

Kromosomforandringer ved medfødt hjertemisdannelse

Lars Allan Larsen

STATUSARTIKEL

Wilhelm Johannsen
Center for Funktionel
Genomforskning,
Institut for Cellulær og
Molekylær Medicin,
Københavns Universitet

Medfødt hjertemisdannelse er den hyppigst forekommende fødselsdefekt og findes hos ca. 1% af befolkningen [1]. Betegnelsen medfødt hjertemisdannelse dækker over et spektrum af strukturelle misdannelser af hjertet, herunder septumdefekter, misdannelse af hjerteklapperne og misdannelse af hjertets udløbsdel. Mortaliteten og morbiditeten af medfødt hjertemisdannelse er variabel og afhænger af den enkelte defekt. Gennem de seneste 50 år er behandlingen af medfødt hjertemisdannelse løbende blevet forbedret, og i dag overlever mere end 95% af patienterne. Voksne patienter med hjertemisdannelse er således en patientgruppe, der vokser med over 500 personer om året.

Årsagerne til medfødt hjertemisdannelse er langt fra afdækkede. Der er generel enighed om en kompleks ætiologi, idet der er identificeret adskillige miljømæssige og genetiske faktorer. Genetiske faktorer synes at spille en signifikant rolle. Udvikling af nye metoder som *array*-baseret komparativ genomisk hybridisering (*array comparative genomic hybridization* (arrayCGH)) har ført til identifikation af et stort antal genomiske kopivarianter (*copy number variant*

(CNV)) i form af submikroskopiske deletioner og duplikationer, som er associeret med medfødt hjertemisdannelse. Den ny viden åbner op for nye diagnostiske muligheder og kan medvirke til at identificere nye sygdomsgener. Formålet med denne artikel er at redegøre for den nuværende viden om submikroskopiske kromosomforandringer ved medfødt hjertemisdannelse.

MATERIALE OG METODER

Artiklen er baseret på litteratursøgning i PubMed ved hjælp af kombinationer af følgende ord; *congenital heart disease; congenital heart defect; chromosome; chromosome aberration; deletion; duplication; copy number variant; array CGH*. Søgningen er suppleret med manuel gennemgang af søgeresultater (overskrifter og abstrakter blev gennemlæst med henblik på relevans for denne artikel). Kun artikler på engelsk blev inkluderet. På grund af Ugeskrift for Lægers pladsbegrænsning er der i denne artikel kun medtaget litteratur, der af forfatteren er skønnet at være særlig relevant for emnet.

MIKRODELETIONS- OG -DUPLIKATIONSSYNDROMER FORBUNDET MED HJERTEMISDANNELSE

Medfødt hjertemisdannelse ses som en del af sygdomsbilledet ved et antal mikrodeletionssyndromer [2-13] (Tabel 1). De hyppigst forekommende er 22q11.2-deletionssyndrom, 22q11.2DS (hyppighed 1:6-4.000) og Williams-Beuren syndrom (WBS) (hyppighed 1:7.500).

22q11.2DS (også kendt som DiGeorges syndrom, velo-cardio-facialt syndrom) er forbundet med et bredt og meget variabelt klinisk spektrum, herunder hjertemisdannelse (især Fallots tetralogi, afbrudt aortabue, pulmonal atresi, truncus arteriosus og ventrikelseptumdefekt), deformiteter af svælg og gane, hypokalcaemi og forsinket udvikling af sprog samt indlæringsvanskeligheder [11]. Varierende grader af immundefekter kan forekomme på grund af underudviklet thymus.

Størstedelen (90%) af 22q11.2DS-patienterne er heterozygote for en mikrodeletion, der inkluderer tre millioner basepar (3 Mb) på den lange arm af kromosom 22, der er beliggende i bånd 22q11.2. Omkring 7% af patienterne bærer en mindre deletion (1,5 Mb), der er beliggende inden for det samme område.

TABEL 1

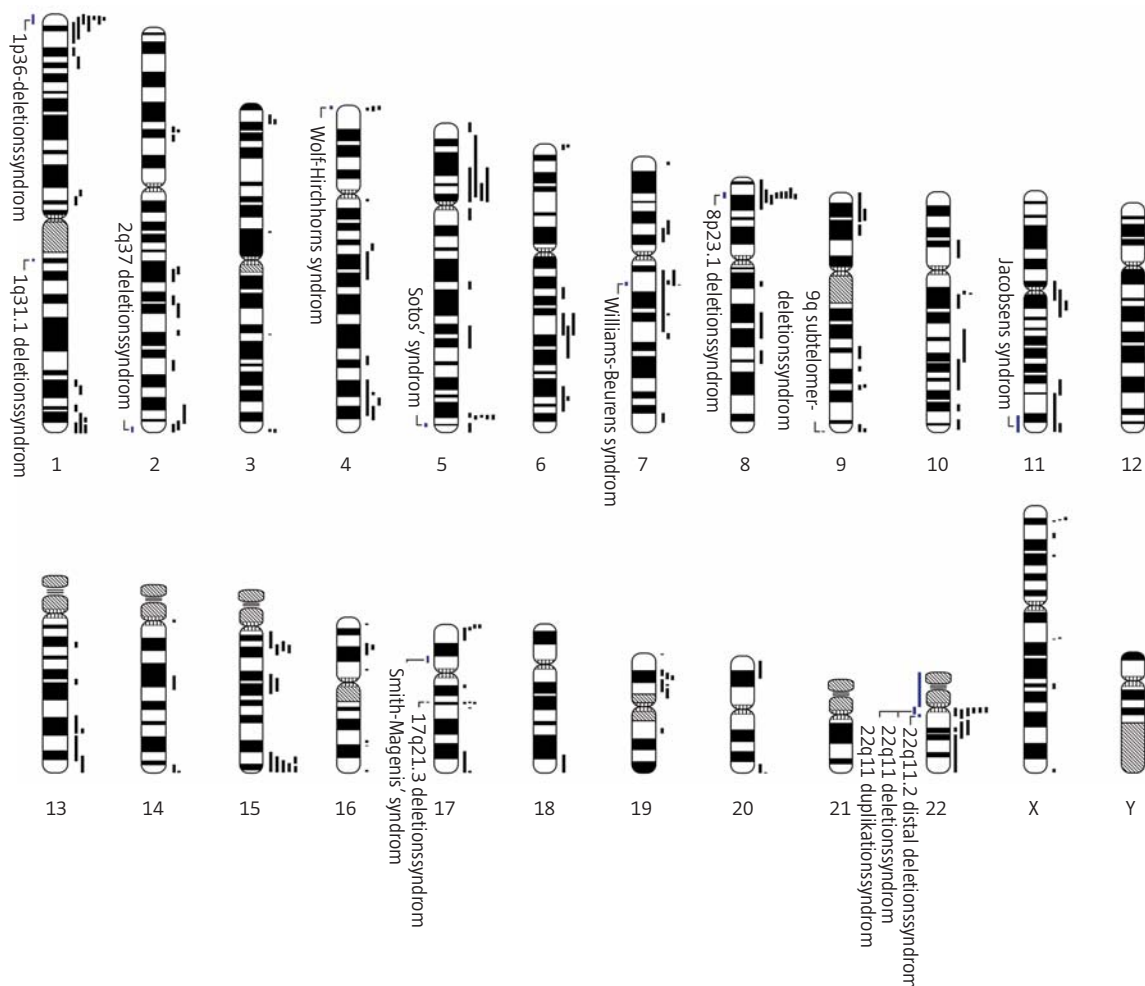
Mikrodeletions- og -duplikationssyndromer, hvor hjertemisdannelse ses som en del af sygdomsbilledet.

Syndrom	Kromosomforandring	Andel af patienter med hjertemisdannelse (%)	Reference
1p36-deletionssyndrom	Deletion 1p36	71	[2]
1q21-deletionssyndrom	Deletion 1q21	29	[9]
2q37-deletionssyndrom	Deletion 2q37	20	[6]
Wolf-Hirschhorn syndrom	Deletion 4p16.3	50	[3]
Sotos' syndrom	Deletion 5q35 ^a	21	[12]
Williams-Beurens syndrom	Deletion 7q11.23	53-85	[5]
8p23-deletionssyndrom	Deletion 8p23.1	58-67	[4]
9q subtelomer-deletionssyndrom	Deletion 9q34	60	[13]
Jacobsens syndrom	11q terminal deletion	56	[7]
Smith-Magenis syndrom	Deletion 17p11.2	40-45	[10]
17q21.31-deletionssyndrom	Deletion 17q21.31	27	[8]
22q11.2-deletionssyndrom	Deletion 22q11	75	[11]
22q11.2-duplikationssyndrom	Duplikation 22q11	33	[16]

a) Sotos' syndrom kan også skyldes punktmutationer i genet *NSD1*, men hjertemisdannelser er hyppigere hos patienter med mikrodeletioner.

FIGUR 1

Oversigt over kromosomale regioner, der er associeret med medfødt hjertemisdannelse. Lodrette sorte linjer til højre for kromosomerne viser positionen af delektioner og duplikationer, der er identificeret hos patienter med medfødt hjertemisdannelse som en del af sygdomsbilledet. Lodrette blå linjer til venstre for kromosomerne viser positionen af delektioner, der er involveret i navngivne syndromer. Data stammer fra de offentligt tilgængelige databaser DECIPHER og CHDWiki.



Begge delektioner omfatter *Tbx1*-genet, der koder for en transkriptionsfaktor, som spiller en central rolle under hjerteudviklingen. Mutation af *Tbx1*-genet hos mus resulterer i hjertemisdannelser af samme type, som ses hos 22q11.2DS-patienter [14].

WBS er karakteriseret ved psykomotorisk udviklingshæmning, hjertemisdannelse (typisk supravulvulær aortastenose og pulmonal stenose), karakteristiske ansigtstræk og i nogle tilfælde hyperkalcæmi [5]. De fleste WBS-patienter er heterozygote for en 1,5-1,8 Mb delektion på kromosom syv, der er beliggende i bånd 7q11.23. Denne delektion omfatter 28 gener, heriblandt *ELN*-genet der koder for elastin. Dette gen menes at være ansvarligt for aortastenose hos WBS-patienter, idet punktmutationer i *ELN* kan resultere i familiær og sporadisk supravulvulær aortastenose [15]. I løbet af de seneste år er der identificeret et antal nye mikrodeletionssyndromer, hvor medfødt hjertemisdannelse er en del af sygdomsbilledet, herunder 1q21-delektionssyndrom [9], 1p36-delektionssyndrom [2], 2q37-delektionssyndrom [6], 8p23-delektionssyndrom [4], 9q subtelomerisk delektionssyndrom [13] og 17q21.31-delektionssyndrom [8] (Tabel 1).

Ligeledes er der identificeret patienter med duplikationer af samme region, som findes deleteret i visse mikrodeletionssyndromer. Blandt mikroduplikationssyndromerne er det endnu kun 22q11.2-duplikationssyndrom [16], der er associeret med hjertemisdannelse.

MIKRODELETIONER VED NONSYNDROMAL HJERTEMISDANNELSE

Den store udbredelse af ArrayCGH-analyse har ført til identifikation og præcis kortlægning af et stort antal submikroskopiske delektioner og duplikationer hos patienter, hvor medfødt hjertemisdannelse ses i kombination med andre medfødte defekter (Figur 1). Disse CNV'er kan identificeres blandt 17-25% af denne gruppe patienter [17, 18]. Da der hele tiden



FAKTABOKS

Medfødt hjertemisdannelse ses hos ca. 1% af alle nyfødte.

Medfødt hjertemisdannelse skyldes både miljøfaktorer og genetiske faktorer.

Sjældne submikroskopiske deletioner og duplikationer er identificeret i arvematerialet hos 17-25% af patienter med hjertemisdannelse og andre medfødte misdannelser og hos 10-17% af patienter med isoleret hjertemisdannelse.

Opdages nye syndromer, kan det ikke udelukkes, at fænotypen hos nogle af disse patienter i virkeligheden skal betragtes som sjældne syndromer.

Resultaterne fra to uafhængige studier har vist, at sjældne CNV'er også kan findes blandt patienter med umiddelbart isoleret hjertemisdannelse. Undersøgelser af 105 danske patienter med et bredt spektrum af hjertemisdannelser viste, at sjældne CNV'er kunne identificeres hos 18 patienter (17%) [19]. En undersøgelse af 114 patienter med Fallots tetralogi fra Boston viste, at de novo-CNV'er kunne identificeres hos 11 patienter (9,6%) [20].

Et betydeligt antal af de CNV'er, der blev identificeret i den danske kohorte, var nedarvet fra en rask forælder, men er sjældent forekommende blandt befolkningen, idet de ikke blev identificeret blandt 700 kontroller. I forbindelse med undersøgelsen fra Boston fandt forskerne, at nogle af de CNV'er, der oprindeligt var identificeret som de novo, kunne genfindes som nedarvede fra raske forældre i en uafhængig kohorte af patienter med Fallots tetralogi. Resultaterne fra de to undersøgelser peger således på, at tilstedeværelsen af en sjælden deletion eller duplikation hos en patient ikke nødvendigvis er den eneste årsag, men nok snarere skal betragtes som en genetisk risikomarkør. Da der på nuværende tidspunkt kun er undersøgt ganske få patientkohorter, er det i dag ikke muligt at beregne en konkret risiko baseret på sådanne fund.

KONKLUSION OG FREMTIDSPERSPEKTIVER

Samlet tyder de tilgængelige data på, at submikroskopiske kromosomforandringer spiller en betydelig rolle i forbindelse med medfødt hjertemisdannelse, især hvis barnet har andre medfødte misdannelser. Dette taler for, at arrayCGH-analyse med fordel kan inddrages i forbindelse med diagnostisk udredning hos patienter med hjertemisdannelse kombineret med andre misdannelser, idet påvisning af en mikrodeletion eller -duplikation kan have betydning for den genetiske rådgivning af familien. Ved isoleret hjertemisdannelse er den diagnostiske værdi ikke afklaret.

Endvidere ser det ud til, at specifikke kromosomområder i særlig grad er associeret med medfødt hjertemisdannelse (Figur 1). Genotype-fænotype-sammenligninger blandt patienter med overlappende CNV'er kan benyttes til at indkredse sygdomsloci samt identificere gener med betydning for medfødt hjertemisdannelse, og kan således bidrage til en forøget forståelse af sygdommen.

KORRESPONDANCE: Lars Allan Larsen, Wilhelm Johannsen Center for Funktionel Genomforskning, Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet, 2200 København N. E-mail: larsal@sund.ku.dk

ANTAGET: 27. november 2009

FØRST PÅ NETTET: 29. marts 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Oyen N, Poulsen G, Boyd HA et al. National time trends in congenital heart defects, Denmark, 1977-2005. *Am Heart J* 2009;157:467-73.
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics* 2008;121:404-10.
- Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:246-51.
- Devriendt K, Matthijs G, Van DR et al. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1. *Am J Hum Genet* 1999;64:1119-26.
- Eronen M, Peippo M, Hiippala A et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002;39:554-8.
- Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:357-71.
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004;129A:51-61.
- Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 2008;45:710-20.
- Mefford HC, Sharp AJ, Baker C et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008;359:1685-99.
- Potocki L, Shaw CJ, Stankiewicz P et al. Variability in clinical phenotype despite common chromosomal deletion in Smith-Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *Genet Med* 2003;5:430-4.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997;34:798-804.
- Tatton-Brown K, Rahman N. Sotos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15:264-71.
- Yatsenko SA, Cheung SW, Scott DA et al. Deletion 9q34.3 syndrome: genotype-phenotype correlations and an extended deletion in a patient with features of Opitz C trigonocephaly. *J Med Genet* 2005;42:328-35.
- Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet* 2001;27:286-91.
- Li DY, Toland AE, Boak BB et al. Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1997;6:1021-8.
- Yobb TM, Somerville MJ, Willatt L et al. Microduplication and triplication of 22q11.2: a highly variable syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;76:865-76.
- Richards AA, Santos LJ, Nichols HA et al. Cryptic chromosomal abnormalities identified in children with congenital heart disease. *Pediatr Res* 2008;64:358-63.
- Thienpont B, Mertens L, de RT et al. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J* 2007;28:2778-84.
- Erdogan F, Larsen LA, Zhang L et al. High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet* 2008;45:704-9.
- Greenway SC, Pereira AC, Lin JC et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009;41:931-5.