

Važnost epidemioloških istraživanja za genetičke spoznaje na primjeru iz pedijatrijske kardiologije

Ivan Malčić, Daniel Dilber, Nataša Rojnić Putarek*

Prikazuje se važnost epidemioloških studija u genetičkim spoznajama na primjeru iz pedijatrijske kardiologije. Uvodno se razmatraju temeljne spoznaje iz genetike prirođenih srčanih grješaka, a potom se prikazuju najvažnije epidemiološke studije u posljednjih 30 godina. S njima se uspoređuju dvije velike hrvatske epidemiološke studije. Velika varijabilnost rezultata posljedica je neujednačenih kriterija i različite senzitivnosti u dijagnostici. Ehokardiografija je temeljna metoda za određivanje kriterija uključivanja i isključivanja. Čitatelja se uvodi u osnovna načela etiopatogenetske teorije prema Clarku koja se zasniva na genetičkim dokazima da mali broj etiopatogenetskih čimbenika uzrokuje velik broj fenotipskih ekspresija srčanih grješaka. Vrijednost ove teorije potvrđuje se usporedbom ishoda epidemiološke analize hrvatske i bavorske studije. U prvom se dijelu uspoređuje relativni odnos pojedinih etiopatogenetskih skupina, a potom se uspoređuje postotna učestalost jednostavnih (izoliranih) u odnosu na kompleksne grješke u istovjetnoj etiopatogenetskoj skupini. I jedan i drugi način potvrđuju genetičku osnovu kao i važnost epidemioloških istraživanja u razjašnjenju etiologije prirođenih srčanih grješaka.

Ključne riječi: genetika; srčane grješke, prirođene; epidemiološki; epidemiološke studije

UVOD

Temeljne suvremene spoznaje o genetici prirođenih srčanih grješaka

Temeljne suvremene spoznaje o uzrocima nastanka prirođenih srčanih grješaka (PSG) očituju se u podatku da je njih oko 80% uzrokovano multifaktorski, odnosno kombinacijom nasljednih i okolišnih čimbenika (1). Oko 20% pripada kromosomskim aberacijama, mendelskim sindromima, nesindromskim monogenским poremećajima ili teratogenima. Downov sindrom i velokardiofacijalni sindrom najčešće su viđeni sindromi kod bolesnika s prirođenim srčanim grješama. Kod nesindromnih PSG-a prepoznato je 30 gena, no nije u cijelosti razjašnjena njihova uloga u njihovom nastanku (2). Ipak, može se reći da je relativno malen broj PSG-a uzrokovan monogenским mutacijama. Danas je evidentno da je vrlo ograničen broj okolišnih čimbenika za koje se može dokazati da su uzrokom PSG-a. No zna se da uredna nadoknada folne kiseline u perikoncencijskom

razdoblju kao i adekvatna regulacija glikemije tijekom trudnoće smanjuje opasnost od nastanka PSG-a (3).

Rizik ponavljanja između različitih tipova nesindromnih PSG-a s multifaktorskim naljeđivanjem očituje se npr. ponavljanjem PSG-a u 10% blizanaca. Češća je pojava PSG-a kod djeteta vezana za prethodnu srčanu bolest majke nego oca. Individualna pojava srčanih grješaka može se pratiti kroz obiteljsko stablo, ali uz uvjet točne dijagnoze za sve pogođene članove obitelji. Visoka razina genetičke ekspresije svakako će u budućnosti povećati spoznaje o važnosti

* Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Zagreb, Referentni centar za pedijatrijsku kardiologiju RH

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Malčić, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, E-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno/Received: 16. 10. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 6. 11. 2013.

genetičkih čimbenika u nastanku PSG-a kao i poboljšati mogućnost i točnost genetičkog savjetovanja (4).

Udruženost aneuploidijskih kromosomopatija s prirođenim srčanim grješkama

Downov sindrom (trisomija 21) u 50% oboljelih ima kompletni zajednički atrioventrikularni kanal - engl. *Complete common AV-canal* CCAVC (defekt na razini „crux cordis“ s različitim stupnjem rascijepljenosti i međusobne sraštenosti atrioventrikularnih zalistaka), ali može imati i parcijalni AV kanal (ostium primum defekt s rascjepom prednjeg kuspisa mitralne valvule), a ako je prisutna subvalvularna i valvularna stenoza, CCAVC se prikazuje s hemodinamskog motrišta kao Tetralogia Fallot (TF). Od 90-100% djece s Edwardsovim sindromom (trisomija 18) ima srčane grješke (VSD, ASD, DORV, TOF, CoA, HLHS) s inkompatibilnošću za život, premda pojedinačni slučajevi uz pojačanu skrb mogu danas preživjeti i nekoliko godina. Oko 80% djece s Patauovim sindromom (trisomija 13) ima spektar srčanih grješaka (ASD, VSD, DORV, HLHS, I-TGA, AVSD, TAPVR, dextrocardia, PDA). Kod Turnerova sindroma (monosomija X) 25-35% djece ima uglavnom ljevostrane srčane grješke (CoA, AVS, HLHS, PAPVR). Kod Klinefelterova sindroma (47, XXY) u 50% djece nalazimo ASD, PDA i PVM, Cat eye sindroma (tetrasomija 22p) 50% djece ima TAPVR ili PAPVR, Palister-Killianov sindrom (tetrasomija 12p) u 25% ima VSD, CoA, PDA, ASD ili AVS. Od delecijjskih sindroma, najčešće se spominju velokardiofacijalni i Williams-Beurenov sindrom. Kod velokardiofacijalnog sindroma (sindrom srce-lice, DiGeorgeov sindrom) postoji delecija na dugom kraku kromosoma 22 (del. 22q11.2), a 75-85% bolesnika ima IAA (IB), TA, TOF ili anomaliju luka aorte. Kod Williams-Beurenova sindroma kardiološka se fenotipija očituje u supravvalvularnoj aortnoj stenozi i perifernoj pulmonalnoj stenozi u 50-80% bolesnika (5).

Prirodne srčane grješke pridružene mikrodelecijskim i monogenskim poremećajima

Alagille sindrom (*JAG1*, *NOTCH1* – delecija 20p12) u 85-95% slučajeva ima PPS, TOF, ASD ili PS, Noonan sindrom (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*) u 80-90% slučajeva ima PVS, ASD, CoA ili hipertrofičnu kardiomiopatiju (uglavnom desne klijetke), *Holt Oram* (*TBX5*) u 80% bolesnika ima ASD, VSD, AVSD ili TF, Char sindrom (*TFAP2B*) u 60% ima PDA, Ellis-van Creveld (*EVC*, *EVC2*) u 60% bolesnika ima ASD I., common atrium ili AVSD (iz vlastitih iskustava opisali smo EVC sindrom s koarktacijom aorte) (6), Smith-Lemli-Opitz (*DHCR7*) u 45% slučajeva ima AVSD, ASD I., VSD i PAPVR, CHARGE sindrom (*CHD7*, *SEMA3E*) u 50-80% ima ASD, VSD, valvularne defekte, Kabuki kardiomiopatija (*MLL2* u nekim slučajevima) u 40%

ima CoA, ASD ili VSD, kod heterotaksije (*ZIC3*) nalazimo u 90% slučajeva dekstrokardiju, I-TGA, AVSD i TAPVR (7).

Geni pridruženi izoliranim (nesindromskim) PSG-ima

Kod izoliranih (nesindromskim) prirodnih srčanih grješaka nalazimo gene odgovorne za njihov nastanak, a nazivaju se transkripcijski čimbenici, membranski ligand-receptori, sarkomerički proteini, gapjunkijski proteini, strukturni proteini i motogeni. U skupini transkripcijskih čimbenika najčešće se spominju geni *NKX2-5* i *NKX2-6* te *TBX5* i *TBX20*, ali i desetak drugih. Među membranskim ligand-receptorima glavnu ulogu imaju *NOCH1* (AVS i BAV) i *JAG1* gen (PS i TF). Pojedinačni geni koji se opisuju s nalazom HLHS-a su *HAND1* i *GJA1*, a uz Ebsteinovu se anomaliju spominju geni *NKX2-5* i *MYH7* itd. (8).

Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj PSG-a

Tek 5% djece majki s dijabetesom melitusom ima PSG (VSD, ASD, I-TGA, AVSD, TAPVR, CoA, TOF, TGA), dok se kod rubele nalazi srčana grješka u 30-60% slučajeva (PDA, VSD, ASD, PS, TOF), a relativno visok rizik (15-50%) postoji i kod maternalne fenilketonurije (TOF, VSD, PDA, ljevostrane lezije), a u 25% pod utjecajem retinoidne kiseline (TA, TOF, IAA, DORV). Talidomid se danas više ne rabi, a u vremenu primjene čak je 30% fetusa imalo PSG. Iako se zna da sistemski eritemski lupus i druge sistemske bolesti (sistemska sklerodermija i Sjögrenov sindrom), koje imaju antiRoSS/A i antiLaSS/B protutijela mogu izazvati razvoj kompletnog kongenitalnog atrioventrikularnog bloka, ipak su dokazi o tome nepouzdan, isto kao što su nepouzdan i dokazi o teratogenom utjecaju antikonvulziva (antiepileptika), litija, alkohola i marihuane (9).

Rizik od ponavljanja kod različitih tipova PSG-a

Rizik ponavljanja srčane grješke u obitelji je veći kad je bolesna majka nego kad je to otac, i to za različite grješke; majka/otac za VSD je 10/2, ASD 6/2, TOF 5/2, CoA 4/1, AS 20/5, PS 6/2, HLHS 3/10 i AVSD 14/1, dok kod drugih PSG-a nema pouzdanih podataka, ali u ukupnom zbiru ponavljanja majka/otac je oko 20/5%. Rizik od ponavljanja kod djece čiji su roditelji zdravi (nemaju srčanu grješku), a kod jednog se djeteta pojavio PSG, kod svakog novog djeteta se povećava na sljedeći način: prvo dijete/drugo dijete za VSD 3/10, ASD 2/8, TOF 2/8, CoA 2/6, AS 2/6, PS 2/6 i HLHS 3/10 ili ukupno 4/10%. I ovi brojevi nedvosmisleno govore u prilog većeg utjecaja majčinih nego očevih gena kao i o dokazu da svaka pojava PSG-a u obitelji povećava rizik za ponavljanje kod idućeg djeteta. Tako se npr. može reći kako je vjerojatnost da će drugo dijete imati VSD ako je prvo rođe-

no s VSD-om za 8% veća nego ako prethodno nije bilo djece s VSD-om (4).

DOPRINOS EPIDEMIOLOŠKIH STUDIJA U RAZUMIJEVANJU GENETIKE PRIROĐENIH SRČANIH GRJEŠAKA

Neke važne definicije

Da bismo mogli razmatrati doprinos epidemioloških studija u razumijevanju genetike PSG-a, valja utvrditi neke osnovne definicije. Incidencija je broj novooboljelih u jedinici vremena u određenoj populaciji. Prevalencija je broj oboljelih u svakom trenutku i znači razliku između incidencije i broja umrlih od određene bolesti u vremenskoj jedinici. Prirođene srčane grješke su velike strukturne abnormalnosti srca i intratorakalnih velikih krvnih žila koje imaju već postojeće ili potencijalno funkcionalno značenje (10). Odmah se uočava da su isključene funkcionalne abnormalnosti kao što su one velikih vena (LVCS), anomalije aortnog luka, kongenitalne aritmije (LQT, WPW), hipertrofične i dilatacijske kardiomiopatije i druge genetički determinirane lezije kao što je BAV („*forme fruste*”) ili Marfanov sindrom (interrupcija). *Forme fruste* općenit je naziv za „blage” grješke koje zbog svoje blage ekspresije ne izazivaju hemodinamske reperkusije, pa su nepravredno isključene iz epidemioloških studija. Da je „nepravda” (odnosno znanstvena zabluda!) velika, govori baš primjer bikuspidne aortne valvule koja je danas okosnica genetičkih razjašnjenja LVOT grješaka (AVS, DAO, CoA i HLHS). Ne može se izbjeći usporedba s pojmom Marfanov sindrom, pri čemu se dijete rađa „zdravo”, a poslije se pojavljuje masivna fenotipska ekspresija, ne samo na srcu nego u cijelom tijelu. Takve genski „skrivenne” grješke nazivano interrupcijom. Svi PSG-i koji nastaju kao posljedica poremećaja kardiogeneze zbog genetičkih čimbenika nazivamo malformacijama, a oni koji se razvijaju kao posljedica poremećaja protoka nazivaju se deformacijama.

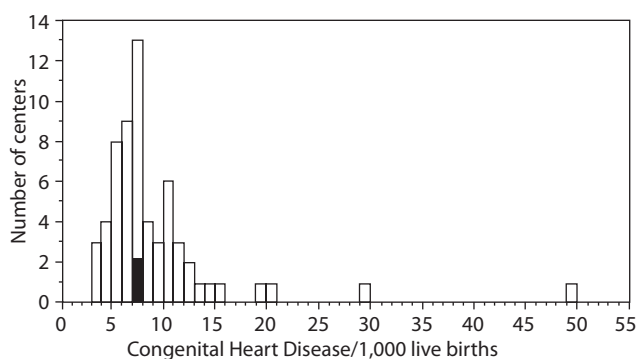
Neka općenita razmatranja

Iako se općenito može reći da je incidencija prirođenih srčanih grješaka oko 8‰, varijabilnost različitih epidemioloških studija je velika i iznosi od 3-17‰. Razlog je vjerojatno u kriterijima uključivanja i isključivanja, premda se ne može zanemarti i populacijska varijabilnost prema zemljopisnoj širini. Zato je ispravnija tvrdnja da je incidencija PSG-a kod novorođene djece 1‰, što znači da na 100 porođaja očekujemo jedno dijete s PSG-om. Ipak, s razvojem genetike i otkrićem važnih činjenica koje se odnose na veliko značenje anomalija što se katkad nazivaju *forme fruste* (vidjeti naprijed), pitanje je zašto se velik broj tih grješaka ne uključuje u epidemiološke studije. Razlozi za veliku varijabil-

nost su opći i posebni. Opći razlozi su ovi: prematuritet, različita kakvoća dijagnoze (liječnik, oprema), premala populacija, velik broj umrlih s kritičnim srčanim grješkama u prvim danima života (bez obdukcije), nekompetentna evaluacija, nagli i neravnomjeran razvoj ehokardiografije, nedostatak kriterija za dijagnozu nekih PSG-a (npr. PS i CoA), nenačelna klasifikacija PSG-a (VSD i kompleksne srčane grješke) i nepoznavanje entiteta kao i nejasnoća u njihovoj ulozi (npr. fibroelastoza - restriksijska kardiomiopatija, korigirana transpozicija velikih krvnih žila, *cortriatriatum dextrum i sinistrum*). Uočava se da nedostaje i poznavanje evolucije PSG-a. U posebne razloge takve varijabilnosti pripada npr. isključenje bikuspidne aortne valvule iz epidemioloških studija, premda se navodi da se nalazi čak u 2% odrasle populacije. Kako su genetičke spoznaje o važnosti BAV-a u nastanku grješaka koje pripadaju LVOT-u (AVS, dilatacija uzlazne aorte, supralvalvularna stenoza, subvalvularna stenoza - membrana, CoA, HLHS), nema sumnje da je isključivanje BAV-a iz epidemioloških studija propust zasnovan na nedovoljnim spoznajama o tome da za studiranje etiologije nije bitna hemodinamika (kvantiteta), već etiopatogeneza, neovisno o stupnju fenotipske ekspresije (kakvoća). U posebne razloge ubraja se i „*silent*” PDA, izolirani mali VSD, ASD-PFO, PS s gradijentom ispod 25 mmHg, stenoza istmusa aorte koja još nema kriterije za koarktaciju (gradijent ispod 25 mmHg), insuficijencija mitralne valvule, fetalno-terapijski prekid trudnoće i drugi razlozi.

HRVATSKE EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE PSG-A U USPOREDBI S GLOBALNIM SLIČNIM STUDIJAMA

Od kasnih 70-ih do danas u svijetu je napisano oko 70 epidemioloških populacijskih studija za PSG, koje su objavljene u literaturi. Među njima se ističu najveće kako slijedi: 1. EUROCAT studija (populacijski registar započeo 1979. godine, obuhvaća 21 regionalni centar u 11 europskih zemalja, 240 000 porođaja na godinu, 1985. godine razvijen i testiran upitnik za kvantitativnu registraciju (12); 2. BWIS (Baltimore-Washington-Infant-Study) 1981.-1989., definirana kao populacijsko-etiološka studija PSG-a, obuhvaća 4390 slučajeva s upitnikom o genetici, sociodemografiji, medicinsko-opstetričkim podacima, izloženost okolišnim čimbenicima i lijekovima i ocjeni rizika te prevenciji PSG-a (13); 3. Dallas studija (379 561-no dijete - 2509 PSG-a); 4. Prema veličini slijede dvije hrvatske studije; A) 1995.-2000. (276 565-ero djece - 2 204 PSG-a (14) i B) 2002.-2007. (205 051-no dijete - 1480 PSG-a) (15); 5. Liverpool studija (163 692-je djece - 1081 PSG), 6. Bas-Rhin studija (104 649-ero djece-767 PSG-a); 7. Alberta studija (103 411-no dijete - 573 PSG-a), British studija (93 823-je djece - 779 PSG-a). Ovo su najveće studije (njih 6) koje su uz striktno uključne i isključne kriterije imale i visok stupanj evaluacijskog potencijala kao i adekvat-



SLIKA 1. Histogram incidencije prirodnih srčanih grješaka na 1 000 novorođenih u 62 epidemiološke studije PSG-a (11). Najegzaktnije vrijednosti dobivene su u centrima koji su imali adekvatnu ehokardiografsku evaluaciju - šest studija s najvećim brojem bolesnika. Crni stupac prikazuje rezultate dviju hrvatskih studija koje pokazuju incidenciju 0,72-0,8% (14, 15)/(11).

nu ehokardiografsku ekspertizu. Iste kriterije primijenili smo i u dvije velike hrvatske epidemiološke studije koje prema broju djece i nađenih PSG-a pripadaju među najveće u svijetu. U donjem histogramu prikazano je crnim stupcem mjesto dviju hrvatskih studija s vrijednostima incidencije/prevalencije od 0,72% (B) do 0,8% (A) (Slika 1).

Histogram incidencije prirodnih srčanih grješaka na 1 000 novorođenih u 62 epidemiološke studije PSG-a (11). Najegzaktnije vrijednosti dobivene su u centrima koji su imali adekvatnu ehokardiografsku evaluaciju - šest studija s najvećim brojem bolesnika. Crni stupac prikazuje rezultate dviju hrvatskih studija koje pokazuju incidenciju 0,72-0,8% (14, 15).

Na osnovi prikazanih histograma, a uzimajući u obzir nedostatke epidemioloških studija, može se zaključiti prema najvažnijim globalnim studijama (uključujući i dvije hrvatske) da je incidencija prirodnih srčanih grješaka diljem svijeta podjednaka, pa je genetička masa koja ih uvjetuje stalno prisutna u populaciji. Zaključak je osobito indikativan pošto se iskristalizirao stav da okolišni čimbenici imaju zanemarivo mali utjecaj na razvoj PSG-a.

Opsežna istraživanja koja se odnose na usporedbu epidemioloških studija i razliku među njima, navode razvoj ehokardiografije (bolji dvodimenzijski prikaz, doplerska analiza), bolju edukaciju i veće zanimanje za male grješke koje su s etiopatogenetskog motrišta važne kao i hemodinamki značajne grješke (11). Ove analize mogu dopustiti zaključak da je incidencija PSG-a 1% i da je varijabilnost u ishodu pojedinih epidemioloških populacijskih studija uvjetovana varijabilnim kriterijima i mogućnostima dijagnostičiranja (ultrazvuk, iskustvo).

Većina centara dijeli PSG u tri velike skupine: 1. Teški PSG-i A/. Cijanotični: d-TGA, TF, HRHS (TA, PA/VSD, Ebstein), HLHS (AVS), SV, DORV, TAC, TAPVR, teški PS. B/. Acijanotični: AVSD,

veliki VSD, veliki duktus, kritični AVS, teški PS, kritični CoA. 2. Srednje teški PSG/ Srednje teška aortna stenoza i insuficijencija, srednje teški PS, nekritični CoA, široki VSD, kompleksni oblici VSD-a, 3. Blagi PSG/ mali VSD, blagi PS, BAV, mali ASD. Ova široko prihvaćena poddioba PSG-a prema hemodinamskom značenju dopušta nam sljedeće tvrdnje: 1. Incidencija teških PSG-a je 2,5-3/1 000 porođaja, incidencija srednje teških PSG-a je 3/1 000 novorođenih (s izuzetkom BAV-a koji u odrasloj dobi ima najveću incidenciju među PSG-ima), a ostale grješke pripadaju skupini blagih grješaka. Većina blagih grješaka nikad ne zahtijeva aktivno kardiološko zbrinjavanje.

ETIOLOGIJA I MORFOGENEZA PRIROĐENIH SRČANIH GRJEŠAKA

Dvadeset godina razvoja u genetici i razvojnoj biologiji (Edward B. Clark, Makoto Nakazawa, Atsuyoshi Takao)

Ovaj naslov daljnji je iskorak u razumijevanju PSG-a nakon epidemioloških studija. Zasniva se na želji za razumijevanjem razvojnih mehanizama u kardiogenezi, potkrijepljen mogućim pokusima, uključujući i inducirajuće poremećaje. Clark sa sur. 1990. godine donosi klasifikaciju prirodnih srčanih grješaka, slijedeći razvojne mehanizme tijekom embrionalnog života koji mogu biti fenotipski različiti, ali etiopatogenetski istovjetni (16). Na tim se pretpostavkama zasnivaju sve velike spomenute epidemiološke studije, uključujući i hrvatske.

Clarkova se teorija može sažeti u tvrdnji da je relativno mali broj etiopatogenetskih mehanizama odgovoran za širok spektar fenotipskih ekspresija brojnih srčanih grješaka. Ovaj osnovnoj tvrdnji valja dodati sljedeće elemente: 1. Prirodne srčane grješke očituju se spektrom fenotipskih ekspresija, neovisno o tome jesu li izolirane ili kompleksne, 2. Kombinacija fenotipskih ekspresija kod kompleksnih grješaka nije slučajna nego su one etiološki i patogenetički međusobno uvjetovane.

Prepoznavanje etioloških čimbenika, spoznaje iz embriološkog razvoja i razvrstavanje prema segmentalnoj analizi omogućili su red u razumijevanju razvojnih mehanizama koji utječu na kardiogenezu, pa je na taj način pedijatrijska kardiologija postala egzaktna struka u kojoj je moguće znanstveno istraživanje (Tablica 1).

Željeli smo usporediti ishod epidemioloških istraživanja u našoj studiji (2002.-2007.) s bavorskom studijom (1984.-1991.) (17) koja je također zasnovana na raspodjeli prirodnih srčanih grješaka prema Clarkovoj etiopatogenetskoj osnovi. Iako je razlika u ukupnom broju bolesnika koji su uključeni u analizu 5:1, relativni brojevi pokazuju istovjetnost pojavnosti srčanih grješaka prema etiopatogenezi. Nalaz svakako upućuje na zaključak o zajedničkom podrijetlu prirodnih srča-

nih grješaka zasnovanom na genetičkom poremećaju kardiogeneze u embrionalnom razvoju srca.

U želji da na još jedan način potvrdimo povezanost etiopatogenetskih čimbenika, odnosno da se oživotvori tvrdnja kako relativno mali broj etiopatogenetskih čimbenika bude razlogom velikog broja različitih fenotipskih ekspresija istovjetne etiopatogeneze (jamačno genetičke s utjecajem na kardijalnu morfogenezu), usporedili smo ishode epide-

TABLICA 1. Etiopatogenetska i morfogenetska osnova prirođenih srčanih grješaka prema Clarku (16)

1. Defekti smještaja i stvaranja srčane petlje
2. Anomalije poremećaja migracije ektomezenhimalnog tkiva
3. Defekti ekstracelularnog matriksa
4. Anomalije usmjerenog rasta
5. Abnormalnosti apoptoze
6. Defekti intrakardijalnog protoka
7. Skupina srčanih grješaka koje još nisu razvrstane

TABLICA 2. Usporedba raspodjela prirođenih srčanih grješaka prema etiopatogenetskoj klasifikaciji prema Clarku u bavarskoj i hrvatskoj studiji

Etiopatogenetski mehanizam	Bavarska (1984.-1991.)		Hrvatska (2002.-2007.)	
	N	%	N	%
Defekti smještaja i stvaranja petlje	152	2,2	217	2,0
Poremećaji migracije ektomezenhimalnog tkiva	928	13,2	217	14,8
Defekti ekstracelularnog matriksa	351	5,0	73	4,9
Anomalije usmjerenog rasta	79	1,1	19	1,3
Abnormalnosti apoptoze	287	4,1	68	4,7
Defekti intrakardijalnog protoka	4114	67,1	966	64,9
Skupina nerazvrstanih grješaka	509	7,3	107	7,4
Ukupno	7020	100	1480	100

mioloških rezultata tako da smo grješke razvrstali na izolirane i kompleksne. Dobili smo vrlo slične relativne odnose između dviju različitih europskih zemalja (Tablica 2).

Iz rezultata usporedbe izoliranih i kompleksnih grješaka iz istovjetne etiopatogenetske skupine (npr. subaortni VSD kao izoliran defekt i TAC kao kompleksna grješka u skupini konotrunkusudnih anomalija koje označavaju poremećaje migracije neuroektoderma i mezodermalnu osnovu za srce), služeći se ishodima istraživanja u dvije velike epidemiološke studije (bavarska i hrvatska), vidljivo je da se rezultati podudaraju u velikoj mjeri (Tablica 3). Najbolje se podudaraju rezultati u skupini poremećaja ekstracelularnog matriksa, a oni označavaju npr. izolirani „Inlet“ VSD-a i CAVC-a. Tako visoki stupanj podudarnosti zasigurno je uvjetovan činjenicom da se ove grješke lako raspoznaju po svojim fenotipskim obilježjima i da u oko 60% slučajeva pripadaju djeci s Downovim sindromom. Moguće je da su djelomične nepodudarnosti uvjetovane različitim stupnjem senzitivnosti i nepotpunim kriterijima za dijagnozu u nekim etiopatogenetskim skupinama. Neovisno o tome, ukupno visoka podudarnost dodatno potvrđuje postojanje snažnih unutarnjih (genetičkih) čimbenika u poremećaju kardiogeneze, odnosno embrionalnog razvoja srca.

PORUKA OVOG ČLANKA

Epidemiološke populacijske studije svjedoče o kontinuiranoj nasljednoj masi koja pripada prirođenim srčanim grješkama, neovisno o disperziji rezultata istraživanja. Etiopatogenetska klasifikacija prirođenih srčanih grješaka je definitivno potvrdila njihovu uvjetovanost endogenim (genetičkim) čimbenicima razvrstanim na aneuploidije, delecije sindrome i mutacije gena. Okolišni čimbenici imaju značajno manju ulogu u nastanku prirođenih srčanih grješaka, ali se ne smiju zanemariti. Tek mali broj prirođenih srčanih grješaka zasad nema poznat etiološki čimbenik. Nove dijagnostičke metode u genetici nužne su za dalj-

TABLICA 3. Udio izoliranih u odnosu na kompleksne srčane grješke razvrstane u istovjetnoj etiopatogenetskoj skupini u usporedbi između bavarske i hrvatske studije

Etiopatogenetski mehanizam/	Bavarska (1984. – 1991.)		Hrvatska (2002.-2007.)	
	Izolirane	Kompleksne	Izolirane	Kompleksne
vrst grješke				
Defekti smještaja i stvaranja petlje	68	32	64	36
Konotrunkusni defekti	69	31	80	20
Transpozicija velikih arterija	95	5	86,5	13,5
Anomalije luka aorte	70	30	59	41
Poremećaji ekstracelularnog matriksa	27	73	27	73
Defekti ciljnog rasta	82	18	90	10
Defekti apoptoze	93	7	95,4	4,6
Poremećaji protoka	82	18	86	14

nje razjašnjenje etiologije pojedinih fenotipskih ekspresija PSG-a (npr. HLHS-a). Genetičko savjetovanje nužno je karika u ispravnom odnosu prema dijagnostici i liječenju prirođenih srčanih grješaka, pa to i obavezuje genetičare na što užu suradnju s pedijatrijskim kardiolozima.

Skraćenice:

PSG – prirođene srčane grješke, CAVC = AVSD – kompletni zajednički AV-kanal, TOF – tetralogija Fallot, VSD – ventrikulski septumski defekt, ASD – atrijski septumski defekt, DORV – zajednički izlaz velikih krvnih žila iz desne klijetke, CoA – koarktacija aorte, HLHS – sindrom hipoplastičnog lijevog srca, L-TGA – korigirana transpozicija velikih krvnih žila, d-TGA – kompletna transpozicija velikih krvnih žila, TAPVR – potpuni anomalni utok pulmonalnih vena, PDA – duktus Botalli, AVS – aortna valvularna stenoza, PAPVR – djelomični anomalni utok pulmonalnih vena, PVM – prolaps mitralne valvule, IAA – interrupcija aortnog luka, TA – trikuspidna atrezija, PPA – periferna pulmonalna stenoza, PVS – pulmonalna valvularna stenoza, BAV – bikuspidna aortna valvula, LVCS – lijeva perzistirajuća gornja šuplja vena, HRHS – sindrom hipoplastičnog desnog srca, TAC – zajednički arterijsku trunkus, LQT – produžen QT interval, WPW – Wolf-Parkinson-White sindrom, DAO – dilatacija uzlazne aorte, LVOT – izlazni trakt lijeve klijetke, SV (*single ventricle*) – jedinstveni ventrikul.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Malčić I. – pretraživanje literature, analiza i tumačenje podataka, pisanje rada/*literature search, analysis and data interpretation, writing paper*
Dilber D. – pretraživanje literature, izrada tablica/*literature search, drawing tables*

Rojnić-Putarek N. – pisanje rada/*writing paper*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Murken J. Grundlagen der Humangenetik. In: Schumacher G, Sauer U. Herzfehler und Genetik (Genetics of cardiomyopathies), Herzfehler und Genetik, Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 1999;15-27.
2. Malčić I, Kniewald H, Dasović-Buljević A, Delija-Presečki Ž, Rojnić-Putarek N, Jelušić M. The importance of folic acid on the onset of congenital heart disease. *Current Studies of Biotechnology – Volume III.* – Food 231;231-40.
3. Jiongbloed JD, Pósfalvi A, Kerstjens-Frederikse WS, Sinke RJ, van Tintelen JP. New clinical molecular diagnostic methods of congenital and inherited heart disease. *Exp Opin Med Diagn.* 2011;5:9-24.
<http://dx.doi.org/10.1517/17530059.2011.540566>
PMid:23484473
4. Calcagni G, Digilio M, Sarkozy A, et al. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview of the literature. *Eur J Pediatr.* 2007;166:111-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0295-9>
PMid:17091259
5. Lin AE, Ardinger HH. Genetic epidemiology of cardiovascular malformations. *Prog Pediatr Cardiol.* 2005;20:113-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pppedcard.2005.04.003>
6. Dasović-Buljević A, Malčić I, Mustapić Ž, Benjak V, Belina D. Infantilna koarktacija aorte kod djeteta s Ellis van Creveldovim sindromom: prikaz bolesnika. *Paediatr Croat.* 2006;50:137-40.
7. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115:3015-38.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183056>
PMid:17519398
8. Wessel MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. *Clin Genet.* 2010;78:103-23.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01435.x>
PMid:20497191
9. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115:2995-3014.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216>
PMid:17519397
10. Mitschell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56 109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* 1971;43:323-32.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.43.3.323>
11. Hoffman JLE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7)
12. EUROCAT Central Registry. EUROCAT Special Report: Congenital Heart Disease. <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/publications/eurocatreportsandpapers>
13. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA (eds). Epidemiology of Congenital Heart Disease. The Baltimore-Whashington Infant Study 1981-1989. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1993;36-41.
14. Rojnić-Putarek N, Malčić I. Epidemiologija prirođenih srčanih bolesti srca u Hrvatskoj – Multicentrična nacionalna studija, 1995-2000. *Liječ Vjesn.* 2003;125:232-41.
15. Dilber D, Malčić I. Spectrum of congenital heart defects in Croatia. *Eur J Pediatr.* 2010;169:543-50.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-1064-3>
PMid:19756728
16. Clark EB, Nakazawa M, Takao A. Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease: Twenty Years of Progress in Genetics and Developmental Biology. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.; 2000.
17. Schoetzwau A, Sauer U, van Santen F. Klassifizierung angeborener kardiovaskulärer Fehlbildungen nach pathogenetischen Mechanismen: daten der bayerischen Fehlbildungsstudien 1984-1991. In: Schumacher G, Sauer U. Herzfehler und Genetik (Genetics of cardiomyopathies): Herzfehler und Genetik. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 1999:67-74.

SUMMARY

The importance of epidemiological studies for genetic concepts: examples from pediatric cardiology

Ivan Malčić, Daniel Dilber, Nataša Rojnić-Putarek

Examples from pediatric cardiology are used to illustrate the importance of epidemiological studies in understanding genetic basis of heart defects. The introduction presents fundamental understandings in the genetics of congenital heart defects, followed by the most significant epidemiological studies in the last 30 years. Two major Croatian studies are compared with these investigations. Considerable variability of results is a consequence of unequal criteria and sensitivity in diagnostics. Echocardiography is the fundamental method for determining the criteria for inclusion and exclusion. The reader is introduced into the basic principles of Clark's etiopathogenic theory, which is based on genetic evidence that a small number of etiopathogenic factors cause a large number of phenotypic expressions of heart defects. The validity of this theory is confirmed by comparing the outcomes of epidemiologic analysis of the Croatian and Bavarian study. In the first stage, the relative relation between particular etiopathogenic groups is compared, followed by comparison of frequency of simple (isolated) and complex defects within the same etiopathogenic group. Both methods confirm genetic basis as well as the importance of epidemiological research in clarifying the etiology of congenital heart defects.

Keywords: genetics; heart defects, congenital; epidemiological; epidemiologic studies