Konjenital Kardiyak Malformasyonlar

Prof.Dr. Özgür Çoğulu

- Kardiyovasküler yapı veya fonksiyonlarda doğumda var olan anormal durumlar
  - ✓ Doğumda fark edilen
  - ✓ Geç fark edilen

- Normal bir yapının embriyonik gelişiminin bozulmasından veya bir sonraki evreye ilerleyememesinden dolayı hastalık tablosu gelişir

Konjenital Kardiyak Malformasyonlar

Konjenital Kardiyak Malformasyonlar

- Doğumsal anomaliler arasında en sık
- 4-8/1000
- Nedenleri
  - ✓ Multifaktoriyel
    - ✓ Tekrar riski anomalinin ağırlığına ve ailede etkilenmiş birey sayısına göre yükseklik gösterir
    - ✓ Olguların çoğunluğunda genetik yatkınlık
  - ✓ Tek gen hastalıkları
  - ✓ Kromozom bozuklukları
  - ✓ Çevresel etkiler-Teratojenler
    - Folat eksikliği
    - Alkol
  - ✓ İmprintlenme defektleri
  - ✓ Mitokondriyal
    - Kearns Sayre (Kardiyomyopati, kalp blokları)
  - ✓ 3'lü nukleotid tekrarları
    - FraX
    - Myotonik distrofi

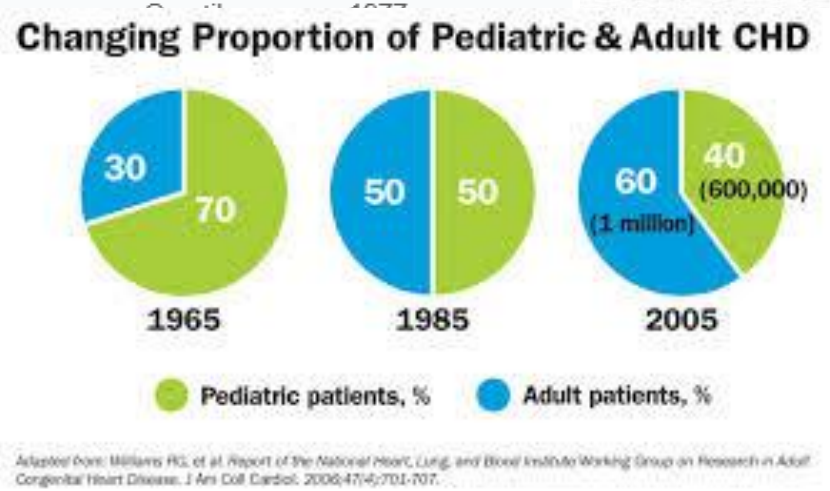
- 1000 canlı doğum
  - ✓ Kuzey amerika 8.1
  - ✓ Avrupa 6.9
  - ✓ Asya 9.3
- Ölü doğum %10
- Yetişkin 3/1000 → 21 milyon kişi
- 2009 → ABD 52000 (25000 E/27000 K) yeni tanı

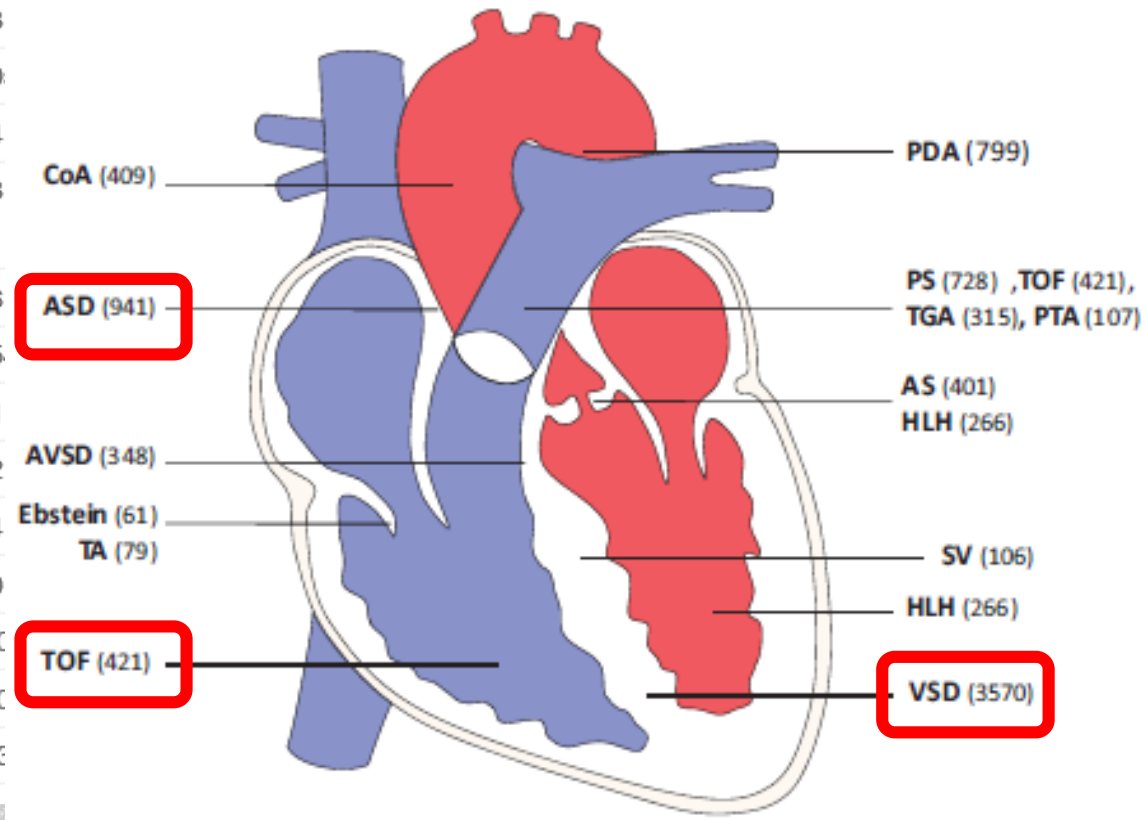
1.350.000 YD/yıl

★ En sık doğumsal anomali ★

Sıklık

Lesion	Number of Studies	Mean	SD	Lower Quartile	Median	Upper	NERICP 1975
VSD	43	3,570	2,878	1,757			
PDA	40	799	1,399	324			
ASD	43	941	1,043	372			
AVSD	40	348	165	242			
PS	39	729	731	355			
AS	37	401	543	161			
Coarc	39	409	246	289			
Tetralogy	41	421	188	291			
d-TGA	41	315	115	23			
HRH	32	222	199	10			
Tricuspid atresia	11	79	52	24			
Ebstein's anomaly	5	114	138	38			
Pul Atresia	11	132	123	76			
HLH	36	266	216	15			
Truncus	30	107	71	61			
DORV	16	157	103	82			
SV	23	106	70	54			
TAPVC	25	94	46	60			
All cyanotic	37	1,391	590	1,(			
All CHD*	43	9,596	7,484	6,(			
BAV	10	13,556	13,049	5,3			





Asiyanotik

- Atrial septal defekt
- Ventriküler septal defekt
- Patent duktus arteriosus
- Aort koarktasyonu

Siyanotik

- Fallot tetralojisi
- Büyük arter transpozisyonu
- Trunkus arteriozus
- Trikuspit atrezisi

Sınıflandırma

KKM Oluşum Mekanizmaları

- Ektomezenşimal doku göçündeki bozukluk
  - ✓ Konutrunkal malformasyonlar
- İntrakardiyal kan akımında bozukluk
  - ✓ Septal defektler, obstrüktif defektler
- Apoptoz
  - ✓ Muskuler VSD, Ebstein anomalisi
- Ekstraselüler matriks bozukluğu
  - ✓ ASD, VSD
- Anormal büyüme
  - ✓ Pulmoner venöz dönüş anomalisi
- Anormal yerleşim ve looping
  - ✓ Heterotaksi

Genetik anomali	Alttip	Örnek	Belirgin anomali
Kromozom	Trizomiler Cinsiyet kromozomları Contiguous gen send.	Down Turner 22q11 delesyon	Endokardiyal yastık Aort Koarktasyonu Konotrunkal anomali
Tek gen	Otozomal Dominant Otozomal resesif X'e bağlı	Marfan Ellis van Crefeld DMD	Aort dilatasyonu ASD Kardiyomyopati
Nonmendelyan	Mitokondriyal 3'lü nukleotid	Kearns Sayre FraX	Kardiyomyopati MVP
Multifaktoriyel	Maternal faktörler	Teratojenler	Ebstein anomali

Genetik Sınıflama

Locus	Size Range (Kbp)	No of Cases	Inheritance	CNV	No of Genes	Genes*	Phenotype	Reference(s)
1q21.1	418–3,981	21	De novo, inherited, n/a	Gain, loss	3–45	PRKAB2, FM05, CHD1L, BCL9, ACP6, GJA5, CD160, PDZK1, NBPF11, FM05, GJA8	TOF, AS,CoA, PA, VSD	23, 63, 64, 66, 70
3p25.1	175–12,380	3	De novo, inherited	Gain	2	RAF J, TMEM40	TOF	63, 72
3q22.1–3q26.1	680–32134	3	Inherited, n/a	Gain, loss	0–300	FOXL2, NPHP3,FAM62C, CEP70, FAIM, PIK3CB, FOXL2, BPESC1	DORV, TAPVR, AVSD	69, 70, 71
4q22.1	45	2	De novo	Gain	1	PPM1K	TOF	63, 23
5q14.1-q14.3	4,937–5454	2	Inherited, de novo	Gain	41103	EDIL3, VCAN, SSBP2, TMEM167A	TOF	23, 64
5q35.3	264–1777	4	De novo, n/a	Gain	19–38	CNOT6, GFPT2, FLT4, ZNF879, ZNF345C, ADAMTS2, NSD1	TOF	23, 70
7q11.23	330–348	2	N/a	Gain	5–8	FKBP6	HLH, Ebstein's	70
8p23.1	67–12,000	10	N/a	Gain, loss	4	GATA4, NEIL2, FDFT1, CSTB, SOX7	AVSD, VSD, TOF, ASD, BAV	23, 70
9q34.3	190–263	3	De novo	Loss	2–9	NOTCH1, EHMT1	TOF, CoA, HLH	63, 70
11p15.5	256–271	2	N/a	Gain	13	HRAS	DILV, AS	70
13q14.11	555–1430	3	N/a, de novo	Gain	7	TNFSF11	TOF, TAPVR, VSD, BAV	64, 69
15q11.2	238–2,285	12	N/a	Loss	4	TUBGCP5, CYFIP1, NIPA2, NIPA1	CoA, ASD, VSD, TAPVD, complex left-sided malformations	23
16p13.11	1414–2903	3	N/a	Gain	11–14	MYH11	HLH	70
18q11.1–18q11.2	308–6118	2	N/a	Gain	1–28	GATA6	VSD	70
19p13.3	52–805	3	N/a, de novo	Gain, loss	1–34	MIER2, CNN2, FSTL3, PTBP1, WDR18, GNA11, S1PR4	TOF	64, 23
Xp22.2	509–615	2	N/a	Gain	2–4	MID1	TOF, AVSD	64

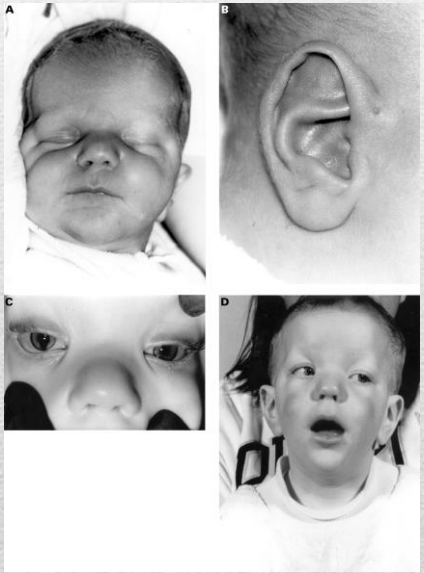
CNV Değişiklikleri

Kromozomal Bozukluklar

- Monozomiler
  - Turner
    - ✓ 1/8000
    - ✓ %10-20
    - ✓ Boyundaki yeleşmeyle kardiyak anomali arasında ilişki
    - ✓ X kromozomu üzerindeki genler aort gelişimi için önemli!!!
    - ✓ Aort Koark., bisküspid aort, MVP, aort dilatasyonu

- Trizomiler
  - Down sendromu
    - ✓ 1/650
    - ✓ %40
    - ✓ Atrioventriküler kanal defektleri, VSD, PDA
  - Patau sendromu
    - ✓ 1/20000 (Endokardiyal yastık defekti)
    - ✓ %80 (VSD,ASD,PDA)

- Trizomiler
  - Edwards sendromu
    - 1/7500
    - %90 (Ağır kardiyal defektler, VSD)
  - Tetrazomi 22p (Cat eye sendromu)
    - 1/3
    - Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
- Tetrazomiler
  - 12p (Pallister Killian sendromu)
    - %25
    - VSD, Aort Koark., ASD



Syndrome	Defect	Locus	Causal Gene(s)	Inheritance	Clinical Features	Most Common CHD	% With CHD
Aneuploidy syndromes							
Down	Trisomy	Chr21	Unknown	Error in meiosis	Distinctive facial features; mental retardation; conductive hearing loss; CHD	AVC	40% to 50%
Turner	Monosomy	ChrX	Unknown	Error in meiosis	Short stature; webbed neck; bowed arms; CHD	COA; BAV; dilation of ascending aorta; HLH; PAPVD without ASD	20% to 50%
Patau	Trisomy	Chr13	Unknown	Error in meiosis	Orofacial clefts, postaxial polydactyly, microphthalmia, poor survival	ASD, VSD, PDA, polyvalvular disease	80% to 100%
Edwards	Trisomy	Chr18	Unknown	Error in meiosis	Prenatal growth deficiency, distinctive facial features, distinctively clenched fingers, poor survival	ASD, VSD, PDA, polyvalvular disease	80% to 100%

Anöploidi

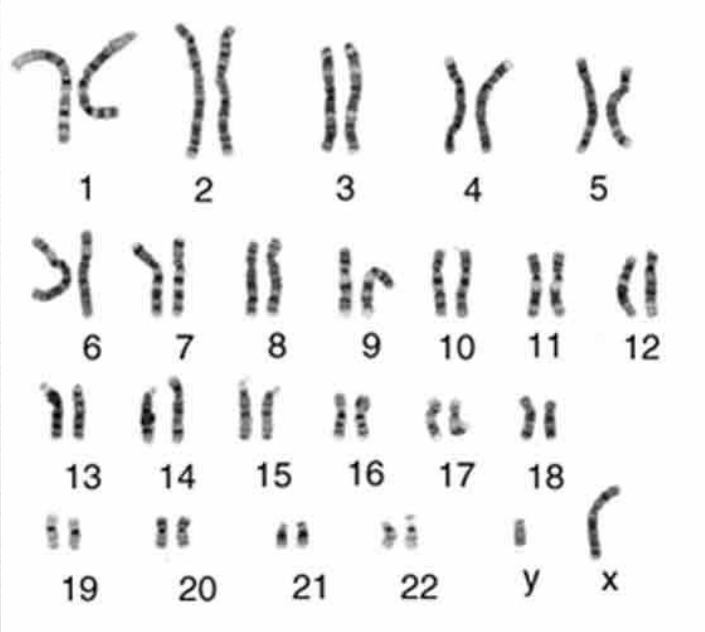
22q11 Deletion	Deletion	22p11.2	TBX1	De novo, AD (6% to 28% of cases)	Thymus aplasia or hypoplasia; parathyroid aplasia or hypoplasia; outflow tract abnormalities; distinctive facial features	TOF; IAA type B; TA; VSD; aortic arch abnormalies	80% to 100%*
Williams-Beuren	Deletion	7q11.23	ELN	De novo, AD (minority of cases)	SVAS; mental retardation; distinctive facial features; hypercalcemia; renal disorders	SVAS; PAS: multiple arterial stenoses; AV and MV defects	80% to 100%*
Cri-Du-Chat	Deletion	5p15.2	CTNND2	De novo	Microcephaly, severe psychomotor and mental retardation, distinctive facial features, high-pitched cry	VSD, PDA, ASD, TOF	10% to 55%

Yapısal Kromozomal Anomaliler

Cat Eye	Inversion duplication	22q11	Unknown	De novo, AD	Coloboma of the iris, anal atresia, heart and renal malformations, periauricular tags or pits, high variability in the phenotype	TAPVR, TOF	>50%
Jacobsen	Deletion	11q23	Unknown, JAM-3	De novo, AD. Inheritance of a folate-sensitive fragile site (FRA11B)	Growth and psychomotor retardation, trigonocephaly, strabismus, distinctive facial features, bilateral camptodactyly, hammertoes, isoimmune thrombocytopenia	HLH, LVOT defects	>50%
1p36 Deletion	Deletion	1p36	DVL1	De novo	Mental retrdation, distinctive facial features, hearing loss, orofacial abnormalities, microcephaly	PDA, noncompaction cardiomyopathy,	43% to 70%

Yapısal Kromozomal Anomaliler

- Delesyon sendromları
  - ✓ 3q, 4q, 5p, 8p, 9p, 11q, 13q, 18p, 18q
- Duplikasyon sendromları
  - ✓ 1p, 2p, 2q, 3q, 5p, 8p, 13q, 16q

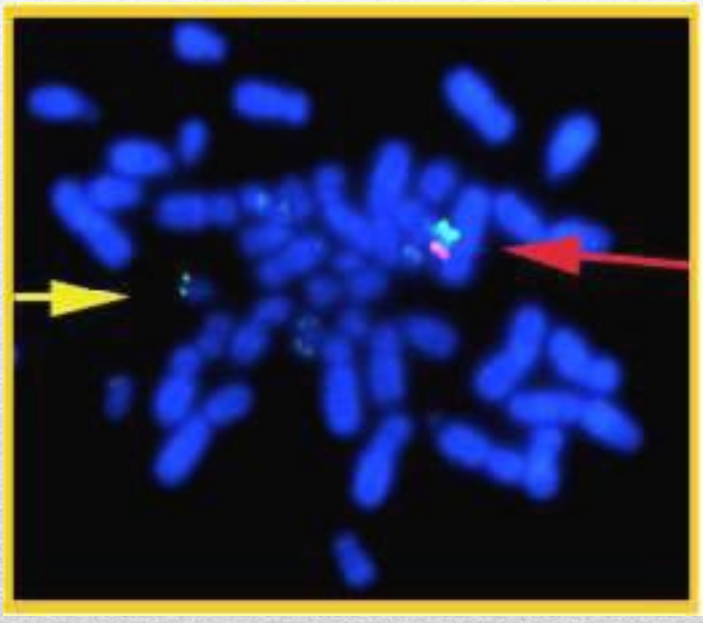


Kromozomal Makrodelesyon ve Duplikasyonlar

Mikrodelesyon sendromu	Lokalizasyon	Primer sorumlu gen	Tipik kardiyak anomali
Wolf Hirschorn	4p16.3	WHSC1	ASD, PS, VSD
Cri de Chat	5p15.2	Geniş bir bölgeyi kapsayan anormal gen dozajı	ASD, VSD
Williams	7q11.23	ELN	SVAS, PAS
Beckwidth Wiedemann	11p11.5	IC1 mikrodelesyonu	Kardiyomegali
Silver Russell	12q14		VSD, ASD
Prader Willi	15q11.2-13	SNRPN	
16p11p12.1 delesyon sendromu	16p11p12.1		
Smith Magenis	17p11.2	RAG1	VSD,ASD
Alagille	20p11.2-12	JAG1	Pulmoner damar anomalileri
Velokardiyofasiyal	22q11.2	TBX, ERK2 ve CRKL	VSD, Konotrunkal anomaliler
Rubinstein Taybi	16p13.3	CREBBP	ASD, VSD, PDA
Turner sendromu	X		Aort koarktasyonu, biküspid aort
Down syndrome	21		Endokardiyal yastık defekti
Miller Dieker	17p13.3	LIS1	

Mikrodelesyon Sendromları

- 5Mb'dan küçük kromozom delesyonları
- FISH ile tespit edilebilirler
- 22q11
  - ✓ Williams
  - ✓ Alagille
  - ✓ Wolf Hirshorn



Mikrodelesyon Sendromları

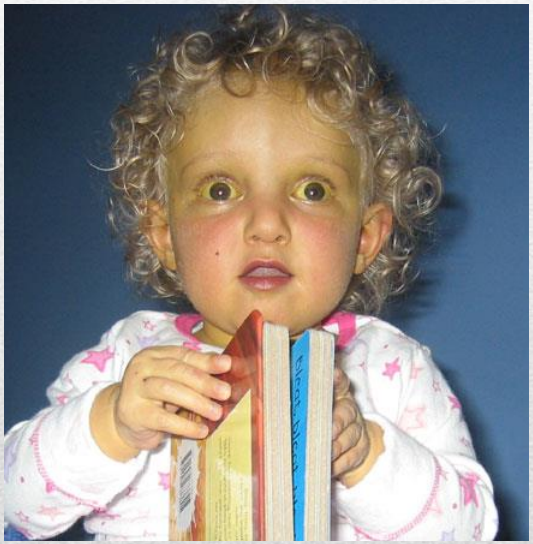
- ✓ Kalp anomalisi, Tipik yüz görünümü, T hücre bozukluğu, Yarık damak, Hipokalsemi
- ✓ Yaklaşık 25 genin kaybı söz konusu
- ✓ %6-28'i kalıtsal, kalanı *de novo*
- ✓ %80-85, bütün kardiyak anomaliler olabilir
- ✓ VSD (%70-75)
- ✓ Sağ yerleşimli aortik ark (%40-45)

22q11 (Di George) (CATCH 22)

- ✓ Supravalvüler aortik stenoz
- ✓ FISH (%95)
- ✓ Kromozom 7---q11.23---25 kadar gen
- ✓ Mental retardasyon, elfin yüzü, belirgin alt dudak, periorbital dolgunluk
- ✓ ELN geni
  - KVM

Williams Sendromu

- ✓ İntrahepatik safra yolları hipoplazisi ve diğer bulgular
- ✓ Periferal pulmoner arter stenozu
- ✓ Kromozom 20
- ✓ Hastalığı oluşturan gen JAG1
  - Otozomal dominant



Alagille Sendromu

Alagille	Single gene	20p12; 1p12	JAG1; NOTCH2	AD	Paucity of bile ducts and cholestasis; CHD; skeletal abnormalities; ocular disease; distinctive facial features	Peripheral pulmonary hypoplasia; PS; TOF	>90%
Noonan	Single gene	12q24; 12p1.21; 2p21; 3p25.2; 7q34; 15q22.31; 11p15.5; 1p13.2; 10q25.2; 11q23.3; 17q11.2	PTPN11; KRAS; SOS1; RAF1; BRAF; MEK1; HRAS; NRAS; SHOC2; CBL; NF1	AD, AR	Distinctive facial features; short stature; webbed neck; pectus deformity; cubitus valgus; CHD	PS; ASD; VSD; PDA	80%
Holt-Oram	Single gene	12q24	TBX5	AD	Upper limb deformities; cardiac septal defects	ASD; VSD; PDA	85%
Char	Single gene	6p12	TFAP2B	AD	Distinctive facial features; PDA; limb deformities	PDA	100%*
Ellis-van Creveld	Single gene	4p16	EVC; EVC2	AR	Skeletal dysplasia (short limbs; short ribs; postaxial polydactyly; dysplastic nails and teeth); CHD	ASD/ single atrium	60%

Tek Gen Hastalıkları

Costello	Single gene	11p15.5	HRAS	De novo, AD	Distinctive facial features; short stature; failure to thrive; cardiac disease; developmental disabilities	PS; other structural heart disease; hypertrophy; rhythm disturbances	63%
Cardiofaciocutaneous	Single gene	12p12.1; 7q34; 15q22.31; 19p13.3	KRAS; BRAF; MAP2K1; MAP2K2	De novo, AD	Distinctive facial features; mental retardation; cardiac defects	PS; ASD; HCM	71%
CHARGE	Single gene	8p12; 7q21.11	CHD7; SEMA3E	AD	Choanal atresia; coloboma of the eye; CHD; mental retardation	TOF; ASD; VSD	85%
Duane-radial ray syndrome DDRS (Okihiro syndrome)	Single gene	20q13.2	SALL4	AD	Forearm malformations, renal malformations, Duane ocular anomaly, CHD	VSD, PFO, TOF	….
Kabuki syndrome	Single gene	12q13.12	MLL2	De novo, AD	Mental retardation, postnatal dwarfism, distinctive facial features, spinal deformities, cleft palate, recurrent otitis media	VSD, ASD, TOF, SV, COA, PDA, TGA, RBBB	31% to 55%

Tek Gen Hastalıkları

Gene	Protein	Phenotypes*	OMIM
Transcription factors and cofactors			
ANKRD1	Ankyrin repeat domain	TAPVR	609599
CITED2	c-AMP responsive element-binding protein	ASD; VSD	602937
FOG2/ZFPM2	Friend of GATA	TOF, DORV	603693
GATA4	GATA4 transcription factor	ASD, PS, VSD, TOF, AVSD, PAPVR	600576
GATA6	GATA6 transcription factor	ASD, TOF, PS, AVSD, PDA, OFT defects, VSD	601656
HAND2	Helix-loop-helix transcription factor	TOF	602407
IRX4	Iroquois homeobox 4	VSD	606199
MED13L	Mediator complex subunit 13-like	TGA	608771
NKX2-5/NKX2.5	Homeobox containing transcription factor	ASD, VSD, TOF, HLH, CoA, TGA, DORV, IAA, OFT defects	600584
NKX2-6	Homeobox containing transcription factor	PTA	
TBX1	T-Box 1 transcription factor	TOF, (22q11 deletion syndromes)	602054
TBX5	T-Box 5 transcription factor	AVSD, ASD, VSD, (Holt Oram syndrome)	601620
TBX20	T-Box 20 transcription factor	ASD, MS, VSD	606061
TFAP2B	Transcription factor AP-2 beta	PDA, (Char syndrome)	601601
ZIC3	Zinc finger transcription factor	TGA, PS, DORV, TAPVR, ASD, HLH, VSD, Dextrocardia, L-R axis defects	300265
Receptors, ligands, and signaling			
ACVR1/ALK2	BMP receptor	AVSD	102576
ACVR2B	Activin receptor	PS, DORV, TGA, dextrocardia	602730
ALDH1A2	Retinaldehyde dehydrogenase	TOF	603687
CFC1/CRYPTIC	Cryptic protein	TOF; TGA; AVSD; ASD; VSD; IAA; DORV	605194
CRELD1	Epidermal growth factor-related proteins	ASD; AVSD	607170
FOXH1	Forkhead activin signal transducer	TOF, TGA	603621
GDF1	Growth differentiation factor-1	Heterotaxy, TOF, TGA, DORV	602880
GJA1	Connexin 43	ASD, HLH, TAPVR, (Oculodentodigital dysplasia)	121014
JAG1	Jagged-1 ligand	PAS, TOF, (Alagille syndrome)	601920
LEFTY2	Left-right determination factor	TGA, AVSD, IAA, CoA, L-R axis defects, IVC defects	
NODAL	Nodal homolog (TGF-beta superfamily)	TGA, PA, TOF, DORV, dextrocardia, IVC defect, TAPVR, AVSD	601265
NOTCH1	NOTCH1 (Ligand of JAG1)	BAV, AS, CoA, HLH	190198
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor alpha	TAPVR	173490
SMAD6	MAD-related protein	BAV, CoA, AS	602931
TAB2	TGF-beta activated kinase	OFT defects	605101
TDGF1	Teratocarcinoma-derived growth factor 1	TOF, VSD	187395
VEGF	Vascular endothelial growth factor	CoA, OFT defects	192240
Structural Proteins			
ACTC	Alpha cardiac actin	ASD	102540
ELN	Elastin	SVAS, PAS, PS, AS, (Williams-Beuren syndrome)	130160
MYH11	Myosin heavy chain 11	PDA, Aortic Aneurysm	160745
MYH6	Alpha myosin heavy chain	ASD, TA, AS, PFO, TGA	160710
MYH7	Beta myosin heavy chain	Ebstein anomaly, ASD, NVM	160760

İzole KKM Genleri

Atrial septation

ASD: *NKX2-5*
GATA4
TBX20
MYH6
TBX5

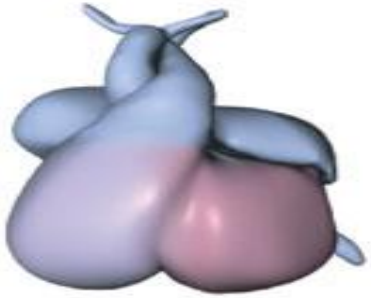
Ventricular septation and atrioventricular cushion formation

VSD: *NKX2-5*
GATA4
TBX20
TBX1
TBX5

AVSD: *PTPN11*
KRAS
SOS1
RAF1
CRELD1

Ebstein's, TA: *NKX2-5*

Great vessel formation and valvulogenesis



DORV, TGA: *NKX2-5*
THRAP2

PTA: *TBX1*

TOF: *NKX2-5,*
NOTCH1
TBX1
JAG1
NOTCH2

AS and AC: *NOTCH1*
PTPN11

PS: *PTPN11*
JAG1
NOTCH2

BAV: *NOTCH1*

HLHS: *NOTCH1*

PDA: *TFAP2B*

KKH Genleri

- ✓ Holt-Oram
- ✓ Noonan
- ✓ FraX
- ✓ Marfan
- ✓ Kabuki
- ✓ Ellis van Crefeld
- ✓ CHARGE
- ✓ VACTERL

} Tek Gen Hastalıkları

Belirgin Kardiyak Anomaliler ile Seyreden Diğer Genetik Sendromlar

Holt-Oram

- Otozomal dominant
- Anterior preaksiyal ekstremite anomalileri ve kalp
- ASD,VSD
- TBX5 sorumlu gen

Noonan

- 2/3'ünde kalp anomalileri, MR, boy kısalığı, gecikmiş puberte, ensede yeleleşme
- Pulmoner kapak stenozu, atrial defektler
- Otozomal dominant
- PTPN11 sorumlu gen

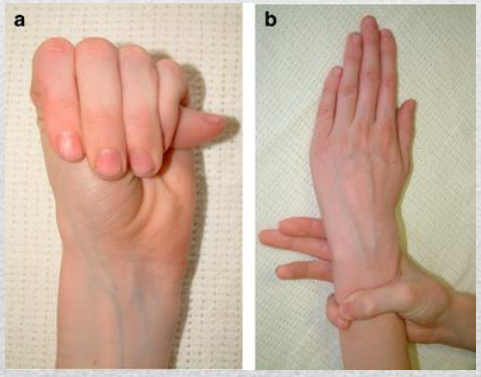
Frajil X

- Mental retardasyonun en sık nedeni
- Down sendromuna yakın bir sıklıkta
- Uzun bir yüz, belirgin bir çene, iri kulaklar ile karakterize
- Tanı için moleküler test
  - ✓ FMR1 geni X kromozomunda
  - ✓ Promotor ve başlangıç kodonu arasında 30 tekrarlık CGG dizisi normal
  - ✓ Premutasyon taşıyıcıları 50-200 tekrar taşırlarken tam mutasyon taşıyıcıları 200 üzerinde tekrara sahip

- ✓ Mental retardasyon ve ek bulgular
- ✓ 3’lü nukleotid tekrarı
  - 230 tekrar üzerinde tam klinik
  - Tam mutasyon gösteren bayanlarda fenotip gelişir
- ✓ Xq27.3 (FMR1 geni)
- ✓ MVP (%50), Aort dilatasyonu, hipertansiyon
- ✓ Bağ dokusunda sorun
- ✓ Moleküler incelemelerle tanı

Fragile X

- ✓ Otozomal dominant
- ✓ Bağ dokusunda sorun
- ✓ Fibrillin 1 geni
- ✓ Kromozom 15q21
- ✓ Araknodaktili, uzun boy, myopi, kalp anomalileri
- ✓ Assendan aort dilatasyonu, MVP, Pulmoner arter dilatasyonu
- ✓ DNA incelemesi
- ✓ Major kriterleri
  - Aort dilatasyonu, lens ektopisi, dural ektazi

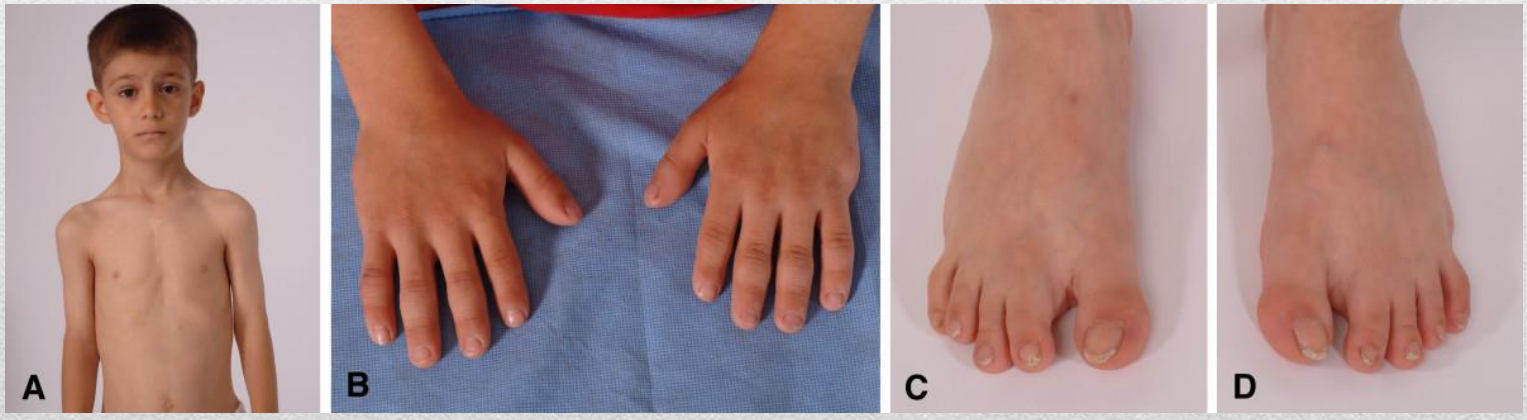


Marfan Sendromu

- Mental retardasyon, iskelet malformasyonları ve tipik yüz
- 1/30000 den daha sık
- Kardiyak anomali %58
  - ✓ Aort Darlığı, ASD, VSD
- Kalp anomalisi, yarık damak, kepçe kulak, uzun palpebral fissür varlığında akla gelmeli

Kabuki Sendromu

- ✓ Otozomal resesif
- ✓ İskelet displazisi, polidaktili, displastik tırnaklar, dişler, boy kısalığı
- ✓ Kalp anomalisi %60
- ✓ ASD, tek atrium, , hipoplastik sol kalp
- ✓ EVC geni sorumlu
- ✓ DNA incelemesi



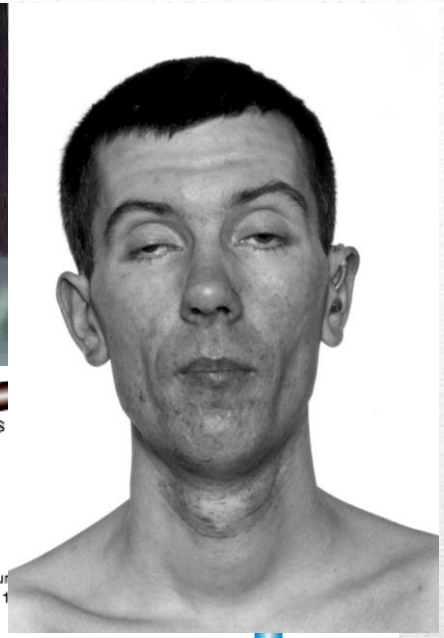
Ellis van Crefeld

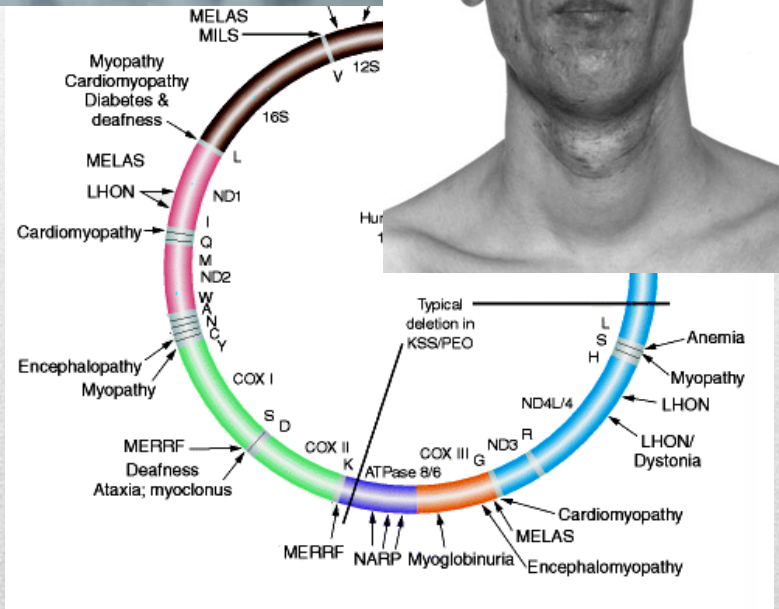
- **C**oloboma, **H**eart defects, **A**tresia Choanee, **R**etardation of growth, **G**enital abnormalities, **E**ar Anomalies
  - %60-85 kalp anomalisi
  - Tipik bir anomali yok, ASD, PDA

- **V**ertebral defects, **A**nal Atresia, **C**ardiac defects, **T**racheoesophageal fistula, **E**sophageal Atresia, **R**enal, **L**imb Abnormalities

CHARGE ve VACTERL

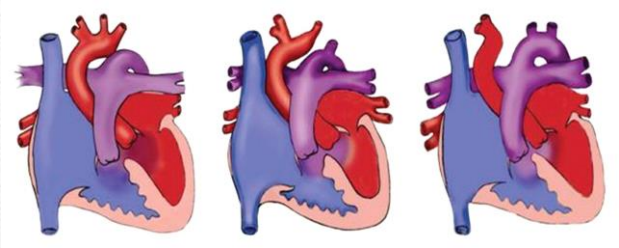
- Klinik
  - ✓ Ensefalomiyelit,
  - ✓ Miyopati,
  - ✓ Pigmente retinopati,
  - ✓ Eksternal oftalmopleji
  - ✓ **<u>Kardiyak disritmi, kardiomyopati</u>**
  - ✓ Ataksi,
  - ✓ İşitme kaybı,
  - ✓ Laktik asidoz,
  - ✓ Serebrospinal sıvıda protein artışı
  - ✓ Sporadik
- Mt.DNA'da
  - ✓ 8482 - 13460 bazlar arasında
  - ✓ 4977 bp'lık heteroplazmik delesyon

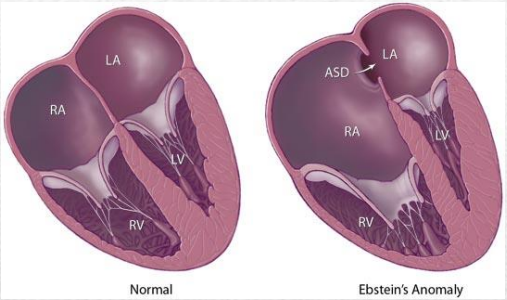


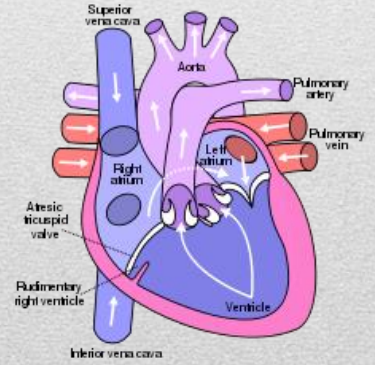


Kearns-Sayre Sendromu (MIM#530000)

- Kontrolsüz Diabetes Mellitus
  - ✓ Konotrunkal anomaliler
  - ✓ Çift çıkışlı sağ ventrikül
  - ✓ Trunkus arteriozus
- Kontrolsüz Fenilketonüri
- Retinoik asid
  - ✓ Konotrunkal anomaliler
- Lityum, Hidantoin
  - ✓ Ebstein anomalisi, triküspid atrezisi
  - ✓ Septal defektler







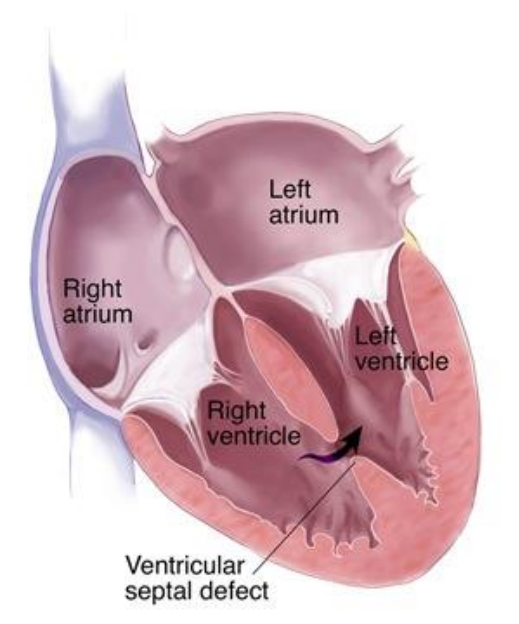
Çevresel Faktörler

Maternal illness	
Phenylketonuria	
Pregestational diabetes	Conotruncal defects
	Laterality and looping
	Dextro-looped transposition of the great arteries
	Atrioventricular septal defect
	Septal defects
	Hypoplastic left heart syndrome
	Outflow tract defects
	Patent ductus arteriosus
Febrile illness	Conotruncal defects
	Right-sided obstructive defects
	Tricuspid atresia
	Left-sided obstructive defects
	Aortic coarctation
	Ventricular septal defects
Influenza	Conotruncal defects
	Dextro-looped transposition of the great arteries
	Right-sided obstructive defects
	Left-sided obstructive defects
	Aortic coarctation
	Ventricular septal defects
	Dextro-looped transposition of the great arteries with intact vent
	Tricuspid atresia
Maternal rubella	Ventricular septal defects
	Patent ductus arteriosus
	Pulmonary valve abnormalities
	Peripheral pulmonic stenosis
Epilepsy	

Maternal therapeutic drug exposure	
Anticonvulsants	
Indomethacin tocolysis	Patent ductus arteriosus
Ibuprofen	Dextro-looped transposition of the great arteries
	Ventricular septal defects
	Bicuspid aortic valve
Sulfasalazine	
Thalidomide	
Trimethoprim-sulfonamide	
Maternal nontherapeutic drug exposure	
Maternal vitamin A	Outflow tract defects
	Cranial neural crest defects (cardiac and noncardiac)
	Pulmonic stenosis
Marijuana	Ventricular septal defects
	Ebstein's anomaly
Maternal environmental exposure	
Organic solvents	Conotruncal defects
	Hypoplastic left heart syndrome
	Aortic coarctation
	Pulmonic stenosis
	Dextro-looped transposition of the great arteries with intact ventricular septum
	Tetralogy of Fallot
	Total anomalous pulmonary venous return
	Atrioventricular septal defect
	Ebstein's anomaly
	Ventricular septal defects

Maternal Faktörler

- Genellikle sporadik
- ASD1-----kromozom 5p
- ASD2----GATA4
- ASD4---- TBX20
- ASD3, ASD5
  - ✓ Başka kardiyak anomali yok
    - MYH6 ve ACTC1
- ASD6,
  - ✓ interatrial septum anevrizması ve kardiyak aritmiler ile birlikte
    - TLL1 gene
- ASD7
  - ✓ atrioventricular iletim defektleri
    - NKX2-5 gene
- ASD8
  - ✓ Diğer kardiyak anomaliler
    - CITED2 gene
- ASD9
  - ✓ GATA6 gene



ASD

Holt-Oram sendromu

- OD
- Değişken ekspresyon
- VSD ve diğer KKH
- Fenotip
  - Preaksiyal ekstremite anomalisi
  - A/hipoplastik ya da trifalengeal başparmak
- TBX5

-Van Creveld
romu
R
enelde tek
rium
enotip

- Polidaktili
- Üst ekstremite anomalisi
- Cücelik
- Dar toraks

VC, EVC2

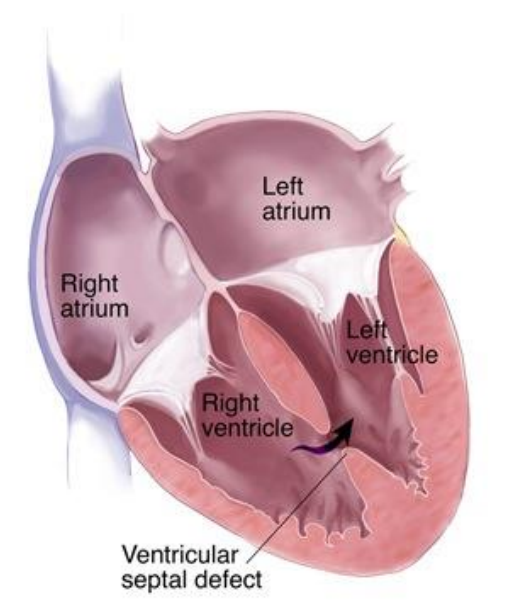
Diğer sendromlar

10p, 11, 13, 17, 18 ve 22 delesyonu

- Trisomy 18, 21
- Klinefelter S.

ASD

- En sık görülen kalp anomalisi (%50)
- İlk yaş içinde invazif girişim gerektiren olguların %14-16'sı
- İzole ya da başka anomaliler ile birlikte olabilir
- İzole olgularda sorumlu gen GATA4
  - ✓ ASD, Fallot, endokardiyal yastık defektleri



VSD

Kromozomal anomaliler

- Trizomi 13
  - Yarık damak/dudak
  - Postaksiyal poldaktili
  - Microftalmi
  - Holoprozensefali
  - Omfalosel
- Trizomi 18
  - IUGR
  - Parmaklarda üst üste binme
  - Rocker-bottom feet
  - Omfalosel
  - Mikroganti
- Trizomi 21
- Delesyonlar
- Duplikasyonlar

Diğer sendromlar

- Rubinstein-Taybi S.
- Goldenhar S.
- VACTERL
- Costello S.
- Williams S.
- Kabuki S.
- Cornelia de Lange S.
- Apert S.
- Carpenter S.

VSD

Kromozomal anomaliler

- Trizomi 21
  - ✓ Tipik yüz görünümü
  - ✓ Basık burun kökü
  - ✓ Yukarı çekik gözler
  - ✓ Epikantus
  - ✓ Hipotoni
  - ✓ MR
  - ✓ Simyan çizgisi
  - ✓ Sağırlık
  - ✓ AVSD %60'ı
- Trizomi 13,18
- 3p25, 8p2, 22q delesyonu
- 10q, 11q, 22q duplikasyonu

İzole AVSD

- OD
- Parsiyel/tam
- AVSD1

Diğer sendromlar

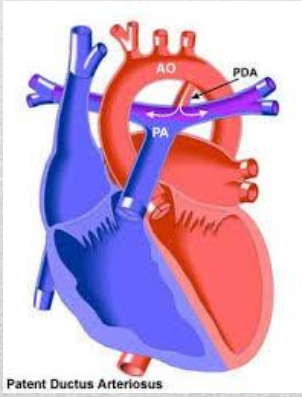
- Holt-Oram S.
- Noonan S.
- Kondrodisplazi
- Smith-Lemli-Opitz S.
- Ellis-van Creveld S.

AVSD

- Prenatal dönemdeki aort ve pulmoner arter arasındaki açıklığın kapanmaması
- İkinci sıklıkta görülen kalp hastalığı
- 1/1600-1/5000
- Genetik bir hastalık olarak kabul edilmez, sporadik olarak ortaya çıkar, ancak genetik bir yatkınlık söz konusu
  - Kardeşlerde %5 bir olasılık var
- Kadınlarda 2-3 kat sık
- Kardeşinde %2-3 risk

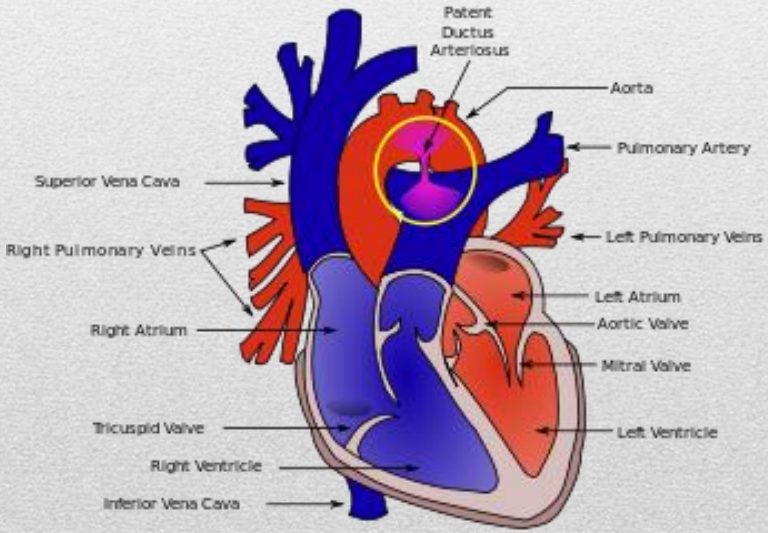
Ailesel PDA

- Char sendromu
  - ✓ OD
  - ✓ Fenotip
    - Karakteristik yüz
    - 5. parmak orta falanks a/hipoplazisi
  - ✓ Değişken ekspresyon
  - ✓ TFAP2B



PDA

- Fare çalışmalarında Char sendromunda deneysel olarak transcription factor TFAP2B mutasyonlarıyla ilişkisi gösterilmiş



PDA

Noonan sendromu

- OD
  - %25-70 de novo
- Displastik kapak
- Hipertrofik KMP
- Fenotip
  - Kısa boy
  - Yele boyun
  - Göğüs deformitesi
  - Karakteristik yüz
  - Gelişme geriliği
  - Kriptorşidizm
- PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, RIT1

Costello sendromu

- OD
  - Sporadik
- Hipertrofik KMP
- Fenotip
  - Gelişme geriliği
  - Beslenme sorunları
  - MR
  - Malignite riski
  - Kaba yüz
  - Kalın dudak
  - Gevşek deri
- HRAS

LEOPARD sendromu

- OD
- Fenotip
  - İşitme kaybı
  - Lentigo
  - Kısa boy
- PTPN11

Diğer sendromlar

- Alagille S.
- Kromozomal anomaliler
  - 1p, 8p, 10p, 22q delesyonu
  - 6q, 15q, 19q duplikasyonu
  - Trizomi 8

Pulmoner kapak stenozu

Alagille sendromu

- OD
  - ✓ %50-60 de novo
- Fenotip
  - ✓ Safra yolları hipoplazisi
  - ✓ Kolestaz
  - ✓ Posterior ebriyotokson
  - ✓ Vertebra anomalisi
  - ✓ Karakteristik yüz
  - ✓ Büyüme geriliği
- 20p12 mikrodelesyon
- JAG1
- NOTCH2

Diğer sendromlar

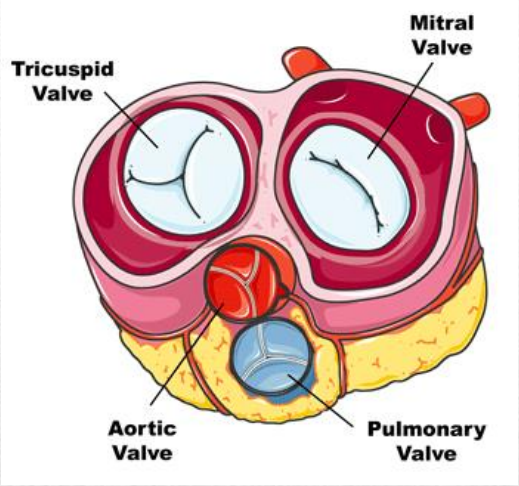
- Williams S.
- Ehlers-Danlos S.
- Noonan S.
- LEOPARD S.

Pulmoner kapak atrezisi

- Ring 9. kromozom

Periferik Pulmoner Arter Stenozu

- Nonsendromik
  - ✓ Otozomal dominant olgularda
  - ✓ NOTCH1 geni
- Ailesel olabilir
  - ✓ Multifaktoriyel
  - ✓ Kuarktasyon olan kardeşlerde tekrarlama riski
    - %0.5
  - ✓ Herhangi bir anomalisi olanlarda
    - %1.0
  - ✓ 4 nesilde tekrarlayan aort kuarktasyonu tarif edilmiş ve son nesillerde anomalinin derecesi azalmış



Aortik Kapak Hastalığı

Kromozomal anomaliler

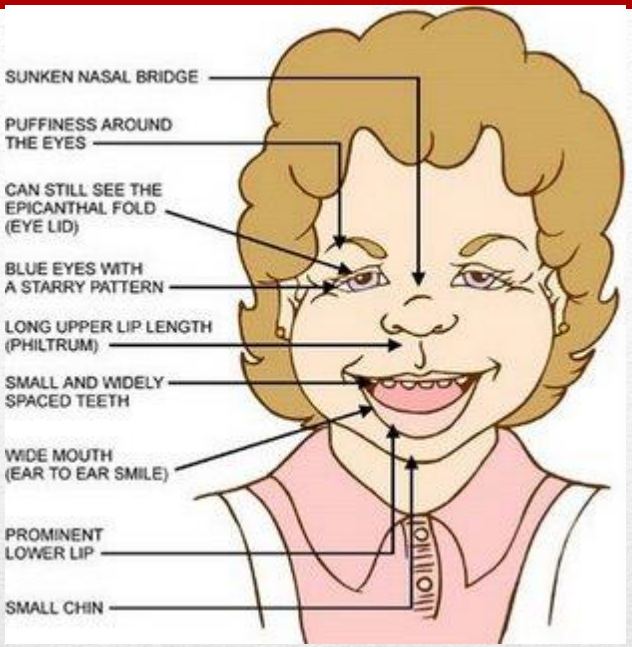
- Delesyonlar
  - 11q (Jacobsen S.)
  - Fenotip
    - Karakteristik yüz
    - MR
    - Trombositopeni
    - 10q
- Duplikasyonlar
  - 1q, 2p, 2q, 6q, 11q
- Trizomiler
  - 13, 18
- Turner S.

Diğer sendromlar

- Noonan S.

Aortik Kapak Stenozu

- Williams-Beuren S.
- OD
  - ✓ Çoğunluk de novo
- Fenotip
  - ✓ Peri yüzü
  - ✓ Mutlu, konuşkan kişilik
  - ✓ Hiperkalsemi
  - ✓ Gelişme geriliği
  - ✓ Bağ dokusu sorunları
  - ✓ Böbrek anomalisi
  - ✓ Tiroid sorunları
- 7q11 mikrodelesyon
  - ✓ Nadir translokasyon
- FISH

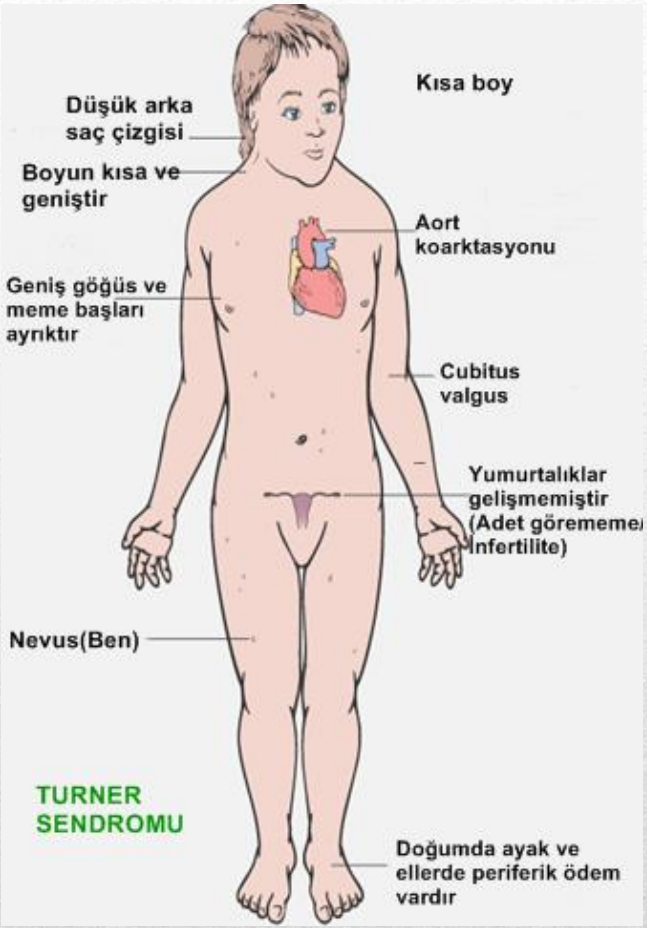


İzole
- OD
- Fenotip
  - Bulgu yok
- ELN

Supravalvüler Aort Stenozu

- Turner S.
- 45,X
  - 45,X/46,XX
  - 46,Xi(Xq)
  - Diğer

- Fenotip
  - Dişi
  - Dar göğüs kafesi
  - Ayrık meme başı
  - Yele boyun
  - Lenfödem
  - Kısa boy
  - Çizgi gonad
  - Kistik higroma (prenatal)



- Kromozomal anomaliler
- Delesyon
  - 18p
- Duplikasyon
  - 4p, 4q, 6q, 10p
- Trizomi
  - 8,9

- Ailesel sol taraf obstrüktif kalp h.
- Birinci derece akrabalarda sıklık %9.4

Aort Koarktasyonu

Ailesel sol taraf obstrüktif kalp h.

- Kalıtım
  - ✓ Multifaktöryal
  - ✓ OD değişken penetrans
  - ✓ OR
- Ebeveynde bikuspit aort sıklığı %5
- Kardeşte tekrar riski %2-9

Kromozomal anomaliler

- Delesyon
  - ✓ 11q
  - ✓ 4p (Wolf-Hirschhorn S.)
- Turner S.
- Trizomiler
  - ✓ 13, 18

Hipoplastik Sol Kalp/Aort Atrezisi

Çok sık %0.9-1.3

Ailesel bikuspit aortik kapak

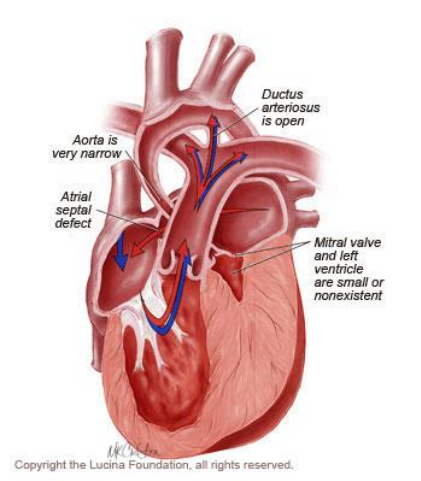
- Kalıtım
  - ✓ OD değişken penetrans
- Birinci derece akrabada sıklığı %24

Kromozomal anomaliler

- Delesyon
  - ✓ 10p
- Duplikasyon
  - ✓ 6q
- Turner S.
- Trizomiler
  - ✓ 13, 18

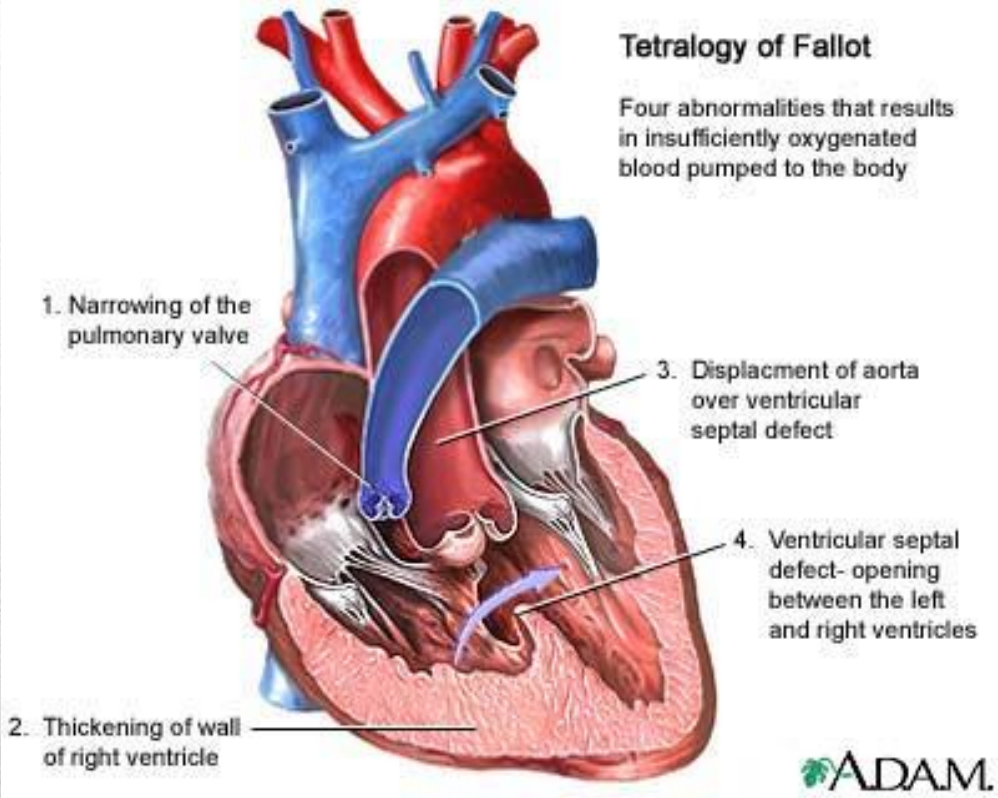
Bikuspit Aort

- Sorumlu gen GJA1 (6q22)
- Aortanın duktus arteriozus proksimalinde defektif gelişim
  - ✓ Mitral kapak ve Sol ventrikül hipoplazisi
  - ✓ Duktus arteriosus ve foramen ovale açık kalır
  - ✓ Sağ atrium, sağ ventrikül, ve pulmoner arter genişler
- Genetik heterojenite bulunur
- Hypoplastic left heart syndrome-2
  - ✓ NKX2-5 (5q35.1)
  - ✓ HAND1 geni



Hipoplastik Sol Kalp

- İlişkili Genler ve Hastalıklar
  - ✓ DiGeorge
  - ✓ Down Sendromu
  - ✓ JAG1
  - ✓ NKX2-5
  - ✓ GATA4
  - ✓ ZFPM2
  - ✓ GDF1
  - ✓ TBX1
  - ✓ GATA6



Fallot Tetralojisi

22q11 delesyon S.

- DiGeorge S.
- Velokardiofasyal S.
- Konotrunkal anomali yüz sendromunu
- OD
  - Çoğunluk de novo
  - Ailesel kalıtım %6-28
  - Klinik değişken
- Bulgular
  - Hipokalsemi
  - Hipo/aplastik timus
  - İmmun yetmezlik
  - Damak anomalileri
  - Beslenme sorunları
  - Konuşma sorunları
  - MR
  - Davranış sorunları
  - Dismorfik yüz
- FISH/karyotip

Cat-eye S.

- 22q11 duplikasyon
  - Çoğunluk de novo
  - Klinik değişken
- Bulgular
  - Anal atrezi
  - Kolobom
  - Mikrooftalmi
  - Yarık damak
  - Böbrek anomalisi
  - Karakteristik yüz
- FISH/karyotip

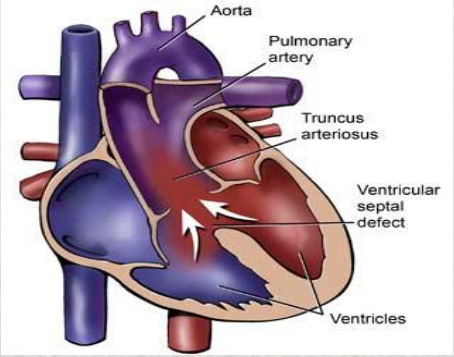
Diğer sendromlar

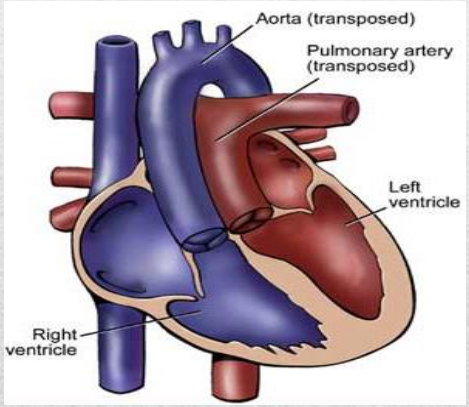
- >50

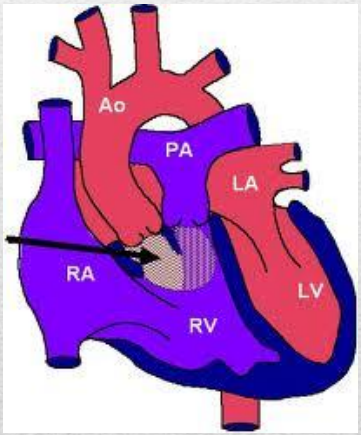
Kromozomal anomaliler

Fallot Tetralojisi

Trunkus arteriozus	Büyük arter transpozisyonu	Çift çıkışlı sağ ventrikül
• Aort ve pulmoner arter birleşik • 22q11 delesyon s. • Trizomi 8 • 10p delesyonu	• Aort ve pulmoner arterin yer değiştirmesi • Trizomi 18, 21 • 22q11 deletion s. • Parsiyel kromozom delesyonları	• Her iki arterin sağ ventrikülden çıkması • Trizomi 9, 13, 18 • Duplikasyon • 2p, 12p • 22q11 deletion s.



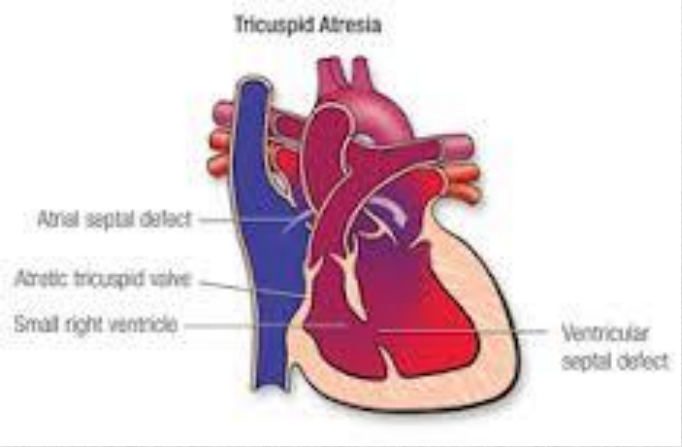




Diğer Konotrunkal Anomaliler

Trikuspit Atrezisi

- Trikuspit kapak yokluğu
  - ✓ Hipoplastik sağ ventrikül
- Çoğunluğu sporadik
- Ailesel (nadir)
  - ✓ Ailede konotrunkal anomali ya da kapak hipoplazisi

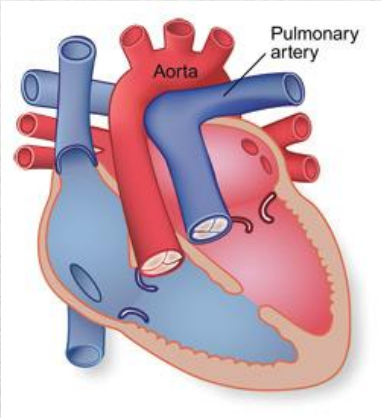


- Kromozomal anomaliler (nadir)
- Delesyonlar
  - ✓ 22q11
  - ✓ 4p (Wolf-Hirschhorn S.)
- Duplikasyonlar
  - ✓ Cat-eye S.

Fog-2 geni

- Mutasyonu farelerde trikuspit atrezi ile ilişkilendirilmiş

- 4 gruba ayrılır
  - ✓ Levo-TGA,
    - Ventriküller yer değiştirir
  - ✓ Dextro-TGA,
    - En sık görülen formu
    - Aorta sağ ventrikülden, pulmoner arter sağ ventrikülden çıkar
    - the thyroid hormone receptor-associated protein-2 gene (THRAP2) Kromozom 12.
    - DTGA2----- cryptic protein (CFC1; 605194) on chromosome 2
    - ✓ DTGA3------ GDF1 (19p12)
  - ✓ Kompleks TGA,
  - ✓ Asplenia ile birlikte
- Kardeşlerde tekrarlama riski 5/612 (0.82%)
- Septal defektler de eşlik eder



Büyük Arter Transpozisyonu

Kromozom analizi

FISH

Array

DNA dizi analizi

NGS

Tanı Algoritması

- ACVR1
- ACVR2B
- ANKRD1
- CCDC11
- CFC1
- CHD7
- CITED2
- CRELD1
- ELN
- FLNA
- FOXC1
- FOXH1
- GATA4
- GATA5
- GATA6
- GDF1
- GJA1
- GJA5
- IRX4
- JAG1
- LEFTY2
- MED13L
- MYH1
- MYH6
- MYH7
- MYOCD
- NKX2-5
- NKX2-6
- NODAL
- NOTCH1
- NOTCH2
- RBM10
- SEMA3E
- SMAD6
- TBX1
- TBX20
- TBX3
- TBX5
- TDGF1
- TFAP2B
- TLL1
- ZFPM2
- ZIC3

Baylor College of Medicine

GIVING LIFE TO POSSIBLE

Panel B: Congenital Heart Disease - DORV

TBX5 Sequencing ($750)
NKX2.5 Sequencing ($450)
TBX20 Sequencing ($750)
GATA4 Sequencing ($600)
Fibrillin 2 (FBN2) Sequencing ($1,650)
BMPR2 Sequencing ($800)

5424 Glenridge Drive NE
Atlanta, GA 30342
678.225.0222 FAX 678.225.0212
www.mnglab.com

CLIA ID: 11D0703390 GA License: 044-146 MD License: 1241 FL License 800

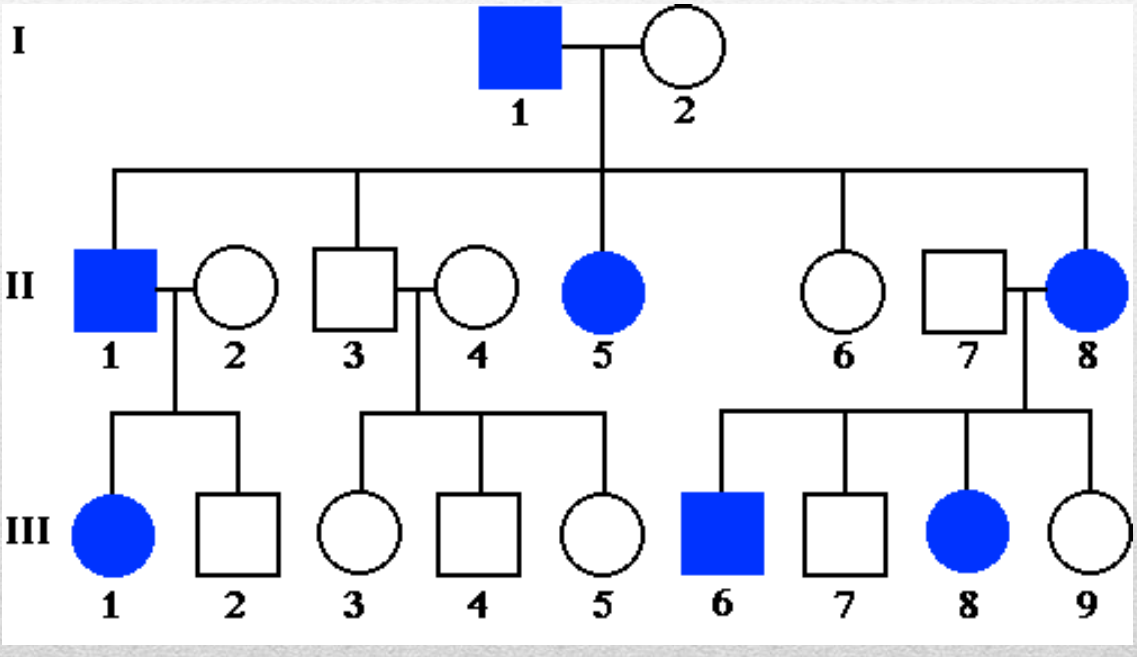
Congenital Heary Defects Panel			
Congenital Heart Defects NextGen DNA Sequencing Panel (26 Genes)	8wks	$2,300.00	81479

Gene testing for genetic heart conditions at VCGS
Information for referring practitioners

Congenital cardiac disease (CCD) panel – 17 genes [September 2014]

GATA4	HAND1	JAG1	NKX2-5	TBX3	TFAP2B
GATA5	HAND2	MEF2C	SALL4	TBX5	ZIC3
GATT6	IRX4	MYOCD	TBX1	TBX20	

- Bu anomali izole mi yoksa başka kalp ya da diğer anomaliler var mı?
- Aile hikayesi var mı?



KKA'li Olguya Yaklaşım