanje
10	(2q37.3)x3 i (Xq13.2q13.3)x3	VUS	Dismorfija, hiperobilni zglobovi, hipotoniya mišića, niski rast, epilepsija, kriptorhizam
11	(15q24.2)x1 i (22q11.21)x3	Patogena	Dismorfija, hipotoniya mišića, niski rast, razvojno zaostajanje
12	psu dic(8)(q11.1-p23.2::p23.2- qter)dn	Patogena	Makrocefalija, atrofija cerebelarne hemisfere, dismorfija, smetnje vida (strabizam)

VUS-engl. *variant of uncertain significance*

## **5. RASPRAVA**

Istraživanje je provedeno među bolesnicima s kognitivnim/razvojnim zaostajanjem i s multiplim kongenitalnim anomalijama kojima je tehnikama klasične kariotipizacije, FISH i CMA dijagnosticiran neki od genetičkih sindroma. Iz istraživanja su isključeni sindrom Down, Patau, Edwards i Turner. Među njima je pronađeno da 27,1% ispitanika ima PSG što je približno jednako studiji Jung-a i sur. (8). Smatra se da se oko 16,6–30% PSG odnosi na genetske sindrome (8,33). Prevalencija PSG se razlikuje među sindromima, stoga je važan tip sindroma, njegova učestalost i veličina studije.

Studije opće populacije pokazale su da su mikrodelecije učestalije i da uzrokuju teži klinički fenotip u odnosu na mikroduplikacije (47,48). U ovoj studiji u kojoj su ispitanici imali multiple kongenitalne anomalije, a većina njih i kognitivno i razvojno zaostajanje, također je pronađeno više mikrodelecijskih (64,7%), u odnosu na mikroduplikacijske sindrome (29,4%). U ovom istraživanju, raspodjela po spolu u svim skupinama pokazala je nešto više ispitanika muškog spola (52-60%), dok je većina drugih istraživanja pokazala približno jednaku spolnu distribuciju bolesnika (41). Uspoređujući podatke o spolnoj distribuciji treba uzeti u obzir veličinu studije ovog istraživanja.

PSG su važan uzrok pobola i smrtnosti tijekom dojenačke i rane dječje dobi. Iz tog razloga, bolesnici s PSG i ostalim prirođenim anomalijama češće se upućuju na genetička testiranja. Studija Campbell i sur. pronašla je u najčešćem mikrodelecijskom sindromu (DiGeorge) povezanost između PSG i ranog dijagnosticiranja sindroma. U toj studiji pronađeno je da se dijagnoza mikrodelecijskog sindroma postavi u ranijoj životnoj dobi (medijan dobi pri dijagnozi=2,6 mjeseci), ukoliko djeca u sklopu svog sindroma imaju PSG, u usporedbi sa skupinom djece s DiGeorge sindromom, a koji su bez PSG (medijan dobi pri dijagnozi=3,1 godina) (41). Iako ova studija sadrži heterogene mikrodelecijske/mikroduplikacijske sindrome provedeno je istraživanje je li dob dijagnoze kod ispitanika s PSG postavljena ranije u odnosu na one ispitanike bez PSG i dobiveni su slični podaci kao prethodno navedena studija (41). Medijan dobi ispitanika ove studije pri dijagnozi genetičkog sindroma bio je 5,28 godina. Ispitanici s PSG dijagnosticirani su u ranijoj životnoj dobi (medijan=4,09 godina), dok je kod ispitanika bez PSG bilo teže doći do dijagnoze što statistički predstavlja značajnu razliku  $P=0,028$ . Točna etiološka dijagnoza može imati važne implikacije za liječenje i praćenje, ali i za savjetovanje o riziku pojavnosti bolesti među drugim članovima obitelji.

To dovodi do zaključka da su PSG bitan faktor za raniju dijagnozu genetičkog sindroma i ističe važnost genetičke podloge u etiologiji PSG. Takvi bolesnici, pored kardiološkog praćenja i liječenja uz postojanje dodatnih ekstrakardijalnih anomalija, obavezno se upućuju na genetičko testiranje. PSG su anatomske, kliničke, epidemiološke i razvojno heterogene skupine prirođenih anomalija (10). Ventrikularni septalni defekt druga je najčešća prirođena srčana greška, nakon bikuspidalnog aortalnog zaliska, s učestalošću od 15 do 20% (17). U studiji Goldmuntz i sur. između 58 ispitanika s mikrodelecijskim/duplikacijskim sindromima pronađeno je 24,2% ventrikularnih septalnih defekata (48) što je sukladno nalazima ove studije. Ventrikularni septalni defekt također je bio najzastupljenija PSG i pronađen je kod 8 (22,2%) ispitanika.

U ovoj studiji kod 9 od 85 ispitanika dijagnosticiran je DiGeorge sindromom, a njih 7 (77,8%) imalo je PSG. Taj podatak uspoređen je sa studijom opće populacije (Campbell i sur.) te je Fisher's exact testom dobivena statistički značajna razlika ( $P=0.042$ ) što je slično podacima provedene studije na 1421 ispitanikom s DiGeorge sindromom (41). Campbell i sur. u svojem istraživanju pronašli su da 64% pojedinaca s 22q11.2 delecijskim sindromom ima PSG od kojih su najčešći konotrunkalni defekti odljevnog trakta, a ventrikularni septalni defekti najčešće su abnormalnosti otkrivene na ehokardiografiji (41). U ovom istraživanju, iako na malom broju ispitanika, prevladavali su također konotrunkalni (50,1%) i septalni defekti (33,4%). Među ispitanicima je 4 od 7 (57,2%) bilo s multiplim nalazom na srcu u usporedbi sa studijom Campbell i sur. gdje je 42% ispitanika imalo multipli nalaz na srcu.

Neravnoteže u broju kopija DNA u genomu koja se klinički prezentira kao specifični patološki fenotip, češće su u mikrodelecijama i zahvaćaju kromosome regije 22q11.2 i regiju 7q11.23. Upravo su u tim regijama smješteni geni čija se haploinsuficijencija povezuje s patogenezom PSG-a. Većina srčanih malformacija uočena je u deleciji regije 22q11.2 (DiGeorge sindrom), a smatra se da poremećaj u strukturi i funkciji srca nastaje zbog haploinsuficijencije transkripcijskog faktora *TBX1* (39). Mikrodelecija regije 7q11.23, koja se klinički prezentira Williams sindromom, nađena je u 4 od 5 (80%) ispitanika što je sukladno nalazima iz literature (43). PSG kod bolesnika ovog istraživanja su iz skupine opstrukcije desnog ventrikularnog odljeva: supralvalvularna aortna stenoza- jedan bolesnik; stenoza plućne arterije- jedan bolesnik, koarktacija aorte- jedan bolesnik, dok jedan bolesnik ima opstrukciju lijevog i desnog ventrikularnog odljeva- hipoplazija luka aorte i displazija valvule plućne arterije što je sukladno podacima navedenim u literaturi (43). Navedene anomalije krvnih žila

moгу se objasniti nedostatkom ili abnormalnim taloženjem elastina u arterijske stijenke zbog delecije ili haploinsuficijencije proteina kodirajućeg gena za elastin (*ELN*) (43).

Poznato je da varijante broja kopija gena sudjeluju u patogenezi PSG (50,51). Napredak dijagnostike omogućio je otkrivanje varijanti različitih gena koji objašnjavaju dosad nepoznate uzroke nastanka PSG. U ovoj studiji prikazane su kliničke i citogenetske karakteristike ultrarijetkih strukturnih kromosomskih aberacija kod kojih je pronađena PSG. Među njima pronađeno je 5 patogenih varijanti, 2 vjerojatno patogene varijante te 5 varijanti nepoznatog značenja. Delecija 15q11.2 jedan je od primjera patogenih varijanti. U dosadašnjoj literaturi, ta delecija povezuje se s neurorazvojnim poremećajima uključujući shizofreniju, intelektualno zaostajanje i autizam (50). Kod ispitanika s 15q11.2 delecijom u ovoj studiji, pronađene su dismorfija, anomalija bubrega, atrijski septalni defekt i aortna insuficijencija. Povezanost tog lokusa s PSG može dodatno objasniti istodobni izražaj malformacija na srcu i mozgu kod brojne djece te je uputno dodatno istražiti značaj varijante broja kopija gena te regije. Nadalje, kod 2 ispitanika, pronađene su 3p26.3 delecije koje se klasificiraju kao vjerojatno patogene varijante. Pretražujući DECIPHER bazu genomske varijanti pronađeno se 240 bolesnika, dosad opisanih u literaturi, s istom delecijom (52). Dosadašnja istraživanja povezuju deleciju s mikrocefalijom, hipotonijom, razvojnim zaostajanjem, bubrežnim anomalijama te PSG, poglavito atrioventrikularnim septalnim defektima (53). Kod ispitanika ove studije pronađene su mikrocefalija, dismorfija, hipertenzija, niski rast, hipoplazija skrotuma, a od PSG pronađene su koarktacija aorte i perzistentna šuplja vena. Dosada nije poznat gen koji bi bio odgovoran za PSG te je potrebno daljnje istraživanje. Varijante nepoznatog značenja pronađene u ovom istraživanju su mikrodelecije 8p12p11.22, 9p23, 18q21.31-q23 i mikroduplikacija 5q35.3.

Mikrodelecija 8p12p11.22 u ovom se istraživanju fenotipski očituje dismorfijom, niskim rastom, razvojnim zaostajanjem i smetnjama vida, a pronađene PSG su atrijski i ventrikularni septalni defekt. Pretraživanjem DECIPHER baze pronađeno se 26 bolesnika s istom mikrodelecijom koji su fenotipski ponajviše obilježeni neurorazvojnim poremećajima, ali se također pronalaze određene PSG (52). Mikrodelecija 9p23 u ovom istraživanju fenotipski se očituje perzistentnim ductusom arteriosusom, mikrocefalijom i neurorazvojnim poremećajima. Prema dosadašnjem istraživanju, opisane su PSG pridružene ovoj mikrodeleciji, no nema dokaza o genu odgovornom za PSG (49). Mikrodelecija 18q21.31-q23 u ovom istraživanju fenotipski se očituje mikrocefalijom, dismorfijom, hiperobilnošću zglobova i hipotonijom mišića, razvojnim zaostajanjem, a od PSG insuficijencijom mitralne valvule. Pretraživanjem DECIPHER baze pronađeno se 128 bolesnika s navedenom mikrodelecijom među kojima ima



bolesnika s PSG (52). Mikroduplikacija 5q35.3 u ovom istraživanju fenotipski se očituje koarktacijom aorte, dismorfijom i razvojnim zaostajanjem. Pretraživanjem DECIPHER baze pronađe se 91 bolesnik s istom mikroduplikacijom. Bolesnicima se uglavnom pripisuje neurorazvojno zaostajanje te rijetko PSG (52). Zbog pojavnosti PSG među ovim varijantama, potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo postoje li među njima geni odgovorni za nastanak PSG.

Zaključno, treba spomenuti ograničenja provedene studije. Presječno istraživanje koje je provedeno, onemogućava zaključivanje o uzročno-posljedičnoj vezi. Nadalje, ispitanici su mala, heterogena skupina ispitanika što ograničava usporedbe s drugim studijama. Također, literatura za pojedine strukturne kromosomske aberacije oskudna je zbog malog broja otkrivenih slučajeva. Pojedini ispitanici imaju varijante nepoznatog kliničkog značenja pa ih ne možemo etiološki povezati s fenotipom, već samo dalje pratiti klasifikaciju njihove varijante u budućnosti.

## **6. ZAKLJUČCI**

Potvrđena je hipoteza ovog istraživanja.

1. Učestalost prirođenih srčanih grešaka u djece kod kojih smo dokazali rijetku kromosopatiju jest 27,1%.
2. Ventrikularni septalni defekt najzastupljenija je prirođena srčana greška pronađena kod 8 (22,2%) ispitanika.
3. DiGeorge sindrom najučestaliji je sindrom s PSG te je pojavnost PSG u sindromu nešto veća u usporedbi sa studijom opće populacije.
4. Prosječna dob pri dijagnozi strukturne kromosomske aberacije djece s prirođenom srčanom greškom jest 4,09 godina, dok je kod ispitanika bez PSG, medijan dobi pri dijagnozi 7,57 godina. To dovodi do zaključka da se strukturne kromosomske aberacije s PSG dijagnosticiraju ranije u odnosu na one bez PSG.
5. Među ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama s PSG pronađeno je 5 patogenih varijanti, 2 vjerojatno patogene varijante te 5 varijanti nepoznatog značenja (engl. *variant of uncertain significance*, VUS).

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Turnpenny PD, Ellard S. The cellular and molecular basis of inheritance. U: Turnpenny PD, Ellard S i sur. Emery's Elements of medical genetics 15. izd. New York: Elsevier; 2017. str. 9-21.
2. McKinlay Gardner RJ, Amor DJ. Chromosome analysis. U: McKinlay Gardner RJ, Amor DJ, i sur. Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. 5. izd. New York: Oxford University Press; 2018. str. 48-58.
3. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 93-100.
4. Petković IS. Molekularna citogenetika u dijagnostici mikrodelecijskih sindroma. Paediatr Croat. 2004;48(Supl 1):143-9.
5. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. Fertil. Steril. 2018;109(2):201-12.
6. Sansović I, Ivankov AM, Bobinec A, Barišić I. Kromosomski microarray u kliničkoj dijagnostici osoba s razvojnim poremećajima. Paediatr Croat. 2016; 60 (Supl 1): 58-64.
7. Williams K, Carson J, Lo C. Genetics of congenital heart disease. Biomolecules. 2019 ;9(12):879.
8. Jung Min Ko. Genetic Syndromes associated with congenital heart disease. Korean Circ J. 2015;45(5):357-61.
9. Lage K, Greenway SC, Rosenfeld JA, Wakimoto H, Gorham JM, Segre AV, i sur. Genetic and environmental risk factors in congenital heart disease functionally converge in protein networks driving heart development. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(35):14035-40.
10. Botto LD, Lin AE, Riehle-Colarusso T, Malik S, Correa A, The national birth defects prevention study. Seeking causes: Classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. Birth Defect Res A. 2007;79(10):714-27.
11. Lalani SR, Belmont JW. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. Eur J Med Genet. 2014;57(8):402-13.
12. Tetralogy of Fallot - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/tetralogy-of-fallot?query=tetralogy%20of%20fallot>
13. Transposition of the Great Arteries (TGA) - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na:

- <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/transposition-of-the-great-arteries-tga?query=transposition>
14. Patent Ductus Arteriosus (PDA) - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/patent-ductus-arteriosus-pda?query=patent%20ductus%20arteriosus>
  15. Coarctation of the Aorta - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/coarctation-of-the-aorta?query=coarctation>
  16. Hypoplastic Left Heart Syndrome - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/hypoplastic-left-heart-syndrome?query=hypoplastic%20left%20heart%20syndrome>
  17. Ventricular Septal Defect (VSD) - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/ventricular-septal-defect-vs?query=ventricular%20septal%20defect>
  18. Atrial Septal Defect (ASD) - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-cardiovascular-anomalies/atrial-septal-defect-asd?query=atrial%20septal%20defect>
  19. Down Syndrome (Trisomy 21) - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 29. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/down-syndrome-trisomy-21>
  20. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome (Trisomy 21). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citirano 29. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
  21. Trisomy 13 - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 29. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/trisomy-13?query=patau%20syndrome>

22. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet.* 1994;49(2):175-88.
23. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child.* 1994;71(4):343-5.
24. Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, Kamisago M, Waragai T, Oana S, i sur. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet.* 2011;155(11):2641-6.
25. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RCM, Zen PRG, Graziadio C, i sur. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *Am J Med Genet.* 2013;161(6):1278-83.
26. Polli JB, de P. Groff D, Petry P, Mattos VF, Rosa RCM, Zen PRG, i sur. Trisomy 13 (Patau syndrome) and congenital heart defects. *Am J Med Genet.* 2014;164(1):272-5.
27. Trisomy 18 - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 29. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/trisomy-18?query=edwards%20syndrome>
28. Kosiv KA, Gossett JM, Bai S, Collins RT. Congenital heart surgery on in-hospital mortality in trisomy 13 and 18. *Pediatrics.* 2017;140(5):e20170772.
29. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3897-902.
30. Turner Syndrome - Pediatrics [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [citirano 29. lipnja 2020.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/turner-syndrome?query=turner%20syndrome>
31. Bondy CA. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25.
32. Azamian M, Lalani SR. Cytogenomic aberrations in congenital cardiovascular malformations. *Mol Syndromol.* 2016;7(2):51-61.
33. Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, Eyskens B, Boshoff D, Maas N, i sur. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J.* 2007;28(22):2778-84.

34. Greenway SC, Pereira AC, Lin JC, DePalma SR, Israel SJ, Mesquita SM, i sur. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet.* 2009;41(8):931-5.
35. Liu P, Carvalho CM, Hastings P, Lupski JR. Mechanisms for recurrent and complex human genomic rearrangements. *Curr Opin Genet & Dev.* 2012;22(3):211-20.
36. Akl CF, Nemer GM. Genetic Causes of syndromic and non-syndromic congenital heart disease. U: Cooper D, urednik. *Mutations in Human Genetic Disease [Internet]. InTech;* 2012 [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/mutations-in-human-genetic-disease/genetic-causes-of-syndromic-and-non-syndromic-congenital-heart-disease>
37. Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF de, i sur. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr.* 2020;96(3):279-88.
38. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, i sur. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics.* 2003;112(1):101-7.
39. Lin AE, Basson CT, Goldmuntz E, Magoulas PL, McDermott DA, McDonald-McGinn DM, i sur. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: clinical history and management. *Genet Med.* 2008;10(7):469-94.
40. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, i sur., urednici. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citirano 30. lipnja 2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
41. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ, i sur. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet.* 2018;176(10):2058-69.
42. Ko JM. Genetic Syndromes associated with congenital heart disease. *Korean Circ J.* 2015;45(5):357-61.
43. Yuan S-M. Congenital heart defects in williams syndrome. *TurkJPediatr.* 2017;59(3):225.
44. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, i sur. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation [Internet].* 20. studeni 2018. [citirano 30.



lipnja 2020.];138(21). Dostupno na:  
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000606>

45. Kearns-Jonker M. Williams-Beuren syndrome diagnosis using fluorescence in situ hybridization. U: Kearns-Jonker M. Congenital heart disease: molecular diagnostics. New York: Springer Science & Business Media; 2006. str. 113-129.
46. Emanuel BS, Zackai EH, Medne L. Emanuel Syndrome. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, i sur., urednici. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citirano 30. lipanj 2020.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1263/>
47. Conrad DF, Bird C, Blackburne B, Lindsay S, Mamanova L, i sur. Mutation spectrum revealed by breakpoint sequencing of human germline CNVs. *Nat. Genet.* 2010;42:385-91.
48. Kiezun A, Pulit SL, Francioli LC, van Dijk F, Swertz M, i sur. Deleterious alleles in the human genome are on average younger than neutral alleles of the same frequency. *PLoS Genet.* 2013;9:e1003301.
49. Goldmuntz E, Paluru P, Glessner J, Hakonarson H, Biegel JA, White PS, i sur. Microdeletions and microduplications in patients with congenital heart disease and multiple congenital anomalies: copy number variants and heart defects. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(6):592-602.
50. Glessner JT, Bick AG, Ito K, Homsy JG, Rodriguez-Murillo L, Fromer M, i sur. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. *Circ Res.* 2014;115(10):884-96.
51. Monteiro RAC, de Freitas ML, Vianna GS, de Oliveira VT, Pietra RX, Ferreira LCA, i sur. Major contribution of genomic copy number variation in syndromic congenital heart disease: the use of MLPA as the first genetic test. *Syndromol.* 2017;8(5):227-35.
52. DECIPHER v10.0: Mapping the clinical genome [Internet]. [citirano 6. lipnja 2020]. Dostupno na: <https://decipher.sanger.ac.uk/>
53. Shuib S, McMullan D, Rattenberry E, Barber RM, Rahman F, Zatyka M, i sur. Microarray based analysis of 3p25-p26 deletions (3p- syndrome). *Am J Med Genet.* 2009;149A(10):2099-105.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost PSG među rijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama te utvrditi utječe li prisutnost PSG na ranije otkrivanje istih.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2019. pri Citogenetskom laboratoriju KBC-a Split i Ambulanti medicinske genetike. Izdvojena je arhivirana medicinska dokumentacija 85 ispitanika kojima je metodama klasične citogenetike, FISH-a i CMA dokazana rijetka kromosopatija, a kod 23 ispitanika utvrđena je prirođena srčana greška. Prikazani su podaci o dobi, spolu, kariotipu i lokusu kromosomske aberacije, tipu prirođene srčane greške te su izdvojeni ultrarijetki slučajevi u kojima smo pored PSG prikazali i ekstrakardijalne manifestacije.

**Rezultati:** Kod 23 (27,1%) ispitanika s rijetkom strukturnom kromosomskom aberacijom pronađena je prirođena srčana greška, a među njima prevladavali su ispitanici s mikrodelecijskim sindromima 18/23. Medijan dobi ispitanika pri dijagnozi strukturne kromosomske aberacije je 5,28 godina. Kod ispitanika s PSG u ranijoj dobi se postavila dijagnoza (medijan=4,09 godina) u odnosu na ispitanike bez PSG (medijan=7,57 godina). Neuparenim dvosmjernim Studentovim T testom dobivena je statistički značajna razlika  $P=0,028$ . Ventrikularni septalni defekt najzastupljenija je srčana greška pronađena kod 8 (22,2%) ispitanika. Najučestaliji mikrodelecijski sindrom s PSG bio je DiGeorge 7 od 9 ispitanika imalo je PSG, a najzastupljenija srčana greška kod njih bili su konotrunkalni defekti (50.1%). Taj podatak uspoređen je sa studijom opće populacije te je Fisher's exact testom dobivena statistički značajna razlika ( $P=0.042$ ). Među ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama s PSG, pronađeno je 5 patogenih varijanti, 2 vjerojatno patogene varijante te 5 varijanti nepoznatog značenja na različitim kromosomskim lokusima.

**Zaključci:** Rijetke kromosomske aberacije s PSG dijagnosticiraju se u ranijoj životnoj dobi u odnosu na one bez PSG što ukazuje da se zbog vitalne ugroženosti ispitanika ranije upućuju na genetička testiranja. Pojavnosti PSG među ultrarijetkim strukturnim kromosomskim aberacijama otvara nova istraživanja o varijantama različitih gena koji su odgovorni za nastanak PSG. Rezultati dobiveni u ovom istraživanju, slični su podacima iz dosadašnje literature.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Frequency of congenital heart defects in rare chromosomopathies in University Hospital of Split from 2016-2019.

**Objectives:** The aim of the study was to determine the frequency of congenital heart defects (CHD) among rare structural chromosomal aberrations and to determine whether the presence of CHD affects their earlier detection.

**Patients and Methods:** A retrospective cross-sectional survey was conducted from 1.1.2016. to 31.12.2019. at the Cytogenetic Laboratory of University Hospital of Split. Archived medical documentation of 85 subjects was determined, by which classical cytogenetics, FISH and CMA methods determined microdeletion or microduplication. In 23 subjects a congenital heart defect was determined. Data on age, sex, karyotype and locus of chromosomal aberration, type of congenital heart defects and extracardiac manifestations and growth retardation are presented.

**Results:** In this study, subjects with microdeletion syndromes predominated (64.7%), while the distribution of subjects by gender showed slightly more male subjects. Congenital heart defect was found in 23 (27.1%) subjects with rare structural chromosomal aberration. The median age at diagnosis of structural chromosomal aberration is 5.28 years. Subjects with PSG were diagnosed earlier (median = 4.09 years), while subjects without PSG were more difficult to diagnose (median = 7.57 years). ( $P < 0.05$ ). Ventricular septal defect is the most common heart defect found in 8 (22.2%) subjects. A total of 7 of 9 subjects (77.8%) with DiGeorge syndrome in this study had PSG. This data was compared with a study of the general population and Fisher's exact test obtained a statistically significant difference ( $P = 0.042$ ). Of the PSG found in DiGeorge syndrome, the most common are conotruncal defects (50.1%). Among ultra-rare structural chromosomal aberrations, 5 pathogenic variants, 2 probably pathogenic variants and 5 variants of uncertain significance were found.

**Conclusions:** Rare chromosomal aberrations with CHD are diagnosed at an earlier age compared to those without CHD, which indicates that due to the vital threat to the subjects, genetic tests are referred earlier. The occurrence of CHD among ultra-rare structural chromosomal aberrations opens up new research on variants of different genes responsible for CHD formation. The results obtained in this study are similar to the data from the previous literature.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNNE INFORMACIJE:**

Ime i prezime: Diana Perić

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 3. srpnja 1994., Supetar

e-mail: dperic3794@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2001.-2009. Osnovna škola Milna, Milna

2009.-2013. Srednja škola Brač, Supetar

2013.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

**STRUČNA PRAKSA:**

Odjel anesteziologije Centralne bolnice Sveučilišta u Coimbri, Portugal, rujan 2019. godine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Napredno poznavanje engleskog i njemačkog jezika.

Osnovno poznavanje talijanskog jezika.

Vozačka dozvola kategorije B.

Gitara, fotografija i slikanje.

**OSTALO:**

Volontiranje- COVID-19 dijagnostika na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju.