



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*“Διαγνωστική προσέγγιση σε παιδιά με Συγγενείς
Καρδιοπάθειες”*

Αναστασίου Χρυσούλα
Α.Μ.: 20200982

ΑΘΗΝΑ
Μάϊος 2023



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
“*Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση*”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“ Διαγνωστική προσέγγιση σε παιδιά με Συγγενείς
Καρδιοπάθειες ”

Αναστασίου Χρυσούλα
Α.Μ.: 20200982

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΚΟΛΙΑΛΕΞΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)

Ιατρικός Γενετιστής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών

ΜΑΚΡΥΘΑΝΑΣΗΣ ΠΕΡΙΚΛΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΣΕΛΕΝΤΗ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ

Βιολόγος, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ
Μάιος 2023



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN
“Medical Genetics: Clinic & Laboratory Direction”

MASTER THESIS

**“Diagnostic approach to children with Congenital Heart
Defects”**

Anastasiou Chrisoula
Register Number: 20200982

Examining Board Members

KOLIALEXI AGGELIKI (Supervisor)

Medical Geneticist, National and Kapodistrian University of
Athens

MAKRITHANASIS PERIKLIS

Assistant Professor of Medical Genetics, National and Kapodistrian University
of Athens

SELENTI NIKOLETTA

Biologist, Medical Genetics, National and Kapodistrian University
of Athens

Athens
May, 2023

© [2023]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Αναστασίον Χρυσούλα, Ιατρός]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και της φοιτήτριας, ο καθένας από τους οποίους έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

[Διαγνωστική προσέγγιση σε παιδιά με Συγγενείς Καρδιοπάθειες]

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ:ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρέπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ:ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Όνοματεπώνυμο: Αναστασίου Χρυσούλα

Αριθμός Μητρώου: 20200982

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΣΚΟΠΟΣ

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1.1 Ορισμός

4.1.2 Επίπτωση

4.1.3 Επιπολασμός

4.2 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

4.3.1 ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

4.3.1.1 Τρισωμία 21-Σύνδρομο Down

4.3.1.2 Τρισωμία 18-Σύνδρομο Edwards

4.3.1.3 Τρισωμία 13-Σύνδρομο Patau

4.3.1.4 Σύνδρομο Turner

4.3.1.5 Σύνδρομο Klinefelter

4.3.1.6 Σύνδρομο Cri du chat (5p-)

4.3.1.7 Σύνδρομο Wolf-Hirschhorn (4p-)

4.3.1.8 Σύνδρομο Cat eye (22p tetrasomy)

4.3.1.9 Σύνδρομο Pallister killian (12p tetrasomy)

4.3.1.10 8p deletion

4.3.1.11 Σύνδρομο εύθραυστου X

4.3.1.12 3p deletion

4.3.2 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

4.3.2.1 Σύνδρομο Noonan και Noonan-like

4.3.2.2 Σύνδρομο Holt- Oram

4.3.2.3 Σύνδρομο Ellis- van Creveld

- 4.3.2.4 Σύνδρομο Marfan
- 4.3.2.5 Σύνδρομο Alagille
- 4.3.2.6 Σύνδρομο TAR
- 4.3.2.7 Σύνδρομο CHARGE
- 4.3.2.8 Σύνδρομο VACTREL

4.3.3 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΙΚΡΟΕΛΛΕΙΜΑΤΩΝ

- 4.3.3.1 Σύνδρομο Williams-Beuren
- 4.3.3.2 Σύνδρομο διαγραφής 22q11.2

4.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

4.4.1 Επικοινωνίες(Shunts)- Ανάμιξης Αίματος

- 4.4.1.1 Μεσοκολπική επικοινωνία
- 4.4.1.2 Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- 4.4.1.3 Κολποκοιλιακή επικοινωνία
- 4.4.1.4 Ανοιχτός αρτηριακός ή βοτάλλειος πόρος
- 4.4.1.5 Αρτηριακός κορμός

4.4.2 Στενωτικές ή Αποφρακτικές βαλβιδικές και αγγειακές βλάβες

- 4.4.2.1 Στένωση Ισθμού αορτής
- 4.4.2.2 Στένωση αορτικής βαλβίδας
- 4.4.2.3 Υποβαλβιδική αορτική στένωση
- 4.4.2.4 Υπερβαλβιδική αορτική στένωση
- 4.4.2.5 Ατρησία αορτικής βαλβίδας
- 4.4.2.6 Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
- 4.4.2.7 Ατρησία μιτροειδούς βαλβίδας
- 4.4.2.8 Ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας
- 4.4.2.9 Στένωση τριγλώχινας βαλβίδας
- 4.4.2.10 Ανωμαλία Eibstein
- 4.4.2.11 Στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας
- 4.4.2.12 Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- 4.4.2.13 Σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς
- 4.4.2.14 Διακοπτόμενο αορτικό τόξο

4.4.3 Βλάβες ανεπάρκειας βαλβίδων

- 4.4.3.1 Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας
- 4.4.3.2 Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας
- 4.4.3.3 Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας
- 4.4.3.4 Ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας

4.4.4 Ανωμαλίες σύνδεσης τμημάτων

- 4.4.4.1 Ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών

4.4.4.2 Πλήρης μετάθεση μεγάλων αρτηριών

4.4.4.3 Διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αρτηριών

4.4.5 Συνδυασμοί Ανατομικών ανωμαλιών

4.4.5.1 Τετραλογία Fallot

4.4.5.2 Διπλέξοδος Δεξιά κοιλία

4.4.5.3 Διπλέξοδος Αριστερά κοιλία

4.4.5.4 Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία

4.4.5.5 Τρίκολλη καρδιά (cor triatriatum)

4.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΔΙΑΓΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν βασικό αίτιο παιδικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Πολλές μεταλλάξεις έχουν ανευρεθεί οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή μεταγραφικών ρυθμιστών. Ωστόσο παρά την πρόοδο της γενετικής στον τομέα αυτό είναι αδύνατο να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος μεμονωμένων παραγόντων στην ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος και την επίπτωσή τους στην ανάπτυξη των συγγενών καρδιοπαθειών. Επιπλέον οι συγγενείς καρδιοπάθειες συναντώνται συχνά στο πλαίσιο γενετικών συνδρόμων πέραν των σημειακών γονιδιακών μεταλλάξεων. Η χρήση των κατάλληλων μεθόδων που θα υποβοηθήσουν την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση του γενετικού υποστρώματος σε συνδυασμό με τον τύπο της συγγενούς καρδιοπάθειας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην επιτυχή αντιμετώπιση αυτών, με στόχο την προσφορά εξατομικευμένης ιατρικής φροντίδας στους ασθενείς. Η επιλογή των κατάλληλων διαγνωστικών μεθόδων υποβοηθάται από την κλινική παρατήρηση, την λήψη οικογενειακού και ατομικού αναμνηστικού και την λεπτομερή φυσική εξέταση. Τέλος τα παραπάνω στοχεύουν στην προσφορά της κατάλληλης γενετικής συμβουλευτικής με στόχο την εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής ποιότητας ζωής των ασθενών όπως και της οικογένειες αυτών.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας είναι η κατανόηση των ειδών των συγγενών καρδιοπαθειών, του πώς η παθοφυσιολογία ορίζει την κλινική εικόνα του παιδιού που φέρει την συγγενή καρδιοπάθεια, την διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς σε κλινικό και γενετικό επίπεδο, την ανάλυση των αιτιολογικών παραγόντων που οδηγούν στις συγγενείς καρδιοπάθειες με έμφαση στις συνδρομικές και γονιδιακές μορφές αυτών. Επιπρόσθετα δόθηκε βάρος στον εντοπισμό των κατάλληλων μεθόδων γενετικής διάγνωσης αλλά και των μεθόδων κλινικής διάγνωσης των ακριβών τύπων των συγγενών καρδιοπαθειών με γνώμονα την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία συνιστά προϊόν βιβλιογραφικής ανασκόπησης για την εκπόνηση της οποίας χρησιμοποιήθηκαν ως βασικές μηχανές αναζήτησης πληροφοριών οι PubMed, Google, Google Scholar, GeneReviews, StatPearls. Επιπλέον πληροφορίες ανευρέθηκαν στις ιστοσελίδες <https://www.omim.org/> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> , <https://www.heart.org/> , <https://litfl.com/> ενώ αναζητήθηκαν άρθρα σε ηλεκτρονικά περιοδικά επιστημονικού περιεχομένου όπως Orphanet Journal of Rare Diseases, American Journal of Medical Genetics, Elsevier, Clinical Genetics, <https://www.jacc.org/> , ScienceDirect, UptoDate, BMJ Journals, BMC, Frontiers, PlosGenetics, MDPI, Human Phenotype Ontology, The Lancet Journals, Aha/Asa Journals.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα καθώς παρουσιάζονται σε 4-75 άτομα ανά 1.000 ζωντανές γεννήσεις. Είναι γνωστά περίπου 32 συγγενείς καρδιοπάθειες οι οποίες έχουν συσχετιστεί με παραλλαγές σε γονίδια όπως στο GATA4, NKX2.5, MYH6 και γνωστά σύνδρομα όπως η τρισωμία 21, τρισωμία 18 και Williams-Beuren. Η πρόκληση στην διαχείριση των συγγενών καρδιοπαθειών εντοπίζεται στην έγκαιρη διάγνωση του τύπου της συγγενούς καρδιοπάθειας καθώς και του γενετικού υποστρώματος που οδήγησε σε αυτήν.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρότι οι συγγενείς καρδιοπάθειες εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό και οι κλάδοι της ιατρικής-γενετικής έχουν σημειώσει εντυπωσιακή πρόοδο ως προς την διάγνωση, υπάρχουν ακόμα άγνωστοι γενετικοί τόποι και παθογενετικοί μηχανισμοί σε συνδυασμό με την δυσκολία της έγκαιρης διάγνωσης του τύπου της συγγενής καρδιοπάθειας παρά την εξέλιξη των τεχνολογικών επιτευγμάτων. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την ετερογενή γονοτυπική και φαινοτυπική έκφραση των συγγενών καρδιοπαθειών επιτάσσουν την διενέργεια μελετών οι οποίες θα βοηθήσουν στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών και θα συμβάλλουν στην εγκυρότερη και πιο έγκαιρη διάγνωση αυτών. Με τον τρόπο αυτό θα επιτευχθεί η εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών και των οικογενειών τους.

Εργαστηριακή Περιοχή Εργασίας: Διάγνωση Συγγενών Καρδιοπαθειών

Λέξεις-κλειδιά: Συγγενείς καρδιοπάθειες, συνδρομικές μορφές συγγενών καρδιοπαθειών, μη συνδρομικές συγγενείς καρδιοπάθειες, γενετική διαγνωστική, διαγνωστικές μέθοδοι συγγενών καρδιοπαθειών

ABSTRACT

DIAGNOSTIC APPROACH TO CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

1. BACKGROUND

Congenital heart defects play an important role in pediatric morbidity and mortality. Lots of mutations have been found that result in diminished production of transcriptional modulators. Despite the radical improvement of genetic methods in that area it is impossible to determine the exact role of individual factors in the development of the cardiovascular system as well as their effect on the development of congenital heart defects. Except for the point gene mutations, the genetic syndromes also have an important role in the formation of congenital heart defects. The use of the appropriate methods that are going to aid the diagnosis of the genetic substrate combined with the diagnosis of the exact type of heart defect constitute the cornerstone of their appropriate treatment based on individualized medical terms for them and their families. The medical history and clinical examination influence the use of the appropriate diagnostic methods. All of the above aim at the most appropriate genetic counselling, with the view to achieving the best outcome for the quality of life of the patients and their families.

2. AIM

The aim of this bibliographic research is the understanding of the types of congenital heart defects, of how pathophysiology determines the clinical presentation of a child who has a congenital heart defect, the diagnostic approach to the child at a genetic and clinical level, the analysis of genetic factors that lead to the expression of the congenital heart defects with emphasis on the syndromic and non syndromic forms of them. Also special emphasis was placed upon finding the suitable methods for genetic and clinical diagnosis of the different types of heart defects based on the timely and valid diagnosis.

3. METHODOLOGY

This is a literature review study for which PubMed, Google, Google Scholar, GeneReviews, StatPearls were used as information search engines. Also additional information was obtained from sites such as ιστοσελίδες <https://www.omim.org/> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> , <https://www.heart.org/> , <https://litfl.com/> and articles from academic journals such as Orphanet Journal of Rare Diseases, American Journal of Medical Genetics, Elsevier, Clinical Genetics, <https://www.jacc.org/> , ScienceDirect, UptoDate, BMJ Journals, BMC, Frontiers, PlosGenetics, MDPI, Human Phenotype Ontology, The Lancet Journals, Aha/Asa Journals.

4. RESULTS

Congenital heart defects are showing an increased frequency as they are present in 4-75 people per 1.000 live births. There are approximately 32 congenital heart defects which are correlated with gene variants like GATA4, NKX2-5, MYH6 as well as known well characterized syndromes like trisomy 21, trisomy 18 and Williams-Beuren. The ongoing challenge is the fast diagnosis of the exact type of congenital heart defect and of the genetic substrate that leads to it.

5. CONCLUSIONS

Despite the fact that congenital heart defects show an increased frequency in general population and that the fields of medicine-genetics have illustrated remarkable advances , there are still unknown genetic sites and pathogenetic mechanisms in combination with the difficulty to make an exact and fast diagnosis of their type. The above facts in combination with the variable genotypic and phenotypic heterogeneity of the congenital heart defects emphasize the need for additional studies that will enrich the preexisting knowledge and will contribute to the prompt diagnosis. The above will ensure the individualized care of children and their families.

Scientific Research Area: Congenital Heart Defects

Keywords: Congenital heart defects, syndromic congenital heart defects, non syndromic congenital heart defects, genetic testing, diagnostic methods of congenital heart defects

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνικός όρος
Atrial Septal Defect	Μεσοκοιλτική επικοινωνία
Ventricular Septal Defect	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Atrioventricular Septal Defect	Κολποκοιλιακή επικοινωνία
Atrioventricular Septal Defect	Κολποκοιλιακή επικοινωνία-Έλλειμα καρδιακών προσκεφαλαίων-Κολποκοιλιακό Κανάλι
Patent Ductus Arteriosus	Ανοιχτός αρτηριακός πόρος ή βοτάλλειος πόρος
Truncus Arteriosus	Αρτηριακός κορμός
Coarctation of Aorta	Στένωση του Ισθμού της Αορτής
Aortic Stenosis	Στένωση της Αορτής
Hypovalvar Aortic Stenosis	Υποβαλβιδική Στένωση της Αορτής
Hypervalvar Aortic Stenosis	Υπερβαλβιδική Στένωση της Αορτής
Aortic Atresia	Ατρησία της Αορτικής Βαλβίδας
Mitral Stenosis	Στένωση της Μιτροειδούς Βαλβίδας
Mitral Atresia	Ατρησία της Μιτροειδούς Βαλβίδας
Tricuspid Stenosis	Στένωση της Τριγλώχινας Βαλβίδας
Tricuspid Atresia	Ατρησία της Τριγλώχινας Βαλβίδας
Ebstein Anomaly	Ανωμαλία Ebstein
Right Ventricular Outflow Tract Obstruction	Στένωση του Χώρου Εξόδου της Δεξιάς Κοιλίας
Pulmonary Atresia without Ventricular Septal Defect	Ατρησία της πνευμονικής Βαλβίδας χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία
Left Hypoplastic Left Heart Syndrome	Σύνδρομο Αριστερής Υποπλαστικής Καρδιάς ή Κοιλίας
Interrupted Aortic Arch	Διακοπτόμενο/Διακεκομμένο Αορτικό Τόξο
Regurgitation of Aortic Valve	Ανεπάρκεια της Αορτικής Βαλβίδας
Regurgitation of Mitral Valve	Πρόπτωση της Μιτροειδούς Βαλβίδας
Regurgitation of Tricuspid Valve	Ανεπάρκεια της Τριγλώχινας Βαλβίδας
Regurgitation of Pulmonary Valve	Ανεπάρκεια της Πνευμονικής Βαλβίδας
Total Anomalous Pulmonary Veins Connection	Ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών
Partial Anomalous Pulmonary Veins Connection	Μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών
Transposition of great arteries	Πλήρης μετάθεση των μεγάλων αρτηριών
(Congenitally) Corrected Transposition of Great Arteries	(Συγγενώς) Διορθωμένη Μετάθεση των Μεγάλων αρτηριών
Double Outlet Right Ventricle	Διπλέξοδος Δεξιά κοιλία
Double Outlet Left Ventricle	Διπλέξοδος Αριστερά κοιλία
Single Ventricle	Μονήρης κοιλία
Bicuspid Aortic Valve	Δίπτυχη Αορτική Βαλβίδα
Tetralogy of Fallot	Τετραλογία Fallot

Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect	Ατρησία της Πνευμονικής Βαλβίδας με Μεσοκοιλιακή Επικοινωνία
incidence	επίπτωση
prevalence	επιπολασμός

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικές συντομογραφίες:

ΣΚ	Συγγενείς καρδιοπάθειες
ΒΑΠ	Βατός Αρτηριακός πόρος
ΙΣΑ	Ισθμική Στένωση Αορτής
ΣΠΒ	Στένωση πνευμονικής βαλβίδας

Ξενογλώσσες συντομογραφίες:

CHD	Congenital Heart Disease
PDA	Patent Ductus Arteriosus
ASD	Atrial Septal Defect
VSD	Ventricular Septal Defect
AVSD	Atrioventricular Septal Defect
TF	Tetralogy Fallot Τετραλογία Fallot
PS	Pulmonary Stenosis
HLHS	Hypoplastic Left Heart Syndrome
CoA	Coarctation of Aorta
AoS	Aortic Stenosis
BAo	Bicuspid Aortic Valve
d-TGA	d- Transposition of Great Arteries d- Μετάθεση Μεγάλων Αγγείων
MVP	Mitral Valve Prolapse
WPW	Wolff Parkinson White Syndrome Σύνδρομο προδιέγερσης
LQT	Long QT Παρατεταμένο QT (σύνδρομο)
SNPs	Πολυμορφισμοί μονήρους νουκλεοτιδίου
Missense mutation	Παρανοηματική μετάλλαξη
Nonsense mutation	Μη νοηματική μετάλλαξη
Frame shift mutation	Μετάλλαξη αλλαγής πλαισίου ανάγνωσης
CNVs	Copy Number Variants Παραλλαγή αριθμού αντιγράφων
IAA	Interrupted Aortic Arch
ToF	Tetralogy of Fallot
HLHS	Hypoplastic left heart syndrome
SV	Single Ventricle
TAPVC	Total Anomalous Pulmonary Veins Connection
PAPVC	Partial Anomalous Pulmonary Veins Connection
TGA	Transposition of great arteries
Corrected TGA	(Congenitally) Corrected Transposition of Great Arteries
DORV	Double Outlet Right Ventricle
DOLV	Double Outlet Left Ventricle
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
A-CGH	Array-Comparative Genomic Hybridization
CMA	Chromosomal microarray
PCR	Polymerase Chain Reaction

TAR syndrome	Thrombocytopenia Absent Radius syndrome
TGP	Targeted Gene Panel
NSAIDs	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος συγγενής ανωμαλία αναφέρεται σε οποιαδήποτε δομική, μεταβολική ή λειτουργική παρέκκλιση από το φυσιολογικό η οποία συμβαίνει κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου η οποία είναι δυνατόν να γίνει αντιληπτή κατά την γέννηση ή στην νεογνική ηλικία ή στην βρεφική ηλικία ή στην παιδική ηλικία ή και ακόμα μετέπειτα, έχοντας αντίκτυπο στην σωματική ή/και νοητική ή/και ψυχική μορφή ή/και ανάπτυξη. Οι συγγενείς ανωμαλίες διαχωρίζονται σε μείζονες και ελάσσονες ανάλογα με το ποσοστό παρέκκλισης από το φυσιολογικό με τις ελάσσονες να αντιπροσωπεύουν ήπια παρέκκλιση ενώ οι μείζονες σημαντική παρέκκλιση. Επομένως στις μείζονες συγγενείς ανωμαλίες εντάσσονται οι συγγενείς καρδιοπάθειες με συχνότητα 4-75 ανά 1.000 ζωντανές γεννήσεις. Η αιτιολογία των συγγενών καρδιοπαθειών έχει ανευρεθεί ότι σχετίζεται είτε με μεταλλάξεις που αφορούν συγκεκριμένα γονίδια σε ποσοστό 3-5%, είτε με καλώς χαρακτηρισμένα γενετικά σύνδρομα σε ποσοστό 5-6%, είτε με τοξικούς παράγοντες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που οδηγούν σε παρέκκλιση της φυσιολογικής εμβρυολογικής ανάπτυξης σε ποσοστό 2%, είτε είναι άγνωστης ή πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σε ποσοστό 85-90%. Ωστόσο η πρόοδος της γενετικής τα τελευταία χρόνια η οποία κατέστησε δυνατή την ανεύρεση γενετικών τόπων που μπορεί να συσχετιστούν με την εκδήλωση των συγγενών καρδιοπαθειών σε συνδυασμό με τη εξακρίβωση παθογενετικών μηχανισμών, έχει οδηγήσει στην πτώση του ποσοστό της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και την άνοδο των υπόλοιπων ποσοστών ανάλογα με την εκάστοτε περίπτωση. Η διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών είναι διπλή καθώς αναφέρεται τόσο στην εύστοχη και έγκαιρη ανεύρεση του τύπου της συγγενής καρδιοπάθειας που υποβοηθάται από μεθόδους όπως η υπερηχοκαρδιογραφία, η μαγνητική και αξονική τομογραφία σε συνδυασμό με την ακριβή διάγνωση του γενετικού αίτιου που προκάλεσε την συγγενή καρδιοπάθεια, προς την κατεύθυνση αυτή σημαντικός αρωγός είναι εργαστηριακές γενετικές μέθοδοι όπως ο καρυότυπος σε περίπτωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, ο μοριακός καρυότυπος και ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός σε περιπτώσεις συνδρόμων μικροελλειμάτων, τα πάνελ γονιδίων σε περιπτώσεις μονογονιδιακών νοσημάτων. Ωστόσο σε περίπτωση περιορισμένης πληροφορίας από την κλινική εικόνα η οποία θα προσανατολίσει τον γενετιστή στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου γενετικής διάγνωσης υπάρχει η μέθοδος της αλληλούχησης επόμενης γενεάς όπου καθίσταται δυνατός ο έλεγχος όλων των εξωνίων ή και ολοκλήρου του γονιδιώματος με σκοπό των εντοπισμό παραλλαγών που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με τον συγκεκριμένο φαινότυπο. Έπειτα

ακολουθεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων με βάση γνωστές βάσεις δεδομένων για την κατάλληλη προσφορά γενετικής συμβουλευτικής.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα βιβλιογραφική εργασία έχει ως στόχο την ανασκόπηση της παρούσας ελληνικής και ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας σε συνδυασμό με τα δημοσιευμένα άρθρα και τις ηλεκτρονικές σελίδες που αφορούν τις συγγενείς καρδιοπάθειες μελετώντας:

- Την καταγραφή των διαφόρων τύπων των συγγενών καρδιοπαθειών καθώς και η διαγνωστική προσέγγιση αυτών με μεθόδους της κλινικής ιατρικής
- Την καταγραφή των γονιδίων και τις υπεύθυνες παραλλαγές που οδηγούν στην εκάστοτε συγγενή καρδιοπάθεια καθώς και η μέθοδος εργαστηριακής τους διάγνωσης
- Την καταγραφή των γενετικών συνδρόμων που σχετίζονται με την παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών και τις μεθόδους εργαστηριακής διάγνωσης αυτών
- Τις διαθέσιμες μεθόδους και τα ευρήματα της κάθε συγγενούς καρδιοπάθειας ανάλογα με την διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιείται

Ολοκληρώνοντας την μελέτη ανασκόπησης θα γίνει προσπάθεια αξιολόγησης της σύγχρονης βιβλιογραφίας και κυρίως των μεθόδων γενετικής και κλινικής διαγνωστικής των συγγενών καρδιοπαθειών, προκειμένου να επισημανθούν τα ερωτήματα που πιθανά υφίστανται.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μελέτη βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Στην εκπόνηση της χρησιμοποιήθηκαν ως μηχανές αναζήτησης οι Google, Google Scholar, Pubmed, Science Direct, StatPearls και GeneReviews. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν οι εξής ιστοσελίδες <https://www.omim.org/> , <https://rarediseases.org/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, <https://www.heart.org/> , <https://litfl.com/> ενώ αναζητήθηκαν άρθρα σε ηλεκτρονικά περιοδικά επιστημονικού περιεχομένου όπως Orphanet Journal of Rare Diseases, American Journal of Medical Genetics, Elsevier, Clinical Genetics, JACC Journals , ScienceDirect, UptoDate, BMJ Journals, BMC, Frontiers, PlosGenetics, MDPI, Human Phenotype Ontology, The Lancet Journals, Aha/Asa Journals, Wiley. Ως λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην απλή ή σύνθετη αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε με στόχο την συλλογή πληροφοριών είναι “congenital heart defects”, “atrial septal defect”, “ventricular septal defect”, “atrioventricular canal defect”, “patent ductus arteriosus”, “conotruncal defects”, “coarctation of aorta”, “aortic stenosis”, “subvalvular aortic stenosis”, “supravalvular aortic stenosis”, “aortic atresia”, “mitral stenosis”, “mitral atresia”, “tricuspid atresia”, “tricuspid stenosis”, “Ebstein anomaly”, “pulmonary atresia”, “interrupted aortic arch”, “aortic insufficiency”, “mitral regurgitation”, “pulmonary insufficiency”, “anomalous pulmonary venous return”, “transposition of great vessels”, “congenitally corrected transposition of great vessels”, “tetralogy of Fallot”, “double outlet right ventricle”, “double outlet left ventricle”, “cor triatriatum sinister-dexter”.

Η μέθοδος που εφαρμόστηκε για την επιλογή των άρθρων που αξιοποιήθηκαν στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας, έλαβε υπόψη το «συντελεστή επιρροής» του περιοδικού και το έτος δημοσίευσης του άρθρου ενώ ταυτόχρονα προτιμήθηκαν άρθρα από πιο πρόσφατη βιβλιογραφία. Η αξιολόγηση του περιεχομένου τους βασίστηκε στην αρτιότητα της ανάλυσης του θέματος καθώς και στην επιστημονική τους εγκυρότητα.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1.1 Ορισμός

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν μείζων συγγενή ανωμαλία δηλαδή σημαντική παρέκκλιση από το φυσιολογικό δημιουργώντας μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές. (Kalter and Warkany, 1983) Μπορούν να συνδυαστούν με 2 ή 3 και περισσότερες ελάσσονες ανωμαλίες¹.(Φρυσίρα Ε, 2001) Αντιστρόφως κάθε νεογνό με 3 ή περισσότερες ελάσσονες ανωμαλίες πρέπει να εκτιμάται για την παρουσία υποκείμενης μείζονος ανωμαλίας που πιθανά μπορεί να συνυπάρχει. (Jones KL,1997)

Με τον όρο συγγενείς καρδιοπάθειες ορίζονται οι μακροσκοπικές ανατομικές ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος που έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν λειτουργικές διαταραχές και είναι παρούσες από την γέννηση (εκ γενετής). (Mitchell, Korones and Berendes, 1971) Πιο συγκεκριμένα, είναι προϊόν ανώμαλης ή ατελούς ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος στην εμβρυική ζωή και κατά συνέπεια έχουν εδραιωθεί ως το τέλος του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης . Ο παραπάνω ορισμός δεν περιλαμβάνει :

1. ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος οι οποίες δεν προκαλούν λειτουργικές διαταραχές όπως η εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα,
2. νοσήματα για τα οποία οι μεταλλάξεις των γονιδίων είναι μεν παρούσες κατά την γέννηση ωστόσο, η νόσος εκδηλώνεται σε μεγαλύτερη ηλικία όπως η υπερτροφική και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια,
3. τις συγγενείς αρρυθμίες όπως σύνδρομο προδιέγερσης (Wolf-Parkinson-White) ή σύνδρομο παρατεταμένου QT(Long QT syndrome- LQT) (Hoffman and Kaplan, 2002).

4.1.2 Επίπτωση (incidence)

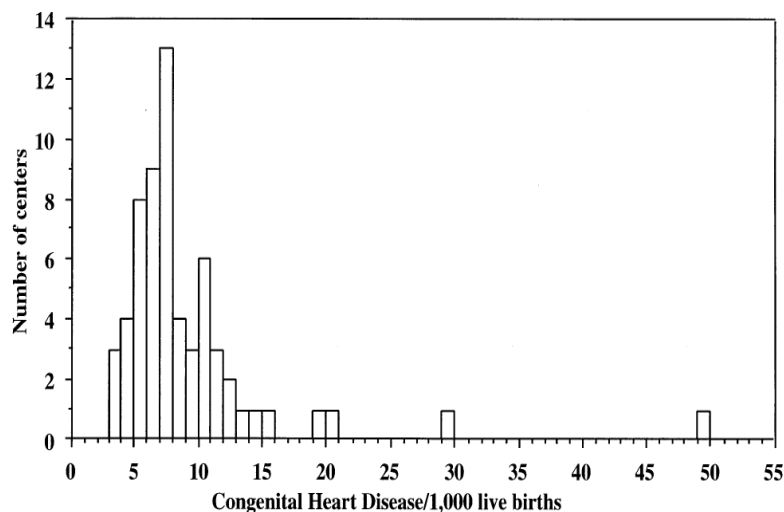
Ο όρος αυτός αναφέρεται στον νέο αριθμό περιστατικών σε μια δεδομένη χρονική περίοδο (άνθρωπο-έτη) σε έναν δεδομένο πληθυσμό (Χάιδις-Αρβανιτίδου,2013). Η επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών ποικίλλει μεταξύ 4-75/1.000 ζωντανές γεννήσεις. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες παρουσιάζουν ένα φάσμα βαρύτητας με την επίπτωση των σοβαρών περιπτώσεων να ποικίλλει μεταξύ 6-

¹ Με τον όρο ελάσσονα συγγενή ανωμαλία εννοούμε μικρές παρεκκλίσεις από το φυσιολογικό χωρίς λειτουργικές συνέπειες.

19/1.000 ζωντανές γεννήσεις (από αυτές το ¼ απαιτούν χειρουργικής αποκατάστασης) ενώ η επίπτωση των ηπιότερων μορφών να φτάνει τις 75/1.000 ζωντανές γεννήσεις. Η δυσκολία ακριβούς προσδιορισμού και σε ορισμένες περιπτώσεις της υποεκτίμησης της επίπτωσης οφείλεται σε μια πλειάδα αιτιών:

1. Αρχικά, στην πλειονότητα των περιπτώσεων μόνο οι συμπτωματικές μορφές συγγενών καρδιοπαθειών παραπέμπονται σε τριτοβάθμια κέντρα συνεπώς περιστατικά με απουσία συμπτωμάτων ή κλινικών σημείων συχνά υποδιαγιγνώσκονται (ασυμπτωματικές μορφές).
2. Συνάμα, οι παιδίατροι σε αρκετές περιπτώσεις ήπιας συμπτωματολογίας δεν παραπέμπουν τα παιδιά σε αρμόδια κέντρα. Συνεπώς τα περιστατικά αυτά δεν καταγράφονται.
3. Επιπλέον μολονότι τα τελευταία χρόνια οι μέθοδοι διάγνωσης (υπερηχοκαρδιογραφία και γενετικές μέθοδοι) έχουν βελτιωθεί σε σχέση με το παρελθόν , στην κλινική πράξη αρκετές φορές η διάγνωση διαφεύγει όχι μόνο στην εμβρυική αλλά και στην νεογνική ηλικία με αποτέλεσμα στις ηπιότερες μορφές η διάγνωση να γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία και δυστυχώς στις βαρύτερες μορφές το νεογνό να καταλήγει λίγες μέρες μετά τον τοκετό. Στο σημείο αυτό υπεισέρχεται η εμπειρία και η κατάρτιση του προσωπικού που πραγματοποιεί την απεικόνιση με στόχο την διάγνωση ακόμη και των ηπιότερων μορφών συγγενών καρδιοπαθειών (αυξημένη ευαισθησία διαγνωστικής μεθόδου). (Γερμανάκης *et al.*, 2015).
4. Έπειτα, σημαντικό ποσοστό των μελετών εστιάζουν στην βρεφική ηλικία με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται το ποσοστό των ασθενών που είτε παρουσιάζουν συμπτωματολογία αργότερα στην ζωή τους είτε πεθαίνουν στη νεογνική ηλικία λόγω της βαρύτητας της νόσου τους. (Hoffman and Kaplan 2002) Στην περίπτωση του νεογνικού θανάτου σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει η ιατροδικαστική με τη μέθοδο της αυτοψίας στον υπολογισμό της επίπτωσης των συγγενών καρδιοπαθειών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.
5. Στη συνέχεια, δεν πρέπει να υποεκτιμάται η ύπαρξη αυτόματων αποβολών που αφορούν έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες τα οποία σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να συνδυάζουν κάποια μορφή συγγενούς καρδιοπάθειας. Μάλιστα, η επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών υπολογίζεται ότι είναι 10 φορές μεγαλύτερη στις αυτόματες αποβολές. (Hoffman 1995 , Hoffman and Kaplan 2002)
6. Τέλος, σε ορισμένες κοινωνίες σε περιπτώσεις έγκαιρης διάγνωσης εφόσον δεν υπάρξει αυτόματη αποβολή επιλέγεται η θεραπευτική άμβλωση με συνέπεια να μειώνεται η τελική επίπτωση αυτής της συγγενούς ανωμαλίας. (Hoffman and Kaplan 2002)

Οι ανωτέρω παράγοντες επιδρούν είτε θετικά είτε αρνητικά , με την τελική επίπτωση να αντιπροσωπεύει την συνισταμένη αυτών των αντίθετων επιδράσεων. Για αυτό το λόγο η επίπτωση παρουσιάζει τόσο σημαντική απόκλιση μεταξύ των διαφόρων μελετών, συνεπώς είναι πολύ σημαντική η ανάλυση της μεθοδολογίας η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για την σύσταση της εκάστοτε επιδημιολογικής πληθυσμιακής μελέτης.



Εικόνα 1: Διάγραμμα επίπτωσης των συγγενών καρδιοπαθειών ανά 1.000 ζωντανές γεννήσεις (62 αναφορές). (Hoffman and Kaplan, 2002), Διαπιστώνεται η ετερογένεια των αποτελεσμάτων η οποία οφείλεται στους παράγοντες που αναλύθηκαν παραπάνω.

4.1.3 Επιπολασμός (prevalence)

Ο όρος αυτός αναφέρεται στον συνολικό αριθμό των περιστατικών (παλαιών και νέων) με μια συγκεκριμένη νόσο σε μια δεδομένη στιγμή σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, ο όρος αυτός αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να έχει την συγκεκριμένη υπό μελέτη νόσο σε μια χρονική στιγμή ένα συγκεκριμένο μέλος του πληθυσμού. (Χαΐδης-Αρβανιτίδου, 2013) Ο επιπολασμός των συγγενών καρδιοπαθειών εξαρτάται αφενός από τις μεθόδους ανίχνευσης (κλινική, απεικονιστική, γενετική) αλλά και από την πιθανότητα επιβίωσης των νοσούντων μιας ηλικιακής ομάδας ώσπου να μεταβούν στην επόμενη ηλικιακή ομάδα, διότι ο επιπολασμός αποτελεί την διαφορά μεταξύ της επίπτωσης (νέων περιστατικών) και των θανάτων από συγγενείς καρδιοπάθειας στην εκάστοτε ηλικιακή ομάδα που μελετάται.

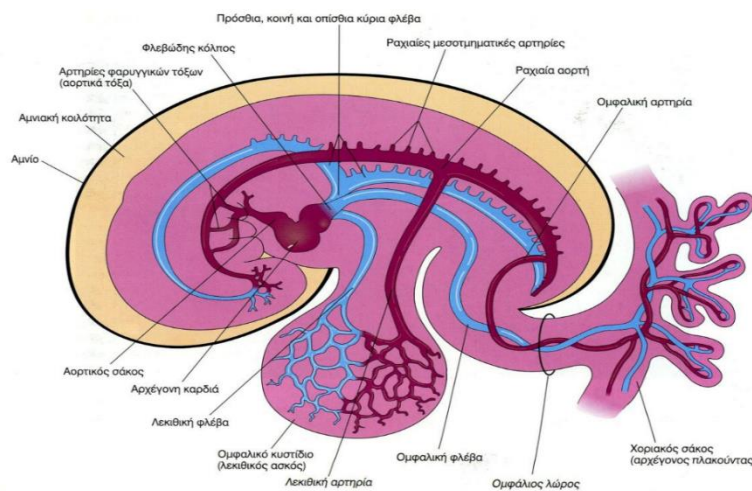
4.2 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες ως ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος είτε αποτελούν παρεκκλίσεις της φυσιολογικής διαδικασίας της εμβρυογένεσης είτε οφείλονται στην μη σωστή ολοκλήρωση της εμβρυογένεσης. Συνεπώς ανάλογα με το είδος, την εντόπιση και την χρονική στιγμή που η παρέκκλιση πραγματοποιήθηκε, προκύπτει μια ανατομική ανωμαλία η οποία ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της επηρεάζει την κλινική εικόνα του εμβρύου σε ποικίλο βαθμό

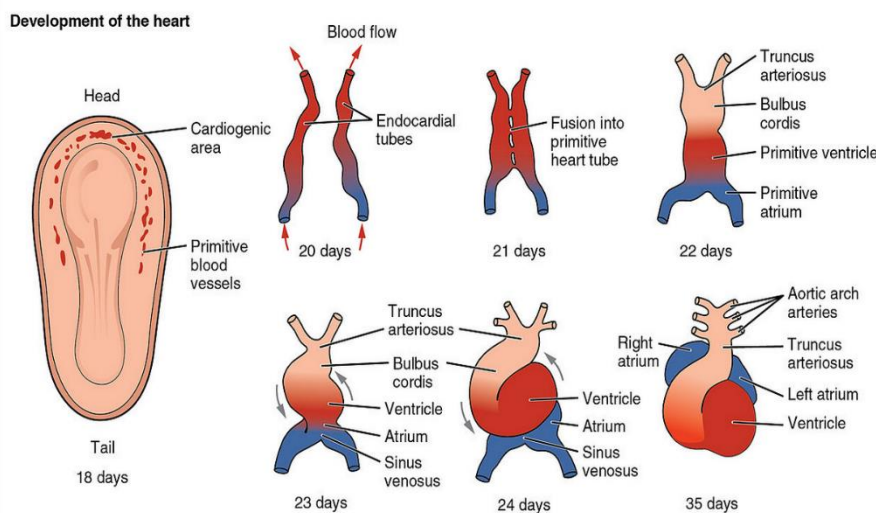
από τον ενδομήτριο θάνατο (αυτόματη αποβολή) έως ηπιότατες περιπτώσεις που δεν χρήζουν καν παιδοκαρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης παρά μόνο παρακολούθησης.

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί το πρώτο σύστημα οργάνων που λειτουργεί στο έμβρυο και σχηματίζεται μεταξύ 3^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας ενδομήτρια ζωής. Αυτό συμβαίνει διότι καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται με ταχύ ρυθμό η διάχυση δεν επαρκεί ώστε να καλύψει τις ταχέως εξελισσόμενες ανάγκες του για πρόσληψη οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών καθώς και για την αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα και των παραπροϊόντων του μεταβολισμού. (Moore KL et al, 2008)

Συνοπτικά, το καρδιαγγειακό σύστημα εξελίσσεται από μια αρχέγονη μορφή τέλειας συμμετρίας ενός κοινού κόλπου και μια κοινής κοιλίας στην τελική ασύμμετρη μορφή του με δύο κόλπους και δύο κοιλίες. Η ασυμμετρία προκύπτει από μια σύνθετη στροφική κίνηση της καρδιάς προς το πρόσθιο αριστερό ημιθωράκιο όπου η καρδιά λαμβάνει την τελική της θέση με τους δυο κόλπους να βρίσκονται προς την σπονδυλική στήλη και με τις δύο κοιλίες να βρίσκονται προς τα εμπρός.



Εικόνα: Οβελισία απεικόνιση καρδιαγγειακού συστήματος εμβρύου. (Moore et al ,2008)



Εικόνα: Αναπαρίστανται τα στάδια εμβρυολογικής ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος όπως θα αναλυθεί με περιγραφικό τρόπο στο παρακάτω κείμενο (Betts, J. Gordon, 2013)

3^η εβδομάδα:

Η ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος ξεκινά την 18^η ημέρα ζωής (μέσον 3^{ης} εβδομάδας) οπότε σχηματίζεται η καρδιακή προσεκβολή ή καρδιακό βλάστημα (cardiogenic area) προερχόμενη από το σπλαγχνικό μεσόδερμα, εντοπιζόμενη κεφαλικά της νευρικής ή προχορδιαίας πλάκας. Η πεταλοειδής αυτή περιοχή περιέχει τις αρχέγονες αγγειακές δομές (primitive blood vessels) οι οποίες σχηματίζουν ένα ζεύγος ενδοθηλιακών σωλήνων (endocardial tubes) κινούμενα από ερεθίσματα που προέρχονται από το υποκείμενο ενδόδερμα και περιβάλλονται από τα μυϊκά κύτταρα του μυοκαρδίου. Ο ενιαίος αρχέγονος καρδιακός σωλήνας (primitive heart tube) σχηματίζεται όταν το ζεύγος αυτό των ενδοθηλιακών σωλήνων συνενώνονται προς τη μέση γραμμή λόγω της πλάγιας και κεφαλικής κάμψης του εμβρύου, το γεγονός αυτό συμβαίνει κατά την διάρκεια της 4ης εβδομάδας. (Sadler TW, 2006) (Bajolle, Zaffran and Bonnet, 2009).

Ο αρχέγονος μονήρης καρδιακός σωλήνας (primitive heart tube) διαχωρίζεται με εγκάρσιες τομές σε θαλάμους οι οποίοι μελλοντικά θα έχουν διαφορετική λειτουργία. Με κατεύθυνση κεφαλικά προς ουραία συναντώμαι τις παρακάτω δομές:

1. Το κεφαλικό άκρο του καρδιακού σωλήνα αποτελεί την αρτηριακή έξοδο της καρδιάς και ονομάζεται αρτηριακός κορμός (truncus arteriosus) από όπου αργότερα εκφύονται αιμοφόρα αγγεία που ονομάζονται αγγεία αορτικού τόξου.
2. Στη συνέχεια συναντώμαι τον καρδιακό βολβό (bulbus cordis) και τον αορτικό σάκο (aortic sac).
3. Έπειτα βρίσκουμε την αρχέγονη κοιλία (primitive ventricle).
4. Τέλος καταλήγουμε στην φλεβική είσοδο η οποία βρίσκεται ουραία του καρδιακού σωλήνα, αποτελείται από τον φλεβώδη κόλπο (sinus venosus) και τον αρχέγονο κοινό κόλπο (primitive atria)

(Sadler TW, 2006).

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται λεπτομερώς η τελική διαφοροποίηση κάθε εμβρυολογικής δομής (Γερμανάκης *et al.*, 2015).

Εμβρυολογική δομή	Τελική διαφοροποίηση
Αορτικός σάκος, ραχιαία αορτή	Αορτικό τόξο (πορεία γύρω από τον φάρυγγα)
Άπω καρδιακός βολβός	Κώνος, Αρτηριακός κορμός (αορτή, πνευμονική)
Εγγύς καρδιακός βολβός	Δεξιά κοιλία
Βολβοκοιλιακή πτυχή	Μεσοκοιλιακό διάφραγμα
Αρχέγονη κοιλία	Αριστερή κοιλία
Κολποκοιλιακή πτυχή	Ινώδης κολποκοιλιακός δακτύλιος

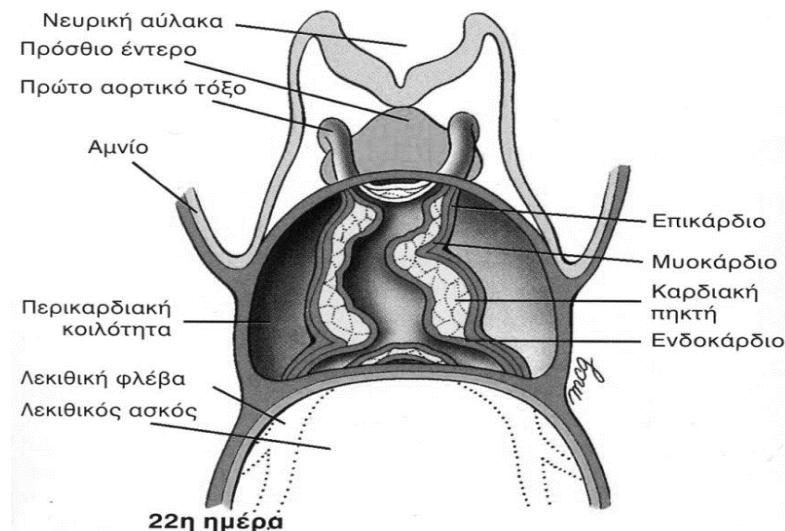
Αρχέγονος κόλπος	Δεξιός και αριστερός κόλπος
Φλεβώδης κόλπος	Στεφανιαίος κόλπος, Δεξιός κόλπος

4^η εβδομάδα:

Ο αρχέγονος ενδοκαρδιακός σωλήνας καλύπτεται από το ενδοθήλιο που συνιστά το ενδοκάρδιο. Την 22^η ημέρα, επί τα εκτός του ενδοκαρδιακού σωλήνα σχηματίζεται ένας παχύς ζελατινώδης συνδετικός ιστός που διαφοροποιείται σε δύο στιβάδες:

1. την καρδιακή πηκτή η οποία στερείται κυττάρων και χωρίζει τον ενδοθηλιακό σωλήνα από το αρχέγονο μυοκάρδιο του καρδιακού σωλήνα.
2. έναν χιτώνα ο οποίος θα σχηματίσει το μυοκάρδιο.

Τέλος το περικάρδιο προκύπτει από μεσοθηλιακά κύτταρα του μεσοδέρματος τα οποία προέρχονται από την εξωτερική επιφάνεια του φλεβώδους κόλπου και αυτά με την σειρά τους επενδύουν το μυοκάρδιο. (Moore KL et al, 2008)



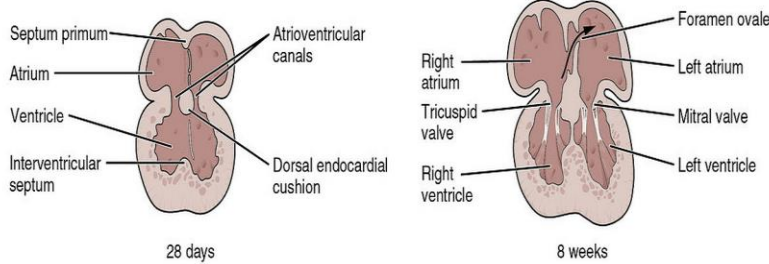
Εικόνα: Μετωπιαία απεικόνιση εμβρύου όπου διαφαίνονται τα καρδιακά τοιχώματα (ενδοκάρδιο, μυοκάρδιο, επικάρδιο). (W. J. Larsen, 2004)

Ο καρδιακός σωλήνας συνεχίζει να αυξάνεται, να επιμηκύνεται και να κάμπτεται δημιουργώντας μια σύνθετη κίνηση αναδίπλωσης και περιστροφής που αποτελεί την εξαιρετικά σημαντική διεργασία του σχηματισμού της βολβο-κοιλιακής αγκύλης σχήματος U (σιγμοειδής καρδιά) (Moore KL et al, 2008). Σε περίπτωση που η σύνθετη αυτή κίνηση λάβει χώρα προς τα αριστερά τότε δημιουργείται δεξιοκαρδία. (Sadler TW, 2006)

5^η-8^η εβδομάδα:

Όπως προαναφέρθηκε, πριν το διαχωρισμό της καρδιάς σε τέσσερα διαμερίσματα υπάρχει ένας μονήρης κολποκοιλιακός σωλήνας που ενώνει τον κοινό κόλπο με την κοινή κοιλία. Η δημιουργία διαφραγμάτων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της 5^{ης} και ολοκληρώνεται κατά τη διάρκεια της 8^{ης} εβδομάδας σε όλες τις περιοχές ταυτόχρονα.

Partitioning of the heart into four chambers



Εικόνα: Στεφανιαία απεικόνιση αναπτυσσόμενης καρδιάς όπου αναπαρίσταται τα διαφράγματα διαμερισματοποίησης του ενιαίου καρδιακού σωλήνα (Betts, J. Gordon, 2013)

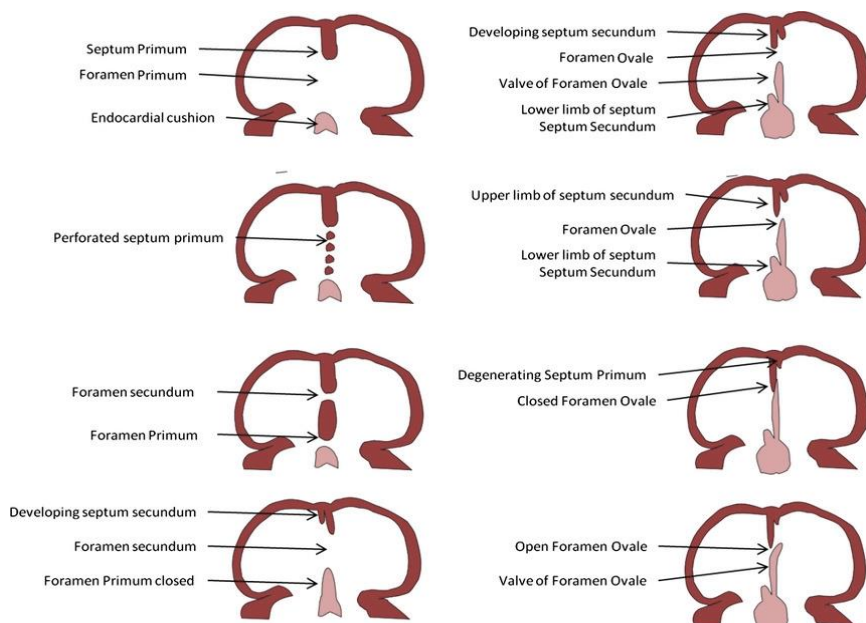
Συνοπτικά, τα ενδοκαρδιακά ογκώματα (endocardial cushion) που αναπτύσσονται στο ραχιαίο και κοιλιακό τοίχωμα του κολποκοιλιακού σωλήνα και προέρχονται από την καρδιακή πηκτή συγχωνεύονται οπότε διαχωρίζουν τον κολποκοιλιακό σωλήνα σε δεξί και αριστερό (Moore KL et al, 2008).

Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιείται η διαμερισματοποίηση του ενιαίου καρδιακού σωλήνα σε δεξιές και αριστερές κοιλότητες με ταυτόχρονο σχηματισμό ενδοκοιλοτικών προσεκβολών:

1. Μεσοκολπικό διάφραγμα: διαχωρίζει τον δεξιό από τον αριστερό κόλπο.
2. Μεσοκοιλιακό διάφραγμα: διαχωρίζει την δεξιά από την αριστερή κοιλία.
3. Δημιουργία καρδιακών προσκεφαλαίων: διαχωρισμός κόλπων από τις σύστοιχες κοιλίες μέσω των κολποκοιλιακών βαλβίδων.
4. Δημιουργία κώνο-κορμικών προσεκβολών : διαχωρισμός των χώρων εξόδου κοιλιών από τα μεγάλα αγγεία.

Ο σχηματισμός των ανωτέρω διαφραγμάτων είναι εξαιρετικά πολύπλοκος και συμβαίνει ως εξής:

1. Μεσοκολπικό διάφραγμα:



Εικόνα: Στεφανιαία απεικόνιση αναπτυσσόμενης καρδιάς όπου φαίνονται τα στάδια δημιουργίας του μεσοκολπικού διαφράγματος. (Hari, Pai and Varadarajan, 2015)

Στον χώρο των κόλπων αναπτύσσεται το πρωτογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (septum primum) από την οροφή προς τα ενδοκαρδιακά ογκώματα (endocardial cushions), ανάμεσα στο αναπτυσσόμενο ελεύθερο χείλος αυτού του διαφράγματος και τα ενδοκαρδιακά ογκώματα δημιουργείται το πρωτογενές μεσοκολπικό τρήμα (foramen primum) από το οποίο διέρχεται το οξυγονωμένο αίμα προς τον αριστερό κόλπο (δεξιοαριστερή διαφυγή). Το πρωτογενές μεσοκολπικό διάφραγμα ενώνεται με τα ενδοκαρδιακά ογκώματα (endocardial cushions) οπότε κλείνει το πρωτογενές μεσοκολπικό τρήμα, στο ίδιο χρονικό πλαίσιο και προκειμένου να εξασφαλιστεί η ροή του αίματος από τα δεξιά προς τα αριστερά δημιουργούνται πολλά μικρά τρήματα στο πρωτογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (perforated septum primum) μέσω της απόπτωσης κυττάρων. Το δευτερογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (septum secundum) αναπτύσσεται πολύ κοντά στο πρωτογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (septum primum) και υπερκαλύπτει ως ένα βαθμό το δευτερογενές μεσοκολπικό τρήμα (foramen secundum) με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί το ωοειδές τρήμα (foramen ovale) καθώς το κεφαλικό τμήμα του πρωτογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος (degenerating septum primum) εξαφανίζεται και το υπόλοιπο τμήμα του πρωτογενούς διαφράγματος σχηματίζει την πτερυγοειδή βαλβίδα του ωοειδούς τρήματος (valve of foramen ovale) (Moore KL et al, 2008). Η βαλβίδα αυτή έχει κλίση προς τα αριστερά οπότε επιτρέπει τη ροή αίματος από δεξιά προς αριστερά (Sadler TW, 2006) καθώς το πρωτογενές διάφραγμα βρίσκει αντίσταση επάνω στο σχετικά άκαμπτο δευτερογενές μεσοκολπικό διάφραγμα (Moore KL et al, 2008).

Ωοειδές τρήμα: από τον μητρικό πλακούντα το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα μέσω της κάτω κοίλης φλέβας οδηγείται στον δεξιό κόλπο και από εκεί διαμέσου του ωοειδούς τρήματος το αίμα εισέρχεται στον αριστερό κόλπο μέσω δεξιοαριστερής διαφυγής και μετά διοχετεύεται στο κυκλοφορικό σύστημα του εμβρύου ώστε οξυγονωμένο αίμα να προσφέρει θρεπτικά συστατικά σε όλα τα αναπτυσσόμενα όργανα του εμβρύου.

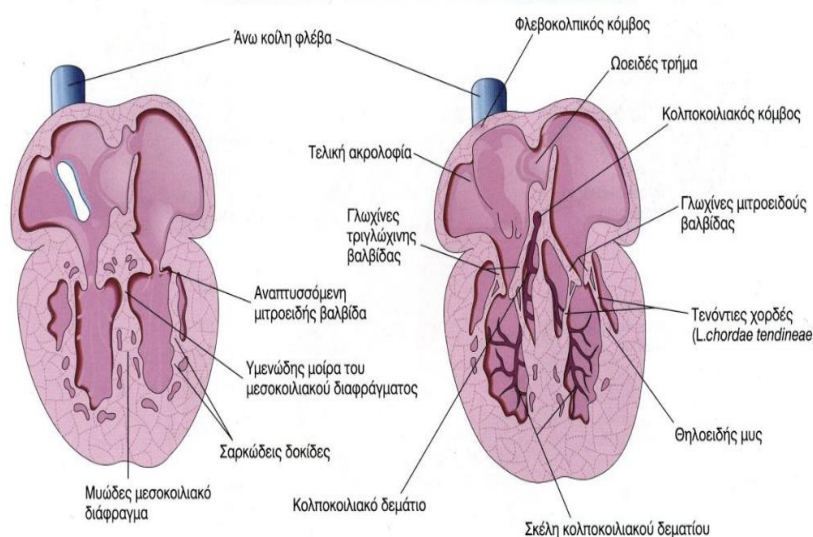
2. Μεσοκοιλιακό διάφραγμα:

Στο χώρο των κοιλιών στο τέλος της 4^{ης} εβδομάδας δημιουργείται το μυώδες μεσοκοιλιακό διάφραγμα στο μέσον του εδάφους της κοιλίας. Το μυώδες μεσοκοιλιακό διάφραγμα σχηματίζεται από την αρχική βολβό-κοιλιακή προσεκβολή (Γερμανάκης *et al.*, 2015). Το μυϊκό μεσοκοιλιακό διάφραγμα διακρίνεται σε:

1. διάφραγμα εισόδου κοντά στις κολποκοιλιακές βαλβίδες,

2. δοκιδώδες διάφραγμα στο μεγαλύτερο τμήμα του υπόλοιπου διαφράγματος ως την καρδιακή κορυφή και
3. διάφραγμα χώρου εξόδου (χωρίζει τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας από την αριστερή κοιλία).

Ωστόσο κατά το μέσον της 7^{ης} εβδομάδας η ανάπτυξη αυτής της μυώδους μοίρας σταματά προτού συναντήσει τα συγχωνευθέντα ενδοκαρδιακά ογκώματα αφήνοντας το μεσοκοιλιακό τρήμα το οποίο επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Κατά το τέλος της 7^{ης} εβδομάδας επέρχεται η σύγκληση του μεσοκοιλιακού τρήματος με την δημιουργία της υμενώδους μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος που βρίσκεται κάτωθεν από την αορτική βαλβίδα η οποία συνενώνεται με τη μυώδη μοίρα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το αορτοπνευμονικό διάφραγμα με τέτοιο τρόπο ώστε η δεξιά κοιλία να επικοινωνεί με την πνευμονική αρτηρία και η αριστερή κοιλία να επικοινωνεί με την αορτή. Στο εσωτερικό των κοιλιών αναπτύσσονται οι σαρκώδεις δοκίδες (μυϊκές δεσμίδες σπογγώδους υφής) οι οποίες διαφοροποιούνται είτε σε θηλοειδείς μύες είτε σε τενόντιες χορδές. Οι τενόντιες χορδές ενώνουν τους θηλοειδείς μύες με τις κολποκοιλιακές βαλβίδες με τέτοιο τρόπο ώστε να διασφαλίζεται το άνοιγμα των βαλβίδων με φορά από τους κόλπους προς τις κοιλίες και μόνο. (Moore et al,2008).

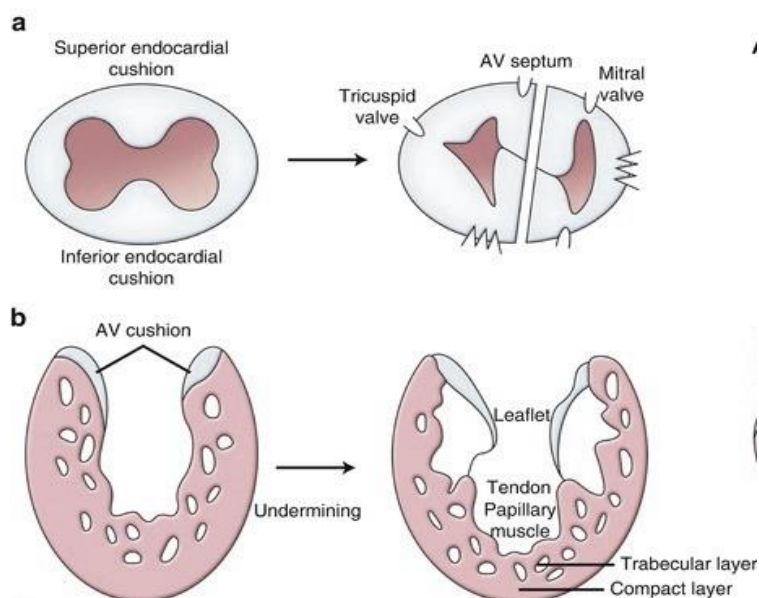


Εικόνα: μετωπιαία τομή αναπτυσσόμενης καρδιάς στην οποία διαφαίνεται η ανάπτυξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με τις δύο μοίρες (υμενώδης και μυώδης) ,οι τενόντιες χορδές, οι θηλοειδείς μύες και οι αναπτυσσόμενες κολποκοιλιακές βαλβίδες. (Moore et al,2008)

3. Ενδοκαρδιακά προσκεφάλαια:

Τα ενδοκαρδιακά ογκώματα ή προσκεφάλαια αποτελούν ιστικές μάζες οι οποίες σχηματίζονται από την καρδιακή πηκτή, αφενός με την σύνθεση και εναπόθεση εξωκυττάρων ουσιών και αφετέρου με τον πολλαπλασιασμό κυττάρων. Βρίσκονται στο ραχιαίο και κοιλιακό τοίχωμα του κολποκοιλιακού σωλήνα από όπου πλησιάζουν και εν τέλει ενώνονται σχηματίζοντας την δεξιά και αριστερή κολποκοιλιακή σύνδεση.

Τα μονοπάτια Wnt και NOTCH που ενεργοποιούνται εντός των ενδοκαρδιακών κυττάρων λόγω σημάτων που λαμβάνουν από τα παρακείμενα μυοκαρδιακά κύτταρα που εκκρίνουν TGFβ και BMP2/4 αυξητικούς παράγοντες θα διαφοροποιηθούν σε μεσεγχοματικά κύτταρα τα οποία τελικά θα διαφοροποιηθούν σε βαλβίδες, μια διαδικασία η οποία ρυθμίζεται αυστηρά από αυξητικούς παράγοντες και κυρίως τον VEGF (vascular endothelial growth factor). Το τελευταίο βήμα της δημιουργίας των βαλβίδων είναι η απόπτωση (Chakraborty, Combs and Yutzey, 2010; Beis *et al.*, 2005) Οποιοδήποτε λάθος σε αυτήν την διαδικασία που περιγράφηκε έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ατρητικών βαλβίδων. Οι μηννοειδείς βαλβίδες (αορτική και πνευμονική) σχηματίζονται γύρω από τα στόμια της αορτής και του πνευμονικού κορμού και συνίστανται από τρεις πτυχές με λεπτά τοιχώματα που αποτελούν τρία επάρματα του υπενδενδοκαρδιακού ιστού. Με αντίστοιχο τρόπο σχηματίζονται οι κολποκοιλιακές βαλβίδες (τριγλώχινα και μιτροειδής ή διγλώχινα). Η διγλώχινα ή μιτροειδής βαλβίδα βρίσκεται στα αριστερά του κολποκοιλιακού σωλήνα και η τριγλώχινα βρίσκεται στα δεξιά αντίστοιχα. Η έσω γλωχίνα της τριγλώχινας και μιτροειδούς προέρχεται από τα ενδοκαρδιακά προσκεφαλαία ενώ οι υπόλοιπες γλωχίνες από το μυοκάρδιο των κοιλιών. Με την βοήθεια των τενόντιων χορδών τα ελεύθερα άκρα τους συνδέονται με τους θηλοειδείς μύες των κοιλιών, λόγω της ανάγκης να μην παλινδρομεί το αίμα από τις κοιλίες προς τους κόλπους (Moore *et al.*, 2008) (Γερμανάκης *et al.*, 2015) (Sadler TW, 2006).



Εικόνα: a. εγκάρσια απεικόνιση ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων και η τελική διαμόρφωσή τους σε κολποκοιλιακές βαλβίδες, b. Μετωπιαία απεικόνιση ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων και σταδιακή δημιουργία κολποκοιλιακών βαλβίδων, αναπαράσταση γλωχίνων βαλβίδας (leaflet), σαρκωδών δοκίδων καρδιάς (trabecular layer), τενόντιων χορδών και θηλοειδών μυών (papillary muscle) (Yamagishi and Yamaishi, 2014)

4. Σχηματισμός των μεγάλων αγγείων:

Κατά τη διάρκεια της 5^{ης} εβδομάδας τα ογκώματα του καρδιακού κώνου και του αρτηριακού κορμού ακολουθούν ελικοειδή πορεία 180° με τον σχηματισμό ενός αορτικοπνευμονικού διαφράγματος το οποίο διαιρεί τον καρδιακό κώνο και τον αρτηριακό κορμό στην ανιούσα αορτή και στον πνευμονικό κορμό. Κατόυσίαν ο

πνευμονικός κορμός συστρέφεται γύρω από την ανιούσα αορτή. Σταδιακά σχηματίζεται το αριστερό αορτικό τόξο με έκφυση τριών αγγείων (βραχιονοκεφαλική αρτηρία που διχάζεται σε δεξιά κοινή καρωτίδα και δεξιά υποκλείδιο, αριστερή κοινή καρωτίδα και αριστερά υποκλείδια.

Ο κοινός κόλπος επικοινωνεί με τον φλεβώδη κόλπο ο οποίος αποτελείται από το δεξιό και αριστερό κέρασ. Κάθε κέρασ δέχεται αίμα από την :

1. Λεκιθική φλέβα (ομφαλομεσεντέρια φλέβα) η οποία μεταφέρει αίμα φτωχό σε οξυγόνο από το λεκιθικό ασκό(ομφαλικό κυστίδιο).
2. Ομφαλική φλέβα η οποία μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα.
3. Κοινή κύρια φλέβα ή πόρος του Cuvier που δημιουργείται από την ένωση της πρόσθιας και οπίσθιας κύριας φλέβας και αποχετεύουν τα κεφαλικά και ουραία τμήματα του εμβρύου, συνεπώς το αίμα που μεταφέρεται από αυτές είναι φτωχό σε οξυγόνο.

Καθώς συνεχίζεται η ανάπτυξη, η φλεβική ροή μετατοπίζεται προς τα δεξιά δηλαδή το δεξιό κέρασ του φλεβώδους κόλπου ενσωματώνεται στο δεξιό κόλπο σχηματίζοντας την άνω κοίλη φλέβα που αποχετεύει το αίμα από την κεφαλή, τον αυχένα και την κάτω κοίλη φλέβα η οποία δέχεται το αίμα από τον πλακούντα και τις ουραίες περιοχές του σώματος του εμβρύου. Το αριστερό κέρασ του φλεβώδους κόλπου σχηματίζει τον στεφανιαίο κόλπο και τη λοξή φλέβα του Marshal.

Φυσιολογία εμβρυικής κυκλοφορίας:

Η ιδιαιτερότητα της φυσιολογίας της εμβρυικής κυκλοφορίας έγκειται στο ότι είναι απαραίτητη η υποστήριξη της πλακουντιακής κυκλοφορίας η οποία είναι μείζονος σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου. Για τον σκοπό αυτόν πραγματοποιούνται ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές στην συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία, ώστε να υποστηριχθεί η ενδομήτρια κυκλοφορία. Η μετάβαση από την ενδομήτρια στην εξωμήτρια κυκλοφορία συμβαίνει κατά την πρώτη ανάσα του νεογνού και η παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών επηρεάζει την διαδικασία αυτή σε ποικίλο βαθμό με βάση την φύση της υποκείμενης νόσου.

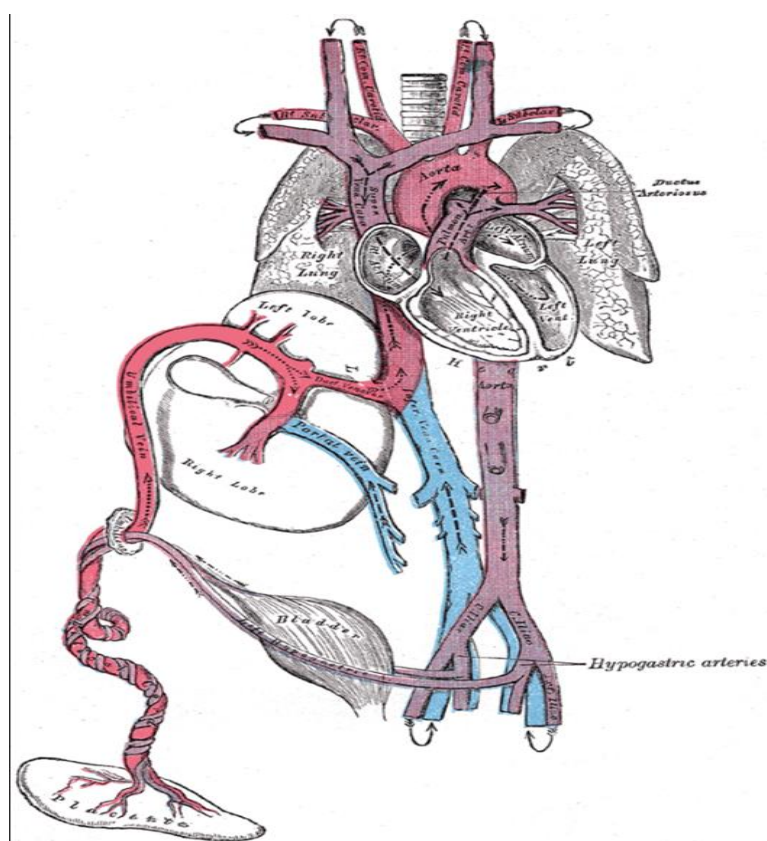
Ενδομήτρια κυκλοφορία:

Η εμβρυική κυκλοφορία περιλαμβάνει την πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία καθώς και την καρδιά ως αντλία. Ωστόσο η πνευμονική κυκλοφορία είναι ανενεργή με συνέπεια η συστηματική κυκλοφορία να επιφορτίζεται με την στήριξη τόσο της αιμάτωσης όλων των συστημάτων του εμβρύου όσο και με την υποστήριξη της πλακουντιακής κυκλοφορίας. Για να συμβεί αυτό η συστηματική κυκλοφορία πρέπει

να συνδέεται με παράλληλο τρόπο με την πνευμονική κυκλοφορία, γεγονός που επιτυγχάνεται με δύο τρόπους:

1. την παρουσία του ωοειδούς τρήματος το οποίο συνδέει τον δεξί με τον αριστερό κόλπο με δεξιοαριστερή ροή και
2. του αρτηριακού ή βοτάλλειου πόρου ο οποίος ενώνει την πνευμονική αρτηρία με την αορτή με δεξιοαριστερή ροή για προστασία της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Η καρδιά ως αντλία αρχίζει να χτυπά την 22^η -23^η ημέρα όπου οι αρχικές συσπάσεις είναι μυογενούς προέλευσης και είναι όμοιες με περισταλτικά κύματα τα οποία ξεκινούν από τον φλεβώδη κόλπο και προκαλούν παλιρροϊκού τύπου κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο προς το τέλος της 4^{ης} εβδομάδας εγκαθίστανται συντονισμένες συστολές που έχουν ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση μονοκατευθυνόμενης ροής. Στο ίδιο χρονικό διάστημα η ροή αυτή είναι ορατή με υπερηχογραφία Doppler. (Moore KL et al, 2008)



Εικόνα: Απεικόνιση εμβρυϊκής κυκλοφορίας. (Carter and Gray, 1918)

Πλακούντας προς Δεξιός κόλπος:

Το οξυγονωμένο αίμα εισέρχεται στην κυκλοφορία μέσω του πλακούντα και πιο συγκεκριμένα, μέσω της ομφαλικής φλέβας η οποία προωθεί το ήμισυ του αίματος στον φλεβώδη πόρο² ο οποίος παρακάμπτει τα τριχοειδή αγγεία του ήπατος και

² Ο φλεβώδης πόρος (ductus venosus) αποτελεί μια στενή αναστόμωση μεταξύ ομφαλικής και κάτω κοίλης φλέβας. Η αναστόμωση αυτή προσδίδει επιτάχυνση στην αιματική ροή με αποτέλεσμα τα

καταλήγει στην κάτω κοίλη φλέβα και έπειτα στον δεξιό κόλπο (Sadler TW, 2006). Η υπόλοιπη ποσότητα αίματος της ομφαλικής φλέβας ρέει στα τριχοειδή αγγεία του ήπατος και την πυλαία φλέβα οπότε διαμέσου των ηπατικών φλεβών καταλήγει στην κάτω κοίλη φλέβα. Αξιοσημείωτη είναι η ύπαρξη ενός λειτουργικού σφιγκτήρα στην ομφαλική φλέβα που ενεργοποιείται όταν αυξάνεται η ροή αίματος σε αυτήν λόγω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης της μητέρας όπως στην περίπτωση που φτερνίζεται ή βήχει, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό του αίματος να οδηγείται στην πυλαία φλέβα και μικρότερο προς το φλεβώδη πόρο, ώστε να αποφευχθεί η υπερφόρτωση της καρδιάς. (Moore KL et al, 2008)

Δεξιός κόλπος προς συστηματική κυκλοφορία:

Από την στιγμή που οι πνεύμονες δεν λειτουργούν το μεγαλύτερο μέρος του οξυγονωμένου αίματος οδηγείται διαμέσου του ωοειδούς τρήματος στον αριστερό κόλπο και από εκεί στην αριστερή κοιλία και την ανιούσα αορτή προκειμένου να τροφοδοτήσει με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά το ευγενέστερο όργανο του εμβρύου δηλαδή τον εγκέφαλο και ένα μικρό ποσοστό αίματος διαφεύγει προς την κατιούσα αορτή για την αιμάτωση των λοιπών συστημάτων του εμβρύου . Η ποσότητα του οξυγονωμένου αίματος που διαφεύγει από τον δεξιό κόλπο προς την δεξιά κοιλία οδηγείται μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στην αορτή διαμέσου του αρτηριακού ή βοτάλλειου πόρου (συνδέει την πνευμονική αρτηρία με την κατιούσα αορτή) οπότε μόνο το 10% του αίματος αυτού διέρχεται από τα πνευμονικά αγγεία. Ουσιαστικά, ο αρτηριακός ή βοτάλλειος πόρος προστατεύει τους πνεύμονες από κυκλοφορική υπερφόρτωση. (Moore KL et al, 2008).

Συστηματική κυκλοφορία προς πλακουντιακή κυκλοφορία:

Το μη οξυγονωμένο αίμα του εγκεφάλου επιστρέφει μέσω της άνω κοίλης φλέβας στον δεξιό κόλπο, προς την δεξιά κοιλία, προς την πνευμονική αρτηρία και από εκεί μέσω του αρτηριακού ή βοτάλλειου πόρου διοχετεύεται στην κατιούσα αορτή. Επομένως στην κατιούσα αορτή αναμειγνύεται μικρό ποσοστό οξυγονωμένου αίματος με μεγάλο ποσοστό μη οξυγονωμένου αίματος. Από εκεί το αναμειγμένο αίμα μπορεί να ακολουθήσει δύο οδούς:

1. προς τα σπλαγχνικά όργανα και τα κάτω άκρα: εκεί προσδίδει το διαθέσιμο οξυγόνο για αιμάτωση αυτών των δομών και έπειτα το αίμα επιστρέφει με την κάτω κοίλη φλέβα στον δεξιό κόλπο, δεξιά κοιλία, πνευμονική αρτηρία, αρτηριακό ή βοτάλλειο πόρο και κατιούσα αορτή.

ερυθρά αιμοσφαίρια να επιταχύνουν προς τον δεξιό κόλπο. Αυτό αποτελεί το αίτιο υπερτροφίας των δεξιών κοιλοτήτων στην ενδομήτρια ζωή, γεγονός που αναστρέφεται στην εξωμήτριο ζωή όπου οι αριστερές κοιλοότητες σταδιακά αναλαμβάνουν το μεγαλύτερο έργο.

2. Προς την πλακουντιακή κυκλοφορία: μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών διέρχεται από τον πλακούντα όπου προσλαμβάνει οξυγόνο και έπειτα διοχετεύεται μέσω της κάτω κοίλης φλέβας στον φλεβώδη πόρο, δεξιός κόλπος, δεξιά κοιλία , ανιούσα αορτή.

Συνοπτικά:

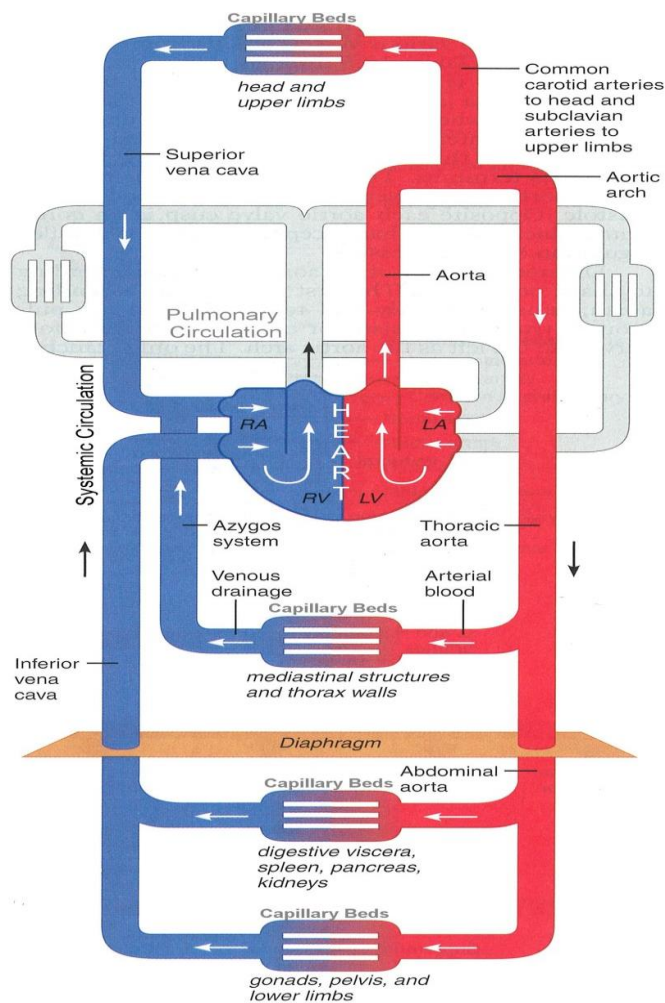
1. το οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα οδηγείται μέσω του φλεβώδους πόρου στον δεξιό κόλπο και από εκεί επιλεκτικά προς τον αριστερό κόλπο μέσω του ωοειδούς τρήματος για την αιμάτωση του εγκεφάλου. Αυτό πραγματοποιείται με την βοήθεια της επιτάχυνσης του οξυγονωμένου αίματος από τον στενό φλεβώδη πόρο, καθώς το αίμα περνά απευθείας μέσω του ωοειδούς τρήματος και ελάχιστο περνά στην δεξιά κοιλία.
2. Το μη οξυγονωμένο αίμα από την άνω και κάτω κοίλη φλέβα κατευθύνεται στο δεξιό κόλπο, δεξιά κοιλία, πνευμονική αρτηρία , μέσω του βοτάλλειου πόρου στην κατιούσα αορτή και έπειτα στις ομφαλικές αρτηρίες για την εκ νέου οξυγόνωση.

Τα παραπάνω περιγράφουν τις ανατομικές παραλλαγές της εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Οι ανατομικές αυτές παραλλαγές επιφέρουν λειτουργικές παραλλαγές στην λειτουργία της καρδιάς ως αντλίας. Ειδικότερα, η αριστερά κοιλία είναι επιφορτισμένη με την προώθηση του αίματος μέσω της ανιούσας αορτής στο άνω ημιμόριο του σώματος και κυρίως στον εγκέφαλο , και μέσω της κατιούσας αορτής ένα πολύ μικρότερο ποσοστό αίματος προς το κατώτερο ημιμόριο του σώματος του εμβρύου. Η δεξιά κοιλία είναι επιφορτισμένη με την περιορισμένη αιμάτωση των πνευμόνων μέσω της πνευμονικής αρτηρίας και την διαχείριση του μεγαλύτερου όγκου αίματος από τον βοτάλλειο πόρο προς την κατιούσα αορτή και την πλακουντιακή κυκλοφορία. Τα παραπάνω γεγονότα καθιστούν σαφές ότι η δεξιά κοιλία έχει τον ρόλο της συστηματικής αντλίας στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι δυο κοιλίες να λειτουργούν υπό διαφορετικές πιέσεις. Συνεπώς η μυοκαρδιακή μάζα της δεξιάς κοιλίας να είναι μεγαλύτερη από αυτή της αριστερής λόγω του μεγαλύτερου έργου που καλείται να εκτελέσει. (Syamasundar Rao, 1991)

Εξωμήτρια κυκλοφορία:

Μετά τον τοκετό η πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία αποτελούν δύο συστήματα συνδεδεμένα σε σειρά, που απαρτίζουν ένα κλειστό κύκλωμα. Πιο συγκεκριμένα, η πνευμονική κυκλοφορία είναι προσαγωγό σύστημα (ως προς την καρδιά) και αποτελείται από τις φλέβες του ανθρωπίνου σώματος οι οποίες καταλήγουν στην άνω και κάτω κοίλη φλέβα, τον δεξιό κόλπο, την δεξιά κοιλία, τις πνευμονικές αρτηρίες και τους κλάδους αυτών. Η συστηματική κυκλοφορία αποτελεί απαγωγό σύστημα (ως προς την καρδιά) και αποτελείται από τις πνευμονικές φλέβες, τον αριστερό κόλπο, την αριστερή κοιλία, την ανιούσα-κατιούσα αορτή και

τους κλάδους αυτών. Σύνδεση των δύο αυτών σε σειρά κυκλοφοριών έχουμε στο επίπεδο των τριχοειδών αγγείων.



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση του κατά σειρά κλειστού καρδιαγγειακού κυκλώματος το οποίο απαρτίζεται από την πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία (De Wilde, 2016).

Στην γέννηση, οι πνεύμονες γεμίζουν με αέρα οπότε η πνευμονική κυκλοφορία εγκαθιδρύεται και το αίμα επιστρέφει μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο συνεπώς αυξάνεται η πίεση στο εσωτερικό του και επέρχεται λειτουργική σύγκλιση του ωοειδούς τρήματος καθώς το πρωτογενές διάφραγμα συγκολλάται με το δευτερογενές διάφραγμα και σχηματίζουν τον ωοειδή βόθρο. Επιπλέον αποφράσσεται και ο αρτηριακός πόρος και μεταπίπτει σε αρτηριακό σύνδεσμο. Το μοριακό σήμα που προκαλεί την απόφραξη του αρτηριακού πόρου είναι η βραδυκίνη που απελευθερώνεται κατά την έκπτυξη των πνευμόνων. (Sadler TW, 2006)

Συνεπώς τα δύο αυτά συστήματα (πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία) μετά τον τοκετό έχουν ξεχωριστή εργασία και δεν επικοινωνούν μεταξύ τους λόγω σύγκλισης των ανατομικών περιοχών (ωοειδές τρήμα και βοτάλλειος πόρος) που εξασφάλιζαν δίοδο κατά την εμβρυική ζωή. Οι ανατομικές αυτές διαφορές προκαλούν

εκ νέου λειτουργικές αλλαγές με την αριστερή κοιλία να αναλαμβάνει αυτή την φορά τον ρόλο της κύριας αντλίας της καρδιάς. Το γεγονός αυτό επιφέρει σημαντική πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας καθώς και μεν προωθεί ίση ποσότητα αίματος σε σχέση με την δεξιά κοιλία αλλά το προωθεί σε ένα υψηλότερων αντιστάσεων σύστημα.

Ενδομήτρια κυκλοφορία	Εξωμήτρια κυκλοφορία
Παράλληλη σύνδεση μέσω ωοειδούς τρήματος	Σε σειρά σύνδεση λόγω σύγκλισης ωοειδούς τρήματος
Αντλία η δεξιά κοιλία	Αντλία η αριστερά κοιλία
Βατό ωοειδές τρήμα και βοτάλλειος πόρος.	Σύγκλιση ωοειδούς τρήματος και βοτάλλειου πόρου.
Πλακουντιακή κυκλοφορία για εξασφάλιση οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών	Πνευμονική κυκλοφορία για εξασφάλιση οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών
Επιλεκτική αιμάτωση εγκεφάλου	Όλα τα όργανα αιματώνονται με τον ίδιο κορεσμό
Υποξαιμική κυκλοφορία λόγω ανάμειξης οξυγονωμένου με μη οξυγονωμένο αίμα στην κατιούσα αορτή λόγω παράλληλης σύνδεσης πνευμονικής-συστηματικής κυκλοφορίας.	Διαχωρισμός φλεβικής και αρτηριακής παροχής λόγω σε σειράς σύνδεσης πνευμονικής-συστηματικής κυκλοφορίας με συνέπεια την αύξηση μερικής τάσης οξυγόνου.
Αυξημένη πίεση πνευμονικής κυκλοφορίας->μερική αιματική παροχή πνευμονικής κυκλοφορίας	Πτώση πίεσης πνευμονικής κυκλοφορίας->πλήρης αιμάτωση πνευμονικής κυκλοφορίας
Δεξιοαριστερή διαφυγή σε ωοειδές τρήμα και βοτάλλειο πόρο λόγω του ότι η δεξιά καρδιά υπερτερεί.	Αριστεροδεξιά διαφυγή μέχρι να επέλθει σύγκλιση του ωοειδούς τρήματος και του βοτάλλειου πόρου λόγω του ότι η αριστερή καρδιά υπερτερεί.

Πίνακας: Ανατομικές και λειτουργικές διαφορές μεταξύ ενδομήτριας και εξωμήτριας κυκλοφορίας στο έμβρυο-νεογνό.(Γερμανάκης et al, 2015)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

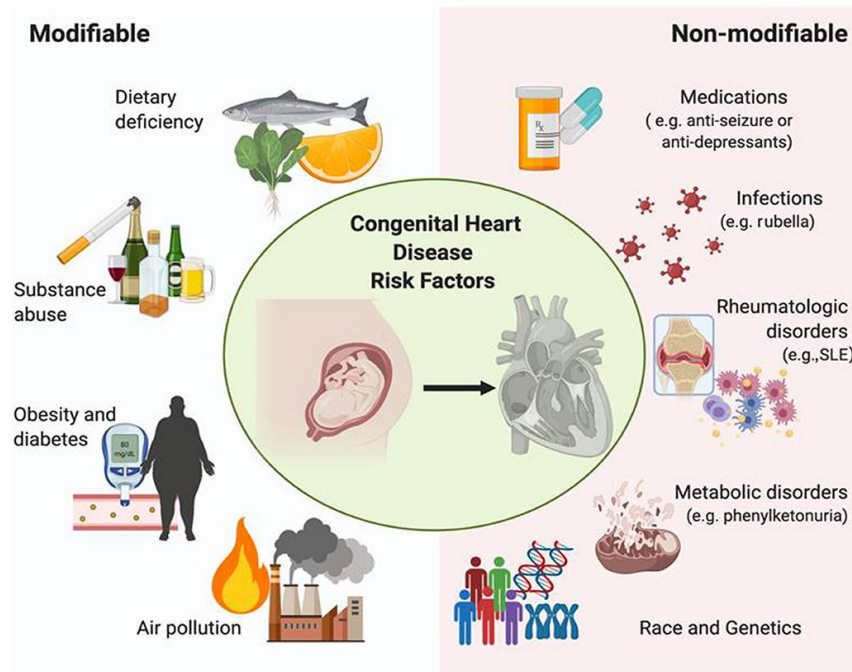
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες θεωρούνται κατά βάση πολυπαραγοντικές παθήσεις με την έννοια ότι ο μηχανισμός πρόκλησης τους αφορά την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων σε ποσοστό 85%. Ένα ποσοστό της τάξης του 10% οφείλεται σε καλώς καθορισμένα γενετικά αίτια όπως οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, τα μονογονιδιακά νοσήματα και τα σύνδρομα μικροελλειμμάτων.

Τέλος το εναπομείναν ποσοστό της τάξης του 5% οφείλεται σε τερατογόνους παράγοντες οι οποίοι επιδρούν κατά την διάρκεια της κύησης του εμβρύου και κατά κύριο λόγο στην διάρκεια του πρώτου τριμήνου οπότε σχηματίζεται το καρδιαγγειακό σύστημα, επομένως διαταράσσεται η διαδικασία της εμβρυογένεσης.

4.3 ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η συσχέτιση μεταξύ συγγενών καρδιοπαθειών και γενετικών νοσημάτων (χρωμοσωμικές ή γονιδιακές ανωμαλίες) είναι τόσο ισχυρή ώστε όταν ανευρεθεί στην εμβρυική ηλικία συγγενής καρδιοπάθεια μέσω της υπερηχογραφικής απεικόνισης τότε υπάρχει απόλυτη ένδειξη για διενέργεια καρυοτύπου στο έμβρυο. Μετά την γέννηση υπάρχει ένδειξη για γενετική διερεύνηση όταν η συγγενής καρδιοπάθεια συνδυάζεται με άλλες μείζονες ή ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες όπως φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, διαταραχές ρυθμού ανάπτυξης, ψυχοκινητικές διαταραχές.



Εικόνα: Παράγοντες η επίδραση των οποίων στην διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης συγγενούς καρδιοπάθειας στο έμβρυο. (Mullen *et al.*, 2021)

Επιδημιολογία:

Το 8-13% των νεογνών που φέρουν συγγενή καρδιοπάθεια είναι στα πλαίσια γενετικού νοσήματος. Το ποσοστό αυτό τριπλασιάζεται όταν μιλάμε για έμβρυα οπότε διαμορφώνεται περίπου στο 30% Η διαφορά αυτή μεταξύ των ποσοστών

οφείλεται στους ενδομήτριους θανάτους αυτών των εμβρύων που φέρουν τις χρωμοσωμικές ή γονιδιακές διαταραχές. Αντίστροφα, στο 1/3 των νεογνών που παρουσιάζουν γενετικά νοσήματα συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια.

4.3.1 ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

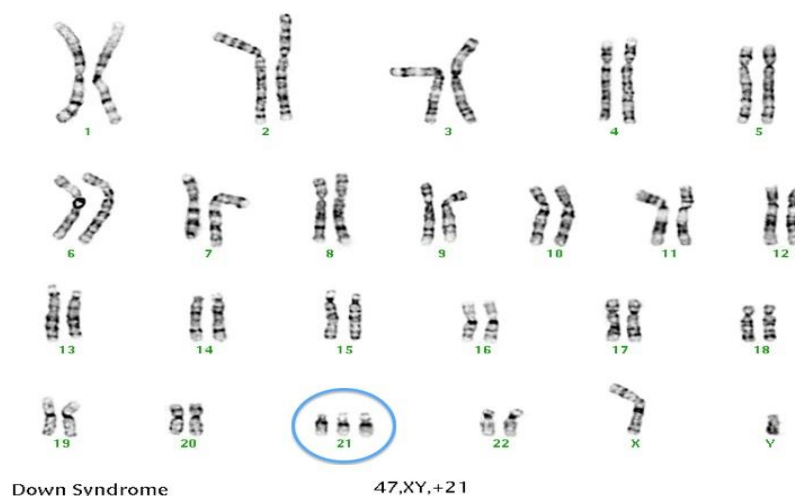
4.3.1.1 Τρισωμία 21-Σύνδρομο Down

Το σύνδρομο Down στο 95% των περιπτώσεων οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 21 (47,+21) λόγω αποτυχίας διαχωρισμού του ζεύγους χρωμοσωμάτων 21 κατά την 1^η και σπανιότερα κατά την 2^η μειωτική διαίρεση συνηθέστερα στο ωάριο της μητέρας. Το 5% των περιπτώσεων οφείλεται σε μετάθεση ενός τμήματος του χρωμοσώματος 21 προς ένα άλλο ακροκεντρικό χρωμόσωμα, συνηθέστερα στο 14(t21;14) ή 22(t21;22) και ονομάζεται μετάθεση Robertsonian. Κατά συνέπεια παρότι ο αριθμός των χρωμοσωμάτων είναι ορθός, ένα τμήμα του χρωμοσώματος 21 ανευρίσκεται τρεις φορές με αποτέλεσμα των εκδήλωση του φαινοτύπου (Petersen *et al.*, 1991). Τέλος, το 1-2% των περιπτώσεων οφείλεται σε μωσαϊκισμό, δηλαδή στον οργανισμό υπάρχουν δύο είδη κυτταρικών σειρών: μια φυσιολογική κυτταρική σειρά με 46 χρωμοσώματα και μια τρισωμική με 47 χρωμοσώματα. Ο βαθμός των συμπτωμάτων οφείλεται στην ποσότητα των τρισωμικών κυττάρων στο σύστημα που προκαλεί το εκάστοτε σύμπτωμα ή σημείο. Λόγω του γεγονότος ότι η βλάβη εντοπίζεται σε επίπεδο κυττάρου και ανάλογα με την ακριβή παθογένεση της βλάβης αυτής, τα συμπτώματα μπορούν να εκδηλωθούν από πολλά συστήματα και η βαρύτητα τους να ποικίλλει. Το σύνδρομο Down περιλαμβάνει πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες καθώς τα άτομα αυτά παρουσιάζουν χαρακτηριστικό φαινότυπο με μικροκεφαλία, στρογγυλό επιπεδωμένο πρόσωπο με αποπλατυσμένα χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, η μύτη εμφανίζεται μικρή με καθίζηση στην βάση της, διαπιστώνεται μικροωτία και χαμηλή πρόσφυση των ωτών στο κρανίο, οι οφθαλμοί παρουσιάζουν επίκανθο και οι έξω κανθοί έχουν άνωθεν πορεία, η γλώσσα προβάλλει έξωθεν της στοματικής κοιλότητας και είναι πετταχυσμένη και το ινίο είναι επιπεδωμένο. Τα άνω και κάτω άκρα εμφανίζονται βραχέα και χοντρά, επιπλέον παρατηρείται βραχυδακτυλία ή πολυδακτυλία ή κλινοδακτυλία (Castilla *et al.*, 1998). Μεταξύ του πρώτου και δεύτερου δαχτύλου υπάρχει μεγάλο εύρος και παρατηρείται μονήρης χειρομαντική γραμμή στις παλάμες. Το ανάστημα των παιδιών αυτό είναι χαμηλό δηλαδή πάνω από δύο σταθερές αποκλίσεις κάτω από το αναμενόμενο μέσο ύψος για την ηλικία και το φύλο τους ή κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση. Τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν ποικίλου βαθμού νοητική-λεκτική υστέρηση και διαταραχές ψυχοκινητικής εξέλιξης. Διαπιστώνεται αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σπασμών, αυτισμού και πτώσης

νόσου Alzheimer πριν την ηλικία των 40 ετών (Wisniewski, Wisniewski and Wen, 1985). Η μυϊκή ατονία διαπιστώνεται ήδη από την νεογνική ηλικία. Τα παιδιά αυτά έχουν τάση για παχυσαρκία και σε κάποια φάση της ζωής τους είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υποθυρεοειδισμό και σακχαρώδη διαβήτη. Ο υποθυρεοειδισμός σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να είναι συγγενής (van Trotsenburg *et al.*, 2003). Οι άνδρες είναι στείροι, εκτός και αν πρόκειται για μωσαϊκισμό ενώ οι γυναίκες έχουν 50% πιθανότητα να είναι στείρες. Επιπρόσθετα, υπάρχει 50% πιθανότητα να διαπιστωθεί κάποιου είδους συγγενής καρδιοπάθεια (Freeman *et al.*, 1998) με συχνότερες το κολποκοιλιακό κανάλι (AVSD) το οποίο έχει συσχετιστεί με παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο CRELD1 γονίδιο (Maslen *et al.*, 2006; Freeman *et al.*, 1998). Επίσης άλλες παραλλαγές στα γονίδια όπως το COL6A1, COL6A2, FBLN2, FRZB, GATA5 τα οποία συμμετέχουν στο VEGF-A μονοπάτι οδηγούν στην δημιουργία κοινού κολποκοιλιακού καναλιού (Ackerman *et al.*, 2012). Σε μια μελέτη γενωμικού συσχετισμού όπου μελετήθηκαν 210 ασθενείς με σύνδρομο Down με κολποκοιλιακό κανάλι και 242 ασθενείς με σύνδρομο Down χωρίς συγγενή καρδιοπάθεια ανευρέθηκαν πολυμορφισμοί μονήρους νουκλεοτιδίου (SNPs) οι οποίοι θεωρείται ότι μπορεί να συσχετίζονται με την εμφάνιση αυτής της συγγενούς ανωμαλίας. Στην περιοχή 1p36.3 ανευρίσκεται SNP rs1698973 κοντά στο γονίδιο NRHP4, το οποίο εκφράζεται σε μια πλειάδα οργάνων συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό των κροσσών των κυττάρων και στον σωστό προσανατολισμό των οργάνων με συνέπεια οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο να οδηγούν σε συγγενείς καρδιοπάθειες όπως τα σύνδρομα ισομερείας. (French *et al.*, 2012; Fliegau, Benzing and Omran, 2007; Li *et al.*, 2015; Ramachandran *et al.*, 2015) Το γονίδιο MED10 παράγει ένα προϊόν το οποίο ρυθμίζει την μεταγραφική ρύθμιση των γονιδίων που εξαρτώνται από την RNA- πολυμεράση II. Μάλιστα η έλλειψη του προϊόντος MED10 οδηγεί στην δημιουργία κολποκοιλιακού καναλιού πιθανά μέσω των μονοπατιών Wnt και nodal. (Ramachandran *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2007; Sato *et al.*, 2003; Wilusz, Sunwoo and Spector, 2009) Η περιοχή 8q22.3 περιέχει τα SNPs τα οποία βρίσκονται μεταξύ των γονιδίων BAALC και FZD6. Το προϊόν του FZD6 γονιδίου (frizzled receptors) δρα ως υποδοχέας των πρωτεϊνών του Wnt /β catenin μονοπατιού το οποίου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της καρδιάς και των ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων. (Ramachandran *et al.*, 2015) (Umbhauer *et al.*, 2000; Hurlstone *et al.*, 2003; Alfieri *et al.*, 2010) Στην περιοχή 17q22 βρίσκεται το SNP rs7225247 , κοντά στο οποίο βρίσκεται μια ρυθμιστική περιοχή που περιλαμβάνει θέσεις πρόσδεσης για μεταγραφικούς παράγοντες όπως GATA1, GATA2, GATA3 και NR2F2. Κάθε μια από τις πρωτεΐνες αυτές διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των

συγγενών καρδιοπαθειών και ειδικότερα η NR2F2 συσχετίζεται με το κολποκοιλιακό κανάλι. (Garg *et al.*, 2003a; Raid *et al.*, 2009; Al Turki *et al.*, 2014). Οι γενετικές παραλλαγές στο μονοπάτι μεταβολισμού του φυλλικού οξέος καθώς και η έλλειψη πρόσληψης του κατά το χρονικό διάστημα πριν και μετά την σύλληψη του εμβρύου συσχετίζεται με την εμφάνιση κολποκοιλιακού καναλιού σε πάσχοντες με σύνδρομο Down. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες στις οποίες διερευνήθηκε η λειτουργία των SLC19A1 και CBS γονιδίων διαπιστώνεται ο ρόλος των γονιδίων αυτών στην εμφάνιση συγγενών καρδιοπαθειών. Πιο συγκεκριμένα, το προϊόν του γονιδίου SLC19A1 αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του 5-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικού οξέος και το προϊόν του CBS μετατρέπει την μεθειονίνη σε κυσταθειονίνη. Στο σύνδρομο Down διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο CBS υπερλειτουργεί με αποτέλεσμα την λειτουργική έλλειψη φυλλικού οξέος και το c.80G αλληλίο του SLC19A1 μειώνει την μεταφορά του φυλλικού οξέος στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων με το ίδιο αποτέλεσμα. Επομένως αποδείχθηκε ότι διαταραχές στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος συσχετίζονται με την δημιουργία κολποκοιλιακού καναλιού. (Locke *et al.*, 2010; Chango *et al.*, 2000; Taparia *et al.*, 2007; Bean *et al.*, 2011) Άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες που συσχετίζονται με το σύνδρομο Down είναι η περιμεμβρανώδης μεσοκοιλιακή επικοινωνία(VSD), η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος(PDA), η τετραλογία Fallot, ο κοινός αρτηριακός κορμός, το σύνδρομο αριστερής υποπ्लाστικής καρδιάς, η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας και η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε πνευμονική υπέρταση και Eisenmenger σύνδρομο γι' αυτό είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της αιμοδυναμικής εικόνας από τον θεράποντα εξειδικευμένο ιατρό. Επιπλέον υπάρχει 5% πιθανότητα να διαπιστωθεί βλάβη στον γαστρεντερικό σωλήνα όπως συγγενές megacolon (νόσος Hirschsprung), ατρησία ή στένωση δωδεκαδαχτύλου, ατρησία πρωκτού. Στη συνέχεια παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα για την εμφάνιση γλαυκώματος, καταράκτη και συγκλίνοντος στραβισμού. Περιφερικά στην ίριδα αναγνωρίζονται οι κηλίδες του Brushfield. (Kim *et al.*, 2002) Η πιθανότητα εμφάνισης λευχαιμίας είτε οξείας λεμφοκυτταρικής είτε οξείας μυελογενούς είναι 10-20 φορές υψηλότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Fong and Brodeur, 1987). Συχνά διαπιστώνεται μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα λόγω μεταλλάξεων στο GATA1 γονίδιο και οξεία λεμφαβλαστική λευχαιμία λόγω μεταλλάξεων στο JAK2 γονίδιο (Bercovich *et al.*, 2008) (Wechsler *et al.*, 2002). Το δέρμα του σώματος παρουσιάζει αυξημένη ελαστικότητα και ο βραχύς αυχένας παρουσιάζει περίσσεια δέρματος στην ράχη του. Υπολογίζεται ότι περίπου ένα ποσοστό της τάξης έως 90% παρουσιάζει απώλεια ακοής τύπου αγωγιμότητας. (Renaud TOURAINE, 2019) Η διάγνωση τίθεται με συμβατικό καρυότυπο για την

διαπίστωση υπεράριθμου χρωμοσώματος 21 ή της μετάθεσης. Ο μοριακός καρυότυπος (chromosomal microarray analysis-CMA) είναι χρήσιμος για την διάγνωση μωσαϊκισμού.



Εικόνα: Καρυότυπος ατόμου που φέρει το σύνδρομο Down 47,XY,+21 (<https://geneticcounseling.info/tag/edwards-syndrome/>)



Εικόνα: Φαινότυπος νεογνού με σύνδρομο Down. (<https://www.safercare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/down-syndrome-and-neonates>)

4.3.1.2 Τρισωμία 18-Σύνδρομο Edwards

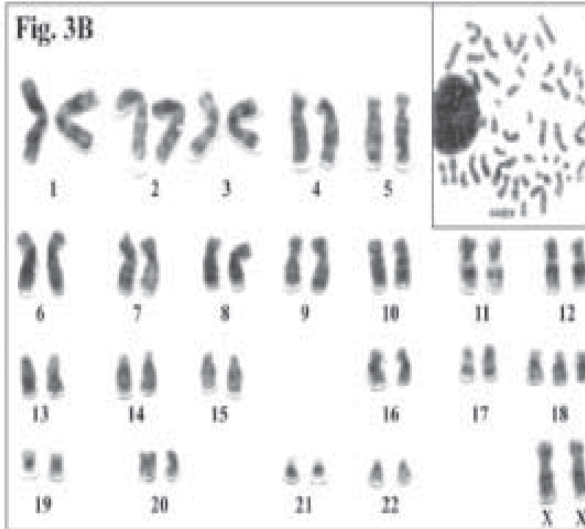
Η τρισωμία 18 ή σύνδρομο Edwards αποτελεί μια αυτοσωμική χρωμοσωμική διαταραχή που οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 18. (Edwards *et al.*, 1960; Smith *et al.*, 1960) Στο 94% των περιπτώσεων οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 18 σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού λόγω μη διαχωρισμού των αδερφών χρωματίδων κατά την διάρκεια της μείωσης II κυρίως λόγω αύξησης της ηλικίας της μητέρας. Στο 5% των περιπτώσεων η ανευπλοειδία παρατηρείται σε κάποιες κυτταρικές σειρές, σε ποικίλο βαθμό. Τέλος στο 2% των περιπτώσεων ο γονέας κληροδοτεί μια ισοζυγισμένη μετάθεση ή αναστροφή με αποτέλεσμα ένα τμήμα του χρωμοσώματος 18 να βρίσκεται σε τρισωμία. (Bugge *et al.*, 1998; Baty, Blackburn and Carey, 1994) Η επίπτωση της τρισωμίας 18 είναι περίπου 1 στις 3.600-10.000 ζωντανές γεννήσεις, ποικίλλει από πληθυσμό σε

πληθυσμό και συσχετίζεται με την ηλικία της μητέρας. Η κλινική εικόνα παρουσιάζει μια πλειάδα συμπτωμάτων και σημείων, ωστόσο κανένα από αυτά δεν θεωρείται παθογνωμονικό για το συγκεκριμένο σύνδρομο. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει μικροκεφαλία, αμφιβρεγματική μείωση διαμέτρου, τριγωνικό σχήμα προσώπου με παράλυση των μυών, μικροφθαλμία, υπερτελωρισμό, καταρράκτη, μικροοπισθογναθία, μικροστομία, ατρησία ρινικών χοανών, μικρωτία, χαμηλή πρόσφυση ωτών, στενή θολωτή υπερώα, λαγώχειλο και σχιστία υπερώας. Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν σπασμούς και διαταραχή των θηλαστικών κινήσεων, ενώ στα σημεία περιλαμβάνονται η νεογνική υποτονία που μπορεί να μετατραπεί σε υπερτονία, ο υδροκέφαλος και η καθυστέρηση της ψυχοκινητικής εξέλιξης. Τα σκελετικά ευρήματα περιλαμβάνουν ευρύ θώρακα, σκολίωση, πιθοειδή θώρακα, αρθρογρύπωση, συνδακτυλία, μονήρη χειρομαντική γραμμή, κλινοδακτυλία, αλληλεπικαλυπτόμενα δάκτυλα, κυρτότητα των πελμάτων με προεξέχουσες πτέρνες (rocket bottom foot), περιορισμό της απαγωγής των ισχίων και εξάρθρωση ισχίου. (Rosa *et al.*, 2012) Στο 90% των ασθενών ευρίσκονται συγγενείς καρδιοπάθειες όπως μεσοκοιλιακή ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κολποκοιλιακό κανάλι (AVSD), διπλέξοδος δεξιά κοιλία, κοινός αρτηριακός κορμός, υποπλασία της αριστερής καρδιάς, πνευμονική στένωση, τετραλογία Fallot, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, στένωση του ισθμού της αορτής και εφίπτευση της αορτής. Από πνευμονολογικής άποψης παρουσιάζεται λαρυγγομαλακία, υποπλασία του πνεύμονα, πνευμονική υπέρταση και κεντρικού ή αποφρακτικού τύπου άπνοιες. Το γαστρεντερικό σύστημα περιλαμβάνει ομφαλοκήλη, ατρησία του οισοφάγου, πυλωρική στένωση και ανώμαλη περιστροφή του εντέρου. Το αναπαραγωγικό σύστημα περιλαμβάνει συμπτώματα όπως η κρυφορχία, ο υποσπαδίας, η υπερτροφία της κλειτορίδας και η υποπλασία των μεγάλων χειλέων στα κορίτσια. Το ουροποιητικό σύστημα περιλαμβάνει ανωμαλίες όπως αγενεσία νεφρού και υδρονέφρωση. Οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που μπορεί να παρατηρηθούν είναι ανεγκεφαλία, κύστεις των χοριοειδών πλεγμάτων, ελλείμματα του νευρικού σωλήνα, μηνιγγοεγκεφαλοκήλη, ολοπρωσεγκεφαλία και υποπλασία του μεσολοβίου. Η διάγνωση της τρισωμίας 18 στα παιδιά που την φέρουν αρχικά καθοδηγείται από την κλινική εξέταση και τον φαινότυπο που με την σειρά τους καθοδηγούν προς συγκεκριμένες απεικονιστικές εξετάσεις όπως ο υπέρηχος, η αξονική και μαγνητική τομογραφία και τίθεται οριστικά με την βοήθεια του απλού καρυοτύπου ή μοριακού καρυοτύπου για την διάγνωση μωσαϊκισμού. (Balasundaram,2020)

Fig. 3A



Fig. 3B



Εικόνα: Α) Φαινότυπος θήλεος με σύνδρομο Edwards, Β) Καρυότυπος 47,XX,+18 (Radhakrishnan, Chandra and P M, 2010)

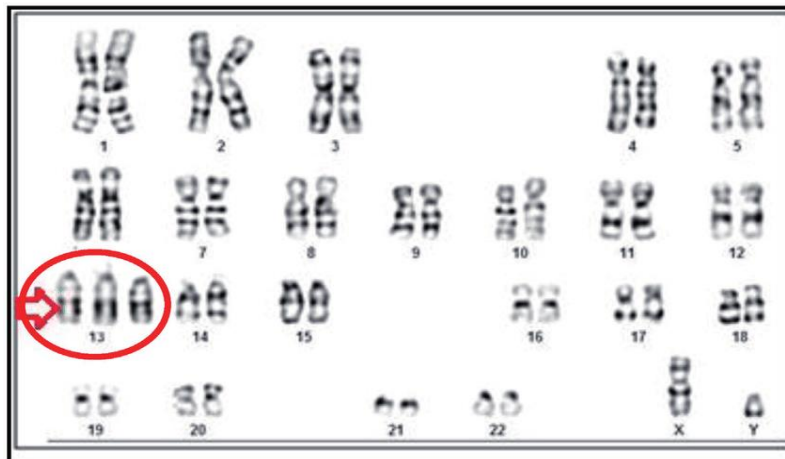
4.3.1.3 Τρισωμία 13-Σύνδρομο Patau

Η τρισωμία 13 ή σύνδρομο Patau αποτελεί μια αυτοσωμική χρωμοσωμική διαταραχή που οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος 13. (Wyllie *et al.*, 1994; Patau *et al.*, 1960) Σε μεγάλο ποσοστό οφείλεται στην ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος λόγω μη διαχωρισμού των αδερφών χρωματίδων στην φάση της μείωσης I ή II με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η συνένωση του μεσοδέρματος οπότε να δημιουργούνται διαταραχές της μέσης γραμμής, επιπλέον σε ποσοστό 5% των περιπτώσεων μπορεί να υπάρχει μετάθεση τύπου Robertsonian(t13;14) ακροκεντρικά. Τέλος μπορεί να υπάρχει μωσαϊκισμός με ποικίλο ποσοστό ανευπλοειδικών κυττάρων. (Cammarata-Scalisi *et al.*, 2019; Laudat *et al.*, 2017) (Macias and Riley, 2016; Kruszka and Muenke, 2018) Στις μεταθέσεις η κλινική εικόνα είναι καλύτερη εφόσον είναι ισοζυγισμένες σε αντίθεση με εκείνες στις οποίες έχει χαθεί γενετικό υλικό. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1 ανά 10.000-20.000 ζωντανές γεννήσεις. Ωστόσο η πρόγνωση είναι δυσμενής με το 90% των πασχόντων να μην ξεπερνούν το πρώτο έτος ζωής. Σε περίπτωση μωσαϊκισμού με απουσία νευρολογικής και καρδιακής συμμετοχής η πρόγνωση είναι καλύτερη. (Peroos *et al.*, 2012) Οι διαταραχές της μέσης γραμμής περιλαμβάνουν ολοπροσεγκεφαλία, σχιστία χειλέων και υπερώας, πολυκυστική νεφρική νόσο, ανοφθαλμία ή κυκλωπία, μικρογναθία τριχοειδικά αιμαγγειώματα, επίμονη υπογλυκαιμία, κρυφορχία, υποσπαδία, υποπλασία μικρών χειλέων και πολυδακτυλία. Οι καρδιακές ανωμαλίες παρουσιάζονται σε ποσοστό 80% όπως κολποκοιλιακό κανάλι, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτό βοτάλλειο πόρο, πνευμονική στένωση, αορτική στένωση, σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς και τετραλογία Fallot,. (Moerman *et al.*, 1988; Petry *et al.*, 2013; Levy and Marion, 2018) Η διάγνωση τίθεται με την βοήθεια της κλινικής εικόνας, των απεικονιστικών μεθόδων όπως υπέρηχος και γενετικά με την διενέργεια

καρυοτύπου και της τεχνικής Fluorescence in situ hybridization (FISH) . (Macias and Riley, 2016)



Εικόνα: Φαινότυπος νεογνού με σύνδρομο Patau. (Gashi,2017)

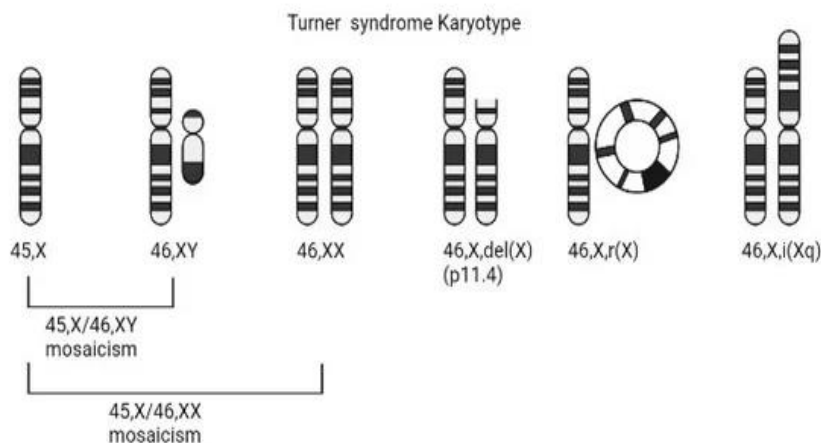


Εικόνα: Καρυότυπος ατόμου με σύνδρομο Patau όπου φαίνονται τα τρία χρωμοσώματα 13. 47, XY, +13 (Poornima, Vadrevu and Khan, 2021)

4.3.1.4 Σύνδρομο Turner

Το σύνδρομο Turner ή συγγενής υποπλασία ωοθηκών αποτελεί μια χρωμοσωμική ανωμαλία όπου το ένα χρωμόσωμα X λείπει μερικώς ή ολικώς και αφορά τις γυναίκες. Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Henri Turner το 1938. (Turner, 1938) Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 1 προς 2.000-2.500 ζωντανές γεννήσεις. (Cui *et al.*, 2018) Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στο 50% των περιπτώσεων σε μονοσωμία του χρωμοσώματος X(45,X0) ενώ οι υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να οφείλονται είτε σε μωσαϊκισμό (45, X μωσαϊκισμό) είτε σε ισοχρωμόσωμα Xq όπου τα δύο αντίγραφα του μακρύ βραχίονα ενώνονται σε σειρά είτε σε δακτυλιοειδές χρωμόσωμα όπου σχηματίζεται μια δομή δίκην δακτυλιδιού του εναπομείναντος χρωμοσώματος καθώς ένα μέρος του βραχέος και μακρού άξονα λείπει είτε σε διαγραφή του Xp ή Xq. (Wolff, Van Dyke and Powell, 2010) Τέλος μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να υπάρχει μωσαϊκισμός με το χρωμόσωμα Y. Στην κλινική εικόνα περιλαμβάνεται η πλάτυνση του λαιμού, το ευρύ στήθος με μεγάλη απόσταση θηλών, η ονυχοδυσπλασία, το κοντό ανάστημα λόγω απώλειας

του SHOX γονιδίου που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα, το συγγενές λεμφοίδημα άκρων, η χαμηλή πρόσφυση ωτών, ο επίκανθος, η αμβλυωπία, ο υπερτελωρισμός, ο στραβισμός, η στενή και θολωτή υπερώα, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ωτών που μπορεί να οδηγήσουν σε κώφωση αγωγιμότητας, η βράχυνση του τέταρτου μετακαρπίου, η χαμηλή γραμμή τριχοφυΐας στον λαιμό και η πρωτοπαθής αμηνόρροια. (Sävendahl and Davenport, 2000; Adhikary, 1981) Υπάρχει 35% πιθανότητα να συνυπάρχει κάποιου είδους συγγενή καρδιοπάθεια όπως η στένωση της αορτικής βαλβίδας (AoS), η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκολπική επικοινωνία, η μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών, το σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς και η ισθμική στένωση της αορτής (CoA). (Gutmark-Little *et al.*, 2012) Στις καρδιαγγειακές επιπλοκές ανήκει ο διαχωρισμός της αορτής οπότε θα πρέπει να υπάρχει ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης εντός φυσιολογικών ορίων και παρακολούθηση για την διαπίστωση πιθανής διεύρυνσης της αορτής. (Bondy, 2007) Άλλα ευρήματα αποτελούν ο πεταλοειδής νεφρός, οι υπανάπτυκτες ωθήκες και η νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Ταυτόχρονα υπάρχει αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και κοιλιοκάκης. Τέλος αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης γοναδοβλαστώματος λόγω της δυσγενεσίας των γονάδων στις περιπτώσεις ύπαρξης επιπλέον χρωμοσώματος Y. (Lowenstein, Kim and Glick, 2004) (Schoemaker *et al.*, 2008) Το σύνδρομο επιβεβαιώνεται με την διενέργεια καρυοτύπου περιφερικού αίματος ωστόσο στην περίπτωση μωσαϊκισμού θα πρέπει να επαναληφθεί καρυότυπος από διαφορετικό ιστό όπως δέρματος, επιθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστεως ή μελέτη FISH. Όταν τεθεί η διάγνωση στα κορίτσια με σύνδρομο Turner είναι απαραίτητος ο υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών και της καρδιάς. (Kim *et al.*, 2011; Mortensen *et al.*, 2018; Bilge *et al.*, 2000)



Εικόνα: Από δεξιά προς τα αριστερά, μονοσωμία X, μωσαϊκισμός, διαγραφή του βραχέος βραχίονα του χρωμοσώματος X, δακτυλιοειδές χρωμόσωμα, ισοχρωμόσωμα X. (Huang, Olson and Maslen, 2021)



Εικόνα: Φαινότυπος θήλεος που φέρει το σύνδρομο Turner.
(<https://www.orthobullets.com/pediatrics/4106/turners-syndrome#popup/image/13490>)

4.3.1.5 Σύνδρομο Klinefelter

Το σύνδρομο Klinefelter αποτελεί μια χρωμοσωμική ανωμαλία όπου υπάρχουν υπεράριθμο/α Χ χρωμόσωμα/τα σε έναν φαινοτυπικά άνδρα. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1 στις 500-1.000 ζωντανές γεννήσεις. (Bojesen, Juul and Gravholt, 2003) Αιτιολογικά συχνότερα συναντάται η ύπαρξη ενός επιπλέον χρωμοσώματος Χ (47,XXY) ωστόσο μπορεί να παρατηρηθούν και άλλες ανευπλοειδίες όπως 48,XXXΥ ή 49,XXXXΥ. Επιπλέον μπορεί να υπάρξουν και μωσαϊκισμοί όπως 46,XY/47,XXY. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μη σωστό διαχωρισμό των αδερφών χρωματίδων στην μείωση αλλά και σε λάθος διαχωρισμό στο ζυγωτό. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τον αριθμό των επιπλέον χρωμοσωμάτων Χ. (Davis *et al.*, 2016; Bonomi *et al.*, 2017) Στην κλινική εικόνα κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας περιλαμβάνεται το ψηλό ανάστημα με τα μακριά άκρα λόγω των επιπλέον SHOX γονιδίων, οι μικροί όρχεις, μικροφαλία, οι γνωστικές ή συμπεριφορικές διαταραχές, η γυναιομαστία, η αζωοσπερμία. Ιστολογικά προκαλείται υαλίνωση και ίνωση των όρχεων με αποτέλεσμα την υπολειτουργία τους που οδηγεί σε υπογοναδισμό και στειρότητα. (Jacobs and Strong, 1959) Υπάρχει 50% πιθανότητα να συνυπάρχει συγγενής καρδιοπάθεια με κυριότερη την πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (MVP). Άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες είναι ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος και το μερικό κολποκοιλιακό κανάλι. (Zhang, 2009) Η διάγνωση τίθεται με την βοήθεια του απλού καριοτύπου των λευκοκυττάρων του αίματος όπου αναγνωρίζονται το/α επιπλέον χρωμόσωμα/τα Χ, επιπρόσθετα οι περιπτώσεις μωσαϊκισμού είναι δυνατόν να αναγνωριστούν με την βοήθεια του FISH ή την λήψη διαφορετικών ιστών όπως δέρμα ή ορχικό ιστό για την διενέργεια καριοτύπου. (Gravholt *et al.*, 2018; Abdelmoula *et al.*, 2004)(Los, 2023)



Εικόνα: Φαινότυπος ασθενούς με σύνδρομο Klinefelter. 47, XXY (Nagvenkar *et al.*, 2005)



Εικόνα: Φαινότυπος άρρενος που φέρει το σύνδρομο Klinefelter. (<https://www.koreamed.org/SearchBasic.php?RID=2265317&DT=1>)

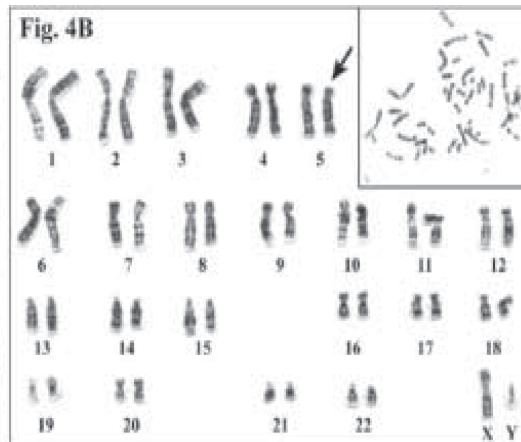
4.3.1.6 Σύνδρομο Cri du chat (5p-)

Το σύνδρομο cri du chat αποτελεί μια χρωμοσωμική ανωμαλία όπου ο βραχύς βραχίονας(p) του χρωμοσώματος 5 έχει διαγραφεί μερικώς ή ολικώς. Η επίπτωση του συνδρόμου κυμαίνεται από 1 στις 15.000 έως 50.000 ζωντανές γεννήσεις, με ηπίως μεγαλύτερη επίπτωση στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια. (Cerruti Mainardi, 2006) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ένα υψίσυχο κλάμα δίκην κλάματος γαλής (Espírito Santo, Moreira and Riegel, 2016; Rodríguez-Caballero *et al.*, 2010) Ο μηχανισμός δημιουργίας του συνδρόμου περιλαμβάνει στις περισσότερες περιπτώσεις την de novo διαγραφή. Από τις υπόλοιπες περιπτώσεις στο 80-90% είναι πατρικής προέλευσης και οφείλονται στην επίδραση τυχαίων παραγόντων που επιδρούν στην δημιουργία των γαμετοκυττάρων, ενώ το υπόλοιπο 10-15% οφείλεται σε μη ισορροπημένη ανταλλαγή γενετικού υλικού πατρικής προέλευσης. Σπανιότερα μπορεί να δημιουργηθεί ένα δακτυλιοειδές χρωμόσωμα ή να υπάρξουν αναστροφές ή μωσαϊκισμός. (Rodríguez-Caballero *et al.*, 2010) Η θέση της διαγραφής στην

συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων είναι τελική ενώ στο 3-5% είναι ενδιάμεση. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την θέση της διαγραφής καθώς εάν δεν περιλαμβάνεται η κρίσιμη περιοχή 5p15.2, τότε ο φαινότυπος μπορεί να είναι φυσιολογικός. Επιπλέον η περιοχή 5p15.3 είναι υπεύθυνη για το χαρακτηριστικό κλάμα το οποίο παθοφυσιολογικά οφείλεται στην ύπαρξη μικρής επιγλωττίδας ή σε υποπλασία του λάρυγγα ή σε στένωση του λάρυγγα ή σε έναν λάρυγγα σχήματος διαμαντιού ή στην ύπαρξη επιπλέον χώρου με αέρα στην οπίσθια περιοχή κατά την παραγωγή της φωνής ή στην ύπαρξη νευρολογικών αλλαγών. (Cerruti Mainardi, 2006) Το νεογνό παρουσιάζει το υψίσυχο κλάμα κατά τους πρώτους μήνες ζωής, χαμηλό βάρος, μικροκεφαλία, μειωμένες θηλαστικές κινήσεις και υποτονία των μυών. Η ανάπτυξη παρουσιάζει καθυστέρηση στα πρώτα χρόνια ζωής ενώ συχνές είναι οι λοιμώξεις. (Cerruti Mainardi, 2006) Φαινοτυπικά επικρατεί η μικροκεφαλία, ο υπερτελωρισμός, η πρώιμη ύπαρξη λευκών τριχών, οι γωνίες του στόματος με κατεύθυνση προς τα κάτω, η ευμεγέθη γέφυρα ρινός, η χαμηλή πρόσφυση ωτών, οι στενοί έξω ακουστικοί πόροι, η κώφωση ή υπερευαισθησία στον ήχο, η μυωπία, ο καταρράκτης, τα αιμαγγειώματα, ο υποσπαδίας, η κρυφορχία, η ψηλή υπερύα, η μικρογναθία, η οπισθογναθία, η περιοδοντίτιδα. Επιπρόσθετα τα παιδιά αυτά φέρουν συγγενείς καρδιοπάθειες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτό βοτάλλειο πόρο, διπλέξοδο δεξιά κοιλία. (Hills *et al.*, 2006) Σε μεγαλύτερη ηλικία η υποτονία αντικαθίσταται από υπερτονία, η μικροκεφαλία είναι εκσεσημασμένη όπως και τα υπερόφρυα τόξα, τα δόντια δεν συγκλείνουν στην μέση γραμμή, το πρόσωπο γίνεται στενό και κάθετο ενώ στην νεογνική ηλικία έχει σχήμα δίκην φεγγαριού. Από άποψη αναπτυξιακή τα παιδιά παρουσιάζουν υπερκινητικότητα, επαρκή αντίληψη, δυσκολία στην επικοινωνία και στην έκφραση, εμμονική προσκόλληση σε αντικείμενα και συμπεριφορά αυτοτραυματισμού. (Rodríguez-Caballero *et al.*, 2010) Η διαγνωστική προσέγγιση αυτών των παιδιών ξεκινά με την αξιολόγηση των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου που ωστόσο μπορεί να ποικίλλει λόγω γενετικών παραλλαγών που οδηγούν σε φαινοτυπικές παραλλαγές. Εφόσον τεθεί η κλινική υποψία από τον κλινικό ιατρό τότε το παιδί παραπέμπεται για την διενέργεια απλού καρυότυπου, ωστόσο σε περίπτωση που ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός τότε μπορούν να διενεργηθούν πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) που ως τεχνική έχει ευκρίνεια 3-5 Mb, ο συγκριτικός γενωμικός υβριδισμός με μικροσυστοιχιές (A-CGH) ή ποσοτική αντίδραση αλυσίδας πολυμεράσης (quantitative PCR). Με την τελική διάγνωση του συνδρόμου κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια MRI που αναδεικνύει την υποπλασία της γέφυρας η οποία

συχνά συναντάται σε συνδυασμό με παρεγκεφαλιδική υποπλασία και μικροκεφαλία. (Méndez-Rosado *et al.*, 2020) (Ajitkumar *et al.*, 2022)

Fig. 4A



Εικόνα: A) Φαινότυπος παιδιού με σύνδρομο cri du chat, B) Καρυότυπος όπου φαίνεται η διαγραφή στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 5 46,XY,del(5)(p14). (Radhakrishnan, Chandra and P M, 2010)

4.3.1.7 Σύνδρομο Wolf-Hirschhorn (4p-)

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μια χρωμοσωμική ανωμαλία όπου μέρος του γενετικού υλικού έχει διαγραφεί κοντά στο άκρο του βραχέος βραχίονα (p) του χρωμοσώματος 4. Το μέγεθος της διαγραφής σχετίζεται με την βαρύτητα των συμπτωμάτων, στην πρώτη κατηγορία η διαγραφή έχει μήκος έως 3,5 Mb και σχετίζεται με ηπιότερο φαινότυπο, οι μεγάλες διαγραφές μήκους 5-18Mb σχετίζονται με βαρύτερη κλινική εικόνα και αποτελεί την συχνότερη κατηγορία, τέλος οι πολύ μεγάλες διαγραφές μήκους 22-25Mb σχετίζονται με τον βαρύτερο φαινότυπο. (Nevado *et al.*, 2020) Στο 20% των περιπτώσεων οι διαγραφές περιορίζονται ως την 4p16.3 περιοχή, ωστόσο μπορεί να φθάσουν ως και την 4p14 περιοχή. (Catela *et al.*, 2009; Bi *et al.*, 2016) Στην περιοχή διαγραφής υπάρχουν κρίσιμα γονίδια για την πρώιμη ανάπτυξη όπως το NSD2, LETM1, CPLX1, PIGG και το MSX1. (Andersen *et al.*, 2014) Πιο συγκεκριμένα η απώλεια του γονιδίου NSD2 θεωρείται ότι σχετίζεται με τον φαινότυπο και την καθυστέρηση της ανάπτυξης, επιπλέον η απώλεια του γονιδίου LETM1 σχετίζεται με την εκδήλωση σπασμών, τέλος η απώλεια του γονιδίου MSX1 σχετίζεται με διαταραχές των οδόντων, την χειλοσχιστία και την σχιστία της υπερώας. (Jiang *et al.*, 2019) Ο επιπολασμός του συνδρόμου υπολογίζεται σε 1 ανά 20.000-50.000 ζωντανές γεννήσεις, με δύο φορές μεγαλύτερη προσβολή των κοριτσιών σε σχέση με τα αγόρια. (Catela *et al.*, 2009; Maas *et al.*, 2008) Η αιτιολογία του συνδρόμου στο 85-90% των περιπτώσεων οφείλεται σε τυχαία de novo μετάλλαξη στα γαμετοκύτταρα των γονέων ή κατά την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Σε πολύ μικρό ποσοστό το σύνδρομο οφείλεται στην δημιουργία ενός δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος καθώς το χρωμόσωμα 4 σπάει σε δύο σημεία με αποτέλεσμα να χάνονται γονίδια από τα άκρα του χρωμοσώματος τα οποία στην συνέχεια ενώνονται σχηματίζοντας μια δομή που μοιάζει με δαχτυλίδι. Σπανιότερα ο ένας γονέας διαθέτει μια ισορροπημένη μετάθεση όπως t(4p;8p),

t(4p;7p), t(4p;11p), t(4p;20q), t(4p;21q) και t(4p;12p) που προκύπτει από την ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ του χρωμοσώματος 4 και ενός άλλου χρωμοσώματος, ωστόσο τα άτομα που την φέρουν δεν πάσχουν, ωστόσο η ισορροπημένη μετάθεση μπορεί να γίνει μη ισορροπημένη όταν μεταβιβάζεται στην επόμενη γενεά. (Nevado *et al.*, 2020; Venegas-Vega *et al.*, 2013) Ο φαινότυπος περιλαμβάνει ευρεία γέφυρα ρινός, επίκανθος, μεγάλα και εξόφθαλμα μάτια και μεγάλο μέτωπο, βραχύ φίλτρο άνω χείλους, στόμα με κατωφερή κατεύθυνση των άκρων, μικρογναθία, μικροκεφαλία, δύσμορφα ώτα, υψηλή πρόσθια γραμμή τριχοφυΐας, διαταραχές της σπονδυλικής στήλης όπως σκολίωση ή κύφωση, κοντό ανάστημα. (Limeres *et al.*, 2020) Το σύνδρομο ονομάζεται αλλιώς ως Greek warrior helmet. (Battaglia, Carey and South, 2015) Το παιδί παρουσιάζει καθυστέρηση στην σωματική και ψυχοκινητική ανάπτυξη, υποτονία, διανοητικές διαταραχές με κυρίαρχες την αδυναμία προφορικής επικοινωνίας, ωστόσο οι κοινωνικές δεξιότητες είναι ικανοποιητικές. (Boczek *et al.*, 2018) Η επιληψία σταδιακά με την πάροδο της ηλικίας υποχωρεί. Ωστόσο ο φαινότυπος ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με το μέγεθος της διαγραφής του γενετικού υλικού. Μπορεί να εμφανίζονται και διαταραχές της μέσης γραμμής. (Bergemann, Cole and Hirschhorn, 2005) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται σε αυτό το σύνδρομο είναι η υποπλασία της αριστερής καρδιάς, η μεσοκολπική και μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. (von Elten *et al.*, 2013) Η κλινική εικόνα και ο φαινότυπος προσανατολίζει τον κλινικό ιατρό προς την διάγνωση του συνδρόμου το οποίο επιβεβαιώνεται με την χρήση απλού καρυότυπου για διαγραφές από 5Mb. Ωστόσο σε περίπτωση που ο απλός καρυότυπος δεν καταδείξει την γενετική ανωμαλία θεωρείται απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν μοριακές τεχνικές όπως ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) και συγκριτικός γενωμικός υβριδισμός με την χρήση μικροσυστοιχιών(a-cgh) ή αλλιώς μοριακός καρυότυπος. Επιπρόσθετα μπορεί να χρησιμοποιηθεί Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) για τον εντοπισμό μικροδιαγραφών που η μέθοδος FISH αδυνατεί να καταδείξει χρησιμοποιώντας έως 40 probes που το καθένα είναι ειδικό για συγκεκριμένη DNA ακολουθία. (Gavril *et al.*, 2021; Schouten *et al.*, 2002; Stuppia *et al.*, 2012)

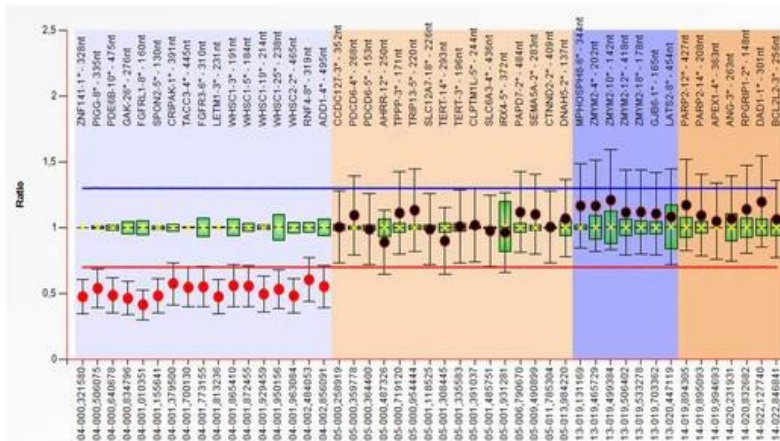


(a)



(b)

Εικόνα: Φαινότυπος του κρανίου(a) και του προσώπου(b) σε βρέφος με σύνδρομο Wolf-Hirschhorn. (Gavril *et al.*, 2021)

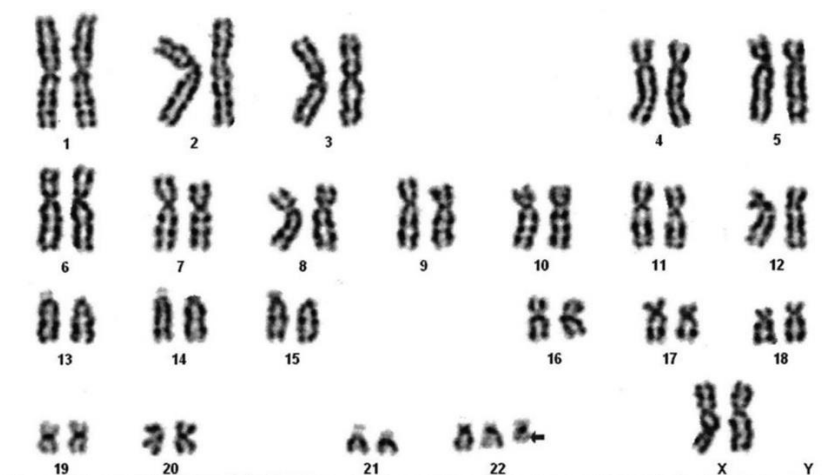


Εικόνα: MLPA η οποία καταδεικνύει ετερόζυγη διαγραφή στην τελική περιοχή του χρωμοσώματος 4p μεγέθους 2,85Mb. (Gavril *et al.*, 2021)

4.3.1.8 Σύνδρομο Cat eye (22p tetrasomy)

Το σύνδρομο cat eye ή Schmid-Fraccaro ή μερική τετρασωμία του χρωμοσώματος 22p οφείλεται σε διπλασιασμό ή τριπλασιασμό του μακρού βραχίονα(p) του χρωμοσώματος 22. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην ύπαρξη ενός υπεράριθμου ακροκεντρικού θραύσματος χρωμοσώματος (small supernumerary bisatellited marker chromosome-sSMC) το οποίο έχει δύο κεντρομερίδια και αντιπροσωπεύει *inv dup(22)(q11)*. (Glaeser *et al.*, 2021) Η περιοχή αυτή περιέχει κρίσιμα γονίδια για τον σχηματισμό των οφθαλμών. (Deerak *et al.*, 2014) Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για *de novo* αλλαγή, ωστόσο θα πρέπει να διερευνείται η πιθανότητα ο ένας γονέας να φέρει μωσαϊκισμό για την συγκεκριμένη αλλαγή και να την μεταβιβάζει. Στο 1/3 των περιπτώσεων το επιπλέον χρωμόσωμα βρίσκεται σε μωσαϊκισμό. Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 1 ανά 50.000-150.000 ζωντανές γεννήσεις. Η περιοχή 22q11 στο σύνδρομο αυτό υπάρχει τέσσερις φορές. Ο φαινότυπος και η κλινική εικόνα περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, περιοφθαλμικό οίδημα, μακρό φίλτρο άνω χείλους, προωτιαίο εντύπωμα, οπισθογοναθία, μεγάλη απόσταση μεταξύ των θηλών, εντύπωμα στην ιερά περιοχή, πολυδακτυλία, διαταραχές του πρωκτού όπως ατρησία με συρίγγιο, κατωφερής ή αντιμογγολοειδής φορά των βλεφαρικών σχισμών, υπερτελωρισμό, διαταραχές των νεφρών όπως

αγενεσία ή υδρονέφρωση, στραβισμός, αποφρακτική ουροπάθεια, υποπλασία της άνω και κάτω γνάθου, επίκανθος, χαμηλή πρόσφυση ωτών, μικρωτία, κάθετο κολόβωμα της ίριδας των ή/ και του χοριοειδούς ή/και του αμφιβληστροειδούς, ανωμαλία Duane(στραβισμός) και ήπια προς μέτρια αναπτυξιακή καθυστέρηση. Σπανιότερα μπορεί να υπάρχει ανιριδία, ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, απουσία δακτύλων, απουσία πλευρών ή συνοστέωση αυτών, μεκέλλειος απόφυση, συγγενές megacolon, ατρησία χοληφόρων, δισχιδής ράχη, υποσπαδίας, υποπλαστική μήτρα και ατρησία κόλπου. (Weber, Dooley and Sparkes, 1970; Pierson, Gilgenkrantz and Saborio, 1975; Jensen and Hansen, 1981; Mahboubi and Templeton, 1984; Schinzel *et al.*, 1981) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται στο σύνδρομο αυτό είναι η υποπλαστική δεξιά κοιλία, η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών, το διακεκομμένο αορτικό τόξο, η τετραλογία του Fallot, η ισθμική στένωση της αορτής, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο κοινός κόλπος, η υποπλασία της κάτω κοίλης φλέβας, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας, η μεσοκολπική επικοινωνία. (Tsai *et al.*, 2015; Belangero *et al.*, 2009; Freedom and Gerald, 1973; Williams *et al.*, 2020; McDermid and Morrow, 2002) Ο κλινικός ιατρός με βάση τον φαινότυπο και τα συμπτώματα προσανατολίζεται προς την διάγνωση της συγκεκριμένης νόσου, την οποία εργαστηριακά διαπιστώνει με την βοήθεια καρυοτύπου όπου αποδεικνύεται η ύπαρξη ενός επιπλέον marker χρωμοσώματος. Η προέλευση του επιπλέον χρωμοσώματος μπορεί να εντοπιστεί με την βοήθεια του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού. Επίσης η μέθοδος FISH χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μωσαϊκισμού. (Liehr, Pfeiffer and Trautmann, 1992) Τέλος μπορούν να μετρηθούν τα επίπεδα της γαλακτοσιδάσης-2, γαλακτοσιδάσης-B, αρυλσουλφατάσης-A στο αίμα που κωδικοποιούνται από το χρωμόσωμα 22p. (Deepak *et al.*, 2014; Reiss *et al.*, 1985)(Gaspar,2022)



Εικόνα: Καρυότυπος θήλεος στον οποίο φαίνεται το υπεράριθμο θραύσμα του χρωμοσώματος 22. (Deepak *et al.*, 2014)

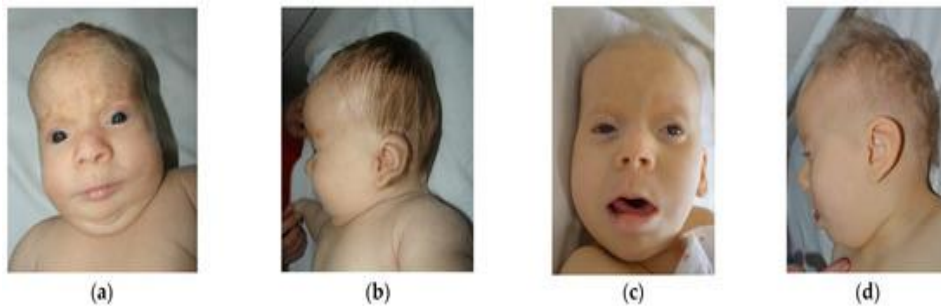


Εικόνα: Φαινότυπος παιδιού με cat-eye σύνδρομο. (Glaeser *et al.*, 2021)

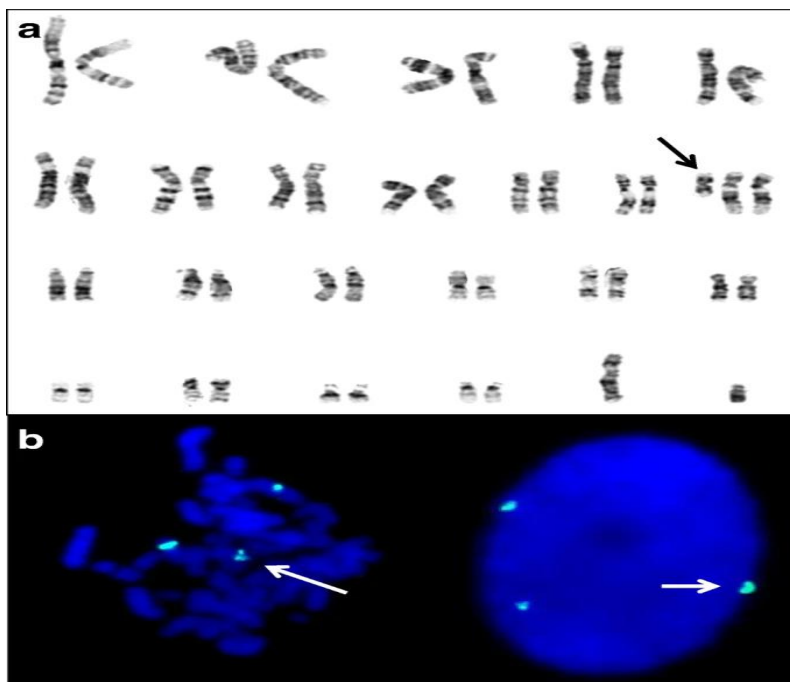
4.3.1.9 Σύνδρομο Pallister killian (12p tetrasomy)

Το σύνδρομο Pallister Killian ή τετρασωμία 12p οφείλεται σε μωσαϊκισμό για το υπεράριθμο μετακεντρικό ισοχρωμόσωμα 12p (i12p) με αποτέλεσμα ο βραχύς βραχίονας(p) του χρωμοσώματος 12 να υπάρχει σε τέσσερα αντίτυπα. Κατά συνέπεια ο καρυότυπος είναι 47 XX ή XY i(12)(p10)/46 XX ή XY. (Peltomäki *et al.*, 1987; Warburton, Anyane-Yeboah and Francke, 1987; Pallister, Meisner and Elejalde; Killian, 1981; Pallister, 2012) Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ανευρεθεί υπεράριθμο δακτυλιοειδές χρωμόσωμα ή σε εξασωμία με δύο ισοχρωμοσώματα (i12p). (Yeung *et al.*, 2009; Schinzel, 1991; Vogel *et al.*, 2009) Στο σύνδρομο αυτό ο μωσαϊκισμός εξαρτάται από τον ιστό. Πιο συγκεκριμένα στα λευκοκύτταρα το ισοχρωμόσωμα εντοπίζεται σε ποσοστό 0-2%, στους ινοβλάστες σε ποσοστό 50-100%, στα κύτταρα του μυελού σε ποσοστό 100%. (Srinivasan and Wright, 2014) Η επίπτωση του συνδρόμου υπολογίζεται σε 1 ανά 25.000 ζωντανές γεννήσεις. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει αδρά χαρακτηριστικά προσώπου, επίπεδο προφίλ προσώπου που οφείλεται σε επιπέδωση του ινίου, υψηλό μέτωπο με αλωπεκία σε μετωπιαία και κροταφική περιοχή, βραχεία άκρα, ονυχοδυσπλασία, ανωφερής κατεύθυνση των βλεφαρικών σχισμών, υπερτελωρισμός, επίπεδη και ευρεία γέφυρα ρινός, μακρύ φίλτρο άνω χείλους, κοντός λαιμός, κοντή μύτη με ανωφερή κατεύθυνση ρωθώνων, μεγάλο στόμα με κατεύθυνση προς τα κάτω, μεγάλο άνω χείλος, υπεράριθμες θηλές και μακρογλωσσία. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει υποτονία, επιληψία, διανοητική καθυστέρηση, κώφωση, διαταραχές στον χρωματισμό του δέρματος με περιοχές υπό ή υπερχρωματισμού, οδοντικές διαταραχές όπως απώλεια δοντιών, υπερτροφία ούλων, καθυστέρηση οδονταρχής, οφθαλμικές διαταραχές όπως μυωπία ή στραβισμό, διαταραχές στο διάφραγμα και τον πρωκτό. (Schinzel, 1991; Genevieve *et al.*, 2003; Jones, Jones and Del Campo, 1997; Spinner *et al.*, 2013; Jamuar *et al.*, 2012; Izumi and Krantz; Wilkens *et al.*,

2012) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία που υπάρχει στο 25% των περιπτώσεων, η πλήρης απουσία του περικαρδίου, η μεσοκολπική επικοινωνία, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα και η διάταση της αορτής. (Tilton *et al.*, 2014) (Zakowski, Wright and Ricci, 1992) Η κλινική υποψία που τίθεται από τον ιατρό είναι μείζονος σημασίας στην επιλογή των κατάλληλων εργαστηριακών εξετάσεων που θα επιβεβαιώσουν το σύνδρομο καθώς το υπεράριθμο χρωμόσωμα δεν υπάρχει στα λευκοκύτταρα του αίματος με αποτέλεσμα να απαιτείται δείγμα από το δέρμα ή ινοβλάστες για ανάλυση σε καρυότυπο, το ισοχρωμόσωμα είναι παρόν στο 30-100% των μεταφάσεων. Ο φθορισμός *in situ* υβριδισμός με την βοήθεια των probes ειδικά για το χρωμόσωμα 12 μπορεί να θέσει την διάγνωση του συνδρόμου. (Speleman *et al.*, 1991; Ohashi, Ishikiriyama and Fukushima, 1993) Άλλες αξιόπιστες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση του συνδρόμου είναι η MLPA και ο μοριακός καρυότυπος με μικροσυστοιχίες (a-cgh) για ανάλυση DNA από το δείγμα που προήλθε από σάλιο από την περιοχή των παρειών.(Speleman *et al.*, 1991; Conlin *et al.*, 2012; Bertini *et al.*, 2019; Arghir *et al.*, 2021)



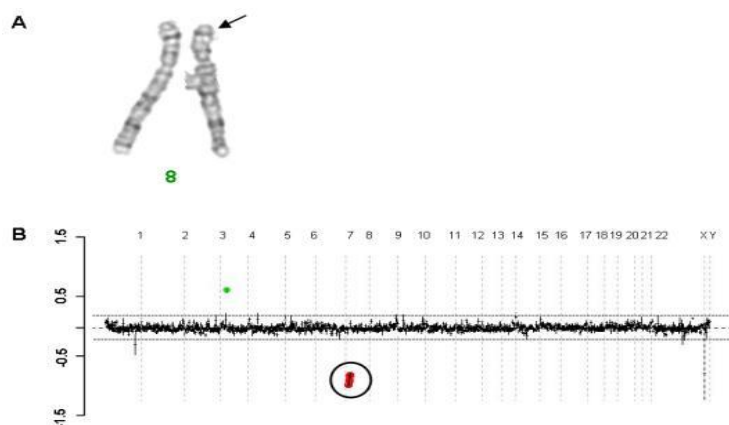
Εικόνα: Φαινότυπος Pallister-Killian συνδρόμου στην ηλικία των 2 μηνών ζωής(α,β) και 7 μηνών ζωής(γ,δ). (Arghir *et al.*, 2021)



Εικόνα: α) Καρυότυπος με ζωνώσεις G όπου φαίνεται το υπεράριθμο ισοχρωμόσωμα 12p. β) Φθορίζων *in situ* υβριδισμός που προέκυψε από την χρήση D12Z3 probe σε ινοβλάστες, τα βέλη καταδεικνύουν τα υπεράριθμα ισοχρωμοσώματα. (Karaman *et al.*, 2018)

4.3.1.10 8p deletion

Η διαγραφή γενετικού υλικού στην περιοχή 8p23.1 σχετίζεται με την εμφάνιση ενός φάσματος ευρημάτων με κυριότερα τις συγγενείς καρδιοπάθειες, την συγγενή διαφραγματοκήλη και την καθυστέρηση της ανάπτυξης. (Shimokawa *et al.*, 2005; Ciccone *et al.*, 2006) Οι διαγραφές αυτές ποικίλλουν από μεγάλου μεγέθους που μπορούν να εντοπιστούν με την βοήθεια του καρυοτύπου έως μικρού μεγέθους που διαγιγνώσκονται με την βοήθεια του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού ή του μοριακού καρυότυπου. (Páez *et al.*, 2008; Reddy, 1999; Devriendt *et al.*, 1999) Η επίπτωση υπολογίζεται σε 1 ανά 10.000-30.000 ζωντανές γεννήσεις. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει μικροκεφαλία, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, διανοητική καθυστέρηση, υπερκινητικότητα και παρορμητική συμπεριφορά. (Devriendt *et al.*, 1999) Η περιοχή 8p23.1 φιλοξενεί το γονίδιο GATA4 που είναι κρίσιμης σημασίας στην ανάπτυξη της καρδιάς, επομένως η απώλεια του οδηγεί στην δημιουργία συγγενών καρδιοπαθειών. (Garg *et al.*, 2003b; Okubo *et al.*, 2004) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται σε αυτή την περίπτωση είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, το κολποκοιλιακό κανάλι, το σύνδρομο της αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, το ανοιχτό ωοειδές τρήμα, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας, η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, η τετραλογία Fallot, η μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών, η υποαορτική στένωση, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων, η διπλέξοδος δεξιά κοιλία. (Wat *et al.*, 2009) Η διαγραφή αυτή συμβαίνει *de novo*.



Εικόνα: A) μερικός καρυότυπος όπου απεικονίζεται το ζεύγος των χρωμοσωμάτων 8, με την βοήθεια των ζωνώσεων G είναι εμφανής η διαγραφή της περιοχής 8p23.1, B) μοριακός καρυότυπος που εντοπίζεται από το ολιγονουκλεοτιδικό probe (απεικόνιση με κόκκινο χρώμα) στην περιοχή 8p23.1. (Wat *et al.*, 2009)

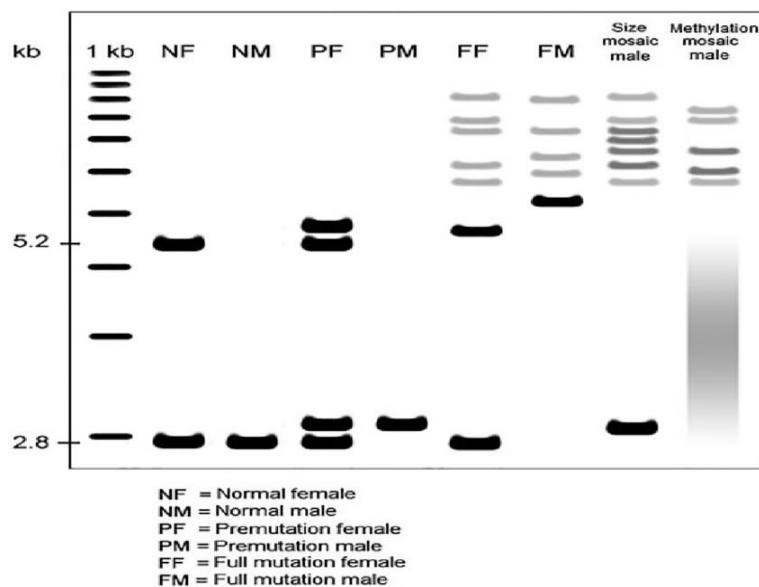
4.3.1.11 Σύνδρομο εύθραυστου X

Το σύνδρομο εύθραυστου X ή σύνδρομο Martin-Bell οφείλεται σε μεταγραφική σίγαση του γονιδίου FMR1, που βρίσκεται στην περιοχή Xq27.3, λόγω της επέκτασης και μετέπειτα μεθυλίωσης της τριπλέτας (CGG)η στην 5'-αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου. Στους υγιείς η τριπλέτα αυτή έχει μήκος από 5-45 επαναλήψεις με μέσο όρο 30 στον γενικό πληθυσμό. Σε περίπτωση που οι επαναλήψεις ξεπεράσουν τις 200 τότε προκαλείται το σύνδρομο του εύθραυστου X. Εάν οι

επαναλήψεις είναι μεταξύ 55 και 200 τότε αναφερόμαστε σε προμεταλλάξεις και το σύνδρομο ονομάζεται εύθραυστο X με τρόπο και αταξία. (Cabal-Herrera *et al.*, 2020) Το γονίδιο FMR1 αυτό κωδικοποιεί το FMRP που είναι μια πρωτεΐνη που προσδένει RNA και είναι κρίσιμης σημασίας στην πρωτεϊνοσύνθεση στους δενδρίτες του εγκεφάλου συμβάλλοντας στην πλαστικότητα των συνάψεων. Ωστόσο η μεθυλίωση του γονιδίου οδηγεί σε σίγαση του με αποτέλεσμα να μην παράγεται η πρωτεΐνη οδηγώντας σε γνωστικές και ψυχικές διαταραχές. (Hagerman *et al.*, 2017; Devys *et al.*, 1993; Rousseau *et al.*, 1995) Το σύνδρομο κληρονομείται επικρατώς συνδεδεμένο με το X χρωμόσωμα με ποικίλη εκφραστικότητα και μειωμένη διεισδυτικότητα. Τα θήλεα άτομα λόγω της τυχαίας απενεργοποίησης του ενός X χρωμοσώματος παρουσιάζουν ηπιότερο φαινότυπο σε σχέση με τα άρρενα. (Baghi *et al.*, 2012) Ο επιπολασμός του συνδρόμου ποικίλλει από 1 στα 4.000 αγόρια και 1 στα 5.000-8.000 κορίτσια. (Hunter *et al.*, 2014) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ήπια έως σοβαρή διανοητική καθυστέρηση που μπορεί να περιλαμβάνει προβλήματα με την βραχυπρόθεσμη μνήμη, τα μαθηματικά και την γλώσσα, συμπεριφορικές διαταραχές που ποικίλλουν από ήπιες όπως άγχος έως σοβαρές όπως αυτισμός, καθυστέρηση ψυχοκινητικής εξέλιξης, διαταραχή μειωμένης προσοχής και υπερκινητικότητας η οποία προσβάλλει το 89% των αγοριών και το 30% των κοριτσιών, συχνές ωτίτιδες και σπασμούς. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει μεγάλο μέτωπο, μακρύ πρόσωπο, μεγάλα αυτιά, πλατυποδία, υπερελαστικές αρθρώσεις δακτύλων, υποτονία, μακροορχιδισμός. Υπάρχει 70% πιθανότητα να συνυπάρχει κάποιου είδους συγγενή καρδιοπάθεια όπως η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (MVP) και διάταση της ρίζας της αορτής λόγω της μείωσης ποσότητας ή απουσίας του FMRP προϊόντος το οποίο οδηγεί σε ανώμαλη δομή των συνδετικών ιστών συμπεριλαμβανομένων των ινιδίων ελασίνης. (Sreeram *et al.*, 1989; Loehr *et al.*, 1986; Waldstein and Hagerman, 1988; Tassanakijpanich *et al.*, 2020; Pyeritz *et al.*, 1982) Η κλινική εικόνα είναι εκείνη που προσανατολίζει τον κλινικό ιατρό προς την διάγνωση του συνδρόμου, το οποίο επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με τον αριθμητικό προσδιορισμό των τριπλετών κυτοσίνης-γουανίνης-γουανίνης με την βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και της ανάλυσης southern blot. (Khaniani *et al.*, 2008; Biancalana *et al.*, 2015; Lozano *et al.*, 2016; Hersh and Saul, 2011; Mila *et al.*, 2018)



Εικόνα: Φαινότυπος παιδιού με το σύνδρομο εύθραυστου X. (https://en.wikipedia.org/wiki/Fragile_X_syndrome#/media/File:Fragx-2.jpg)



Εικόνα: Ανάλυση Southern blot που δείχνει διάφορες CGG ακολουθίες από υγιή άτομα έως άτομα με σύνδρομο εύθραυστου X. (Zafarullah and Tassone, 2019)

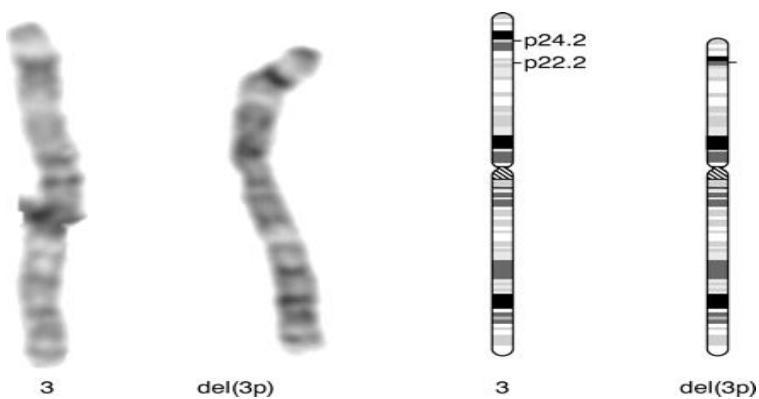
4.3.1.12 3p- syndrome

Η μονοσωμία 3p οφείλεται σε μερική διαγραφή του βραχέος βραχίονα (p) του χρωμοσώματος 3 και διακρίνεται σε άπω μονοσωμία όπου η διαγραφή συμβαίνει μεταξύ 3p11 και 3p21.2 και σε διαγραφή μεταξύ των 3p24 και 3p25. (Witt, Biedermann and Hall, 1985; Neri *et al.*, 1984; Liu *et al.*, 2001) Το μέγεθος της διαγραφής ποικίλλει από 150Kb έως 11 Mb. Ειδικά οι περιοχές 3p25-p26 έχουν βαρύνουσα κλινική σημασία. Μεταξύ άλλων η περιοχή εκείνη περιέχει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο που σε περίπτωση απώλειας εκδηλώνεται η νόσος Von Hippel–Lindau (VHL). (Phipps *et al.*, 1994) (Narahara *et al.*, 1990) Η διαγραφή των γονιδίων CRBN και CNTN4 που βρίσκονται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 3 αρκεί για την εκδήλωση του συνδρόμου. (Dijkhuizen *et al.*, 2006) Το σύνδρομο στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται de novo, ωστόσο σπάνια έχουν αναφερθεί και οικογενείς περιπτώσεις στις οποίες ο ένας γονέας φέρει ισοζυγισμένη μετάθεση του χρωμοσώματος 3 με άλλο χρωμόσωμα. (Takagishi *et al.*,

2006; Pohjola *et al.*, 2010) Αποτελεί σπάνια οντότητα καθώς περίπου 30 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την ενδομήτρια, εξωμήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και διανοητική καθυστέρηση. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει μικροκεφαλία, κατωφερή κατεύθυνση των βλεφαρικών σχισμών, τηλέκανθο, μικρογναθία, πολυδακτυλία, επίκανθο, μακρύ φίλτρο, υποπλασία της μέσης γραμμής, τριγωνοκεφαλία, προωτιαίο εντύπωμα, πτώση βλεφάρου, εντύπωμα ιεράς χώρας, σχιστία υπερώας, υποτονία. (Malmgren *et al.*, 2007) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει νεφρικές διαταραχές, συγγενή υποθυρεοειδισμό, επιληψία, γαστρεντερικές διαταραχές, συγγενείς καρδιοπάθειες όπως το κοινό κολποκοιλιακό κανάλι που συναντάται στο 1/3 των περιπτώσεων. (Verjaal and De Nef, 1978; Schwyzer *et al.*, 1987) (Green *et al.*, 2000) Η διάγνωση τίθεται εργαστηριακά με την βοήθεια του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) ή του μοριακού καρυότυπου. (Phipps *et al.*, 1994; Cargile *et al.*, 2002; Dijkhuizen *et al.*, 2006; Shuib *et al.*, 2009)



Εικόνα: Πτώση οφθαλμού στο σύνδρομο 3p.
(<https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=1bd157b764ec7aea>)



Εικόνα: Μερικός καρυότυπος που φαίνεται η διαγραφή στο χρωμόσωμα 3, del(3)(p22.2p24.2) (Liu *et al.*, 2001)



Εικόνα: Φαινότυπος με υποπλασία της μέσης γραμμής. (Liu *et al.*, 2001)

4.3.2 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

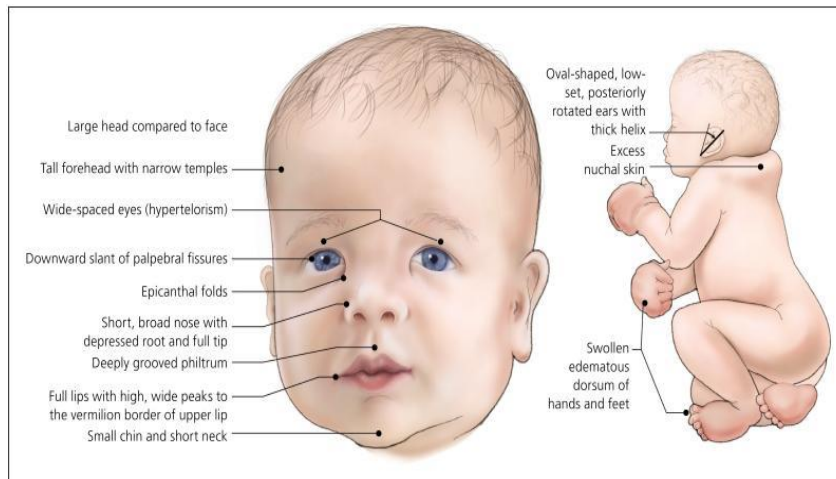
4.3.2.1 Σύνδρομο Noonan και Noonan-like

Το σύνδρομο Noonan οφείλεται σε 8 διαφορετικές μεταλλάξεις γονιδίων στο μονοπάτι RAAS/MAPK (mitogen-activated protein kinase) το οποίο είναι απαραίτητο για την διαίρεση των κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό τους και την διαφοροποίησή τους. Η συχνότερη μετάλλαξη αφορά το γονίδιο PTPN11 που βρίσκεται στην περιοχή 12q24, άλλες μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια SOS1 στην περιοχή 2p22.1, RAF1 στην περιοχή 3p25.2, RIT1 στην περιοχή 1q22, KRAS στην περιοχή 12p12.1, NRAS στην περιοχή 1p13.2, BRAF στην περιοχή 7q34, MAP2K1 στην περιοχή 15q22.31, MRAS στην περιοχή 3q22.3, RASA2 στην περιοχή 3q23, RRAS2, SOS2 στην περιοχή 14q21.3, και του LZATR1 στην περιοχή 22q11.21. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με το γονίδιο SOS1 οδηγούν σε καλύτερη διανοητική κατάσταση σε σχέση με το PTPN11. (Pierpont *et al.*, 2009) Επίσης, έχουν αναγνωρισθεί και άλλα γονίδια τα οποία δημιουργούν ένα Noonan-like φαινότυπο. Οι μεταλλάξεις μεταβιβάζονται στην επόμενη γενεά με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο ή είναι de novo οι οποίες είναι μεταλλάξεις gain of function που επιμηκύνουν το μονοπάτι RAAS/MAPK. Η εμπλοκή αυτού του μονοπατιού κατατάσσει το σύνδρομο αυτό στις ρασοπάθειες μαζί με το σύνδρομο Costello, την νευροϊνωμάτωση τύπου I, το σύνδρομο Leopard και το cardiofaciocutaneous (CFC) σύνδρομο. Για πρώτη φορά αναγνωρίστηκε το 1963 από τον Noonan και Ehmke. Λόγω της πληθώρας των μεταλλάξεων, η κλινική εικόνα ποικίλλει από ήπια έως σοβαρή. (Rauen, 2013; Myers *et al.*, 2014) (Nora *et al.*, 1974) Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 1 ανά 1.000 έως 2.500 ζωντανές γεννήσεις. Το σύνδρομο Noonan επηρεάζει την φυσιολογική ανάπτυξη διαφόρων ιστών. Ο φαινότυπος του συνδρόμου περιλαμβάνει υπερτελωρισμό, χαμηλή πρόσφυση ωτών, μπλε ίριδα, πτώση βλεφάρου, ήπιο

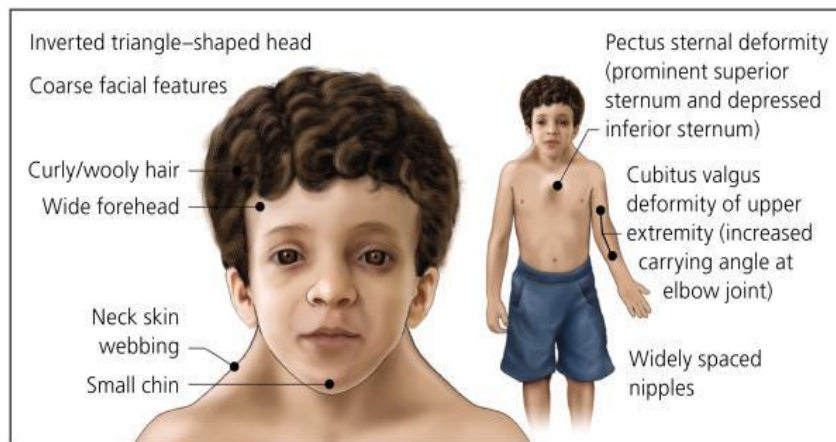
πτερύγιο λαιμού, επίκανθο, κατωφερή κατεύθυνση βλεφαρικών σχισμών, κοντό ανάστημα, μακροσωμία, υποτονία., μακροκεφαλία, κρυφορχία, σκελετικές ανωμαλίες όπως πτηνοειδής ή σκαφοειδής θώρακας και στραβισμό. Μετέπειτα το πρόσωπο λαμβάνει τριγωνικό σχήμα λόγω επιμήκυνσης της κάτω γνάθου. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει μειωμένη γονιμότητα για τα θήλεα άτομα, δυσχέρεια στην σίτιση του βρέφους, απώλεια ακοής, διανοητική καθυστέρηση στο 25% των ασθενών, ψυχοκινητική καθυστέρηση, πρώιμο γενικευμένο λεμφοίδημα λόγω λεμφικής δυσπλασίας, επιληψία, διαταραχές πήξης στο 50% των ασθενών κυρίως λόγω ανεπάρκειας του παράγοντα XI. Επιπρόσθετα στα 2/3 των ασθενών συνυπάρχει δυσπλαστική πεπαχυσμένη πνευμονική βαλβίδα που οδηγεί σε στένωση που συνδυάζεται με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Ειδικότερα οι μεταλλάξεις στο γονίδιο RAF1 συνδέονται με την εκδήλωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Μπορεί να συνυπάρχει και στένωση περιφερικά της πνευμονικής αρτηρίας ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας ή τετραλογία Fallot ή ισθμική στένωση αορτής ή ανοιχτός βοτάλλειος πόρος ή σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς ή μεσοκολπική επικοινωνία. (van der Burgt, 2007; Bhambhani and Muenke, 2014; Roberts *et al.*, 2013; Sharland *et al.*, 1992) Η διάγνωση του συνδρόμου αρχικά τίθεται κλινικά και έπειτα επιβεβαιώνεται με μοριακές μεθόδους για τον εντοπισμό των υπεύθυνων γονιδίων με την βοήθεια της Αλληλούχησης Επόμενης γενεάς (Next Generation Sequencing-NGS) ή πάνελ πολλαπλών γονιδίων καθώς ο καρυότυπος είναι φυσιολογικός. (Romano *et al.*, 2010; Tartaglia *et al.*, 2002; Tartaglia *et al.*, 2007; Pandit *et al.*, 2007; Schubbert *et al.*, 2006; Carta *et al.*, 2006; Aoki *et al.*, 2013; Lepri *et al.*, 2014)



Εικόνα: Απεικόνιση λεμφοιδήματος σε βρέφος. (<https://emedicine.medscape.com/article/947504-clinical#b4>)



Εικόνα: Φαινότυπος νεογνού με σύνδρομο Noonan. (Bhambhani and Muenke, 2014)

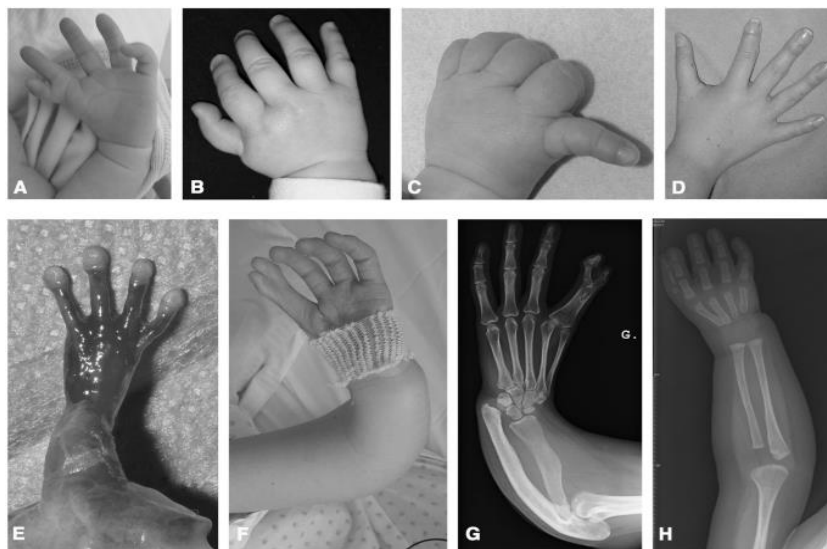


Εικόνα: Φαινότυπος αγοριού στην παιδική ηλικία με σύνδρομο Noonan. (Bhambhani and Muenke, 2014)

4.3.2.2 Σύνδρομο Holt- Oram

Το σύνδρομο Holt-Oram ή σύνδρομο καρδιάς-χεριών, οφείλεται σε μεταλλάξεις στο μεταγραφικό παράγοντα TBX5 με πλήρη διεισδυτικότητα, το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 12 στην περιοχή 12q24.1. (McDermott *et al.*, 2005) Το γονίδιο TBX5 παίζει σημαντικό ρόλο στον σχηματισμό του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος της καρδιάς και στην ανάπτυξη των άνω άκρων. (McDermott, Hatcher and Basson, 2008) Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι περίπου 1 ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει ανωμαλίες των άνω άκρων οι οποίες μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες κυρίως αριστερά ή ασύμμετρες και αφορούν τα οστά του καρπού και της κερκίδας, επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί απλασία, υποπλασία των οστών αυτών έως φωκομελία και ανωμαλίες του αντίχειρα. Οι ανωμαλίες των άνω άκρων έχουν 100% διεισδυτικότητα. (Ross *et al.*, 2018; Smith, Sack and Taylor, 1979) (Vanlerberghe *et al.*, 2019) Στις περισσότερες περιπτώσεις η μετάλλαξη είναι *de novo*, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις που κληρονομείται με επικρατή πρότυπο πρέπει να την φέρει ο ένας γονέας. (Ríos-Serna *et al.*, 2018) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η ατρησία της αορτικής βαλβίδας, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, το

σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς και εμφανίζονται με διεισδυτικότητα 75%. (Spiridon *et al.*, 2018) Έχει αποδειχθεί ότι παθογόνες παρανοηματικές μεταλλάξεις εντοπιζόμενες στο 5΄ άκρο του TBX σχετίζονται με ανωμαλίες της καρδιάς ενώ αντίστοιχες μεταλλάξεις στο 3΄ άκρο σχετίζονται με ανωμαλίες στα άνω άκρα. (Basson *et al.*, 1999a; Brassington *et al.*, 2003) Η διάγνωση του συνδρόμου Holt-Oram τίθεται αρχικά με βάση την κλινική εικόνα και το ιστορικό. Έπειτα με οδηγό την κλινική υποψία θα πραγματοποιηθεί προσαρμοσμένος γενετικός έλεγχος. Σε περίπτωση που η αιτία του συνδρόμου είναι απώλεια ολόκληρου εξωνίου ή διπλασιασμός εξωνίου τότε τα πάνελ γονιδίων αδυνατούν να θέσουν την διάγνωση με αποτέλεσμα να απαιτείται αλληλούχηση επόμενης γενεάς. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί χρωμοσωμικές ανακατανομές στο χρωμόσωμα 12q24 οι οποίες μπορεί να διαγνωσθούν με φθορίζων *in situ* υβριδισμό (fish) ή αλληλούχηση επόμενης γενεάς. (Li *et al.*, 1997b; Basson *et al.*, 1999b) Ο μοριακός έλεγχος μπορεί να περιλαμβάνει μόνο το γονίδιο TBX5 (single gene panel) για τον εντοπισμό πιθανών διαγραφών, παρανοηματικών, μη νοηματικών μεταλλάξεων καθώς και παραλλαγών στο splice site, ή πολλαπλά γονίδια που σχετίζονται με τον φαινότυπο. Ωστόσο το panel πολλαπλών γονιδίων μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το εργαστήριο και τον κλινικό ιατρό που τα επιλέγει. (Basson *et al.*, 1999b; Shankar *et al.*, 2017)



Εικόνα: Σκελετικές ανωμαλίες του συνδρόμου Holt Oram. (Vanlerberghe *et al.*, 2019)

4.3.2.3 Σύνδρομο Ellis- van Creveld

Το σύνδρομο οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο EVC1 στο χρωμόσωμα 4p16 ή στο γονίδιο EVC2 (Ruiz-Perez *et al.*, 2003) (Tompson *et al.*, 2007; Howard *et al.*, 1997) και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1940. (Ellis and van Creveld, 1940) Αποτελεί αυτοσωμικό υπολειπόμενο σύνδρομο με ποικίλη εκφραστικότητα οπότε η μετάλλαξη πρέπει να είναι ομόζυγη ή σύνθετη ετερόζυγη για να εκδηλωθεί το σύνδρομο στην επόμενη γενεά. Το σύνδρομο αυτό ανήκει στην κατηγορία των κροσσοπαθειών.

(Waters and Beales, 2011) Ο φαινότυπος περιλαμβάνει πρώτον χονδροδυστροφία όπως μη συμμετρικό νανισμό με κοντά άκρα, κοντά πλευρά, στενό κορμό, κοντό ανάστημα, δεύτερον ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πολυδακτυλία, τρίτον εκτοδερμική δυσπλασία όπως δυσπλαστικούς όδοντες και νύχια, υπερπλαστικά ούλα, κωνικού σχήματος δόντια, υποδοντία και αραιά μαλλιά. (Kalaskar and Kalaskar, 2012; Winter and Geddes, 1967) Άλλα χαρακτηριστικά είναι η χαμηλή πρόσφυση των ώμων, βλαιογονία, λόρδωση οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης, βραχυδακτυλία, υποσπαδίας, επισπαδίας, κρυφορχία, νεφρική αγενεσία και μεγαλοουρητήρας. Επιπρόσθετα από συγγενείς καρδιοπάθειες στο 60% των ασθενών συναντάται κοινός κόλπος, άλλες ανωμαλίες είναι ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκολπική επικοινωνία, το σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς και οι ανωμαλίες των κολποκοιλιακών βαλβίδων. (Ruiz-Perez *et al.*, 2000; Rao *et al.*, 2017; Lynch *et al.*, 1968) Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 ανά 60.000-200.000 ζωντανές γεννήσεις αποτελώντας μια σπάνια οντότητα, συνολικά έχουν περιγραφεί 150 περιστατικά παγκοσμίως. (Baujat and Le Merrer, 2007) Η διάγνωση αρχικά τίθεται με την βοήθεια της κλινικής παρατήρησης των συμπτωμάτων και του φαινοτύπου και αποδεικνύεται με την βοήθεια του πάνελ γονιδίων ή αλληλούχησης εξωνίων ή γονιδιώματος για την αποκάλυψη μεταλλάξεων στα γονίδια EVC1 και EVC2. (Baujat and Le Merrer, 2007)



Εικόνα: Φαινότυπος παιδιού 5 ετών με σύνδρομο Ellis-van Creveld. (Baujat and Le Merrer, 2007)

4.3.2.4 Σύνδρομο Marfan

Το σύνδρομο Marfan αποτελεί ένα αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο FBN1, που αποτελείται από 65 εξώνια, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q-21.1 και κωδικοποιεί την φιμπριλλίνη η οποία είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του συνδετικού ιστού (ελαστικών ινών). (Robinson *et al.*, 2006; Judge and Dietz, 2005; Reinhardt *et al.*, 1996) Σε σπάνιες περιπτώσεις οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό μπορεί να προκαλέσουν το σύνδρομο με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. (Hilhorst-Hofstee *et al.*, 2010) Τέλος μπορεί να υπάρχουν και de novo μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό. (Sakai *et al.*, 1991; Judge and Dietz, 2005) Η επίπτωση του συνδρόμου είναι 1 στις 3.000-5.000 ζωντανές γεννήσεις. (Ammash, Sundt and Connolly, 2008) Οι ασθενείς με σύνδρομο Marfan φέρουν ανευρυσματική διάταση της αορτής καθώς η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη φιμπριλλίνη-1 που ρυθμίζει τον παράγοντα TGF- β τελικά οδηγεί σε φλεγμονή και ίνωση. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το μειωμένο κολλαγόνο και την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών οδηγούν στην ανευρυσματική διάταση των αγγείων λόγω απώλειας των λείων μυϊκών ινών, επακόλουθης ίνωσης και νέκρωσης. (Castellano *et al.*, 2012; Schlatmann and Becker, 1977) Η διάταση της αορτικής ρίζας στο ύψος των

κόλπων του Valsava οδηγεί σε παλινδρόμηση του αίματος προς την αριστερά κοιλία, επιπλέον σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με Marfan σύνδρομο συναντάται πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας και διεύρυνση της πνευμονικής αρτηρίας. (Rybczynski *et al.*, 2010; Faivre *et al.*, 2007; Gould *et al.*, 2012) Η τριγλώχιν βαλβίδα είναι πιθανό να παρουσιάζει ανεπάρκεια με παλινδρόμηση αίματος εντός της δεξιάς κοιλίας. Το φαινοτυπικό φάσμα περιλαμβάνει ήπια συμπτώματα έως πολύ σοβαρά με ταχεία εμπλοκή πολλών οργάνων ήδη από την νεογνική ηλικία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο μήκος μακρών οστών, υπερελαστικότητα αρθρώσεων, σκολίωση, μυωπία, εκτοπία φακού, αυξημένη πιθανότητα αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς χιτώνα, γλαύκωμα, πρώιμο καταρράκτη, ψηλό ανάστημα με μακριά άκρα σε σχέση με τον κορμό (δολιχοστενομελία), αραχνοδακτυλία, πτηνοειδή ή σκαφοειδή θώρακα, μικρογναθία, στενή και τοξωτή υπερώα, τέλος το κρανίο είναι λεπτό και μακρύ με ενόφθαλμο (Erkula *et al.*, 2002; Demetracopoulos and Sponseller, 2007) Είναι δυνατόν να αναπτυχθούν στην επιφάνεια των πνευμόνων κύστεις που είναι πιθανό να ριχθούν με αποτέλεσμα την εγκατάσταση πνευμοθώρακα. Η διάγνωση αρχικά κατευθύνεται από την κλινική υποψία και επιβεβαιώνεται με την βοήθεια πάνελ μονήρους γονιδίου για τον εντοπισμό διαγραφών, ενθέσεων, παρανοηματικών, μη νοηματικών μεταλλάξεων ή αλληλούχηση των εξωνίων ή αλληλούχηση του γονιδιώματος ή πάνελ πολλών γονιδίων που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση μεταξύ πολλαπλών συνδρόμων. (Ammash, Sundt and Connolly, 2008; Dietz, 1993)



Εικόνα: Φαινότυπος ασθενούς με σύνδρομο Marfan. (John, 2002)

4.3.2.5 Σύνδρομο Alagille

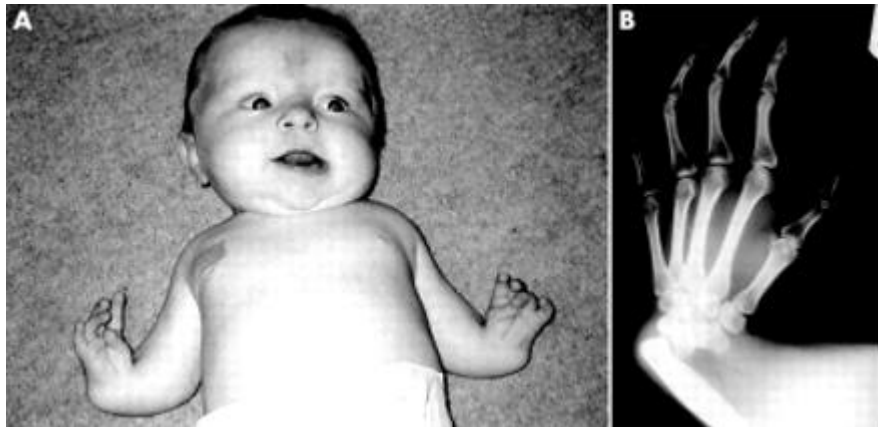
Το σύνδρομο Alagille κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο στο 30-50% των περιπτώσεων, ενώ στο 50-70% οφείλεται σε *de novo* μετάλλαξη. Τα γονίδια που εμπλέκονται είναι το JAG1 ή το NOTCH2 που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 20p12 και 1p12 αντίστοιχα, καθώς μεταλλάξεις σε αυτά οδηγούν στην εκδήλωση του συνδρόμου. (Gilbert *et al.*, 2019) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει από ήπιες έως σοβαρές εκδηλώσεις λόγω ποικίλης εκφραστικότητας του συνδρόμου και χαρακτηρίζεται από χρόνια έλλειψη των ενδοηπατικών χοληφόρων, σε συνδυασμό με χολόσταση που εκδηλώνεται με κνησμό, ίκτερο λόγω συζευγμένης υπερχοληρυθριναιμίας, σκελετικές ανωμαλίες όπως ανωμαλίες της διατομής των σπονδύλων, συγγενείς καρδιοπάθειες, οφθαλμολογικές διαταραχές όπως οπίσθιο εμβρυότοξο, μελαγχρωστική αμβιβληστροειδοπάθεια, χαρακτηριστικό φαινότυπο ο οποίος περιλαμβάνει τριγωνικού σχήματος πρόσωπο, με ευρύ μέτωπο, υπερτελωρισμό, εισέχοντες οφθαλμοί, επιπέδωση της ρίζας της ρινός, προς τα άνω βλεφαρικές σχισμές, νεφρολογικές διαταραχές όπως νεφρικές κύστες, νεφρός μικρών διαστάσεων, στένωση νεφρικών αρτηριών και υπέρταση. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες περιλαμβάνουν την στένωση πνευμονικής βαλβίδας καθώς και στενώσεις της περιφερικής πνευμονικής αρτηρίας, υποβαλβιδική, υπερβαλβιδική στένωση πνευμονικής βαλβίδας που μετέπειτα ακολουθείται από ανεπάρκεια, στένωση σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας, ανοιχτό βοτάλλειο πόρο, μεσοκοιλιακή ή μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ισθμική στένωση της αορτής και ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας. (Guegan *et al.*, 2012; Emerick *et al.*, 1999; Subramaniam *et al.*, 2011; McElhinney *et al.*, 2002; Kamath *et al.*, 2012b; Salem *et al.*, 2012; Bauer *et al.*, 2010) Το γονίδιο NOTCH2, σε αντίθεση με το JAG1, σχετίζεται με λιγότερη επίπτωση των καρδιακών, σκελετικών και φαινοτυπικών ανωμαλιών. (Kamath *et al.*, 2012a) Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι 1 ανά 30.000-50.000 ζωντανές γεννήσεις. (Saleh, Kamath and Chitayat, 2016) Η διάγνωση αρχικά τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και τον φαινότυπο και έπειτα επιβεβαιώνεται με την βοήθεια πάνελ των δύο γονιδίων ή πολλαπλών γονιδίων που χρησιμοποιούνται για την διαφορική διάγνωση μεταξύ συνδρόμων. Στην περίπτωση που κλινικά δεν τίθεται η σκέψη ύπαρξης του συγκεκριμένου συνδρόμου τότε είναι χρήσιμη η αλληλούχηση των εξονίων ή του γονιδιώματος με την βοήθεια της αλληλούχησης επόμενης γενεάς. (Spinner *et al.*, 1993)



Εικόνα: Φαινότυπος ασθενούς με σύνδρομο Alagille. (Spinner *et al.*, 1993)

4.3.2.6 Σύνδρομο TAR

Το σύνδρομο TAR (Thrombocytopenia Absent Radius) περιλαμβάνει την απουσία των δύο κερκίδων αμφοτερόπλευρα με παρουσία των αντίχειρων και παροδική θρομβοκυτταροπενία (<50 αιμοπετάλια/ nL) η οποία είναι συγγενής ή εγκαθίσταται τις πρώτες εβδομάδες ζωής. (Fiedler *et al.*, 2012; Farlett *et al.*, 2022) Το υπεύθυνο γονίδιο είναι το RBM8A που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q21.1. (Klorocki *et al.*, 2007; Houeijeh *et al.*, 2011; Albers *et al.*, 2012; Brodie *et al.*, 2019) Ο επιπολασμός είναι 1 ανά 100.000-200.000 ζωντανές γεννήσεις με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σε Αφρικανούς. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αλλεργία στο αγελαδινό γάλα η οποία επιδεινώνει την θρομβοκυτταροπενία, εντεροκολίτιδα, αιματολογικές ανωμαλίες όπως αναιμία, λευχαιμοειδή αντίδραση ($WBC > 35.000 \text{ cells/mm}^3$), οξεία λευχαιμία, σκελετικές ανωμαλίες όπως φωκομελία, υποπλασία άνω άκρων, συνδακτυλία, κλινοδακτυλία, ανωμαλίες σε ωλένιο οστό, βραχιόνιο οστό και ώμο, απουσία επιγονατίδας, συγγενείς καρδιοπάθειες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, τετραλογία Fallot και ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος όπως υποσπαδίας, πεταλοειδής νεφρός, αγενεσία νεφρού, υδρονέφρωση και σπανιότερα το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser με αγενεσία μήτρας, τραχήλου και κόλπου. (Kumar *et al.*, 2015; Travessa *et al.*, 2020; da Rocha *et al.*, 2021; Hedberg and Lipton, 1988; Greenhalgh *et al.*, 2002; Griesinger *et al.*, 2005; Rao, Shenoι and Krishnamurthy, 1997; Camitta and Rock, 1993) Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με την βοήθεια της κλινικής εικόνας και επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με πάνελ μονήρους ή πολλαπλών γονιδίων που βοηθούν στην διαφορική διάγνωση, οι μέθοδοι αυτοί απαιτούν τον καθορισμό των υπό έλεγχο γονιδίων ενώ η χρήση της αλληλούχησης επόμενης γενεάς (NGS) δεν απαιτεί τον καθορισμό των γονιδίων αφού μπορεί να ελέγξει όλα τα εξώνια ή όλο το γονιδίωμα. (Yassaee *et al.*, 2014; Nicchia *et al.*, 2016; Boussion *et al.*, 2020)



Εικόνα: Α) Φαινότυπος βρέφους με σύνδρομο TAR
 Β) Ακτινογραφία άκρας χείρας ενήλικου με σύνδρομο TAR.
 (Greenhalgh *et al.*, 2002)

4.3.2.7 Σύνδρομο CHARGE (Coloboma- Heart- Atresia of choanae- Retardation- Genital- Ears)

Το σύνδρομο CHARGE αποτελεί ακρωνύμιο για τα χαρακτηριστικά που παρουσιάζει, ωστόσο ο φαινότυπος τείνει να περιλαμβάνει ανωμαλίες των κρανιακών νεύρων ειδικότερα I,VII,VIII,IX,X, χειλεοσχιστία, σχιστία υπερώας, υποθυρεοειδισμό, νεφρικές ανωμαλίες, ανωμαλίες εγκεφάλου, κρίσεις σπασμών, κολόβωμα ίριδος, ατρησία χοάνης, διανοητική καθυστέρηση, υποπλασία γεννητικών οργάνων και ανωμαλίες ωτών. (Pagon *et al.*, 1981) Το γονίδιο CHD7 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q12.2 φέρει μεταλλάξεις που σχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου. Η μεταβίβαση στην επόμενη γενεά στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι αυτοσωμική επικρατής, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις που σχετίζονται με γοναδικό μωσαϊκισμό. (Bergman *et al.*, 2011b; Legendre *et al.*, 2017) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που σχετίζονται με το σύνδρομο είναι η τετραλογία Fallot (TOF), η διπλέξοδος δεξιά κοιλία (DORV), το κολποκοιλιακό κανάλι (AVSD), η μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD), η μεσοκολπική επικοινωνία (ASD), ο κοινός αρτηριακός κορμός, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η πνευμονική στένωση και το διακεκομμένο αορτικό τόξο. (Greenhalgh *et al.*, 2002) Άλλα χαρακτηριστικά που περιλαμβάνει ο φαινότυπος είναι το κοντό ανάστημα, καθυστέρηση ψυχοκινητικής ανάπτυξης, πρόσωπο τετράγωνου σχήματος με ευρύ μέτωπο, ευρεία γέφυρα ρινός, μικρογναθία, παράλυση του προσώπου, κοντό και ευρύ λαιμό, πολυδακτυλία, ευρεία παλάμη, κοντά δάχτυλα και χειρομαντική γραμμή δίκην hockey-stick. (Van de Laar *et al.*, 2007; O'Grady *et al.*, 2016; Blake *et al.*, 1998; Verloes, 2005) (Lalani *et al.*, 2006) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πιθανή ατρησία οισοφάγου, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός με μικρό πέος, κρυφορχία, υποπλαστικά χείλη αιδοίου και καθυστερημένη ήβη. (Bergman *et al.*, 2011a) Η διάγνωση τίθεται με βάση την κλινική εικόνα και έπειτα επιβεβαιώνεται εργαστηριακά με την βοήθεια μονήρους

πάνελ γονιδίου για το CHD7 για τον εντοπισμό διαγραφών, ενθέσεων, παρανοηματικών και μη νοηματικών μεταλλάξεων. Εναλλακτικά μπορεί να διενεργηθεί πάνελ πολλαπλών γονιδίων που θα συμπεριλαμβάνει το CHD7, το οποίο βοηθά στην διαφορική διάγνωση άλλων συνδρόμων όπως το Kallman που χαρακτηρίζεται από ανοσομία. Τέλος μπορεί να διενεργηθεί μοριακός καρυότυπος, αλληλούχηση επόμενης γενεάς ή επιγενετική ανάλυση για αναγνώριση των μοναδικών προτύπων μεθυλίωσης στα περιφερικά λευκοκύτταρα που συναντάται σε περιπτώσεις μεταλλάξεων του γονιδίου CHD7. (Aref-Eshghi *et al.*, 2020; Levy *et al.*, 2022)



Εικόνα: Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά παιδιών με σύνδρομο CHARGE. (Hsu *et al.*, 2014)

4.3.2.8 Σύνδρομο VACTERL(Vertebral/Vascular-Anal-Cardiac-Tracheoesophageal-Radial/Renal-Limb)

Το σύνδρομο VACTERL αποτελεί ακρωνύμιο των χαρακτηριστικών που προκαλεί δηλαδή σπονδυλικές ανωμαλίες όπως σκολίωση, αγγειακές ανωμαλίες όπως μονήρης ομφαλική αρτηρία, ατρησία πρωκτού, συγγενείς καρδιοπάθειες, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, νεφρικές ανωμαλίες όπως υδρονέφρωση και διαταραχές των άκρων. (Quan and Smith, 1972; Quan and Smith, 1973) Η ετερογενής ομάδα αυτών των χαρακτηριστικών οφείλεται στην επίδραση ενός βλαπτικού παράγοντα νωρίς κατά την διάρκεια της βλαστογένεσης με αποτέλεσμα τα κύτταρα αυτά να κατέληξαν σε διαφορετικούς ιστούς. (Opitz, 1985; Nora and Nora, 1975) Το γεγονός αυτό οδηγεί στην σποραδική εμφάνιση του συνδρόμου. Σπανιότερα σχετίζεται με οικογενείς μορφές όπως μεταλλάξεις στο HOXD13 και ZIC3 γονίδιο. (Solomon *et al.*, 2010b; Tüzel *et al.*, 2007; Gebbia *et al.*, 1997) Ο επιπολασμός είναι περίπου 1 ανά 10.000-40.000 ζωντανές γεννήσεις. (Botto *et al.*, 1997; Khoury *et al.*, 1983) Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD), η τετραλογία Fallot (TOF), ο κοινός αρτηριακός

κορμός και η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας. (Rittler, Paz and Castilla, 1996; Weaver, Mapstone and Yu, 1986; Solomon *et al.*, 2010a) Η διάγνωση των οικογενών μορφών μπορεί να τεθεί εργαστηριακά με πάνελ γονιδίων εφόσον υπάρχει η κλινική υποψία, διαφορετικά μπορεί να διενεργηθεί αλληλούχηση επόμενης γενεάς.



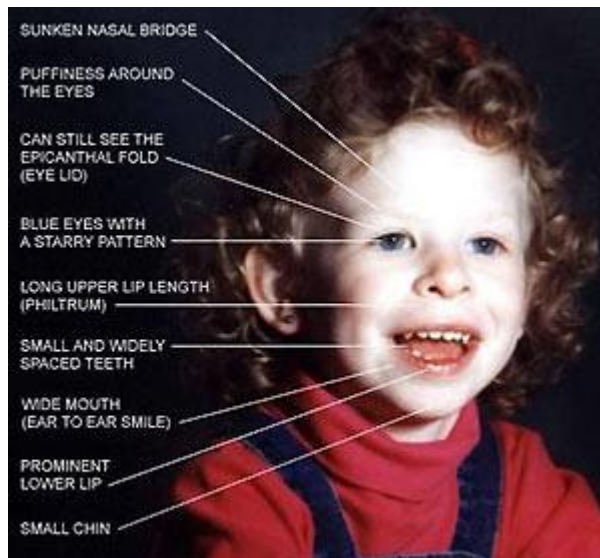
Εικόνα: Φαινότυπος νεογνού με ατρησία πρωκτού και ανωμαλίες γεννητικών οργάνων λόγω συνδρόμου VACTERL. (Hilger *et al.*, 2013)

4.3.3 ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΙΚΡΟΕΛΛΕΙΜΑΤΩΝ

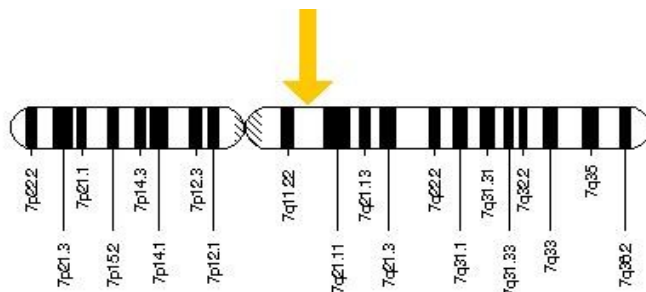
4.3.3.1 Σύνδρομο Williams-Beuren

Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε απλοανεπάρκεια λόγω διαγραφής περιοχής μήκους περίπου 1,55Mb στο χρωμόσωμα 7q11 που κωδικοποιεί την ελαστίνη. (Ewart *et al.*, 1993a) (Nickerson *et al.*, 1995; Heller *et al.*, 2003) Αξιοσημείωτο είναι ότι για την κλινική εικόνα δεν ευθύνεται αποκλειστικά η απλοανεπάρκεια του γονιδίου της ελαστίνης καθώς η διαγεγραμμένη περιοχή περιλαμβάνει περίπου 28 γονίδια. (Urbán *et al.*, 1996; Vandeweyer *et al.*, 2012) Στα πιθανά γονίδια που μπορεί να εμπλέκονται στον φαινότυπο του συνδρόμου συμπεριλαμβάνονται τα LIMK1, BAZ1B, GTF1IRD1, CLIP2, GTF2IRD2, GTF2I, NCF1, STX1A, και TFII-1 χωρίς ωστόσο να έχουν αποδειχθεί οι συσχετίσεις. (Luyckx *et al.*, 2019; Vandeweyer *et al.*, 2012; Frangiskakis *et al.*, 1996; Hirota *et al.*, 2003) Το σύνδρομο αυτό συναντάται σε 1 ανά 7.500-20.000 ζωντανές γεννήσεις. (Hobart *et al.*, 2010) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ιδιοπαθή υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία, καθυστέρηση ανάπτυξης τόσο ενδομήτρια όσο και εξωμήτρια, συχνές ωτίτιδες, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, καταρράκτη, σακχαρώδη διαβήτη και υποτονία. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει κοντό ανάστημα, διαταραχές αρθρώσεων, ήπια διανοητική καθυστέρηση, διαταραχές αυτιστικού φάσματος, μικροκεφαλία, επίμηκες φίλτρο άνω χείλους, επίπεδη γέφυρα ρινός, περιοφθαλμικό οίδημα, υποπλαστικά νύχια, διαταραχές οδόντων, υπερπλασία ούλων, στραβισμός, κυφοσκωλίωση και λόρδωση. (Pankau *et al.*, 1996; Morris *et al.*, 1988; Canargiu *et al.*, 2009; Greenberg and Lewis, 1988) (Marler *et al.*, 2005) Η εργαστηριακή διάγνωση γίνεται με την βοήθεια του

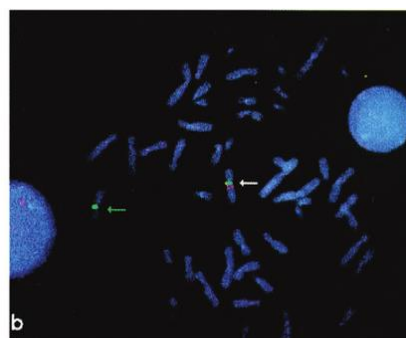
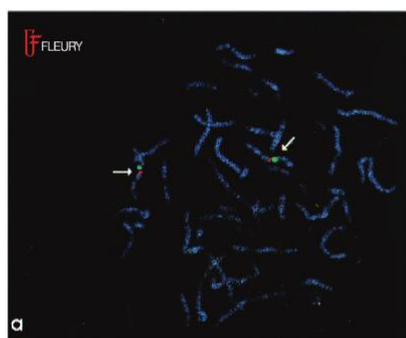
φθορίζοντας *in situ* υβριδισμού ή του μοριακού καρυότυπου. (Lowery *et al.*, 1995) Άλλες μέθοδοι μη κυτταρογενετικές είναι η MLPA και η PCR. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται είναι η υπερβαλβιδική στένωση αορτής με υποπλασία άλλων τμημάτων του αορτικού τόξου, οι στενώσεις των περιφερικών πνευμονικών αρτηριών, η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, η υποβαλβιδική και υπερβαλβιδική στένωση πνευμονικής βαλβίδας και οφείλονται στην απώλεια της ελαστίνης και κατ' επέκταση στην δυσλειτουργία του συνδετικού ιστού. Σταδιακά η πνευμονική βαλβίδα οδηγείται σε ανεπάρκεια. (Bruno *et al.*, 2003)



Εικόνα: Φαινότυπος ασθενούς με σύνδρομο Williams-Beuren. (<https://intergenetics.eu/en/exam/williams-beuren-syndrome/>)



Εικόνα: Υπεύθυνο χρωμόσωμα και περιοχή για το σύνδρομο Williams-Beuren. (<https://intergenetics.eu/en/exam/williams-beuren-syndrome/>)



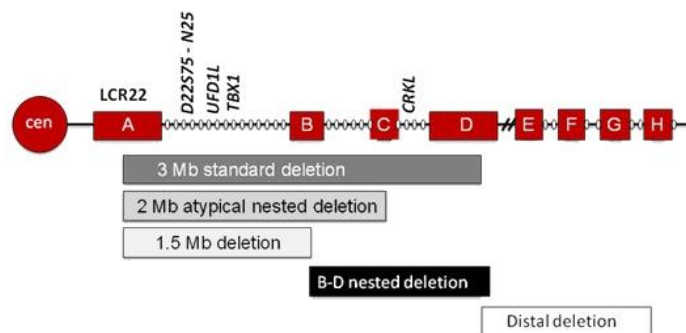
Εικόνα: Α) παρουσία δύο κόκκινων περιοχών (γονίδιο ελαστίνης) και δύο πράσινων (marker χρωμοσώματος 7) άρα δεν διαπιστώνεται το σύνδρομο., Β) παρουσία μόνο μιας κόκκινης περιοχής επομένως παρουσία συνδρόμου. (Sugayama *et al.*, 2004)

4.3.3.2 Σύνδρομο 22q11.2 Deletion

Το σύνδρομο μικροελλειμάτος 22q11.2 μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο ή αποτελεί *de novo* διαγραφή και οφείλεται σε διαγραφή μιας περιοχής 2.54Mb στο χρωμόσωμα 22. Η επίπτωση είναι 1 περιστατικό ανά 4.000 ζωντανές γεννήσεις. Οι

φαινότυποι που περιλαμβάνονται σε αυτό το σύνδρομο είναι το DiGeorge, το σύνδρομο Conotruncal anomaly face, το σύνδρομο Autosomal dominant Opitz G/BBB, το σύνδρομο Cayler cardiofacial, το Velocardiofacial σύνδρομο, το σύνδρομο Sedlackova . Στο σύνδρομο DiGeorge το υπεύθυνο γονίδιο είναι το TBX1 το οποίο διαγράφεται μαζί με την περιοχή 22q11, σπανιότερα συναντώμαι σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο TBX1 χωρίς διαγραφή της 22q11 περιοχής. (Yagi *et al.*, 2003; Zweier *et al.*, 2007) Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συγγενείς καρδιοπάθειες, διαταραχές της υπερώας, ανοσοανεπάρκεια και συγκεκριμένο φαινότυπο. Επιπρόσθετα μπορεί να υπάρχουν λαρυγγοτραχειοοισοφαγικές, γαστρεντερικές, οφθαλμολογικές, σκελετικές και γεννητικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα η κλινική εικόνα περιλαμβάνει δυσφαγία, δυσκοιλιότητα, CD4+ λεμφοπενία που σχετίζεται με διαγραφή του γονιδίου TBX1, διαταραχές χυμικής ανοσίας, υπογαμμασφαιριναιμία, υποπαραθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, υποτονία, κρίσεις σπασμών, ψυχοκινητική καθυστέρηση, άρση αναστολών, παρορμητικότητα και αυτιστικό φάσμα. Ο φαινότυπος περιλαμβάνει σχιστία υπερώας, χειλέων, υποβλεννογόνια σχιστία υπερώας, πτώση βλεφάρου, μυωπία, αστιγματισμό, ανοφθαλμία, λαρυγγομαλακία, εξέχουσα γέφυρα ρινός, πολυδακτυλία, υδρονέφρωση, αγενεσία νεφρού και δυσπλαστικό νεφρό. (Campbell *et al.*, 2018; Homans *et al.*, 2018; Niarchou *et al.*, 2014; McDonald-McGinn and Sullivan, 2011; Kruszka *et al.*, 2017; Sullivan *et al.*, 1999; Eicher *et al.*, 2000) Ο βιοχημικός έλεγχος των επιπέδων του ασβεστίου είναι χρήσιμος στην διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού που συχνά διαπιστώνεται σε ασθενείς με DiGeorge σύνδρομο. Πέραν του υποπαραθυρεοειδισμού ο βιοχημικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει την υποασβεστιαίμια, τον υποθυρεοειδισμό, τις κυτταροπενίες. (Cheung *et al.*, 2014) Λόγω υποασβεστιαίμιας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να διαπιστωθεί παράταση του QT διαστήματος. Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνεται απουσία του θύμου αδένα. Οι συγγενείς καρδιοπάθειες που συναντώνται είναι ο κοινός αρτηριακός κορμός, το διακοπτόμενο αορτικό τόξο(IAA) κυρίως τύπου B ή C, η τετραλογία Fallot (TOF), τετραλογία Fallot με ατρησία πνευμονικής βαλβίδας, η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, το σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η μεσοκολπική επικοινωνία, η ατρησία πνευμονικής βαλβίδας και η δίπτυχη αορτική βαλβίδα. (Campbell *et al.*, 2018; Cuturilo *et al.*, 2008; Momma, 2010; McDonald-McGinn *et al.*, 2015; John *et al.*, 2009) Η εργαστηριακή διάγνωση επιβεβαιώνει την κλινική υποψία με την βοήθεια του μοριακού καρυότυπου ή φθορίζοντος in situ υβριδισμού ο οποίος εντοπίζει την ετερόζυγη διαγραφή στο χρωμόσωμα 22q11.2. (McDonald-McGinn and Sullivan, 2011)

22q11.2 region



Εικόνα: Απεικόνιση της 22q11.2 περιοχής και τις διαγραφές που οδηγούν στην εκδήλωση του φαινοτύπου. (McDonald-McGinn *et al.*, 2015)

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΧΡΩΜΟΣΩ ΜΑ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ
CDK13 σχετιζόμενη διαταραχή	CDK13	7p14.1	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανωμαλίες της πνευμονικής βαλβίδας, υποπλαστική πνευμονική αρτηρία (Bostwick, 1993)
McKusick-Kaufman σύνδρομο	MKKS	20p12.2	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, υποπλαστική αριστερά κοιλία, τετραλογία Fallot, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Slavotinek, 1993b)
Kabuki σύνδρομο	KDM6A KMT2D	Χρ11.3 12q13.12	Ισθμική στένωση αορτής, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανωμαλίες μιτροειδούς βαλβίδας, υποπλαστική αριστερή καρδιά (Adam, Hudgins and Hannibal, 1993)
RERE σχετιζόμενες διαταραχές	RERE	1p36.23	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Scott and Sherr, 1993)
SETD2 σχετιζόμενες νευροαναπτυξιακές διαταραχές	SETD2	3p21.31	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, τετραλογία Fallot, διπλέξοδος δεξιά κοιλία, στένωση πνευμονικής κυκλοφορίας,

			δυσπλαστική πνευμονική βαλβίδα, υποπλαστική πνευμονική βαλβίδα, ισθμική στένωση αορτής (Pappas and Rabin, 1993)
Smith-Lemli-Opitz σύνδρομο	DHCR7	11q13.4	Κοινό κολποκοιλιακό κανάλι, πνευμονική στένωση, ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών, σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Nowaczyk and Wassif, 1993)
Mowat-Wilson σύνδρομο	ZEB2	2q22.3	Στένωση πνευμονικής κυκλοφορίας, ισθμική στένωση αορτής, τετραλογία Fallot, δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Adam, Conta and Bean, 1993)
Wiedemann-Steiner σύνδρομο	KMT2A	11q23.3	Ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, τετραλογία Fallot, πρόπτωση μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας, εφίπτευση αορτής, πεπαχυσμένη αορτική βαλβίδα (Sheppard <i>et al.</i> , 2021)
MYRF σχετιζόμενο σύνδρομο	MYRF	11q12.2	Τετραλογία Fallot, μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, υποπλασία αορτικού τόξου, ισθμική στένωση αορτής, ατρησία αορτής ή μιτροειδούς βαλβίδας, δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Karlan <i>et al.</i> , 1993)
Cornelia de Lange σύνδρομο	BRD4 HDAC8 SMC3 SMC1A RAD21 NIPBL	19p13.12 Xq13.1 10q25.2 Xp11.22 8q24.11 5p13.2	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, πνευμονική στένωση, υποπλαστικό αορτικό τόξο, τετραλογία Fallot, ισθμική στένωση αορτής, κοινό κολποκοιλιακό κανάλι, διπλέξοδος δεξιά κοιλία (Deardorff, Noon and Krantz, 1993)
17q12 Recurrent Deletion	1.4-Mb heterozygo us deletion	17q12	Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ισθμική στένωση αορτής, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός

			βοτάλλειος πόρος, ανεπάρκεια αορτής, ανωμαλίες της πνευμονικής βαλβίδας (Mitchel <i>et al.</i> , 1993)
17q12 Recurrent Duplication	1.4-Mb heterozygous duplication	17q12	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία(μικρού μεγέθους) (Mefford, 1993)
Simpson-Golabi- Behmel (Type I) σύνδρομο	GPC3	Xq26.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, πνευμονική στένωση, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, μετάθεση μεγάλων αγγείων, ισθμική στένωση αορτής (Sajorda <i>et al.</i> , 1993)
SALL4 σχετιζόμενες διαταραχές	SALL4	20q13.2	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot (Kohlhase, 1993)
Costello σύνδρομο	HRAS	11p15.5	Στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, διάταση αορτής, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία (Gripp and Rauen, 1993)
Char σύνδρομο	TFAP2B	6p12.3	Ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Gelb, 1993)
X-Linked Opitz G/BBB σύνδρομο	MID1	Xp22.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, ισθμική στένωση αορτής (Meroni, 1993)
NSDHL σχετιζόμενες διαταραχές	NSDHL	Xq28	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, μονόπλευρη κοιλία (du Souich <i>et al.</i> , 1993)
ESCO2 Spectrum διαταραχή	ESCO2	8p21.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Vega, Gordillo and Jabs, 1993)
Au-Kline σύνδρομο	HNRNPK	9q21.32	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, διάταση της αορτής

			(Au, Innes and Kline, 1993)
Lymphedema-Distichiasis σύνδρομο	FOXC2	16q24.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Mansour <i>et al.</i> , 1993)
Congenital Contractural Arachnodactyly	FBN2	5q23.3	Διάταση της αορτής, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, διακεκομμένο αορτικό τόξο (Callewaert, 1993)
7q11.23 Duplication	1.5- to 1.8-Mb heterozygous duplication	7q11.23	Διάταση της αορτικής ρίζας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία (Mervis <i>et al.</i> , 1993)
3q29 Recurrent Deletion	1.6-Mb heterozygous deletion	3q29	Ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, στένωση πνευμονικής βαλβίδας (Mulle <i>et al.</i> , 1993)
CHD4 σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	CHD4	12p13.31	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, Ebstein ανωμαλία, κοινός αρτηριακός κορμός, τετραλογία Fallot, πνευμονική στένωση, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ανωμαλίες της μιτροειδούς βαλβίδας (Weiss and Lachlan, 1993)
Fryns σύνδρομο	PIGN	18q21.33	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, τετραλογία Fallot, εφίππευση αορτής, υποπλαστικός πνευμονικός κορμός, κοινός αρτηριακός κορμός (Slavotinek, 1993a)
Ritscher-Schinzel σύνδρομο	CCDC22 WASHC5	Xp11.23 8q24.13	Πνευμονική στένωση, τετραλογία Fallot, κοινό κολποκοιλιακό κανάλι, αορτική στένωση, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, διπλέξοδος δεξιά κοιλία, ανωμαλίες της μιτροειδούς βαλβίδας (Elliott and Chudley, 1993)
THOC6 σχετιζόμενη	THOC6	16p13.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική

διανοητική διαταραχή			επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Lemire, Innes and Boycott, 1993)
FLNA Deficiency Periventricular heterotopia	FLNA	Xq28	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, διάταση θωρακικής αορτής, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, δυστροφικές βαλβίδες, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (Levine Robert, Jerosch-Herold and Hajjar Roger, 2018) (Chen and Walsh, 1993)
Weiss-Kruszka σύνδρομο	ZNF462	9q31.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μετάθεση των μεγάλων αγγείων (Kruszka, 1993)
Apert σύνδρομο	FGFR2	10q26.13	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, εφίππευση αορτής (Wenger, Hing and Evans, 1993)
KAT6B σχετιζόμενες διαταραχές	KAT6B	10q22.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, βατό ωοειδές τρήμα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Lemire, Campeau and Lee, 1993)
PPP2R1A σχετιζόμενες νευροαναπτυξιακές διαταραχές	PPP2R1A	19q13.41	Ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Douzgou, Janssens and Houge, 1993)
Neurofibromatosis I σύνδρομο	NF1	17q11.2	Πνευμονική στένωση, ανωμαλίες της μιτροειδούς βαλβίδας, ισθμική στένωση αορτής (Friedman, 1993)
Bardet-Biedl σύνδρομο	BBIP1 BBS1 BBS2 BBS4 BBS5 BBS7 BBS9 TTC8 ARL6 BBS10 BBS12	10q25.2 11q13.2 16q13 15q24.1 2q31.1 4q27 7p14.3 14q31.3 3q11.2 12q21.2 4q27	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, σύνδρομο ετεροταξίας, διακεκομμένη κάτω κοίλη φλέβα (Forsyth and Gunay-Aygun, 1993)

	MKKS CFAP418 CEP164 CEP290 IFT27 IFT74 IFT172 LZTFL1 MKS1 SCAPER SCLT1 SDCCAG8 TRIM32 WDPCP	20p12.2 8q22.1 11q23.3 12q21.32 22q12.3 9p21.2 2p23.3 3p21.31 17q22 15q24.3 4q28.2 1q43-q44 9q33.1 2p15	
Loeys-Dietz σύνδρομο	TGFBR1 TGFB2 TGFB3 SMAD3 TGFBR2 SMAD2	9q22 3p22 14q24.3 15q22.33 3p24.1 18q21.1	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, διάταση πνευμονικής αρτηρίας, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (Morningstar et al., 2021)
Ehlers-Danlos σύνδρομο	COL1A1 COL5A1 COL5A2	17q21.33 9q34.3 2q32.2	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, πρόπτωση τριγλώχινας βαλβίδας, διάταση ρίζας αορτής, στένωση πνευμονικής αρτηρίας, στένωση περιφερικά της πνευμονικής αρτηρίας, ρήξη των μεγάλων αγγείων (vascular type Ehlers-Dahlos) (Morningstar et al., 2021)
Juvenile Polyposis/ Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia	SMAD4	18q21.2	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, διάταση αορτής (Heald et al., 2015) (Morningstar et al., 2021)
Stickler σύνδρομο	COL2A1 COL11A1 COL9A1 COL9A2 COL9A3	12q13.11 1p21.1 6q13 1p34.2 20q13.33	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (Morningstar et al., 2021)

Borrone Dermato-Cardio-Skeletal σύνδρομο	BDCS1 BDCS3		Πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (Morningstar et al., 2021)
Αυτοσωμική επικρατής πολυκυστική νόσος νεφρών	PKD1 PKD2	16p13.3 4q22.1	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, Διάταση ρίζας αορτής (Morningstar et al., 2021)
Christmas νόσος		Xq27.1	Ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας (Lawson et al., 1975)
IVEMARK σύνδρομο	GDF1	19p13.11	κοινός αρτηριακός κορμός, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας, μετάθεση των μεγάλων αγγείων
Rubinstein–Taybi σύνδρομο	CREBBP EP300	16p13.3 22q13.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ισθμική στένωση αορτής, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, πνευμονική στένωση (Stevens and Bhakta, 1995)
Acrocephalopolysyndactyly type II	RAB23 MEGF8	6p12.1- p11.2 19q13.2	Κοινός αρτηριακός κορμός (Sakati, Nyhan and Tisdale, 1971)
Meckel-Gruber σύνδρομο	MKS1 TMEM216 TMEM67 CEP290 TCTN2 TXNDC15	17q22 11q12.2 8q22.1 12q21.32 12q24.31 5q31.1	Κοινός αρτηριακός κορμός (Hartill et al., 2017)
Myhre σύνδρομο	SMAD4	18q21.2	Υποπλασία αορτής, στένωση αορτής, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ισθμική στένωση αορτής, πνευμονική υπέρταση (Michot et al., 2014)
DDX3X σχετιζόμενες νευροαναπτυξιακές διαταραχές	DDX3X	Xp11.4	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα (Johnson-Kerner et al., 1993)
Beck-Fahrner σύνδρομο	TET3	2p13.1	Τετραλογία Fallot, πνευμονική στένωση, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανεπάρκεια αορτής

			(Fahrner, 1993)
PACS1 σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	PACS1	11q13.1-q13.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, δυσπλαστική αορτική και πνευμονική βαλβίδα (Lusk <i>et al.</i> , 1993)
Koolen-de Vries σύνδρομο	KANSL1	17q21.31	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, διάταση ρίζας αορτής (Koolen, Morgan and de Vries, 1993)
Multicentric Osteolysis Nodulosis and Arthropathy	MMP2	16q12.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας (Bhavani <i>et al.</i> , 1993)
MED12 σχετιζόμενες διαταραχές	MED12	Xq13.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κοινός αρτηριακός κορμός, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, υποπλαστική αριστερή καρδιά (Lyons, 1993)
16p11.2 Recurrent Deletion	~593-kb heterozygous deletion	16p11.2	Περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το είδος των συγγενών καρδιοπαθειών που προκαλεί. (Taylor <i>et al.</i> , 1993)
SATB2 σχετιζόμενο σύνδρομο	SATB2	2q33.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Zarate and Fish, 2017)
KBG σύνδρομο	ANKRD11	16q24.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Morel Swols, Foster and Tekin, 2017)
Shprintzen-Goldberg σύνδρομο	SKI	1p36.33-p36.32	Διάταση ρίζας αορτής, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, διάταση πνευμονικής αρτηρίας, (Greally, 1993)
Aymé-Gripp σύνδρομο	MAF	16q23.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Amudhavalli, Gadea and Gripp, 1993)

Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis	AMER1	Xq11.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Gear and Savarirayan, 1993)
15q13.3 Recurrent Deletion	~2.0-Mb heterozygous recurrent deletion	15q13.3	Οι συγγενείς καρδιοπάθειες απαντώνται στο 3% των πασχόντων με την διαγραφή. (van Bon <i>et al.</i> , 1993b)
Gabriele-de Vries σύνδρομο	YY1	14q32.2	Ανωμαλία Ebstein, βατό ωοειδές τρήμα (Nabais Sá <i>et al.</i> , 1993)
Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1	PEX7	6q23.3	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, περιφερική πνευμονική στένωση, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (Braverman <i>et al.</i> , 1993b)
Xq28 Duplication Syndrome, Int22h1/Int22h2 Mediated	0.5-Mb duplication	Xq28	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Ballout <i>et al.</i> , 1993)
Adams-Oliver σύνδρομο	ARHGAP31 DLL4 DOCK6 EOGT NOTCH1 RBPJ	3q13.32- q13.33 15q15.1 19p13.2 3p14.1 9q34.3 4p15.2	Υποπλαστική αριστερή καρδιά, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, κοινός αρτηριακός κορμός, τετραλογία Fallot (Lehman, Wuyts and Patel, 1993)
Cranioectodermal Dysplasia	IFT43 IFT52 IFT122 IFT140 WDR19 WDR35	14q24.3 20q13.12 3q21.3- q22.1 16p13.3 4p14 2p24.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, περιφερική πνευμονική στένωση, κοιλιακή υπερτροφία (Tan, Lin and Keppler-Noreuil, 1993)
HIST1H1E	H1-4	6p22.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα (Burkardt and Tatton-Brown, 1993)

Autosomal Dominant Robinow	DVL1 DVL3 WNT5A	1p36.33 3q27.1 3p14.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ισθμική στένωση αορτής, τετραλογία Fallot, ατρησία/στένωση πνευμονικής βαλβίδας, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας (Roifman <i>et al.</i> , 1993)
GNB1 Encephalopathy	GNB1	1p36.33	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Revah-Politi <i>et al.</i> , 1993)
Kleefstra σύνδρομο	EHMT1	9q34.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, πνευμονική στένωση, τετραλογία Fallot, ισθμική στένωση αορτής (Kleefstra and de Leeuw, 1993)
Potocki-Lupski σύνδρομο	Heterozygous duplication	17p11.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, υποπλαστική αριστερή καρδιά, διάταση ρίζας αορτής (Potocki, Neira-Fresneda and Yuan, 1993)
Joubert σύνδρομο	AHI1 CPLANE1 CC2D2A CEP290 CSPP1 INPP5E KIAA0586 MKS1 NPHP1 RPGRIP1L TCTN2 TMEM67 TMEM216	6q23.3 5p13.2 4p15.32 12q21.32 8q13.1- q13.2 9q34.3 14q23.1 17q22 2q13 16q12.2 12q24.31 8q22.1 11q12.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ισθμική στένωση αορτής (Parisi, 2009)
Okur-Chung νευροαναπτυξιακό σύνδρομο	CSNK2A1	20p13	Μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ανωμαλίες πνευμονικής βαλβίδας (Chung and Okur, 1993)
ATN1 σχετιζόμενη	ATN1	12p13.31	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική

νευροαναπτυξιακή διαταραχή			επικοινωνία, ανώμαλη εκβολή των μεγάλων φλεβών, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ισθμική στένωση αορτής, βατό ωοειδές τρήμα (Whitton, Palmer and Alkuraya, 1993)
Bachmann-Bupp σύνδρομο	ODC1	2p25.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, πνευμονική στένωση (Bupp <i>et al.</i> , 1993)
G6PC3 ανεπάρκεια	G6PC3	17q21.31	Μεσοκολπική επικοινωνία, βατό ωοειδές τρήμα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, con triatriatum, υποπλαστική αριστερή καρδιά, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, δίπτυχη πνευμονική βαλβίδα (Banka, 1993)
PIK3CA Related Overgrowth Spectrum	PIK3CA	3q26.32	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία
Phelan-McDermid σύνδρομο	SHANK3	22q13.33	Μεσοκολπική επικοινωνία, ανεπάρκεια αορτής, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ολική ανώμαλη εκβολή φλεβών, ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας (Phelan, Rogers and Boccutto, 1993)
NOTCH3-Related Lateral Meningocele	NOTCH3	19p13.12	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, διάταση ρίζας αορτής, ισθμική στένωση αορτής, δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Ejaz, Carter and Gripp, 1993)
ADNP σχετιζόμενη διαταραχή	ADNP	20q13.13	Μεσοκολπική επικοινωνία, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Van Dijck, Vandeweyer and Kooy, 1993)
Emanuel σύνδρομο	duplication	22q10-22q11	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, τετραλογία Fallot, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας, ισθμική στένωση αορτής, κοινός αρτηριακός κορμός

TRIO σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	TRIO	5p15.2	Διακεκομμένο αορτικό τόξο, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανεπάρκεια αορτής, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, κολποκοιλιακό κανάλι (Varvagiannis <i>et al.</i> , 1993)
Townes-Brocks σύνδρομο	SALL1	16q12.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ατρησία πνευμονικής βαλβίδας, κοινός αρτηριακός κορμός (Kohlhase, 1993)
Strømme σύνδρομο	CENPF	1q41	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανωμαλία Ebstein, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ισθμική στένωση αορτής (Ho <i>et al.</i> , 1993)
PURA σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	PURA	5q31.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, μεσοκολπική επικοινωνία, πνευμονική στένωση, δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Reijnders <i>et al.</i> , 1993)
HNRNPH2 σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	HNRNPH2	Xq22.1	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, μεσοκολπική επικοινωνία, διάταση αορτής (Madhok and Bain, 1993)
Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial	ACTB ACTG1	7p22.1 17q25.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας, αορτική στένωση (Verloes <i>et al.</i> , 1993)
Tatton-Brown-Rahman σύνδρομο	DNMT3A	2p23.3	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Ostrowski and Tatton-Brown, 1993)
CACNA1C σχετιζόμενες διαταραχές	CACNA1C	12p13.33	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, βατό ωοειδές τρήμα, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Napolitano <i>et al.</i> , 1993)
WDR26 σχετιζόμενη	WDR26	1q42.11-	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, δεξί αορτικό τόξο

διανοητική καθυστέρηση		q42.12	(Skraban, Grand and Deardorff, 1993)
Cardiofaciocutaneous σύνδρομο	BRAF KRAS MAP2K1 MAP2K2	7q34 12p12.1 15q22.31 19p13.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, πνευμονική στένωση, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, δυσπλασία μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας (Pierpont <i>et al.</i> , 2014)
EED σχετιζόμενη υπερανάπτυξη	EED	11q14.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (Sequera Amram Cohen and Gibson, 1993)
HNRNPU σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	HNRNPU	1q44	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, διάταση της αορτής (Balasubramanian, 1993)
Osteogenesis Imperfecta σύνδρομο	COL1A1 COL1A2	17q21.33 7q21.3	Διάταση της αορτικής ρίζας, ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας (Steiner and Basel, 1993)
Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly	EFTUD2	17q21.31	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ισθμική στένωση αορτής, τετραλογία Fallot (Lines <i>et al.</i> , 1993)
Geleophysic Dysplasia σύνδρομο	ADAMTSL2 FBN1 LTBP3	9q34.2 15q21.1 11q13.1	Μεσοκολπική επικοινωνία, πνευμονική στένωση, προοδευτική πάχυνση βαλβίδων καρδιάς
DYRK1A σχετιζόμενη διαταραχή	DYRK1A	21q22.13	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, στένωση αορτής, σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, ανωμαλίες αορτικής και πνευμονικής βαλβίδας (van Bon <i>et al.</i> , 1993a)
Warsaw σύνδρομο	DDX11	12p11.21	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, τετραλογία Fallot (Alkhunaizi <i>et al.</i> , 1993)

PPP2R5D σχετιζόμενη νευροαναπτυξιακή διαταραχή	PPP2R5D	6p21.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, βατό ωοειδές τρήμα (Mirzaa <i>et al.</i> , 1993)
Alström σύνδρομο	ALMS1	2p13.1	μυοκαρδιομυοπάθεια νεογνική, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (Paisey <i>et al.</i> , 1993)
ROR2-Related Robinow	ROR2	9q22.31	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ισθμική στένωση αορτής, τετραλογία Fallot, μεσοκολπική επικοινωνία, πνευμονική στένωση ή ατρησία, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας (Bacino, 1993)
Feingold 1 σύνδρομο	MYCN	2p24.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, στένωση τριγλώχινας βαλβίδας, διακεκομμένο αορτικό τόξο, ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας (Marcelis and de Brouwer, 1993)
Smith-Magenis σύνδρομο	RAI1	17p11.2	Μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, στένωση τριγλώχινας βαλβίδας, στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, υπερβαλβιδική στένωση αορτής, πνευμονική στένωση (Smith <i>et al.</i> , 1993)
NKX6-2 σχετιζόμενη διαταραχή	NKX6-2	10q26.3	Συγγενείς καρδιοπάθειες (Chelban <i>et al.</i> , 1993)
Thanatophoric Dysplasia	FGFR3	4p16.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κοινός αρτηριακός κορμός, βατό ωοειδές τρήμα (French and Savarirayan, 1993)
Trichohepatoenteric σύνδρομο	SKIV2L TTC37	6p21.33 5q15	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, τετραλογία Fallot (Fabre <i>et al.</i> , 1993)
ANKRD17 σχετιζόμενο νευροαναπτυξιακό σύνδρομο	ANKRD17	4q13.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δυσπλαστική αορτική βαλβίδα, βατό ωοειδές τρήμα

			(Sveden <i>et al.</i> , 1993)
EPG5 σχετιζόμενη διαταραχή	EPG5	18q12.3-q21.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, βατό ωοειδές τμήμα, υποπλαστικό αορτικό τόξο, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (Dafsari <i>et al.</i> , 1993)
Παιδιατρική γενετική χολοστατική ηπατική νόσος	TALDO1 TTC26	11p15.5 7q34	Συγγενείς καρδιοπάθειες (Amendola and Squires, 1993)
Cantú σύνδρομο	ABCC9 KCNJ8	12p12.1 12p12.1	Στένωση αορτικής βαλβίδας, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, διάταση ρίζας και ανιούσας αορτής (Grange, Nichols and Singh, 1993)
Chondrodysplasia Punctata 1, X-Linked	ARSL	Χρ22.33	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, στένωση πνευμονικής αρτηρίας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Braverman <i>et al.</i> , 1993a)
LTBP4 σχετιζόμενη Cutis Laxa	LTBP4	19q13.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, στένωση περιφερικής πνευμονικής αρτηρίας, δυσλειτουργία βαλβιδών καρδιάς λόγω δυσπλασίας (Callewaert and Urban, 1993)
Cutis laxa	FBLN5	14q32.12	Πνευμονική υπέρταση (OMIM 219100)
Sotos σύνδρομο	NSD1	5q35.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, υποπλασία αριστεράς κοιλίας, διάταση αορτής (Tatton-Brown and Rahman, 2007)
Bohring-Opitz σύνδρομο	ASXL1	20q11.21	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, υπετροφία καρδιάς (Russell <i>et al.</i> , 2023)
X-Linked Otopalatodigital Spectrum διαταραχές	FLNA	Χq28	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, απόφραξη του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (Robertson, 1993)

1q21.1 Recurrent Microdeletion	~1.35-Mb heterozygous deletion	1q21.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, κοινός αρτηριακός κορμός, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, τετραλογία Fallot, διάταση ανιούσας αορτής, ισθμική στένωση αορτής, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, διακεκομμένο αορτικό τόξο, στένωση πνευμονικής βαλβίδας, μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ανώμαλη έκφυση της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (Haldeman-Englert and Jewett, 1993)
TBC1D24 σχετιζόμενες διαταραχές	TBC1D24	16p13.3	Διπλέξοδος δεξιά κοιλία (Mucha <i>et al.</i> , 1993)
16p12.2 Recurrent Deletion	520-Mb heterozygous deletion	16p12.2	Υποπλαστική αριστερή καρδιά, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, στένωση αορτικής βαλβίδας, τετραλογία Fallot, απουσία οπίσθιου περικαρδίου (Girirajan <i>et al.</i> , 1993)
Johansson-Blizzard σύνδρομο	UBR1	15q15.2	Συγγενείς καρδιοπάθειες (OMIM 243800)
CASK σχετιζόμενες διαταραχές	CASK	Xp11.4	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot (Moog and Kutsche, 1993)
CHST3 σχετιζόμενη σκελετική δυσπλασία	CHST3	10q22.1	Μικρής έκτασης δυσπλασία των καρδιακών βαλβίδων που οδηγεί σε ανεπάρκεια (Superti-Furga and Unger, 1993)
Diamond-Blackfan Αναιμία	GATA1 RPL5 RPL9 RPL11 RPL15 RPL18 RPL26 RPL27 RPL31 RPL35	Xp11.23 1p22.1 4p14 1p36.11 3p24.2 19q13.33 17p13.1 17q21.31 2q11.2 9q33.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ισθμική στένωση αορτής (Sieff, 1993)

	RPL35A RPS7 RPS10 RPS15A RPS17 RPS19 RPS24 RPS26 RPS27 RPS28 RPS29 TSR2	3q29 2p25.3 6p21.31 16p12.3 15q25.2 19q13.2 10q22.3 12q13.2 1q21.3 19p13.2 14q21.3 Xp11.22	
Σύνδρομο με μικροφθαλμία και γραμμικές δερματικές διαταραχές	COX7B HCCS NDUFB11	Xq21.1 Xp22.2 Xp11.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία (Morleo <i>et al.</i> , 2005)
CHKB σχετιζόμενη μυϊκή δυστροφία	CHKB	22q13.33	Μεσοκολπική επικοινωνία, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Chan and Nishino, 1993)
Meacham σύνδρομο	WT1	11p13	Ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών (Lipska-Ziętkiewicz, 1993)
Weill-Marchesani σύνδρομο	ADAMTS10 ADAMTS17 FBN1 LTBP2	19p13.2 15q26.3 15q21.1 14q24.3	Πνευμονική στένωση, αορτική στένωση, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας (Marzin, Cormier-Daire and Tsilou, 1993)
SLC25A24 Fontaine Progeroid σύνδρομο	SLC25A24	1p13.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, δυσπλαστικές καρδιακές βαλβίδες (Velasco, Olney and Starr, 1993)
Συγγενής δυσκεράτωση και σχετιζόμενες βιολογικές διαταραχές των τελομερών	ACD CTC1 DKC1 NAF1 NHP2 NOP10	16q22.1 17p13.1 Xq28 4q32.2 5q35.3 15q14	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Savage and Niewisch, 1993)

	PARN POT1 RPA1 RTEL1 STN1 TERC TERT TINF2 WRAP53 ZCCHC8	16p13.12 7q31.33 17p13.3 20q13.33 10q24.33 3q26.2 5p15.33 14q12 17p13.1 12q24.31	
Branchiooculofacial σύνδρομο	TFAP2A	6p24.3	Τετραλογία Fallot, μεσοκολπική επικοινωνία (Lin, Haldeman-Englert and Milunsky, 1993)
Coffin-Siris σύνδρομο	ARID1A ARID1B ARID2 DPF2 PHF6 SMARCA2 SMARCA4 SMARCB1 SMARCC2 SMARCE1 SOX4 SOX11	1p36.11 6q25.3 12q12 11q13.1 Xq26.2 9p24.3 19p13.2 22q11.23 12q13.2 17q21.2 6p22.3 2p25.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (Schrier Vergano <i>et al.</i> , 1993)
Microcephaly-Capillary Malformation Σύνδρομο	STAMBP	2p13.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα (Carter <i>et al.</i> , 1993)
RRM2B Mitochondrial DNA Maintenance Defects	RRM2B	8q22.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Lim <i>et al.</i> , 1993)
Nicolaides-Baraitser σύνδρομο	SMARCA2	9p24.3	Στένωση πνευμονικής αρτηρίας, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μεσοκολπική επικοινωνία, διπλό αορτικό τόξο, ισθμική στένωση αορτής (Abdul-Rahman, 1993)
Baller-Gerold	RECQL4	8q24.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot

σύνδρομο			(Van Maldergem <i>et al.</i> , 1993)
Treacher Collins σύνδρομο	POLR1B POLR1C POLR1D TCOF1	2q14.1 6p21.1 13q12.2 TCOF1	Μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Katsanis and Jabs, 1993)
Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών	ODAD2 CCDC39 CCDC40 CCDC103 ODAD1 ODAD3 CFAP298 CFAP300 DNAAF1 DNAAF2 DNAAF3 DNAAF4 DNAAF5 DNAAF11 DNAH1 DNAH5 DNAH8 DNAH9 DNAH11 DNAI1 DNAI2 DNAL1 FOXJ1 LRRC56 NME8 OFD1 PIH1D3 RSPH1 SPAG1 TTC25 ZMYND10	10p12.1 3q;26.33 17q;25.3 17q;21.31 19q;13.33 19p13.2 21q;22.11 11q;22.1 16q;24.1 14q;21.3 19q13.42 15q21.3 7p22.3 8q24.22 3p21.1 5p15.2 6p21.2 17p12 7p15.3 9p13.3 17q25.1 14q24.3 17q25.1 11p15.5 7p14.1 Xp22.2 Xq22.3 21q22.3 8q22.2 17q21.2 3p21.31	Μετάθεση των μεγάλων αγγείων , διπλέξοδος δεξιά κοιλία, διακεκομμένη κάτω κοίλη φλέβα σε συνδυασμό με ετεροταξία. (Knowles, Zariwala and Leigh, 2016)

FBN1 σχετιζόμενο Marfan σύνδρομο	FBN1	15q21.1	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, διάταση της αορτής στο επίπεδο των κόλπων του Valsava, πρόπτωση τριγλώχινας βαλβίδας, διόγκωση της εγγύς πνευμονικής αρτηρίας (Dietz, 1993)
Αναιμία Fanconi	BRCA1 BRCA2 BRIP1 ERCC4 FAAP100 FANCA FANCB FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCL FANCM PALB2 RAD51 RAD51C REV7 RFWD3 SLX4 UBE2T XRCC2	17q21.31 13q13.1 17q23.2 16p13.12 17q25.3 16q24.3 Χρ22.2 9q22.32 3p25.3 6p21.31 11p14.3 9p13.3 15q26.1 2p16.1 14q21.2 1p12.2 15q15.1 17q22 1p36.22 16q23.1 16p13.3 1q32.1 7q36.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, ισθμική στένωση αορτής, situs inversus (Mehta and Ebens, 1993)
FREM1 σχετιζόμενες διαταραχές(αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο)	FREM1	9p22.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, πνευμονική στένωση (Li and Slavotinek, 1993)
Campomelic Dysplasia	SOX9	17q24.3	Συγγενείς καρδιοπάθειες (Unger, Scherer and Superti-Furga, 1993)
Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia	SLC19A2	1q24.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία

Syndrome			(Sako, Tsunogai and Oishi, 1993)
RNU4atac-opathy	RNU4ATAC	2q14.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ισθμική στένωση αορτής (Duker <i>et al.</i> , 1993)
Encephalocraniocutaneous Lipomatosis	FGFR1 KRAS	8p11.23 12p12.1	Ισθμική στένωση αορτής (Moog and Dobyns, 1993)
Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type II	PCNT	21q22.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, βατό ωοειδές τρήμα (Duker <i>et al.</i> , 2021)
FBXL4-Related Encephalomyopathic Mitochondrial DNA Depletion Syndrome	FBXL4	6q16.1- q16.2	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, βατό ωοειδές τρήμα, τετραλογία Fallot, ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας (Almannai <i>et al.</i> , 1993)
NKX2 σχετιζόμενες διαταραχές	NKX2-1	14q13.3	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, βατό ωοειδές τρήμα (Patel and Jankovic, 1993)
Jacobsen σύνδρομο	contiguous gene deletion	11q23.3- q25	Σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής κοιλίας (OMIM 147791)
LEOPARD σύνδρομο	PTPN11 RAF1 BRAF	12q24.13 3p25.2 7q34	Δυσπλασία αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, πνευμονική στένωση, ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας, μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία (OMIM 151100, 611554, 613707)
Carpenter σύνδρομο	RAB23	6p12.1- p11.2	Ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (OMIM 201000)
Mucopolysaccharidosis type IH (Hurler σύνδρομο)	IDUA	4p16.3	Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, βατό ωοειδές τρήμα (OMIM 607014)
Mucopolysaccharidosis type IS (Scheie σύνδρομο)	IDUA	4p16.3	Αορτική στένωση (OMIM 607016)
Pseudoxanthoma	ABCC6	16p13.11	Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας

elasticum	XYLT1 XYLT2	16p12.3 17q21.33	(OMIM 264800)
Adams-Oliver σύνδρομο 6	DLL4	15q15.1	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, τετραλογία Fallot, ανωμαλίες των μεγάλων αγγείων και των βαλβίδων τους (OMIM 616589)

Πίνακας: Σύνδρομο και διαταραχές που σχετίζονται με συγγενείς καρδιοπάθειες.

4.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ

Η ταξινόμηση των συγγενών καρδιοπαθειών(ΣΚ) μπορεί να είναι:

1. **Ανατομική:** η ομαδοποίηση των συγγενών καρδιοπαθειών σε επιμέρους ομάδες βασίζεται στην ανατομική ανωμαλία που διαπιστώνεται. Ωστόσο, για να είναι χρήσιμη η κατάταξη αυτή θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει την βαρύτητα της βλάβης καθώς και τις επιμέρους συνοδές βλάβες.
2. **Κλινική:** η κλασική ταξινόμηση των συγγενών καρδιοπαθειών βασίζεται στην διάκριση τους σε κυανωτικές και ακυανωτικές με βάση το ποσοστό της οξυαιμοσφαιρίνης του αίματος όπως μετρείται με αντικειμενικό τρόπο με το παλμικό οξύμετρο. Στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες συναντάμε κεντρικού τύπου κυάνωση καθώς ήδη από την αορτή ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο είναι χαμηλός. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται ώστε η διάγνωση της κυάνωσης να μην γίνει με βάση το υποκειμενικό χρώμα του δέρματος του καθώς η απόχρωση του δέρματος σε συνδυασμό με το εάν συνυπάρχει αναιμία ή πολυκυτταραιμία επηρεάζει την τελική απόχρωση του δέρματος. Τα όρια μεταξύ κυανωτικών και ακυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών δεν είναι στεγανά καθώς είναι δυνατό μια κυανωτική μορφή όπως η τετραλογία Fallot να παρουσιάζεται ως ακυανωτική για σύντομο χρονικό διάστημα και συνάμα, μια ακυανωτική μορφή όπως στένωση πνευμονικής βαλβίδας να παρουσιαστεί ως κυανωτική επί εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης.

Οι δύο παραπάνω ταξινομήσεις εφόσον συνδυαστούν μεταξύ τους προκύπτουν πολλαπλοί συνδυασμοί συγγενών καρδιοπαθειών όπως κυανωτικές με απόφραξη, ακυανωτικές με επικοινωνία και άλλες. Συνεπώς όταν εξετάζουμε ένα παιδί είναι απαραίτητη τόσο η ανατομική κατάταξη όσο και κλινική της ταξινόμηση την εκάστοτε χρονική στιγμή διότι μια μορφή συγγενούς καρδιοπάθειας μπορεί να μεταπέσει από την μια κατηγορία στην άλλη καθώς μεταβάλλεται η αιμοδυναμική της συμπεριφορά σε συνάρτηση με τον χρόνο. Γενικότερα ισχύει η παρακάτω κατηγοριοποίηση:

Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες:

1. σοβαρές αποφρακτικές βλάβες όπως ατρησία τριγλώχινας
2. αναντιστοιχίες συνδέσεων όπως μετάθεση μεγάλων αγγείων
3. ενδοκαρδιακές επικοινωνίες με δεξιοαριστερή διαφυγή
4. συνδυασμοί των παραπάνω όπως σοβαρή τετραλογία Fallot

Ακυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες:

1. ήπιας και μέτριας βαρύτητας βαλβιδικών στενώσεων όπως στένωση τριγλώχινας, πνευμονικής βαλβίδας
2. στενώσεις αγγείων όπως ισθμική στένωση αορτής
3. ενδοκαρδιακές ή εξωκαρδιακές επικοινωνίες με αριστεροδεξιά διαφυγή όπως μεσοκολπική/μεσοκοιλιακή

4.4.1 ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΕΣ (SHUNTS)- ΑΝΑΜΙΞΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Επικοινωνίες ορίζονται οι συγγενείς καρδιοπάθειες στις οποίες η μόνη ή η κυρίαρχη ανατομική ανωμαλία που καθορίζει την αιμοδυναμική και συνεπώς την κλινική εικόνα είναι η παρουσία επικοινωνίας μεταξύ των δύο κυκλοφοριών της πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας με την μορφή μεσοκολπικής, μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ή επικοινωνίας των αγγείων (αορτοπνευμονική). Μπορεί να είναι μικρού έως σημαντικού μεγέθους.

Αιμοδυναμική:

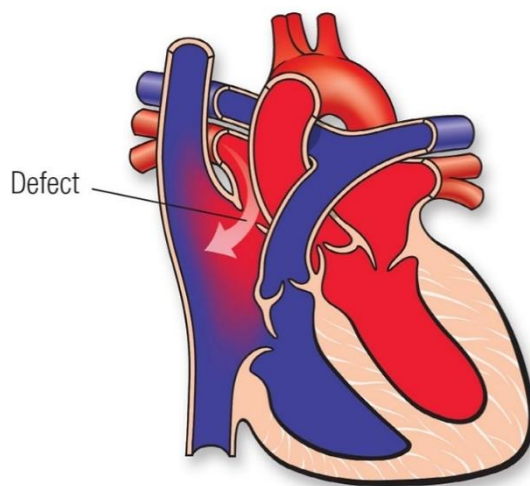
Η αιμοδυναμική της επικοινωνίας εξαρτάται από δύο παράγοντες:

1. το μέγεθος της ενδοκαρδιακής ή εξωκαρδιακής επικοινωνίας άρα ο όγκος του αίματος που διαφεύγει.
 - μικρότερες επικοινωνίες περιορίζουν τον όγκο αίματος που διαφεύγει από την μια κυκλοφορία στην άλλη όποτε δεν επηρεάζεται άμεσα η διαφορά των πιέσεων,
 - μεγάλες επικοινωνίες επιτρέπουν την ελεύθερη ροή αίματος μεταξύ των δυο κυκλοφοριών γεγονός που επηρεάζει τις πιέσεις των δύο κυκλοφοριών καθώς είναι μεγαλύτερος ο όγκος αίματος που η κάθε κυκλοφορία καλείται να διαχειρισθεί,
2. την διαφορά μεταξύ της πίεσης της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας στο σημείο της επικοινωνίας. Παραδοσιακά η πίεση της συστηματικής κυκλοφορίας είναι μεγαλύτερη από την πίεση της πνευμονικής κυκλοφορίας, οπότε η αιματική ροή έχει κατεύθυνση από αριστερά προς τα δεξιά (αριστεροδεξιά διαφυγή-left to right shunt). Ωστόσο σε περίπτωση μικρού μεγέθους χρόνιας επικοινωνίας ή μεγάλου μεγέθους επικοινωνίας ,εγκαθιδρύεται σταδιακά πνευμονική υπέρταση με αποτέλεσμα την σταδιακή εξίσωση των πιέσεων των δύο κυκλοφοριών (αμφίπλευρη αιματική ροή) και λόγω της δυναμικότητας του φαινομένου με την πάροδο του χρόνου και ανάλογα με το μέγεθος της βλάβης (μεγαλύτερη βλάβη, λιγότερος χρόνος/μικρότερη βλάβη,

περισσότερος χρόνος) εγκαθίσταται το σύνδρομο Eisenmenger με αποτέλεσμα η αιματική ροή να έχει κατεύθυνση από δεξιά προς τα αριστερά(δεξιοαριστερή διαφυγή-right to left shunt).

Για το χρονικό διάστημα που επικρατεί η αριστεροδεξιά διαφυγή πρόκειται για ακυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, ωστόσο όταν επικρατήσει η δεξιοαριστερή διαφυγή τότε μετατρέπονται σε κυανωτικές καθώς το μη οξυγονωμένο αίμα οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία.

4.4.1.2 Μεσοκολπική επικοινωνία(Atrial Septal Defect- ASD)



Εικόνα: Απεικόνιση μεσοκολπικής επικοινωνίας με διαφυγή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά.

(<https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/atrial-septal-defect-asd>)

Επιδημιολογία:

Η μεμονωμένη μεσοκολπική επικοινωνία αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή μορφή συγγενούς καρδιοπάθειας αντιπροσωπεύοντας το 10% αυτών. Ωστόσο, το 85-90% αυτών κλείνουν αυτόματα μέχρι την ηλικία του ενός έτους (Hoffman and Kaplan,2002). Ανάλογα με το φύλο η συχνότητα στα θήλεα άτομα είναι 2:1 σε σχέση με τα άρρενα.

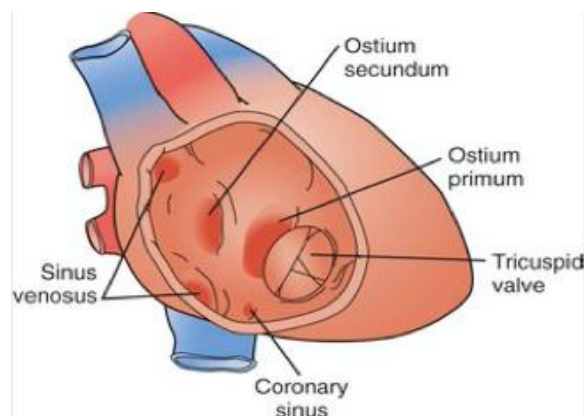
Ανατομική περιγραφή:

Το μεσοκολπικό διάφραγμα σχηματίζεται μετά τον τοκετό εφόσον το πρωτογενές και το δευτερογενές διάφραγμα ενσωματωθούν με τον φλεβώδη κόλπο ώστε να κλείσει το ωοειδές τρήμα. Οι μεσοκολπικές επικοινωνίες ανάλογα με το εντόπιση της μεσοκολπικής επικοινωνίας διακρίνονται σε:

1. Πρωτογενείς μεσοκολπικές επικοινωνίες(ASD primum): η επικοινωνία βρίσκεται χαμηλά σε κοντινή απόσταση από τις κολποκοιλιακές βαλβίδες (τριγλώχινα και μιτροειδής ή διγλώχινα). Εφόσον υπάρχει δυσπλασία της μιτροειδούς βαλβίδας τότε η ανωμαλία αυτή κατατάσσεται στην ομάδα των ελλειμάτων των καρδιακών προσκεφαλαίων ή ογκωμάτων. Αφορά το 15-20% όλων των μεσοκολπικών επικοινωνιών. Είναι πιθανόν να συνδυάζεται με ανεπάρκεια της μιτροειδούς

βαλβίδας με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πίεση εντός του αριστερού κόλπου λόγω παλινδρόμησης του αίματος από την αριστερά κοιλία και να αυξάνεται ο βαθμός αριστεροδεξιάς διαφυγής.

2. Δευτερογενείς μεσοκολπικές επικοινωνίες (ostium secundum): η επικοινωνία βρίσκεται στο μέσον του μεσοκολπικού διαφράγματος όπου το μέγεθος της επικοινωνίας ποικίλλει από μικρό (βατό ωοειδές τρήμα) έως μεγάλο (δευτερογενής μεσοκολπική επικοινωνία). Αφορά το 75% των μεσοκολπικών επικοινωνιών.
3. Ελλείματα φλεβώδους κόλπου (sinus venosus): εντοπίζεται στην εκβολή της άνω ή κάτω κοίλης φλέβας από τον δεξιό κόλπο λόγω ανώμαλης συνένωσης του φλεβώδους κόλπου με τον δεξιό κόλπο. Ωστόσο υπάρχει δυσχέρεια στο να τεθεί η διάγνωση λόγω της θέσης της επικοινωνίας. Συχνά συνυπάρχει με ανώμαλη έκφυση πνευμονικών φλεβών από τον δεξιό κόλπο αντί από τον αριστερό. Αφορά το 5% των μεσοκολπικών επικοινωνιών.
4. Ελλείματα στεφανιαίου κόλπου (coronary sinus): η διάγνωση μπορεί να τεθεί όταν απεικονίζεται διευρυμένος στεφανιαίος κόλπος, επιπλέον η αριστερή άνω κοίλη φλέβα εκβάλλει στον αριστερό κόλπο με αποτέλεσμα την πτώση του κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης του αίματος σε οξυγόνο λόγω της δεξιοαριστερής διαφυγής.
5. Μεσοκολπικές επικοινωνίες κοντά στην εκβολή της άνω ή κάτω κοίλης φλέβας.
(Menillo AM et al, 2022) (Γερμανάκης *et al.*, 2015)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της μεσοκολπικής επικοινωνίας .

(<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/atrial-septal-defect>)

Παθοφυσιολογία:

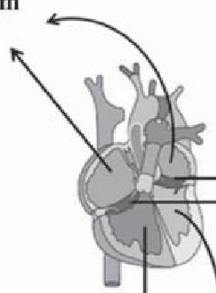
Η μεσοκολπική επικοινωνία ανήκει στην κατηγορία των ακυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών και αρχικά οδηγεί σε αριστεροδεξιά διαφυγή από τον αριστερό κόλπο προς τον δεξιό κόλπο κατά την φάση της διαστολής της καρδιάς. Σταδιακά με την πάροδο του χρόνου όμως οι δεξιές κοιλότητες διατείνονται και υπάρχει αύξηση όγκου αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία. Ωστόσο όταν η ενδοθωρακική πίεση

μειώνεται κατά την αναπνευστικό κύκλο είναι δυνατόν να παρατηρηθεί διαφυγή από τα δεξιά προς τα αριστερά. Το κατά πόσο φορτώνεται η πνευμονική κυκλοφορία εξαρτάται από το μέγεθος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, από την ενδοτικότητα των κοιλιών καθώς και από τις αντιστάσεις των δύο κυκλοφοριών δηλαδή της συστηματικής και της πνευμονικής. Λόγω των μεγάλων όγκων που η δεξιά καρδιά καλείται να διαχειριστεί παρατηρείται υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας λόγω αύξησης των διαστολικών όγκων αίματος που καλείται να διαχειριστεί, τελικά επικρατεί η δεξιοαριστερή διαφυγή και η πνευμονική υπέρταση. Σε προχωρημένες περιπτώσεις λόγω της χρόνιας επιβάρυνσης της δεξιάς κυκλοφορίας καταλήγει σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια η οποία επιδεινώνεται από την ύπαρξη της πνευμονικής υπέρτασης. (Le Gloan *et al.*, 2018) (Γερμανάκης *et al.*, 2015)

Γενετική αιτιολογία:

Atrial Septum defects

NKX2.5
GATA4
TBX20
MYH6
TBX5



Εικόνα: Επιγραμματική αναφορά των γονιδίων που έχουν ανευρεθεί σε οικογένειες με μεσοκοιλιακές επικοινωνίες. (Vecoli *et al.*, 2014)

Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία κατά βάση εμφανίζεται με σποραδικό τρόπο, ωστόσο μελέτες έχουν αποδείξει ότι σε κάποιες οικογένειες μπορεί ένα και μόνο γονίδιο που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο να προκαλέσει τον φαινότυπο. (Johansson and Sievers, 1967; Zetterqvist, 1960; Zetterqvist *et al.*, 1971) (Marla J. F. O'Neill, 2012) Αρχικά, μεταλλάξεις του γονιδίου *ASD1* το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5p, προκαλεί πρωτογενή μεσοκοιλιακή επικοινωνία (OMIM 108800) και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Έπειτα μεταλλάξεις του γονιδίου *GATA4* (OMIM 600576) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 8p23 και κωδικοποιεί έναν κρίσιμο μεταγραφικό παράγοντα για την ανάπτυξη της καρδιάς, προκαλεί μεσοκοιλιακή επικοινωνία τύπου 2 (ASD2) και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή πρότυπο. Μια πιθανή μετάλλαξη που έχει ταυτοποιηθεί περιλαμβάνει μια μη παρανοηματική μετάλλαξη αντικατάστασης, στο κωδικόνιο 886 όπου αντικαταστάθηκε η γουανίνη από αδενίνη γεγονός που οδηγεί στην αντικατάσταση της γλυκίνης από σερίνη στη θέση 296 με αποτέλεσμα την μείωση της ικανότητας πρόσδεσης στο DNA και άρα την αναστολή της μεταγραφικής του δραστηριότητας (Garg *et al.*, 2003a). Ωστόσο με βάση μια μεταγενέστερη μελέτη δεν τεκμηριώθηκε η σύνδεση μεταξύ αυτής της μετάλλαξης και της εμφάνισης μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. (Ramegowda *et al.*, 2007) Έπειτα μια άλλη μετάλλαξη μετατόπισης

πλασίου στο εν λόγω γονίδιο έχει ως αποτέλεσμα ένα πρόωρο κωδικόνιο τερματισμού, επομένως κωδικοποιείται ένα προϊόν το οποίο είναι μεταγραφικά αδρανές και σχετίζεται με την εκδήλωση της συγκεκριμένης συγγενούς καρδιοπάθειας. Άλλη μετάλλαξη αποτελεί η διαγραφή της γουανίνης στην θέση 1075 του εξωνίου 5 η οποία ομοίως οδηγεί στον ίδιο φαινότυπο. (Hirayama-Yamada *et al.*, 2005) Επιπλέον, μη παρανοηματικές μεταλλάξεις στο TBX5 γονίδιο δρουν ανασταλτικά στην αλληλεπίδραση μεταξύ των προϊόντων του TBX5 και του GATA4 γονιδίων προκαλώντας μεσοκολπική επικοινωνία (Garg *et al.*, 2003a). Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις μη νοηματικές (Gutierrez-Roelens *et al.*, 2006), παρανοηματικές (Hirayama-Yamada *et al.*, 2005), αλλαγής πλασίου ανάγνωσης (Watanabe *et al.*, 2002) στο CSX γονίδιο το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35 (Turbay *et al.*, 1996) και κωδικοποιεί την NKX2.5 homeobox πρωτεΐνη συσχετίζονται με την δημιουργία δευτερογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος (OMIM 108900). Το πρότυπο κληρονόμησης είναι αυτοσωμικό επικρατές. Έπειτα το NKX2.5 αλληλοεπιδρά με το προϊόν του γονιδίου TBX5 δημιουργώντας πιθανά ένα σύμπλοκο λειτουργίας που απαρτίζεται από τα προϊόντα των γονιδίων GATA4, TBX5 και CSX. (Schott *et al.*, 1998) Η απλοανεπάρκεια σε οποιοδήποτε από τα παραπάνω γονίδια μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες του μεσοκολπικού διαφράγματος. (Marla J. F. O'Neill, 2012) Εν συνεχεία, το γονίδιο MYH6 (myosin heavy chain-6 gene) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q11-12 και εκφράζεται κυρίως στους κόλπους της καρδιάς, οι μεταλλάξεις του οποίου έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία δευτερογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος (OMIM 614089). (Ching *et al.*, 2005b) Πιο συγκεκριμένα η μετάλλαξη αντικατάστασης της ισολευκίνης από ασπαραγίνη στην θέση 820 (I820N) του MYH6 γονιδίου σχετίζεται με τον συγκεκριμένο φαινότυπο και παράλληλα το γονίδιο TBX5 ρυθμίζει την έκφραση του MYH6 με αποτέλεσμα μεταλλαγμένες μορφές του TBX5, όπως αυτές ανευρίσκονται στο Holt-Oram σύνδρομο, να χάνουν την ικανότητα ρύθμισης του MYH6. Ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο TBX5 προκαλούν το σύνδρομο Holt-Oram (Basson *et al.*, 1997, Li *et al.*, 1997) (Garg *et al.*, 2003a) και σχετίζονται με διαταραχές της συνέχειας του μεσοκολπικού διαφράγματος. Πιο συγκεκριμένα το προϊόν του TBX5 και το NKX2.5 προσδένονται απευθείας στον υποκινητή του γονιδίου που κωδικοποιεί το cardiac-specific natriuretic peptide precursor type A (NPPA), ωστόσο η μετάλλαξη G80R (αντικατάσταση γλυκίνης από αργινίνη) στο TBX5 γονίδιο οδηγεί σε αποτυχία συνεργιστικής ενεργοποίησης του υποκινητή αυτού με αποτέλεσμα να δημιουργούνται καρδιακές ανωμαλίες στο 75% των ασθενών και ανωμαλίες των άνω άκρων σε ποσοστό 100% των ασθενών. (Basson *et al.*, 1999. Ada Hamosh, 2018) (Li *et al.*, 1997c) (Anne M. Stumpf, 2011) (Ching *et al.*, 2005) Επίσης, το γονίδιο

TBX20 το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 7p14 ανήκει στην οικογένεια των T-box γονιδίων και κωδικοποιεί πρωτεΐνες που έχουν τον ρόλο μεταγραφικών παραγόντων στην διαδικασία της οργανογένεσης (Meins *et al.*, 2000) και σε περίπτωση που φέρει ετερόζυγες μεταλλάξεις όπως οι αντικαταστάσεις της ισολευκίνης από μεθειονίνη (I152M) , της γλουταμίνης σε κωδικόνιο λήξης (Q195X), της ισολευκίνης από μεθειονίνη (I121M) τότε δημιουργείται φαινότυπος μεσοκολπικής επικοινωνίας (OMIM 611363). (Kirk *et al.*, 2007; Posch *et al.*, 2010) (Patricia A. Hartz, 2013) Ακολούθως, το γονίδιο ACTC1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q14 και ετερόζυγες μεταλλάξεις σε αυτό προκαλούν δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία (OMIM 612794). Η γενοτύπηση με την βοήθεια μικροδορυφόρων δεικτών αποκάλυψε την ύπαρξη μιας απλοτυπικής περιοχής 15.1cM στο χρωμόσωμα 15q13-q21 που σχετίζεται με αυτόν τον φαινότυπο. (Matsson *et al.*, 2008) (Marla J. F. O'Neill, 2009) Το γονίδιο TLL1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4q32, κωδικοποιεί μια μεταλλοπρωτεάση και ετερόζυγες μεταλλάξεις σε αυτό προκαλούν δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία με πιθανό σχηματισμό ανευρύσματος (OMIM 613087). Πιο συγκεκριμένα έχουν ανευρεθεί παρανοηματικές μεταλλάξεις όπως η αντικατάσταση της μεθειονίνης από λευκίνη στη θέση 182 (M182L) , της βαλίνης από αλανίνη στη θέση 238 (V238A) , της ισολευκίνης από βαλίνη στη θέση 629 (I629V) που οδηγούν στον εν λόγω φαινότυπο. (Stańczak *et al.*, 2009)(Marla J. F. O'Neill ,2009) Επιπροσθέτως, το γονίδιο CITED2 είναι τοποθετημένο στο χρωμόσωμα 6q23.3 και μεταλλάξεις σε αυτό μπορεί να προκαλέσουν είτε δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία είτε ελλείμματα φλεβώδους κόλπου (OMIM 614433). Πιο συγκεκριμένα, προσθήκη 27 ζευγών βάσεων οδηγούν στην προσθήκη 9 νέων αμινοξέων στο τελικό προϊόν του γονιδίου μεταξύ της γλυκίνης στην θέση 178 και της σερίνης στην θέση 179 οδηγώντας σε δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία. Επίσης, διαγραφή 6 ζευγών βάσεων από το γονίδιο οδηγεί σε διαγραφή δύο αμινοξέων, της σερίνης στην θέση 198 και της γλυκίνης στην θέση 199, οδηγώντας σε ελλείμματα φλεβώδους κόλπου. (Ada Hamosh, 2017) (Sperling *et al.*, 2005) (Marla J. F. O'Neill, 2012) Έπειτα, το γονίδιο GATA6 κωδικοποιεί μεταγραφικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες και εδράζεται στο χρωμόσωμα 18q11, οι μεταλλάξεις του οποίου οδηγούν σε δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία (OMIM 614475). Έχει ταυτοποιηθεί παρανοηματική μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό που κληρονομείται με το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο στην οποία η αντικατάσταση της γουανίνης από αλανίνη στην θέση 551 του εξωνίου 2 οδηγεί σε αντικατάσταση της σερίνης στην θέση 184 από ασπαραγίνη (S184N) στην περιοχή ενεργοποίησης της πρωτεΐνης. (Lin *et al.*, 2010) Μια ομάδα μεταλλάξεων σε αυτό το γονίδιο προκαλούν παγκρεατική αγενεσία και μεσοκολπική

επικοινωνία μεταξύ άλλων συμπτωμάτων που διαφέρουν ανάλογα με την μελετώμενη μετάλλαξη:

- ετερόζυγη de novo μετάλλαξη αντικατάστασης της αδενίνης από γουανίνη στην θέση 1354 του εξώνιο 4 του GATA6 γονιδίου που οδηγεί σε αντικατάσταση της θρεονίνης από αλανίνη στην θέση 452 (T452A) στην περιοχή πρόσδεσης της πρωτεΐνης με το DNA.

-ετερόζυγη de novo μετάλλαξη διαγραφής 8 ζευγών βάσεων στο εξώνιο 5 οδηγεί σε αλλαγή πλαισίου ανάγνωσης και δημιουργία πρόωρου κωδικονίου τερματισμού της μετάφρασης.

-ετερόζυγη de novo μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης από θυμίνη στην θέση 1366 του εξωνίου 4 οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης από κυστεΐνη στην θέση 456 (R456C) στην περιοχή πρόσδεσης στο DNA .

-ετερόζυγη de novo μετάλλαξη αντικατάστασης της γουανίνης από αδενοσίνη στην θέση 1367 του εξωνίου 4 οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης από ιστιδίνη στην θέση 456 (R456H) στην περιοχή πρόσδεσης της πρωτεΐνης στο DNA

- ετερόζυγη de novo μετάλλαξη αντικατάστασης της αδενίνης από γουανίνη στην θέση 1396 του εξωνίου 4 οδηγεί σε αντικατάσταση της ασπαραγίνης από ασπαραγικό οξύ στην θέση 466 (N466D) στην περιοχή πρόσδεσης της πρωτεΐνης στο DNA

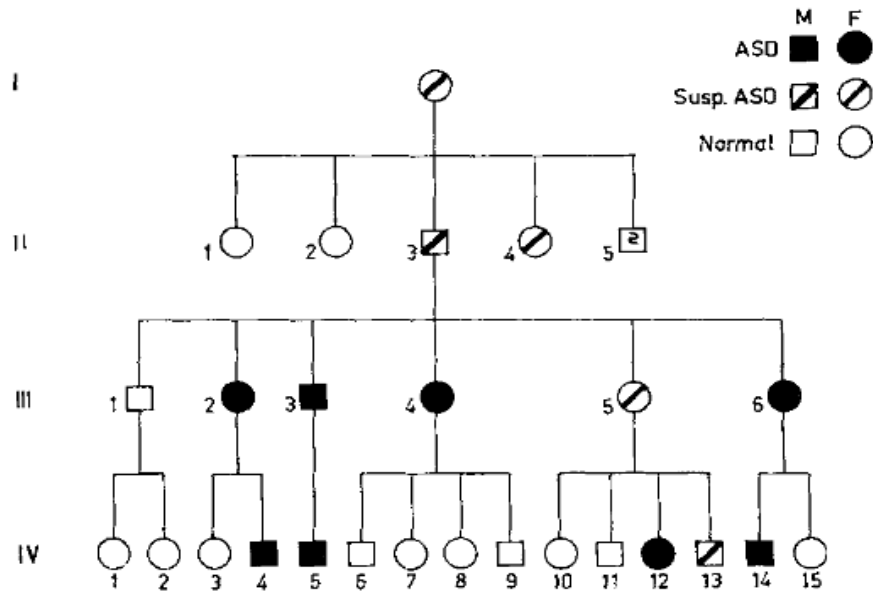
- ετερόζυγη de novo μετάλλαξη αντικατάστασης της γουανίνης από αδενίνη στην θέση 1399 του εξωνίου 4 οδηγεί σε αντικατάσταση της αλανίνης από θρεονίνη στην θέση 467 (A467T) στην περιοχή πρόσδεσης της πρωτεΐνης στο DNA(Allen *et al.*, 2011)

-ετερόζυγη διαγραφή 2 ζευγών βάσεων (1504delAA) στο εξώνιο 4 επηρεάζει την ικανότητα πρόσδεσης του προϊόντος (Yorifuji *et al.*, 2012)

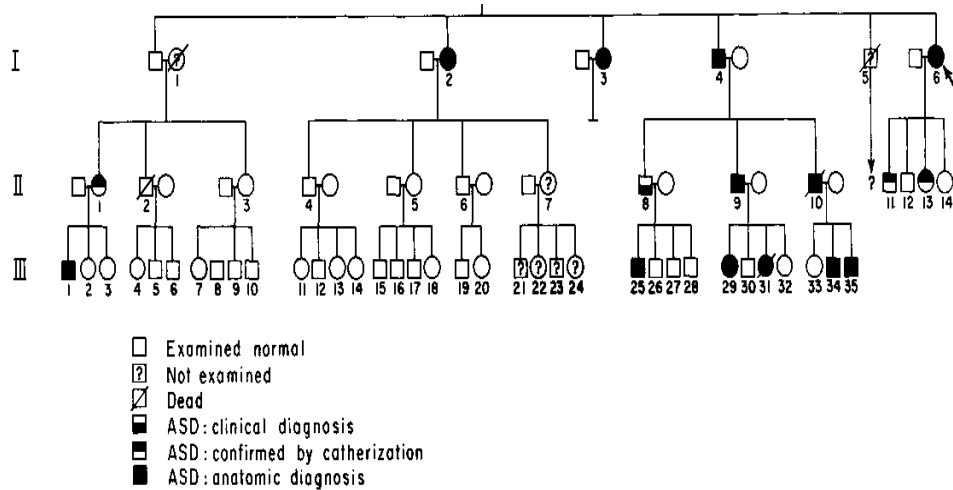
-ετερόζυγη de novo διαγραφή 1 ζεύγους βάσεων αποτέλεσε την δημιουργία αλλαγής του πλαισίου ανάγνωσης με συνέπεια πρόωρο κωδικόνιο τερματισμού (Val358Cysfs34Ter) (Yu *et al.*, 2014)(Marla J. F. O'Neill ,2014)(Marla J. F. O'Neill, 2012)

Το γονίδιο HAND1 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 5q33.2 και κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη της καρδιάς(Riley, Anaon-Cartwright and Cross, 1998). Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό προκαλούν ποικιλία συγγενών καρδιοπαθειών από μεσοκολπικές επικοινωνίες έως το σύνδρομο της υποπλαστικής δεξιάς ή αριστερής καρδιάς (OMIM 602406). Πιο συγκεκριμένα, μια μετάλλαξη που προκαλεί αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης, λόγω διαγραφής της γουανίνης από την θέση 376 , έχει ταυτοποιηθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση υποπλαστικής κοιλίας. (Reamon-Buettner *et al.*, 2008; Reamon-Buettner *et al.*,

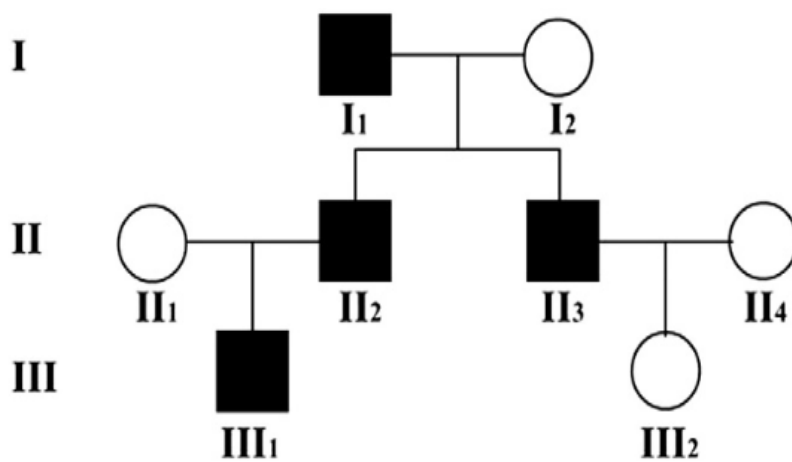
2009) (Marla J. F. O'Neill ,2012) Τα πάνελ γονιδίων που θα περιέχουν τα συγκεκριμένα γονίδια είναι δυνατόν να καταδείξουν τις μεταλλάξεις σε αυτά.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκολπική επικοινωνία δευτερογενούς τύπου με πιθανό επικρατές κληρονόμησης. (Zetterqvist, 1960)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκολπική επικοινωνία με παράταση χρόνου κολποκοιλιακής μετάδοσης που υποδεικνύει αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο εμφάνισης. (Bizarro *et al.*, 1970)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκολπική επικοινωνία. (Chen *et al.*, 2010)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα της μεσοκολπικής επικοινωνίας εξαρτάται από το μέγεθος της, την ενδοτικότητα των κοιλιών και τις αντιστάσεις των δύο κυκλοφοριών που καθορίζουν τον βαθμό της αριστεροδεξιάς διαφυγής. Σε αρκετές περιπτώσεις με μικρή μεσοκολπική επικοινωνία οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ως την ενηλικίωση. Σταδιακά με την εγκατάσταση της πνευμονικής υπέρτασης τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια στην προσπάθεια, αδυναμία, κυάνωση, πληκτροδακτυλία, συγκοπή, αίσθημα παλμών και αρρυθμίες λόγω διάτασης των κόλπων. Με την πάροδο του χρόνου εγκαθίσταται τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασκίτη, περιφερικά οιδήματα και ηπατοσπληνομεγαλία.

Διαγνωστική προσέγγιση:

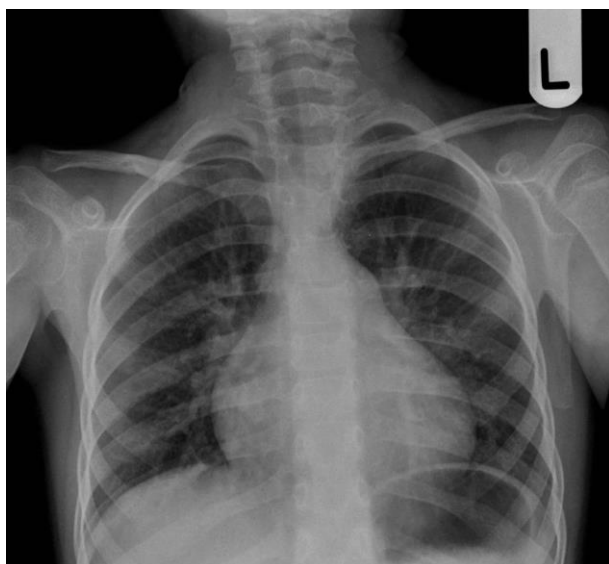
Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης είναι ακουστό ένα crescendo-decrescendo συστολικό φύσημα τύπου εξώθησης στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας λόγω αύξησης του όγκου του αίματος που ωθείται στην πνευμονική κυκλοφορία και σταθερός ή παράδοξος διχασμός του δεύτερου καρδιακού τόνου λόγω της καθυστερημένης σύγκλισης της πνευμονικής βαλβίδας. Σε περίπτωση μεγάλης αριστεροδεξιάς διαφυγής διαπιστώνεται πρώιμο ή μέσο διαστολικό κύλισμα στο αριστερό στερνικό όριο. (Γερμανάκης *et al.*, 2015) Όταν εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση είναι ακουστός S4 τόνος με ακουστό φύσημα λόγω ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας.

Απεικονιστικές μέθοδοι:

Ακτινογραφία:

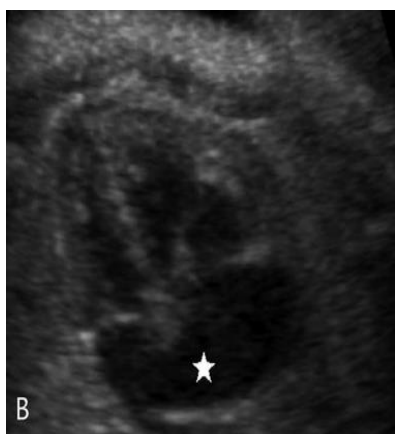
Η ακτινογραφία θώρακα συχνά προκύπτει φυσιολογική όταν το μεσοκολπικό έλλειμα είναι μικρό. Ωστόσο σε περιπτώσεις σημαντικής επικοινωνίας, παρατηρείται αύξηση της αιμάτωσης των πνευμονικών αγγείων και προπέτεια πνευμονικού κώνου. Τα περιφερικά αγγεία είναι ορατά (γραμμές Kerley B) και σε προχωρημένα στάδια φόρτισης των καρδιακών κοιλοτήτων απεικονίζεται η καρδιά με αυξημένες διαστάσεις. (Γερμανάκης *et al.*, 2015) Σε περίπτωση δευτερογενούς μεσοκολπικής επικοινωνίας με ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας διαπιστώνονται αυξημένες διαστάσεις του αριστερού κόλπου. Σε περίπτωση υποψίας Holt Oram θεωρείται χρήσιμη η διενέργεια ακτινογραφίας του προσβεβλημένου άνω άκρου για την ακριβή απεικόνιση της παθολογίας αυτού.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα ασθενούς με μεσοκολπική επικοινωνία στην οποία φαίνεται η αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη και η αυξημένη αιμάτωση των αγγείων στις πύλες των πνευμόνων.(Jones J, 2010)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η μέθοδος αυτή θεωρείται περισσότερο ευαίσθητη και ειδική για την διάγνωση όχι μόνο των διαστάσεων του μεσοκολπικού ελλείματος, των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας και κόλπου αλλά και των πιέσεων των δεξιών κοιλοτήτων για πιθανή φόρτιση όγκου της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον διαφαίνεται η παρουσία συνοδών ανατομικών ανωμαλιών πέραν του μεσοκολπικού ελλείματος. Η εκτίμηση της δυνατότητας θεραπευτικής παρέμβασης σε παιδιά γίνεται επίσης μέσω της υπερηχοκαρδιογραφίας, ωστόσο σε μεγαλύτερες ηλικίες αυτές οι πληροφορίες μπορούν να αποκτηθούν μέσω της διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας. Η χρήση του Doppler βοηθά στην διαπίστωση της κατεύθυνσης ροής διαμέσου του ελλείματος καθώς και η πιθανότητα ύπαρξης περιοριστικής επικοινωνίας. (Γερμανάκης *et al.*, 2015)



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση μεσοκολπικού ελλείματος. (Revels and Wang, 2019)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα(ΗΚΓ):

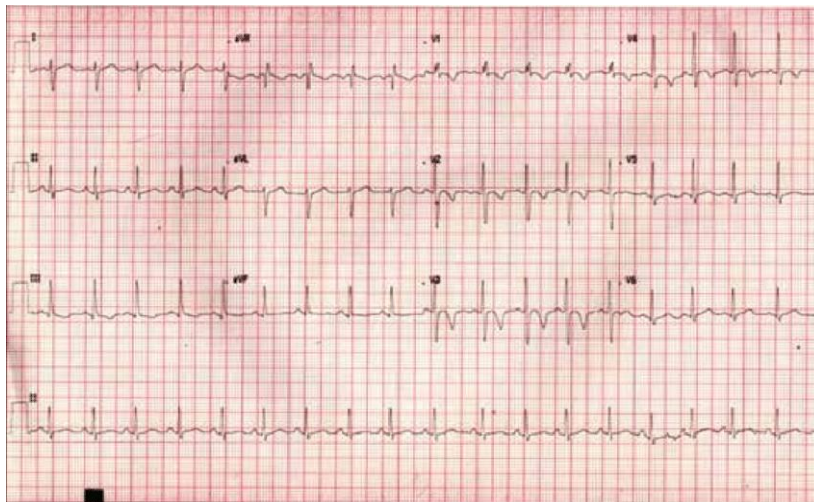
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι φυσιολογικό σε περίπτωση μικρής μεσοκολπικής επικοινωνίας. Ωστόσο σε μεγαλύτερες επικοινωνίες διαπιστώνεται η υπερτροφία των δεξιών κοιλοτήτων. Πιο συγκεκριμένα σε περίπτωση διάτασης του δεξιού κόλπου

διαπιστώνονται οξύαιχμα υψηλά P. Επίσης μπορεί να συνυπάρχει ατελής αποκλεισμός του δεξιού σκέλους με εικόνα rSR στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές.

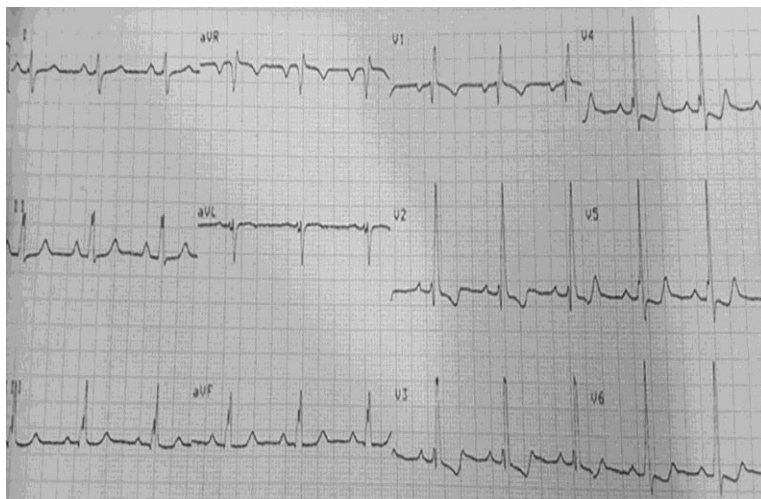


Εικόνα: Απεικόνιση ατελούς αποκλεισμού του δεξιού σκέλους με εικόνα rSR σε V1, V2, V3 και ευρύ S σε V5, V6, I, aVl (<https://litfl.com/right-bundle-branch-block-rbbb-ecg-library/>)

Αντίθετα είναι πιθανό να υπάρχει αριστερή στροφή του άξονα λόγω υπερφόρτωσης της αριστεράς κοιλίας, εύρημα χαρακτηριστικό στις πρωτογενείς μεσοκολπικές επικοινωνίες που μπορεί να οδηγήσει σε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Ωστόσο σε δευτερογενή μεσοκολπική επικοινωνία συναντάμε δεξιά στροφή του άξονα. Είναι χρήσιμη η διενέργεια 24ωρου Holter ρυθμού ώστε να εντοπιστεί η παρουσία τυχόν αρρυθμιών όπως κολπική μαρμαρυγή, κολπικός πτερυγισμός και παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία.



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός παιδιού 7 ετών με ευμεγέθη μεσοκολπική επικοινωνία στο οποίο διαφαίνονται τα οξύαιχμα r κύματα, ο ατελής αποκλεισμός του δεξιού σκέλους και η δεξιά στροφή του άξονα. (Gopalakrishnan, 2017)



Εικόνα: Σημείο crochetage στις απαγωγές II, III και aVF: πρόκειται για την εγκοπή κοντά στην κορυφή του R κύματος το οποίο συναντάται συχνά σε ασθενείς με μεσοκολπική επικοινωνία. Επιπλέον φαίνεται η δεξιά στροφή του άξονα με θετικά QRS στις απαγωγές II, III, aVf και αρνητικό QRS στην I. (<https://litfl.com/crochetage-sign-ecg-library/>)

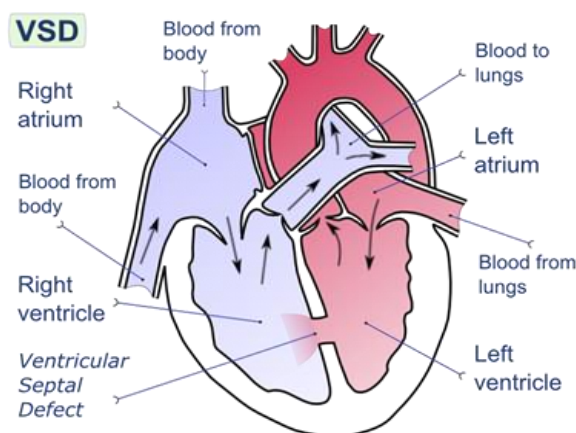
Μαγνητική και αξονική τομογραφία καρδιάς:

Η μαγνητική και αξονική τομογραφία καρδιάς αποτελούν χρήσιμες μεθόδους για την απεικόνιση του ακριβούς μεγέθους και εντόπισης της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Εκτιμά τις διαστάσεις του δεξιού κόλπου και κοιλίας, τους όγκους που καλούνται να διαχειριστούν καθώς και την λειτουργία των δύο κυκλοφοριών.

4.4.1.2 Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Ventricular Septal Defect-VSD)

Επιδημιολογία:

Η μεμονωμένη μεσοκοιλιακή επικοινωνία αποτελεί το 20% των συγγενών καρδιοπαθειών. Ενώ το ποσοστό ανέρχεται στο 50% όταν ανευρίσκεται στο πλαίσιο συνδυασμένων βλαβών. Κατά συνέπεια αποτελεί την συχνότερη συγγενή καρδιοπάθεια. (Yang *et al.*, 2012b; Γερμανάκης *et al.*, 2015)



Εικόνα: Αναπαράσταση μεσοκοιλιακής επικοινωνίας

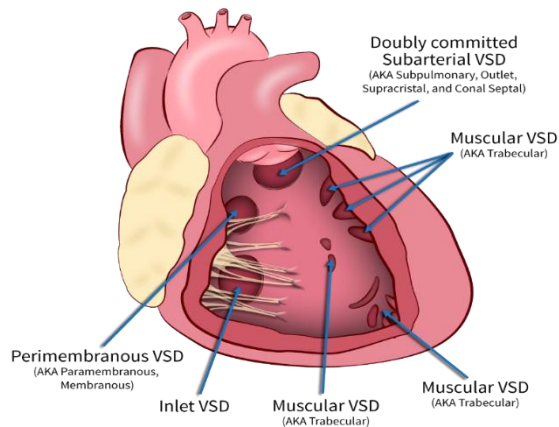
(<https://childrensnational.org/visit/conditions-and-treatments/heart/ventricular-septal-defect-vsd>)

Ανατομική περιγραφή:

Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προκύπτει από την ενσωμάτωση του μυϊκού και μεμβρανώδους διαφράγματος. Οι μεσοκοιλιακές επικοινωνίες διακρίνονται σε :

1. Ελλείματα του μεμβρανώδους τμήματος – περιμεμβρανώδης (membranous, perimembranous) του μεσοκοιλιακού διαφράγματος: αφορά το μεμβρανώδες τμήμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με επέκταση πέραξ του διαφράγματος, τα οποία έχουν τάση αυτόματης σύγκλεισης.
2. Ελλείματα του μυϊκού τμήματος(muscular) του μεσοκοιλιακού διαφράγματος:
 - Διαφράγματος εισόδου(inlet):* εντόπιση άμεσα κάτω από κολποκοιλιακές βαλβίδες. Ένταξη σε ελλείματα καρδιακών προσκεφαλαίων. Ωστόσο δεν παρουσιάζουν τάση αυτόματης σύγκλεισης.
 - Δοκιδώδους διαφράγματος(trabecular):* μικρού μεγέθους με τάση αυτόματης σύγκλεισης.

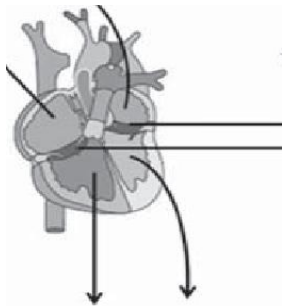
Διαφράγματος εξόδου(outlet): είναι αποτέλεσμα λανθασμένης ευθυγράμμισης και ένωσης της μυώδους με την μεμβρανώδη μοίρα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος.



Εικόνα: Απεικόνιση των πιθανών τύπων της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας.

(<https://pedecho.org/library/fetal/Fet-VSD>)

Γενετική αιτιολογία:



Ventricular Septum defects

NKX2.5
GATA4
TBX20
TBX1
TBX5

Εικόνα: Απεικόνιση των υπεύθυνων γονιδίων που οδηγούν σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Vecoli *et al.*, 2014)

Το γονίδιο GATA4 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p23 παρουσιάζει μια ετερόζυγη μετάλλαξη η οποία οδηγεί σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία (OMIM 614429). Το προϊόν του γονιδίου αυτού ανήκει στην οικογένεια των GATA συνδετικών πρωτεϊνών που αποτελούν μεταγραφικοί παράγοντες που ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων. Συγκεκριμένα το γονίδιο GATA4 κωδικοποιεί ένα προϊόν το οποίο ρυθμίζει την διαφοροποίηση του μυοκαρδίου (Durocher *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 2008). Μια παρονομαστική μετάλλαξη (missense) R43W στο γονίδιο αυτό οδηγεί σε ένα μεταγραφικό προϊόν μειωμένης δραστηριότητας σε σχέση με την άγριου τύπου πρωτεΐνη οδηγώντας σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Peng *et al.*, 2010). Έχει ταυτοποιηθεί μια μετάλλαξη σε ετεροζυγωτία που αφορά την αντικατάσταση της γουανίνης στην θέση 1075 από αδενίνη στο εξώνιο 6 του γονιδίου αυτού που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της γλυκίνης στην θέση 359 από λυσίνη (E359K) σε μια υψηλά συντηρημένη περιοχή του C-τελικού άκρου με αποτέλεσμα τα μέλη της οικογένειας που φέρουν την μετάλλαξη αυτή έχουν περιμεμβρανώδη μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Επιπλέον, μια ετερόζυγη μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης στην θέση 1325 από θυμίνη στο εξώνιο 7 του ίδιου γονιδίου οδηγεί σε αντικατάσταση της αλανίνης στην θέση 442 από βαλίνη (A442V) στην υψηλά συντηρημένη περιοχή του

C-τελικού άκρου με συνέπεια την δημιουργία περιμεμβρανώδους μεσοκοιλιακής επικοινωνίας με διαφυγή αίματος από αριστερά προς τα δεξιά. Επιπρόσθετα μια μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης στην θέση 1220 από αδενίνη που αφορά έναν παιδιατρικό ασθενή με μεσοκοιλιακή επικοινωνία οδηγεί σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 407 από γλουταμίνη (P407Q) στο C-τελικό άκρο. Τέλος έχουν ταυτοποιηθεί δύο επιπλέον μεταλλάξεις αντικατάστασης της γουανίνης στην θέση 886 από κυτοσίνη και της κυτοσίνης στην θέση 127 από θυμίνη που έχουν ως αποτέλεσμα αντικατάσταση της γλυκίνης στην θέση 296 από αργινίνη και της αργινίνης στην θέση 43 από τρυπτοφάνη αντίστοιχα, με φαινότυπο μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και στην δεύτερη περίπτωση περιμεμβρανώδη. (Zhang *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011a) Το γονίδιο CITED2 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q24, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιογένεση ρυθμίζοντας την δράση των HIF1A³ και TFAP2C⁴. Πιο συγκεκριμένα, σε έναν ασθενή με περιμεμβρανώδη μεσοκοιλιακή επικοινωνία στο εξώνιο 2 του γονιδίου αυτού διαπιστώθηκε διαγραφή 27 ζευγών βάσεων σε ετερόζυγη κατάσταση γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την διαγραφή 9 αμινοξέων (ser170_gly178del) από το τελικό προϊόν το οποίο παρουσίαζε μειωμένη ενεργότητα με αντίκτυπο την μειωμένη ενεργότητα των παραγόντων HIF1A και TFAP2C. (Sperling *et al.*, 2005) Το γονίδιο NKX2.5 το οποίο βρίσκεται στην περιοχή 5q35.1 παράγει μια πρωτεΐνη-μεταγραφικό παράγοντα η οποία περιέχει καρδιακό ομοιωτικό κουτί και αλληλεπιδρά με τα TBX1, TBX5 και TBX20 με αποτέλεσμα να είναι εξαιρετικά σημαντική στην ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι ακόλουθες ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό έχουν ανευρεθεί ότι συσχετίζονται με τον φαινότυπο της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας:

- αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 848 από αδενίνη στο εξώνιο 2 οδηγεί σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 283 από γλουταμίνη (P283Q)

-αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 175 από γουανίνη οδηγεί σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 59 από αλανίνη (P59A)

-αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 998 από γουανίνη οδηγεί σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 257 σε αλανίνη (P257A)

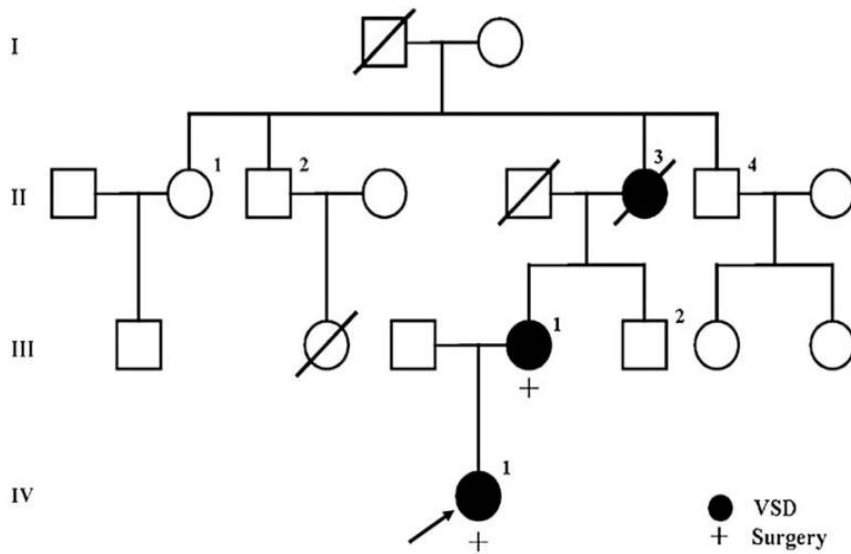
(Peng *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011b; Chen *et al.*, 2010)

Το πάνελ γονιδίων που περιέχει τα συγκεκριμένα γονίδια μπορεί να καταδείξει τις ανωτέρω μεταλλάξεις. Πέραν των σημειακών μεταλλάξεων σε γονίδια, η υποαορτική μεσοκοιλιακή επικοινωνία χωρίς πνευμονική στένωση συναντάται σε περίπτωση

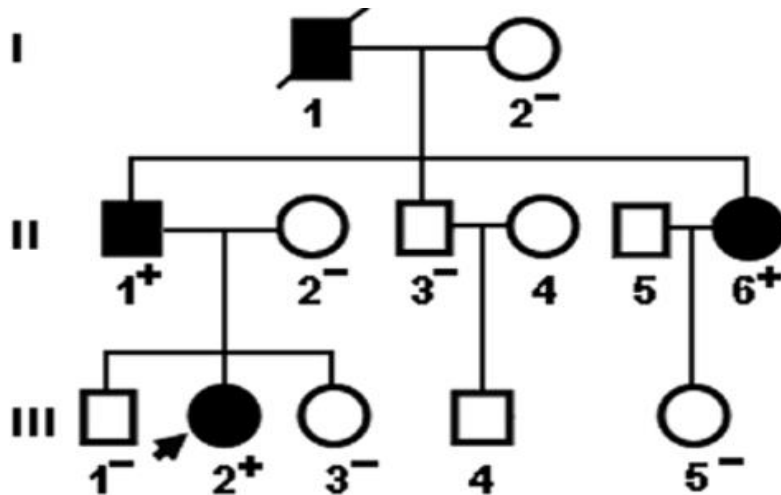
³ Πρόκειται για την πρωτεϊνική υποομάδα του ετεροδιμερούς μεταγραφικού παράγοντα HIF που εμπεριέχει PAS domain και κατέχει πρωταγωνιστικό ρόλο στην κυτταρική απάντηση σε συνθήκες υποξίας

⁴ Πρωτεΐνη η οποία έχει ρόλο μεταγραφικού παράγοντα στην διαδικασία της οργανογένεσης

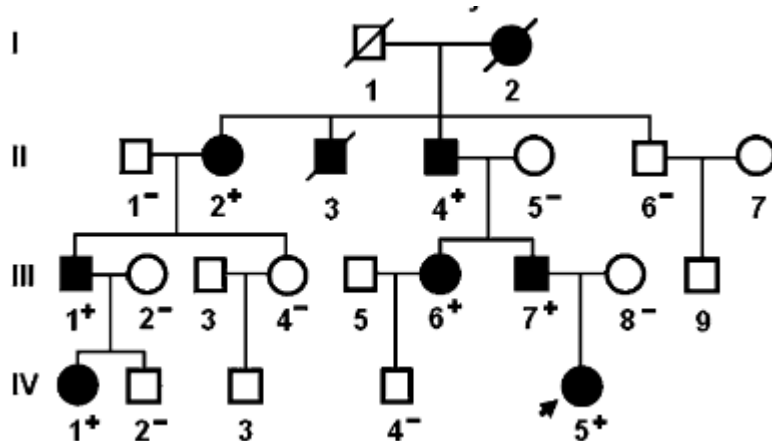
τρισωμίας 18 ή 13. Τέλος η μεσοκοιλιακή επικοινωνία συναντάται σε πληθώρα συνδρόμων όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία όπου τα άτομα IV1 και III1 φέρουν την ίδια μετάλλαξη E359K στο γονίδιο GATA4. (Zhang *et al.*, 2008)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία όπου + : φορείς ετερόζυγης μετάλλαξης, - : μη φορείς. (Wang *et al.*, 2011a)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία που φέρουν την μετάλλαξη p.R43W στο γονίδιο GATA4. (Yang *et al.*, 2012a)

Παθοφυσιολογία:

Σε όλους τους τύπους μεσοκοιλιακής επικοινωνίας παρατηρείται αιματική ροή από τα αριστερά προς τα δεξιά (αριστεροδεξιά διαφυγή). Η αιμοδυναμική του φαινομένου

αυτού εξαρτάται από το μέγεθος του ελλείματος, την ενδοτικότητα των κοιλιών και την αντίσταση των πνευμονικών αγγείων. Το γεγονός ότι το αίμα διαφεύγει κατά την διάρκεια της συστολής των κοιλιών είναι σημαντικό καθώς το διαφυγόν αίμα κατευθείαν από την δεξιά κοιλία εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την επιβάρυνση της. Λόγω του ότι το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί ένα κλειστό κύκλωμα η επιβάρυνση της πνευμονικής κυκλοφορίας οδηγεί σε επιβάρυνση των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων και την σταδιακή εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας. (Γερμανάκης *et al.*, 2015)

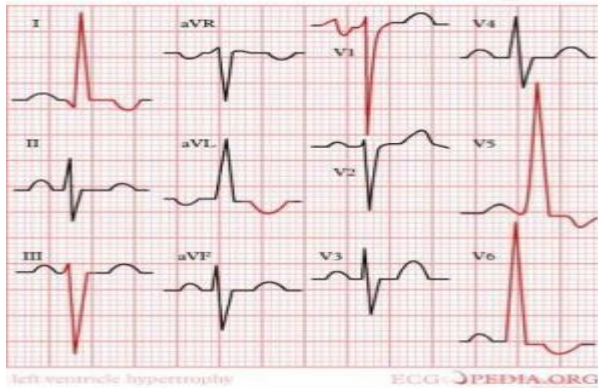
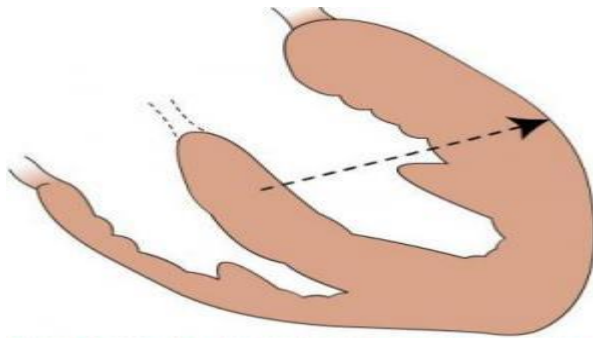
Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Σε περίπτωση μικρής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας κατά την διάρκεια της ακρόασης διαπιστώνεται ολοσυστολικό φύσημα που μπορεί να συνοδεύεται από ψηλάφηση ροΐζου με εντόπιση αριστερά παραστερνικά. Εάν η μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι μεγάλη τότε διαπιστώνεται μεσοδιαστολικό κύλισμα λόγω αυξημένης πνευμονικής φλεβικής επιστροφής και διχασμός του δεύτερου καρδιακού τόνου, ταυτόχρονα η καρδιακή ώση είναι έντονη. Επί ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης και δυνατός σε ένταση.

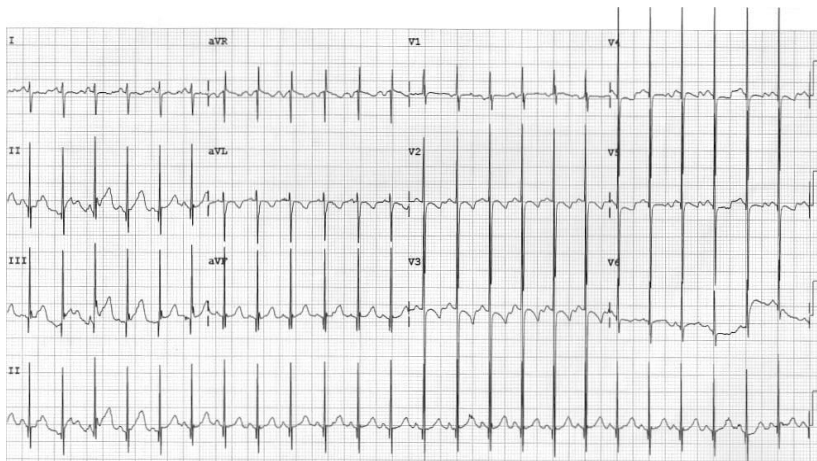
Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στην περίπτωση μικρού μεσοκοιλιακού ελλείματος διαπιστώνεται φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Ωστόσο σε μεγαλύτερες επικοινωνίες υπάρχει εικόνα υπερτροφίας των αριστερών κοιλοτήτων. Επί εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης διαπιστώνεται εικόνα υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης διαπιστώνονται ευρήματα συμβατά με την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (RVH), πιο συγκεκριμένα διαπιστώνονται υψηλά R στις V4 και V1, βαθιά S κύματα σε V5 και V6, στροφή του άξονα προς τα δεξιά (ανάλογα με την ηλικία του παιδιού), qR μοτίβο σε V1 (μικρό q και ψηλό R) εύρημα αρκετά ειδικό για RVH, τέλος αρκετά ειδικό εύρημα αποτελεί και το θετικό T στην V1 και V4 σε παιδιά από 3 ημερών έως 6 ετών. Επιπλέον αξιολογείται ο λόγος R/S ο οποίος είναι αυξημένος στις V1 και V2 ενώ στην V6 ο λόγος αυτός είναι κάτω της μονάδας. (Mattu A,2019) (Brady WJ, 2020) (Straus DG,2021) (Surawicz B, 2008)



Εικόνα: Απεικόνιση των απαγωγών σε περίπτωση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας.

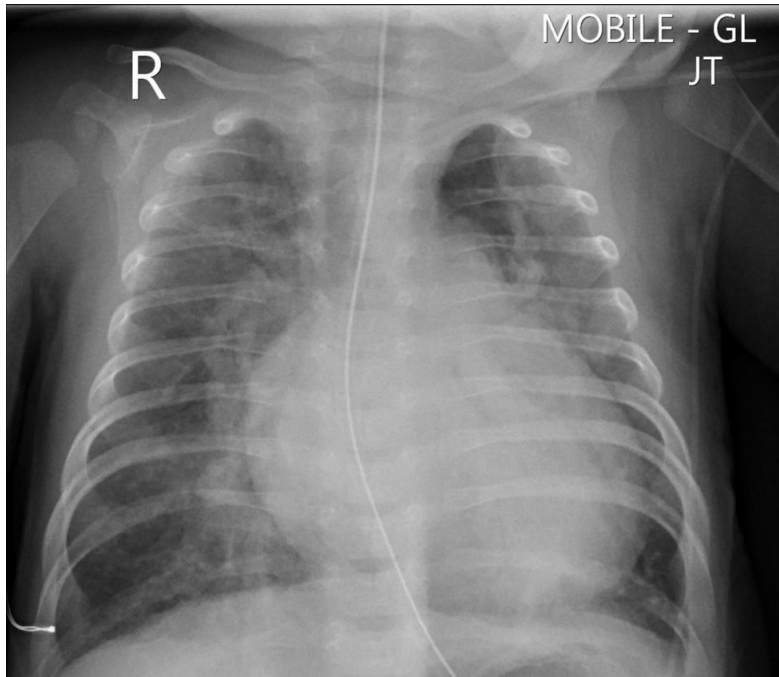
(<https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/ventricular-septal-defect>)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα σε παιδί με μεσοκοιλιακή επικοινωνία η οποία έχει προκαλέσει υπερτροφία των δύο κοιλιών. Απεικόνιση ψηλών διφασικών QRS διαστημάτων στις V2,V3,V4 απαγωγές. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται Katz-Wachtel. (

<https://litfl.com/biventricular-hypertrophy-ecg-library/>)

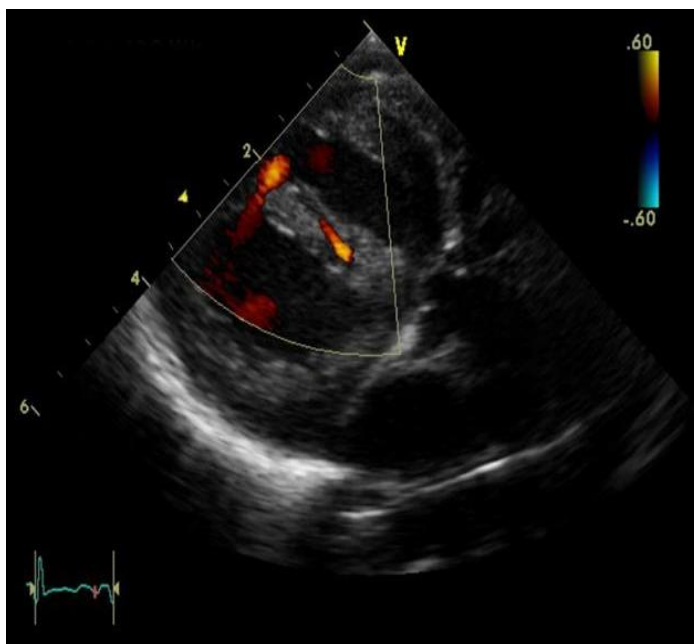
Ακτινογραφία θώρακα:



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος σε βρέφος 3 μηνών με διαγνωσμένη μεσοκοιλιακή επικοινωνία στην οποία είναι εμφανής η καρδιομεγαλία, η προπύεση του πνευμονικού κώνου και η αυξημένη πνευμονική αιμάτωση. (Jones,2014)

Παρατηρείται αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη λόγω καρδιομεγαλίας, προπύεση του πνευμονικού κώνου καθώς και αυξημένη αιμάτωση των πνευμονικών αγγείων στις πύλες των πνευμόνων.

Υπερηχοκαρδιογραφία:



Εικόνα: Απεικόνιση ροής αίματος δια της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε νεογνό 23 ημερών. (Gaillard,2009)

Αποτελεί την μέθοδο διάγνωσης εκλογής για την εντόπιση του μεγέθους ,του τύπου του ελλείματος και της κατεύθυνσης της ροής διαμέσου του ελλείματος. Επιπλέον είναι δυνατή η διαπίστωση τυχόν επιπλέον ανωμαλιών στα πλαίσια της συγγενούς καρδιοπάθειας. Επιπρόσθετα πραγματοποιείται μέτρηση του πάχους των τοιχωμάτων και των πιέσεων των καρδιακών διαμερισμάτων ώστε να διαπιστωθεί η αιμοδυναμική τους επιβάρυνση.

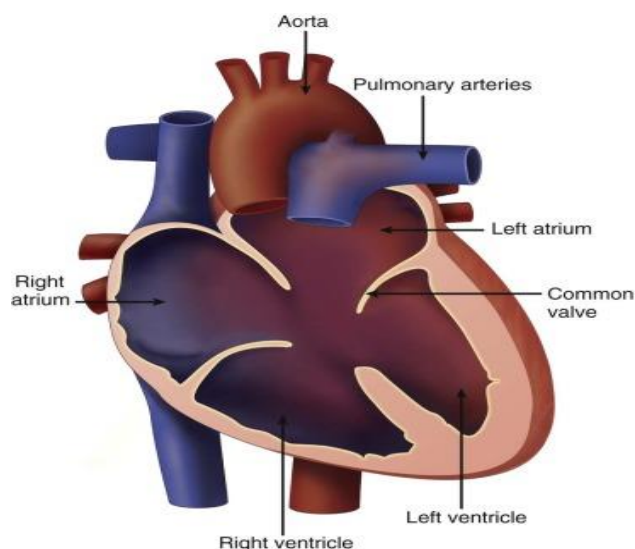
4.4.1.3 Κολποκοιλιακή επικοινωνία (Atrioventricular Septal Defect-AVSD)

Επιδημιολογία:

Αποτελεί περίπου το 4-5% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών και η επίπτωση της είναι 4 ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Reller *et al.*, 2008)

Ανατομική περιγραφή:

Πρόκειται για ομάδα παθήσεων που επηρεάζει τα κολποκοιλιακά διαφράγματα και τις κολποκοιλιακές βαλβίδες. Τα ενδοκαρδιακά προσκεφαλαία αναδύονται στο επίπεδο της κολποκοιλιακής αύλακας ώστε να χωρίζουν το κολποκοιλιακό κανάλι σε δεξί και αριστερό, άνω και κάτω σχηματίζοντας την τριγλώχινα και την μιτροειδή βαλβίδα. Είναι απαραίτητη η ένωση των δακτυλίων των δύο βαλβίδων καθώς και η ένωση στο σημείο αυτό του μεσοκολπικού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος για τον επιτυχή σχηματισμό των ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων. Συνεπώς αποτυχία στην ομαλή ένωση των δομών που προαναφέρθηκαν οδηγεί σε έλλειμα καρδιακών προσκεφαλαίων ή κολποκοιλιακό κανάλι. Η πλήρης μορφή της ονομάζεται πλήρες κολποκοιλιακό κανάλι και αφορά συνδυασμένη αποτυχία σχηματισμού του μεσοκολπικού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος ώστε να σχηματίζεται το κολποκοιλιακό κανάλι με κοινή κολποκοιλιακή βαλβίδα. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει πρωτογενές μεσοκολπικό έλλειμα σε συνδυασμό με μεσοκοιλιακό έλλειμα του χώρου εισόδου. Αυτή η ανατομική ανωμαλία ονομάζεται έλλειμα καρδιακών προσκεφαλαίων ή ογκωμάτων.



Εικόνα: Απεικόνιση πλήρους κολποκοιλιακού καναλιού.
(<https://radiologykey.com/atrioventricular-canal-defects/>)

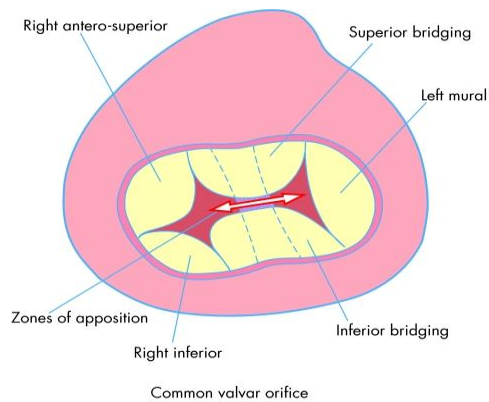
Στις μερικές μορφές της συγγενούς καρδιοπάθειας διακρίνουμε τις παρακάτω περιπτώσεις:

Μερικό κολποκοιλιακό κανάλι προκύπτει από την ύπαρξη πρωτογενούς μεσοκολπικού ελλείματος με κοινό δακτύλιο για τις κολποκοιλιακές βαλβίδες οι

οποίες έχουν διαφορετικά στόμια. Επιπλέον παρατηρείται δυσπλασία της μιτροειδούς βαλβίδας (σχισμή της πρόσθιας γλωχίνας).

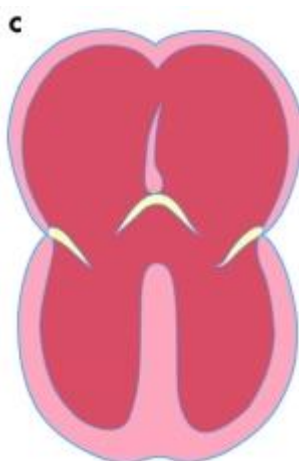


Εικόνα: Απεικόνιση μερικού κολποκοιλιακού καναλιού (<https://radiologykey.com/atrioventricular-canal-defects/>)



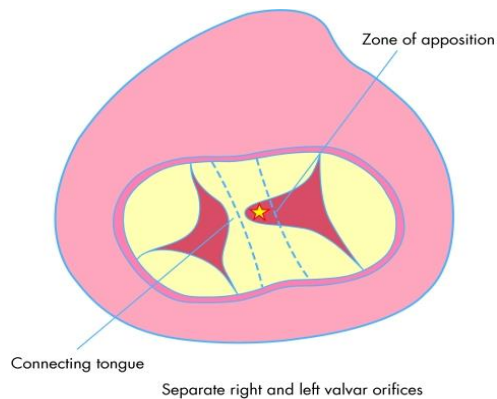
Εικόνα: Απεικόνιση κοινού κολποκοιλιακού στομίου. (Craig, 2006)

Μερικό κολποκοιλιακό κανάλι προκύπτει επίσης από την ύπαρξη μεσοκοιλιακού ελλείματος, το οποίο στην περίπτωση που καλύπτεται από χορδές δεν οδηγεί σε σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση και ονομάζεται μεταβατικό.



Εικόνα: Απεικόνιση κολποκοιλιακού καναλιού με μεσοκοιλιακό έλλειμμα. (Craig, 2006) και μεταβατικού κολποκοιλιακού καναλιού (<https://radiologykey.com/atrioventricular-canal-defects/>)

Μερικό κολποκοιλιακό κανάλι έχουμε και στην περίπτωση όπου η κοινή κολποκοιλιακή βαλβίδα χωρίζεται με παρουσία ιστού σε δύο ξεχωριστά στόμια.



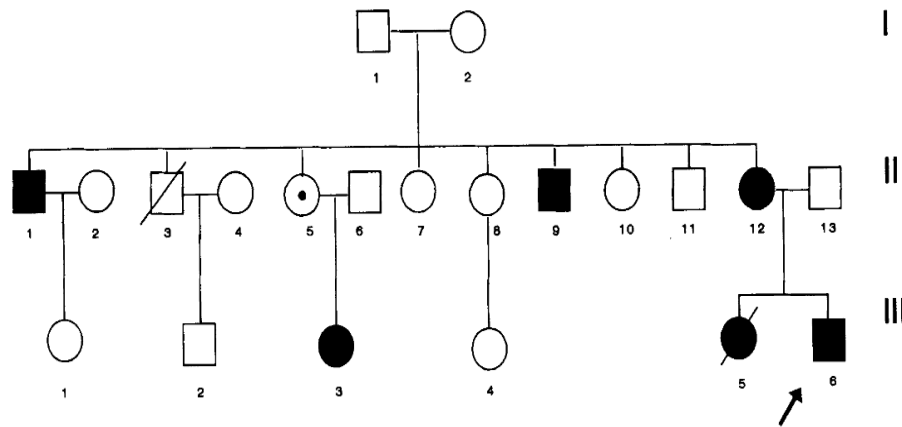
Εικόνα: Απεικόνιση της κοινής κολποκοιλιακής βαλβίδας η οποία ωστόσο διαθέτει δύο ξεχωριστά στόμια. (Craig, 2006)

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην περίπτωση όπου λόγω της κοινής κολποκοιλιακής βαλβίδας οι δύο κοιλίες δέχονται διαφορετικό όγκο αίματος με άμεσο αντίκτυπο στην φυσιολογία των δύο κοιλιών. (Γερμανάκης *et al.*, 2015; Craig, 2006)

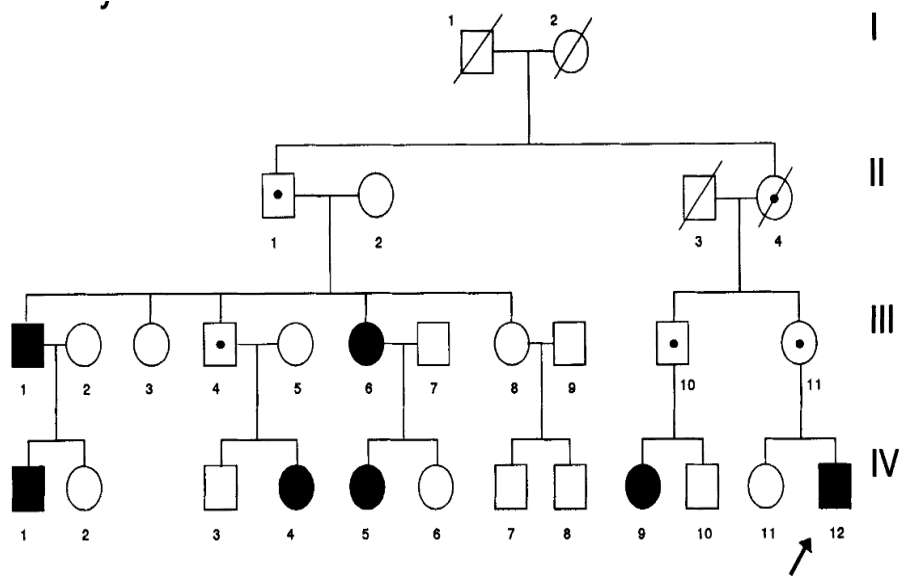
Γενετική αιτιολογία:

Το γονίδιο CRELD1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p25. Σπάνιες παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις σε αυτό μπορεί να προκαλέσουν κολποκοιλιακό κανάλι όπως η αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 4201 από θυμίνη στο εξώνιο 9 η οποία οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 329 από κυστεΐνη (R329C) με αποτέλεσμα να διακόπτεται ο δισουλφιδικός δεσμός της πρωτεΐνης, ωστόσο η μετάλλαξη αυτή διαθέτει ατελή διεισδυτικότητα. Άλλες παραλλαγές που έχουν ανευρεθεί είναι η αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 4148 από θυμίνη στο εξώνιο 9, της γουανίνης στην θέση 1566 από αδενίνη στο εξώνιο 3, της γουανίνης στην θέση 1240 από αδενίνη στο εξώνιο 10 οι οποίες οδηγούν σε αυτή την συγγενή καρδιοπάθεια. Επιπλέον, όπως θα αναφερθεί στην συνέχεια, πλήρες κολποκοιλιακό κανάλι συναντάται σε παιδιά με σύνδρομο Down και μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό. Επιπρόσθετα έχει ανευρεθεί συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων στο γονίδιο αυτό και κολποκοιλιακού καναλιού σε ασθενείς με σύνδρομο 3p. (Robinson *et al.*, 2003; Zhian, Belmont and Maslen, 2012; Ackerman *et al.*, 2012)(Hartz,2002) Το γονίδιο GJA1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q22 το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη κοννεξίνη-43 (οικογένεια κοννεξινών που αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες). Σε μια μελέτη έχουν συσχετιστεί δυο παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις με την εκδήλωση του φαινοτύπου. (Dasgupta *et al.*, 2001) Το γονίδιο GATA4 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p23. Έχουν ανευρεθεί ετερόζυγες μεταλλάξεις όπως η αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 1037 από θυμίνη και η αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 487 από θυμίνη οι οποίες οδηγούν σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 163 από σερίνη (P163S) και της αλανίνης στην θέση 346 από βαλίνη (A346V) αντίστοιχα με αποτέλεσμα την δημιουργία κολποκοιλιακού καναλιού. (Rajagopal *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2008) Το γονίδιο GATA6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q11. Έχει

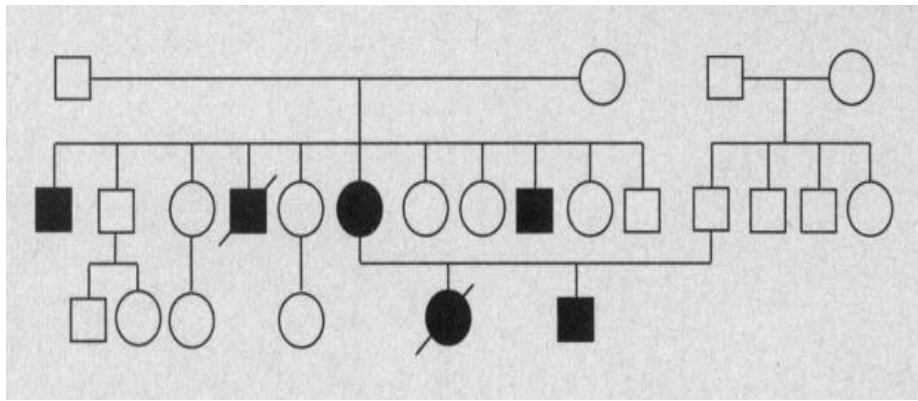
ταυτοποιηθεί μια ετερόζυγη μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης στην θέση 740 από θυμίνη που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αλανίνης στην θέση 178 από βαλίνη (A178V) που οδηγεί στην εκδήλωση του φαινοτύπου αυτού. (Maitra *et al.*, 2010) Τέλος μεταλλάξεις στο γονίδιο ACVR1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q24.1 όπως η αντικατάσταση L343P σχετίζεται με την ανάπτυξη κολποκοιλιακού καναλιού. (Smith *et al.*, 2009) Τα πάνελ γονιδίων που περιέχουν αυτά τα γονίδια είναι δυνατόν να καταδείξουν τις ανωτέρω μεταλλάξεις.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με κολποκοιλιακή επικοινωνία επικρατούς χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα. (Amati *et al.*, 1995)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με κολποκοιλιακή επικοινωνία επικρατούς χαρακτήρα με ατελή διεισδυτικότητα. (Amati *et al.*, 1995)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με κολποκοιλιακή επικοινωνία. (Digilio *et al.*, 1993)

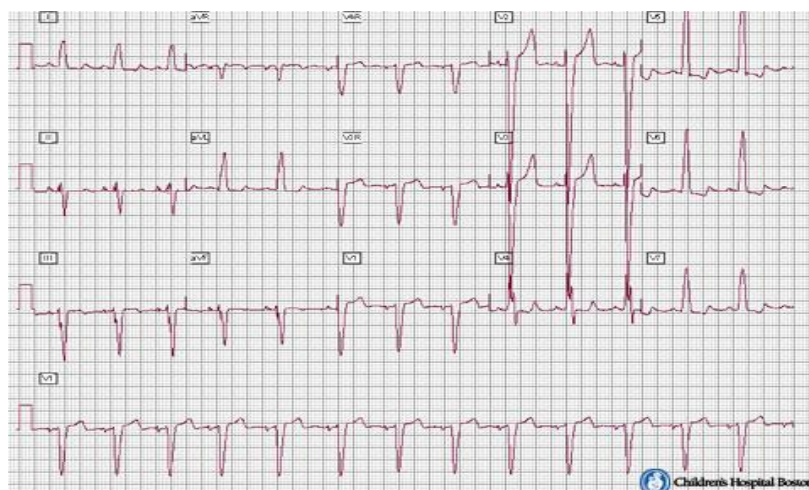
Διαγνωστική προσέγγιση:

Ακρόαση:

Στην περίπτωση πλήρους κολποκοιλιακού καναλιού διαπιστώνεται συστολικό φύσημα ακουστό στην κορυφή της καρδιάς με υπερδυναμική καρδιακή ώση. Στην περίπτωση μερικού κολποκοιλιακού καναλιού η ακροαστική εικόνα ποικίλλει από την μη ύπαρξη ακροαστικών ευρημάτων έως την διαπίστωση διχασμού του δεύτερου καρδιακού τόνου και ήπιου συστολικού φυσήματος τύπου εξώθησης που είναι ακουστό στο ανώτερο αριστερό στερνικό όριο λόγω αυξημένης ροής στην πνευμονική βαλβίδα. (Craig, 2006; Γερμανάκης *et al.*, 2015)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα(ΗΚΓ):

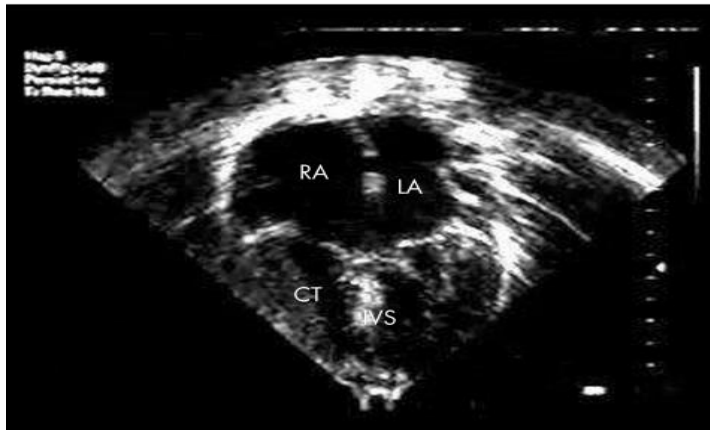
Σε περίπτωση πλήρους κολποκοιλιακού καναλιού ο ανώτερος άξονας του QRS κυμαίνεται μεταξύ -150° έως -90° και υπάρχουν ευρήματα υπερτροφίας των κοιλιών. Τέλος διαπιστώνεται παράταση του διαστήματος PR. (Γερμανάκης *et al.*, 2015) (Hampton J,2019). Στο μερικό κολποκοιλιακό κανάλι εμφανίζεται παρόμοιος ανώτερος άξονας και ατελής αποκλεισμός δεξιού σκέλους. (Craig, 2006)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός 10χρονου παιδιού με μεταβατικό κολποκοιλιακό κανάλι στο οποίο απεικονίζεται η αριστερή στροφή του άξονα (θετικό QRS σε I και αρνητικό σε II,III,aVf) (https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1732)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Προσφέρει την ακριβή διάγνωση της ανατομίας της συγγενούς καρδιοπάθειας καθώς και του τύπου της, τις πιέσεις που αναπτύσσονται σε κάθε καρδιακή κοιλότητα και τέλος, εντοπίζει τις ιδιαιτερότητες της κάθε περίπτωσης με βάση τις οποίες λαμβάνονται διαγνωστικές και θεραπευτικές αποφάσεις.



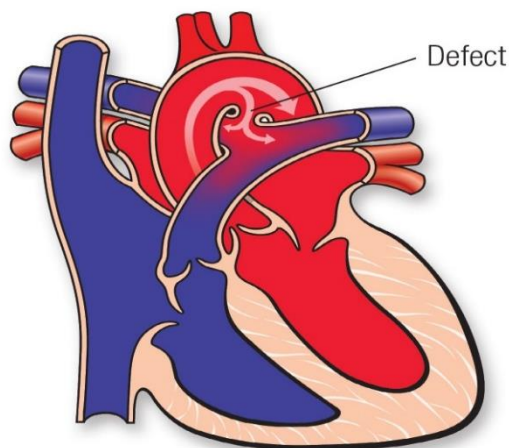
Εικόνα: Υπερηχογραφία σε βρέφος με μεταβατικό κολποκοιλιακό κανάλι όπου απεικονίζονται οι χορδές του μεσοκοιλιακού ελλείμματος. (Craig, 2006)

4.4.1.4 Ανοιχτός αρτηριακός ή βοτάλλειος πόρος (Patent Ductus Arteriosus-PDA)

Επιδημιολογία:

Αποτελεί την δεύτερη σε συχνότητα συγγενή καρδιοπάθεια καθώς αποτελεί το 5-7% αυτών με επίπτωση 1 στις 2.000-5.000 ζωντανές γεννήσεις. Πρόκειται για μια συχνή βλάβη, η επίπτωση της οποίας διαφέρει ανάλογα με την ηλικία κύησης. Πιο συγκεκριμένα τα πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένη επίπτωση λόγω μη φυσιολογικής φυσιολογίας παρά κάποιας δομικής ανωμαλίας συνεπώς μελέτες με αυξημένο αριθμό πρόωρων νεογνών θα υπερεκτιμήσουν την επίπτωση. Αντίθετα στα τελειόμηνα νεογνά ο αρτηριακός πόρος συγκλίνει έως την ηλικία των 4-7 ημερών μετά την γέννηση (Hoffman and Kaplan,2002). Σύμφωνα με μελέτες που βασίστηκαν σε ιατροδικαστικά ευρήματα το 35% των περιστατικών συγκλείσθηκαν έως την ηλικία του ενός μηνός, το 75% έως την ηλικία των τριών μηνών και σχεδόν το 100% έως την ηλικία του ενός έτους (Scammon and Norris,1918) (Mitchell, Korones and Berendes, 1971).

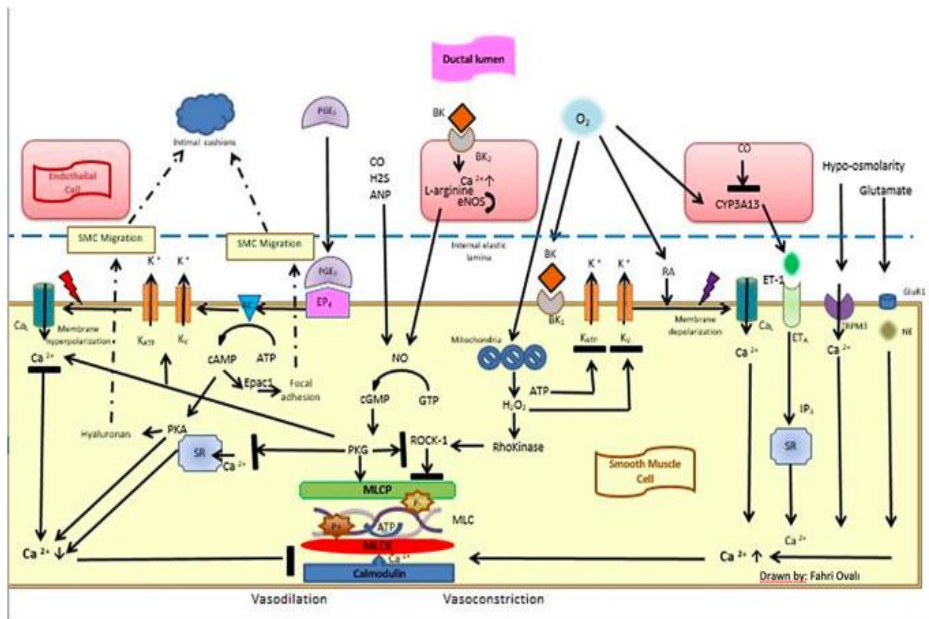
Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Απεικόνιση ανοιχτού βοταλλείου πόρου. Το μπλε χρώμα αναπαριστά το φλεβικό αίμα ενώ το κόκκινο χρώμα αναπαριστά το αρτηριακό αίμα το οποίο διαφεύγει από αριστερά προς τα δεξιά μέσω της βλάβης.

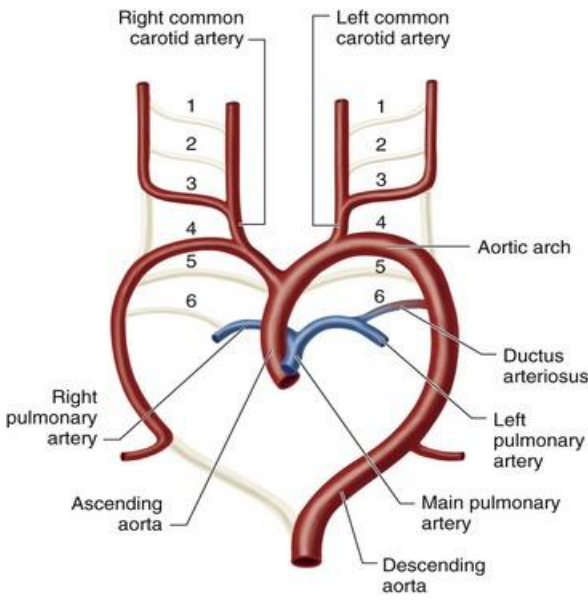
(<https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/patent-ductus-arteriosus-pda>)

Ο βοτάλλειος πόρος είναι μια μυώδης αρτηρία που κατά την εμβρυική ζωή αποτελεί μέρος της φυσιολογικής κυκλοφορίας καθώς εξασφαλίζει την επικοινωνία της πνευμονικής αρτηρίας με την κατιούσα αορτή ώστε να μην υπερφορτώνεται η πνευμονική κυκλοφορία από την στιγμή που οι πνεύμονες δεν λειτουργούν. Η βατότητα του βοταλλείου πόρου εξασφαλίζεται από τις προσταγλανδίνες που εκκρίνονται από τον πλακούντα ωστόσο μετά την γέννηση η σύγκλιση του βοταλλείου πόρου επέρχεται σε δύο βήματα: αρχικά η απουσία προσταγλανδινών λόγω απομάκρυνσης του πλακούντα σε συνδυασμό με την αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου με ταυτόχρονη παραγωγή ριζών οξυγόνου που προκαλούν αγγειοσυστολή μέσω διάχυσης επιφέρουν την αναστολή λειτουργίας των υποδοχέων καλίου, την εκπόλωση των κυττάρων με αποτέλεσμα την εισροή ασβεστίου στα κύτταρα τα οποία συστέλλονται. Το δεύτερο βήμα περιλαμβάνει την μακροσκοπική σύγκλιση που επιτυγχάνεται από την δημιουργία ενός προσκεφαλαίου μέσω του πολλαπλασιασμού ενδοθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάρου ιστού, κάποια ενδοθηλιακά κύτταρα αποκολλώνται με αποτέλεσμα να αναλαμβάνουν τα αιμοπετάλια να αποκαταστήσουν την συνέχεια οπότε σε περιπτώσεις θρομβοκυτταροπενίας η σύγκλιση καθυστερεί. (Sallmon *et al.*, 2021) Άλλα μοριακά σήματα που είναι σημαντικά στην διαδικασία σύγκλισης είναι το notch μονοπάτι, η IL-15 και η TGF-β. (Reese, 2018) Ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος είναι συχνός σε πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης και σε νεογνά που ζουν σε υψόμετρο (μείωση μερικής πίεσης οξυγόνου) όπου εφόσον δεν υπάρχουν άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες γίνεται προσπάθεια σύγκλισης με την χορήγηση αναστολέων της προσταγλανδίνης (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή NSAIDS). Αυτό συμβαίνει διότι στα πρόωρα νεογνά δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί το vasa vasorum των αγγείων με αποτέλεσμα να είναι δυσκολότερο να επιτευχθεί η τελική σύγκλιση λόγω αδυναμίας επίτευξης συνθηκών υποξίας με αποτέλεσμα να επανέρχεται η διάνοιξη του αρτηριακού πόρου. Αντίθετα ο βατός αρτηριακός πόρος σε τελειόμηνα νεογνά που προκαλεί σημαντική αριστεροδεξιά διαφυγή δεν ανταποκρίνεται στα NSAIDS και χρειάζεται χειρουργική επέμβαση καθώς σε αυτά το vasa vasorum είναι ανεπτυγμένο και άρα η μη σύγκλιση δεν οφείλεται αποκλειστικά στην υποξία, καθώς αυτή υπάρχει σε ικανοποιητικό βαθμό. (Kajino *et al.*, 2002) Ωστόσο, σε περιπτώσεις αποφρακτικών συγγενών καρδιοπαθειών η εξασφάλιση ανοιχτού βοτάλλειου πόρου με την χορήγηση ενδοφλέβιων προσταγλανδινών είναι κρίσιμης σημασίας για την επιβίωση αυτών των νεογνών. (Ramsay *et al.*, 1987) (Hung, Yeh and Hsu, 2018; Ovali, 2020)



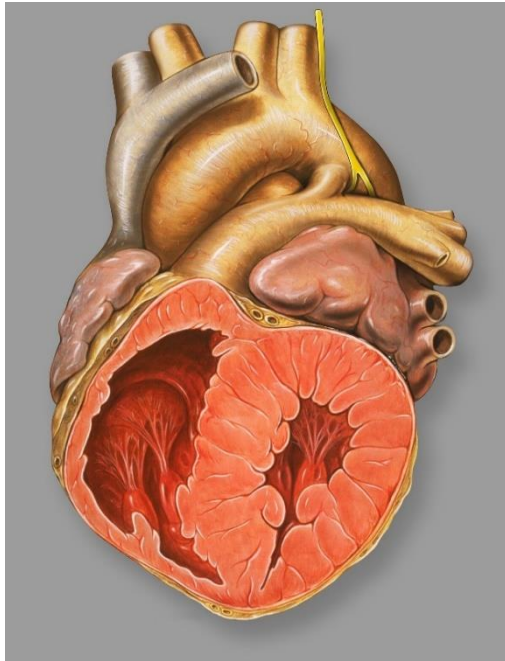
Εικόνα: Απεικόνιση μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην σύγκλιση του βοταλλείου πόρου μετά την γέννηση στις λείες μυϊκές ίνες (Ovali, 2020)

Παθοφυσιολογία:



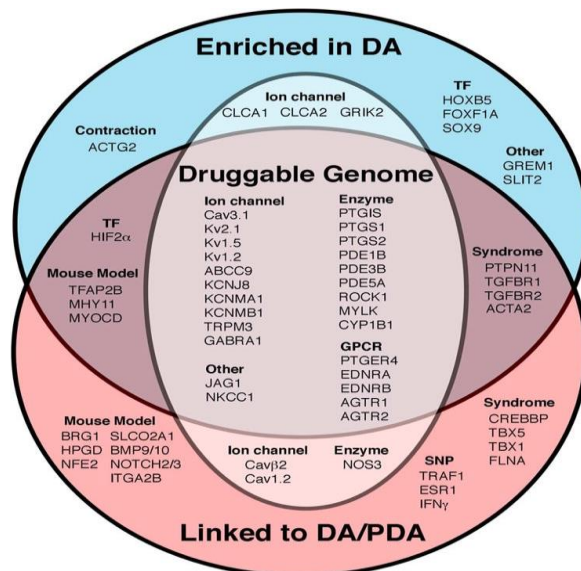
Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς και της επικοινωνίας της μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου με την φλεβική κυκλοφορία. (<https://radiologykey.com/patent-ductus-arteriosus/>)

Παρατηρείται αιματική ροή από αριστερά προς τα δεξιά δηλαδή από την συστηματική κυκλοφορία προς την πνευμονική κυκλοφορία. Ο όγκος αίματος που διαφεύγει εξαρτάται από το μέγεθος του βοταλλείου πόρου και τις αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τελικά λόγω του αυξημένου όγκου επιστροφής από τις πνευμονικές φλέβες που καλείται να διαχειριστεί η αριστερή καρδιά παρατηρείται υπερτροφία των τοιχωμάτων της.



Εικόνα: Αναπαράσταση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε περίπτωση εμμένουτος ανοιχτού αρτηριακού πόρου. (<https://www.lecturio.com/concepts/patent-ductus-arteriosus-pda/>)

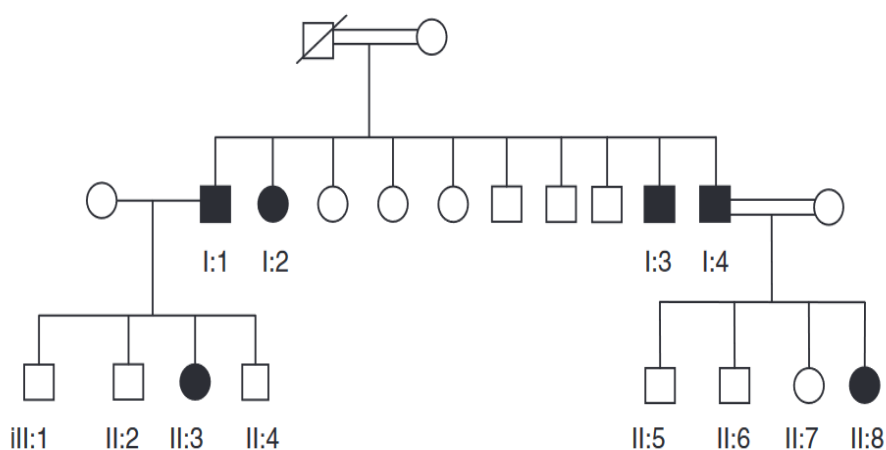
Γενετική αιτιολογία:



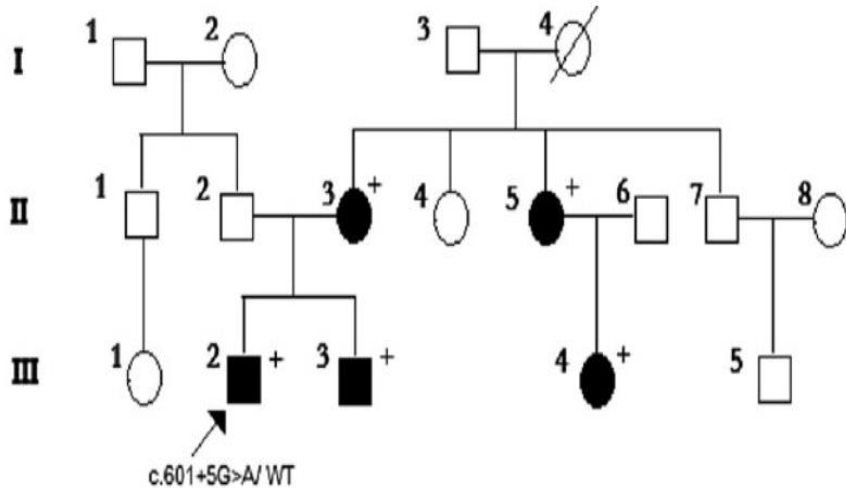
Εικόνα: Απεικόνιση γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την λειτουργία του βοταλλείου πόρου(DA) καθώς και γονίδια που σχετίζονται με την παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου(PDA). Αυτά τα γονίδια μπορούν μελλοντικά να αποτελέσουν στόχους θεραπείας. (Lewis TR,2018)

Στο χρωμόσωμα 12q24 βρίσκεται μια περιοχή η οποία θεωρείται ότι προκαλεί τον εμμένοντα ανοιχτό αρτηριακό πόρο με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο πιθανά με μειωμένη διεισδυτικότητα. Σε μια μελέτη συσχετίστηκε αυτός ο γενετικός τόπος που ονομάστηκε PDA1 με τον εν λόγω φαινότυπο σε άτομα από το Ιράν. (Mani *et al.*, 2002) Το γονίδιο TFAP2B βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p12 όπου μια μεταστροφή στο ιντρόνιο 2 επηρεάζει την θέση ματίσματος του εξωνίου 3 με αποτέλεσμα μια μετάλλαξη μετατόπισης πλαισίου (frameshift mutation) που οδηγεί σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης (Lys170fsTer178). Η μετάλλαξη αυτή θεωρείται ότι ακολουθεί το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο και προκαλεί εμμένοντα αρτηριακό πόρο. (Khetyar *et al.*, 2008). Άλλη μια ετερόζυγη μετάλλαξη έχει ταυτοποιηθεί που αφορά την διαγραφή τεσσάρων ζευγών βάσεων στο εξώνιο 2 του ίδιου γονιδίου προκαλώντας

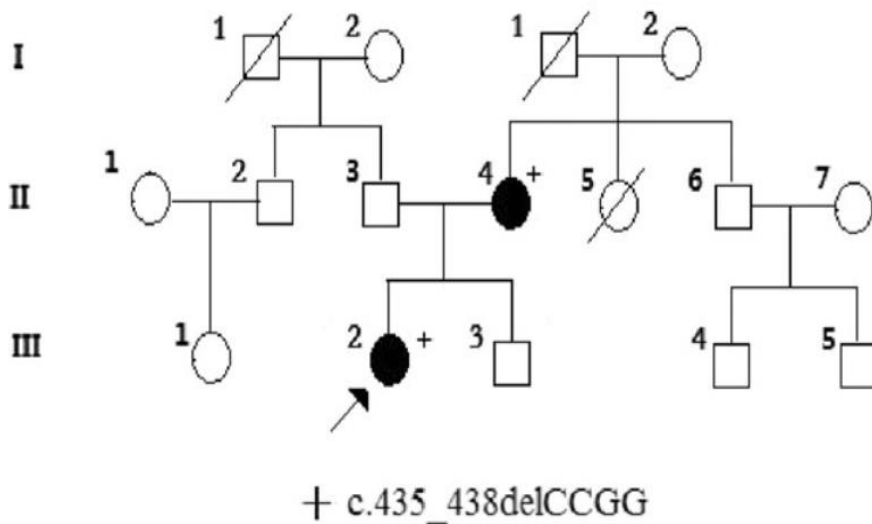
μετάλλαξη μετατόπισης πλαισίου (frameshift mutation) και πρόωρο κωδικόνιο τερματισμού, με τον ίδιο φαινότυπο. (Chen *et al.*, 2011) Επιπλέον η ύπαρξη ετεροζυγωτίας για μια μετάλλαξη ματίσματος στο γονίδιο TFAP2B έχει βρεθεί σε έξι μέλη με ανοιχτό βοτάλλειο πόρο μιας οικογένειας από το Κουβέιτ. (Khetyar *et al.*, 2008) Η ετεροζυγωτία στην διαγραφή 4 ζευγών βάσεων στο γονίδιο TFAP2B σε μια μητέρα και κόρη από την Κίνα σχετίζεται με τον εν λόγω φαινότυπο. (Chen *et al.*, 2011) Το γονίδιο PRDM6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q23, ανήκει στην οικογένεια των PRDM που αποτελούν μεταγραφικούς παράγοντες, μια μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας στην οποία η αντικατάσταση της γουανίνης στην θέση 1646 από αδερίνη οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 549 από γλουταμίνη (R549Q) σε μια υψηλά συντηρημένη περιοχή του ψευδαργυρικού δακτυλίου με αποτέλεσμα την εκδήλωση της συγγενούς καρδιοπάθειας λόγω αποτυχίας του μεταλλαγμένου προϊόντος να τροποποιήσει την λειτουργία του γονιδίου MYH11. Επιπλέον μια άλλη μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας προκαλεί μεταστροφή της γουανίνης στην θέση 788 σε κυτοσίνη και έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της κυστεΐνης στην θέση 263 από σερίνη (C263S) οδηγώντας με τον ίδιο τρόπο όπως η παραπάνω σε ανοιχτό αρτηριακό πόρο. Τέλος μια ετερόζυγη μετάλλαξη στην οποία η αντικατάσταση της αδερίνης στην θέση 1385 από γουανίνη οδηγεί σε αντικατάσταση της γλουταμίνης από αργινίνη στην θέση 462 (Q462R) στο τελικό προϊόν με αποτέλεσμα την επιμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου. (Li *et al.*, 2016) Τα πάνελ γονιδίων που ελέγχουν τα συγκεκριμένα γονίδια είναι δυνατόν να καταδείξουν τις ανωτέρω μεταλλάξεις.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ανοιχτό βοτάλλειο πόρο λόγω της μετάλλαξης VS2-2A > T στο γονίδιο TFAP2B. (Khetyar *et al.*, 2008)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ανοιχτό βοτάλλειο πόρο λόγω της μετάλλαξης c.601>5G>A στο γονίδιο TFAP2B. (Chen *et al.*, 2011)

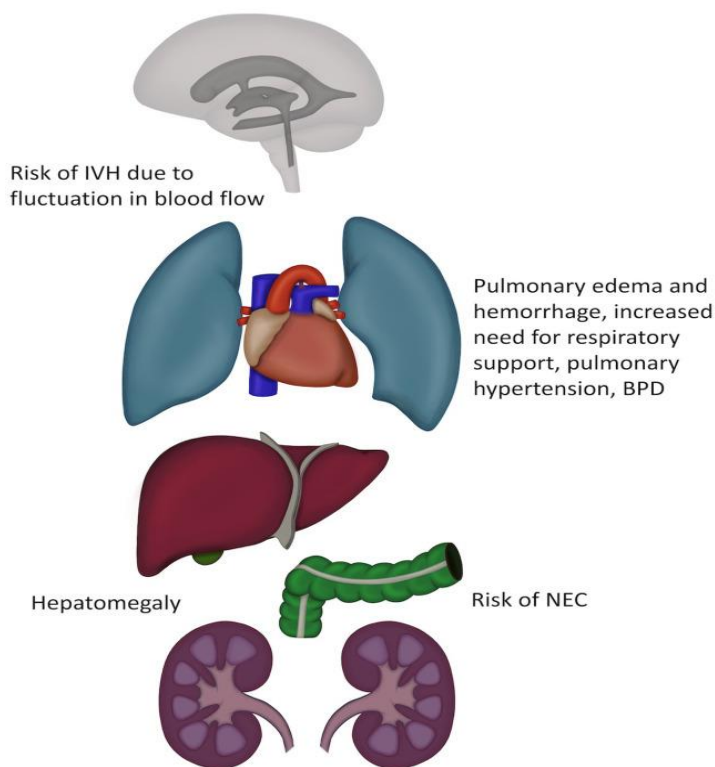


Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με εμμένοντα βοτάλλειο πόρο λόγω της μετάλλαξης c.435_438delCCGG στο γονίδιο TFAP2B. (Chen *et al.*, 2011)

Κλινική εικόνα:

Σε πρόωρα νεογνά η υποκλοπή αίματος από την συστηματική κυκλοφορία οδηγεί σε σημαντική επιβάρυνση της λειτουργίας των οργάνων όπως του εγκεφάλου, των νεφρών, του εντέρου και του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται νεκρωτική εντεροκολίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, βρογχοπνευμονική δυσπλασία και αιμορραγία εντός των κοιλιών του εγκεφάλου. Ταυτόχρονα η επιβάρυνση της πνευμονικής κυκλοφορίας οδηγεί σε πνευμονική συμφόρηση με ανάγκη υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα παιδιά που φέρουν αυτή την συγγενή καρδιοπάθεια αδυνατούν να προσλάβουν βάρος. Η κλινική εικόνα σε παιδιά ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος της επικοινωνίας και την αντίσταση των πνευμονικών αγγείων με εύρος από απουσία συμπτωμάτων έως την εγκατάσταση πνευμονικής υπέρτασης (σύνδρομο Eisenmenger) και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το σύνδρομο Eisenmenger προβάλλει με περιφερικά οιδήματα, πληκτροδακτυλία και

κυάνωση η οποία είναι κλινικά σημαντική όταν συνδυάζεται με καταστάσεις πτώσης της αντίστασης της φλεβικής κυκλοφορίας όπως είναι η εξάσκηση και η αύξηση της θερμοκρασίας. Μακροχρόνιες επιπλοκές αποτελούν η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η δημιουργία ανευρύσματος στον βοτάλλειο πόρο και ο στραγγαλισμός του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου το οποίο διέρχεται από την τριγωνική περιοχή που ορίζεται από το αορτικό τόξο, τον βοτάλλειο πόρο και την κοινή πνευμονική αρτηρία λόγω υπερτροφίας της κοινής πνευμονικής αρτηρίας ως απάντηση στην πνευμονική υπέρταση που εγκαθίσταται, το γεγονός αυτό οδηγεί σε παράλυση των φωνητικών χορδών που εκδηλώνεται ως βράγχος φωνής. (Erdeve *et al.*, 2022) Επιπρόσθετα σταδιακά εγκαθίσταται τα σημεία και συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως ταχύπνοιας, ταχυκαρδίας, ηπατομεγαλίας.



Εικόνα: Απεικόνιση επιπλοκών της παραμονής ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν την αιμορραγία στις κοιλίες του εγκεφάλου (IVH), πνευμονικό οίδημα (pulmonary edema), πνευμονική υπέρταση (pulmonary hypertension), βρογχοπνευμονική δυσπλασία (BPD), ηπατομεγαλία (hepatomegaly) στα πλαίσια της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC), νεφρική ανεπάρκεια η οποία προβάλλει με ολιγουρία. (Erdeve *et al.*, 2022)

Διαγνωστική προσέγγιση:

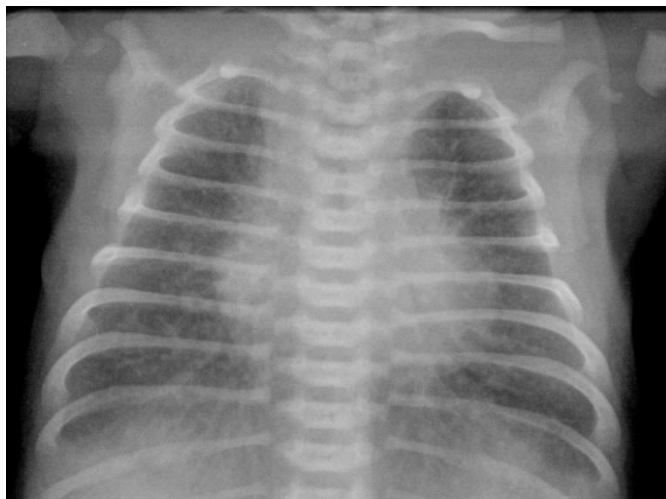
Φυσική εξέταση:

Κατά την ακρόαση της καρδιάς διαπιστώνεται συστολικό ή συνεχές φύσημα στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας με αντανάκλαση στην ωμοπλάτη. Επιπλέον είναι δυνατόν να ψηλαφάται έντονος σφυγμός στην περιφέρεια λόγω έντονης καρδιακής ώσης.

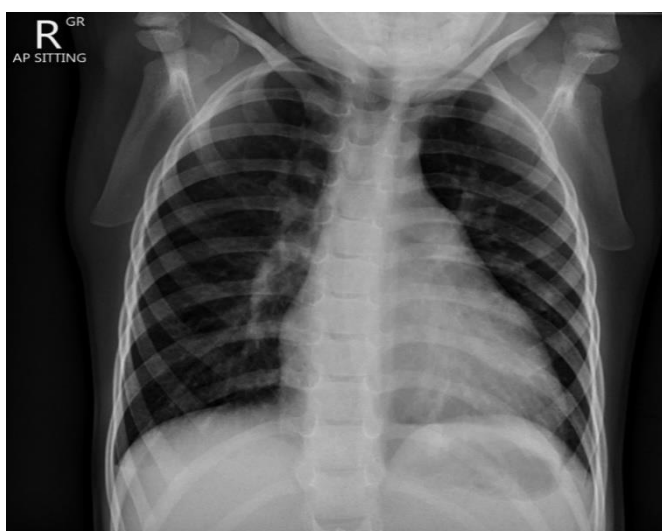
Ακτινογραφία θώρακα:

Σε περιπτώσεις μικρού μεγέθους ανοιχτό βοτάλλειο πόρο τότε δεν υπάρχουν ακτινογραφικά ευρήματα. Ωστόσο σε περίπτωση μεγάλου μεγέθους βοτάλλειου

πόρου διαπιστώνεται αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη λόγω καρδιομεγαλίας, προπέτεια του πνευμονικού κώνου και αυξημένη αγγείωση των πνευμόνων. Σταδιακά λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να επέλθει πνευμονικό οίδημα με εμφανείς τις γραμμές Kerley B.



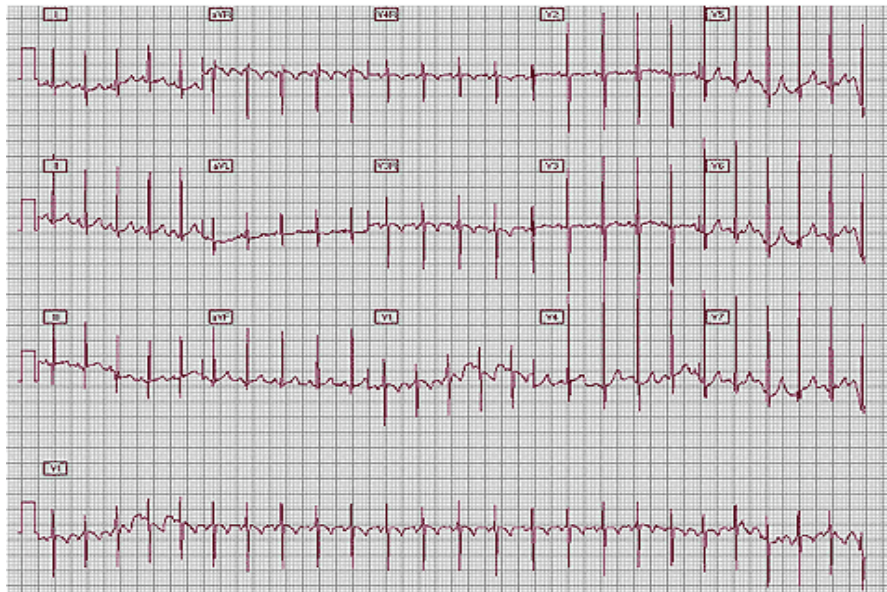
Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα νεογνού με ανοιχτό αρτηριακό πόρο όπου παρατηρείται η υπερφόρτωση της πνευμονικής κυκλοφορίας, μετρίου βαθμού καρδιομεγαλία, κατάληψη πλευροδιαφραγματικών γωνιών και μετατόπιση προς τα επάνω της κορυφής της καρδιάς. (Botz B, 2021)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα κοριτσιού 3 ετών με ανοιχτό αρτηριακό πόρο. Ελέγχεται η καρδιομεγαλία, η αυξημένη αγγείωση στις πνευμονικές πύλες. (Knipe H, 2016)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε περιπτώσεις μικρής επικοινωνίας είναι φυσιολογικό. Όμως επί σημαντικής επικοινωνίας, τα συνηθέστερα ευρήματα είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η φλεβοκομβική ταχυκαρδία.



Εικόνα:
 Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός βρέφους 3 μηνών με διάμετρο αρτηριακού πόρου στα 5mm στο οποίο είναι εμφανές τα διφασικά R κύματα στη V1 λόγω διάτασης του αριστερού κόλπου και υψηλά R κύματα στην V6 ενδεικτικά υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας.
https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CA=T=media&MEDIA_ID=261

Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης διαπιστώνονται ευρήματα συμβατά με την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (RVH), πιο συγκεκριμένα διαπιστώνονται υψηλά R στις V4 και V1, βαθιά S κύματα σε V5 και V6, στροφή του άξονα προς τα δεξιά (αρνητικό έπαρμα I, θετικό έπαρμα aVf), qR μοτίβο σε V1 (μικρό q και ψηλό R) εύρημα αρκετά ειδικό για RVH, τέλος αρκετά ειδικό εύρημα αποτελεί και το θετικό T στην V1 και V4 σε παιδιά από 3 ημερών έως 6 ετών. Επιπλέον αξιολογείται ο λόγος R/S ο οποίος είναι αυξημένος στις V1 και V2 ενώ στην V6 ο λόγος αυτός είναι κάτω της μονάδας. (Mattu A,2019) (Brady WJ, 2020) (Straus DG,2021)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διαπίστωση της διαμέτρου της επικοινωνίας, της κατεύθυνσης και της ταχύτητας ροής διαμέσου του ελλείματος χρησιμοποιώντας Doppler απεικόνιση και των πιέσεων των καρδιακών διαμερισμάτων και κατ' επέκταση της πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας. Επιπλέον ελέγχεται ο βαθμός παλινδρόμησης του αίματος της συστηματικής κυκλοφορίας προς την πνευμονική κυκλοφορία προκαλώντας υποαιμάτωση των συστηματικών οργάνων και υπεραϊμάτωση των πνευμόνων. Τέλος ελέγχεται η μορφολογία των κοιλιών για ενδεχόμενη υπερτροφία ή διάταση των τοιχωμάτων τους και γενικότερα, παρακολουθείται η πορεία της συγγενούς καρδιοπάθειας με την βοήθεια διάφορων ειδικών δεικτών όπως η μέτρηση της τελοδιαστολικής ταχύτητας της αριστεράς κοιλίας. Έχουν προταθεί δύο συστήματα υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης του ανοιχτού αρτηριακού πόρου κατά El-Khuffash et al και Shaare Zedek όπου ανάλογα με το συγκεντρωθέν σκορ λαμβάνονται κρίσιμες αποφάσεις αντιμετώπισης. (El-Khuffash et al., 2015) (Fink et al., 2018; Erdeva et al., 2022)

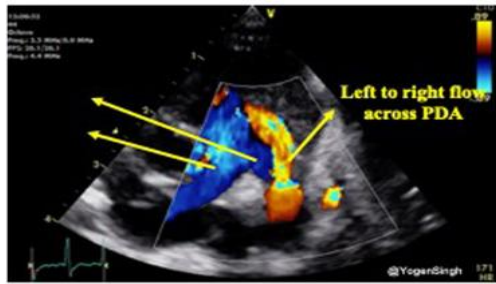


Image a: Large PDA with left to right shunt

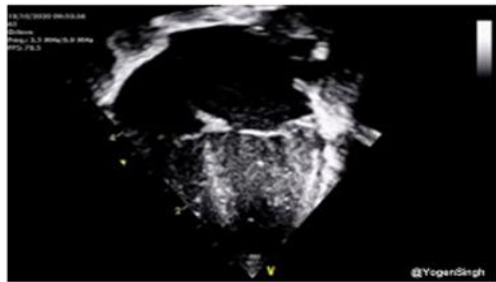


Image b: Volume overloading of left side of the heart

Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση διαφυγής αίματος από αριστερά προς τα δεξιά με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση της αριστεράς κοιλίας. (Erdeve *et al.*, 2022)

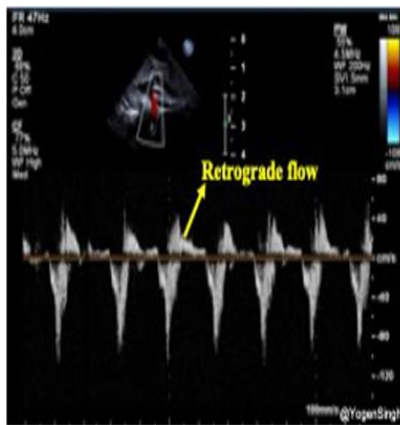


Image a). Retrograde flow in diastole in descending aorta

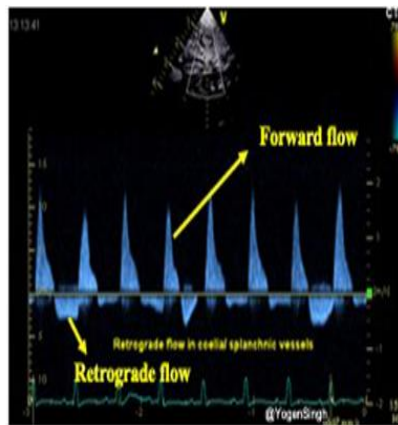


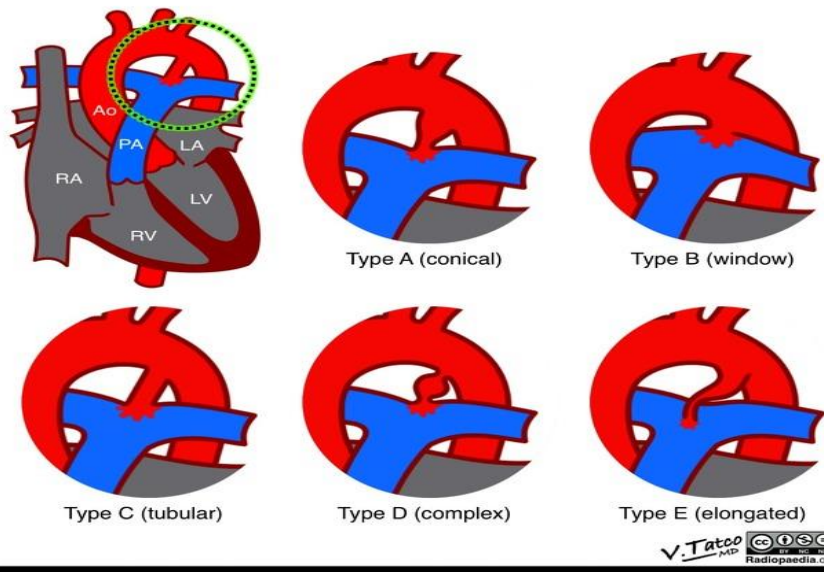
Image b). Doppler assessment of coeliac and superior mesenteric arteries

Εικόνα: α) Υπερηχογραφική απεικόνιση της παλινδρομής κίνησης του αίματος κατά την διαστολή της καρδιάς προς την κατιούσα αορτή με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση της πνευμονικής κυκλοφορίας,
 Β) Απεικόνιση Doppler της ορθόδρομης και παλινδρομής ροής του αίματος κατά μήκος της κοιλιακής και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας με αποτέλεσμα την υποαιμάτωση των συστηματικών

Αξονική Αγγειογραφία (Computed Tomography Angiography- CTA)

Με βάση τα ευρήματα της αξονικής αγγειογραφίας ο Krichenko εφηύρε ένα σύστημα ταξινόμησης των τύπων του ανοιχτού αρτηριακού πόρου με βάση το οποίο λαμβάνονται αποφάσεις σχετικά με την θεραπευτική προσέγγιση.

Krichenko angiographic classification of patent ductus arteriosus (PDA)



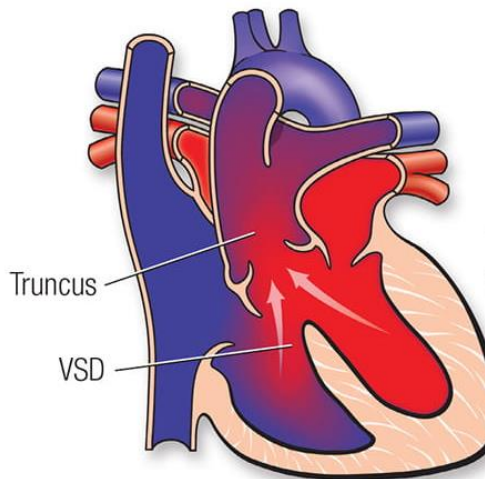
Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων του ανοιχτού αρτηριακού πόρου. (Krichenko *et al.*, 1989)

4.4.1.5 Αρτηριακός κορμός (Truncus arteriosus)

Επιδημιολογία:

Ο αρτηριακός κορμός αποτελεί μια σπάνια συγγενή καρδιοπάθεια που απαντάται στο 1% του συνόλου τους ωστόσο είναι υπεύθυνη για το 4% των κρίσιμων περιστατικών. Η επίπτωση του είναι 7-21 σε κάθε 100.000 ζωντανές γεννήσεις. (Reller *et al.*, 2008; Hoffman and Kaplan, 2002)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Απεικόνιση αρτηριακού κορμού με συνοδό μεσοκοιλιακή επικοινωνία.

(<https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/truncus-arteriosus>)

Η αποτυχία διαχωρισμού του κοινού αρτηριακού κορμού από ενδοαυλικό διάφραγμα στην αορτή και την πνευμονική αρτηρία, έχει ως αποτέλεσμα την εγκαθίδρυση ενός κοινού αγγείου που ονομάζεται *αρτηριακός κορμός* με μονή βαλβίδα η οποία συχνότερα είναι τριγλώχινα αλλά μπορεί να είναι δίπτυχη, τετράπτυχη και σπανιότερα πεντάπτυχη και συνδυάζεται με μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Ανήκει στην κατηγορία της πλήρους ανάμιξης του αίματος των δύο κυκλοφοριών καθώς ο

αρτηριακός κορμός προσφέρει αιμάτωση στην πνευμονική, στην συστηματική και την στεφανιαία κυκλοφορία. Οι τύποι του αρτηριακού κορμού έχουν περιγραφεί ήδη από το 1949 από τους Collet and Edwards με βάση το σημείο έκφυσης της πνευμονικής αρτηρίας. Έτσι διακρίνουμε τους εξής τύπους:

Τύπος I: Η κύρια πνευμονική αρτηρία (MPA) υπάρχει και διχάζεται στις δεξιές και αριστερές πνευμονικές αρτηρίες. (ίδιος τύπος με Van Praagh τύπος A1)

Τύπος II: Οι δεξιές και αριστερές πνευμονικές αρτηρίες εκφύονται στην οπίσθια και πλάγια επιφάνεια του κοινού αρτηριακού κορμού. (ίδιος τύπος με Van Praagh τύπος A2)

Τύπος III: Οι δεξιές και αριστερές πνευμονικές αρτηρίες εκφύονται από την δεξιά και αριστερή πλάγια επιφάνεια του κοινού αρτηριακού κορμού αντίστοιχα, (συμπεριλαμβάνεται στον τύπο Van Praagh A2)

Τύπος IV: Οι δεξιές και αριστερές πνευμονικές αρτηρίες δεν εκφύονται από τον κοινό αρτηριακό κορμό αλλά από άλλα αορτοπνευμονικά αγγεία. Σήμερα η μορφή αυτή θεωρείται μια μορφή πνευμονικής ατρησίας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία.

Στην κατάταξη κατά Van Praagh λαμβάνεται υπόψιν όχι μόνο η θέση έκφυσης των πνευμονικών αρτηριών αλλά και η ύπαρξη ανοιχτού αρτηριακού πόρου όπως και η ανάπτυξη του αορτικού τόξου.

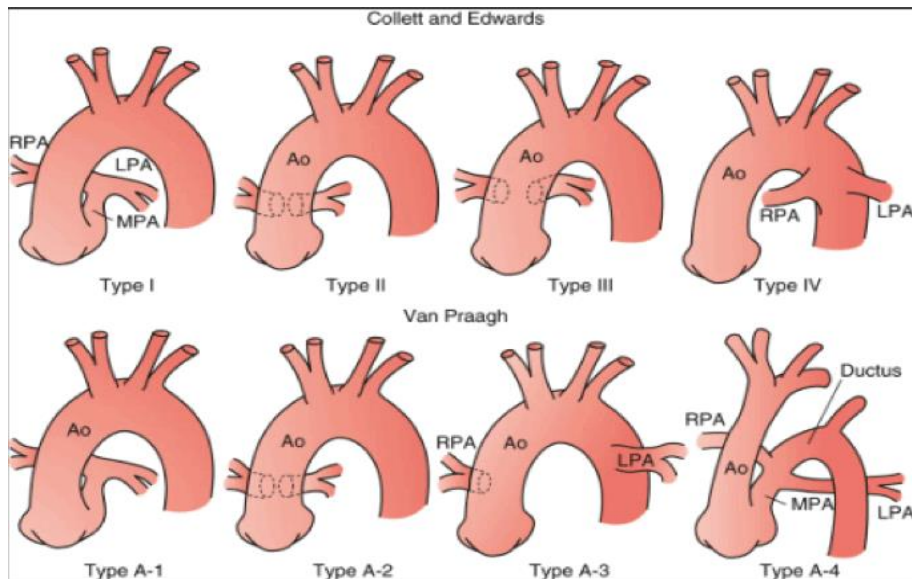
Τύπος A1: Η κύρια πνευμονική αρτηρία (MPA) υπάρχει και διχάζεται στις δεξιές και αριστερές πνευμονικές αρτηρίες.

Τύπος A2: Οι δεξιές και αριστερές αρτηρίες εκφύονται από τον κοινό αρτηριακό κορμό.

Τύπος A3: Η μια πνευμονική αρτηρία εκφύεται από τον κοινό αρτηριακό κορμό και η άλλη εκφύεται από τον ανοιχτό αρτηριακό πόρο ή την αορτή.

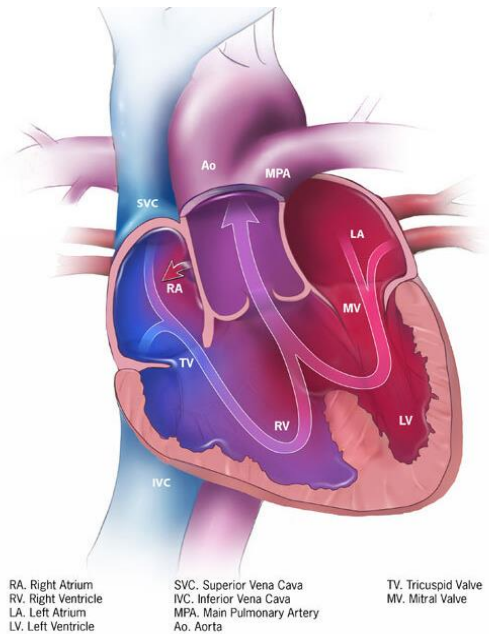
Τύπος A4: Υπάρχει υποπλασία του αρτηριακού τόξου ή διακεκομμένο αορτικό τόξο με συνοδό ευμεγέθη ανοιχτό αρτηριακό πόρο.

(Parikh R,2018)(Van Praagh, 1987)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων του αρτηριακού κορμού κατά Collett and Edwards και Van Praagh. (<https://pedecho.org/library/fetal/fetal-truncus>)

Παθοφυσιολογία:

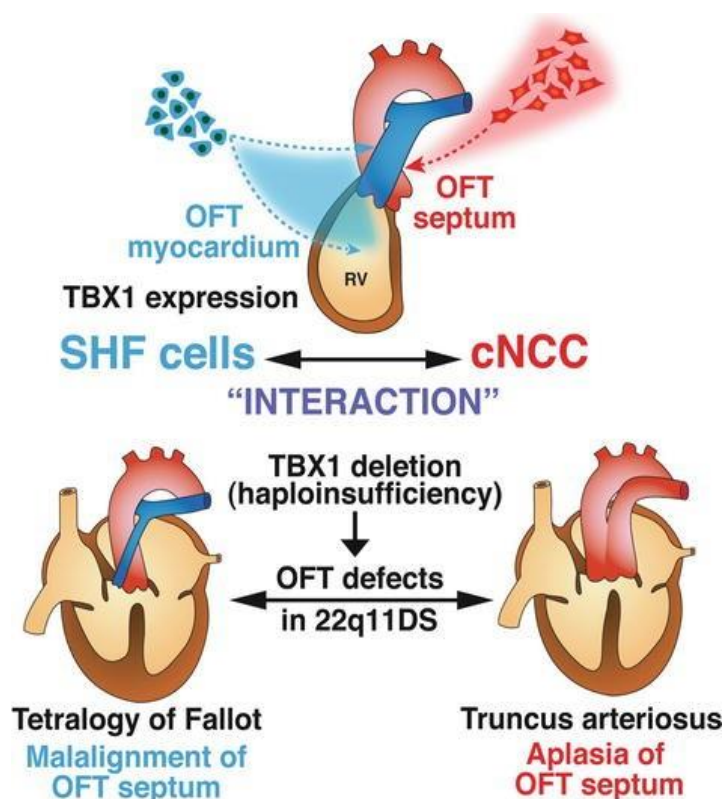


Εικόνα: Αναπαράσταση της κυκλοφορίας αίματος στην περίπτωση κοινού αρτηριακού κορμού. (public domain)

Σε αυτού του είδους την συγγενή καρδιοπάθεια το φλεβικό αίμα επιστρέφει στον δεξιό κόλπο από την συστηματική κυκλοφορία μέσω της κάτω κοίλης φλέβας και της άνω κοίλης φλέβας, έπειτα οδηγείται στην δεξιά κοιλία και από εκεί μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας αναμιγνύεται με το αίμα της αριστεράς κοιλίας. Το οξυγονωμένο αίμα από την πνευμονική κυκλοφορία εισέρχεται στον αριστερό κόλπο μέσω των πνευμονικών φλεβών και από εκεί οδηγείται στην αριστερά κοιλία. Επομένως υπάρχει πλήρης ανάμιξη μεταξύ οξυγονωμένου και μη οξυγονωμένου αίματος με αποτέλεσμα το αναμιχθέν αίμα να οδηγείται μέσω του κοινού αρτηριακού κορμού στις πνευμονικές αρτηρίες, το αορτικό τόξο και την στεφανιαία κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη ενός κοινού αρτηριακού κορμού με μια βαλβίδα συνδέεται και με επιμέρους ανωμαλίες όπως ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος, το διακεκομμένο

αορτικό τόξο, η εσφαλμένη έκφυση των στεφανιαίων αρτηριών, η στένωση πνευμονικής αρτηρίας και άλλες. Μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας αρχικά παρουσιάζεται αριστεροδεξιά διαφυγή η οποία επιβαρύνει τα τοιχώματα της δεξιάς κοιλίας και υπερφορτώνει με αίμα την πνευμονική κυκλοφορία. Εν τέλει το πόσο γρήγορα θα αναπτυχθεί πνευμονική υπέρταση και το σύνδρομο Eisenmenger εξαρτάται και από τις πνευμονικές αντιστάσεις. (Martin, Karamliou and Tabbutt, 2016; Marcelletti, McGoon and Mair, 1976; Niwa *et al.*, 1999; Puri, Allen and Qureshi, 2017)

Γενετική αιτιολογία:



Εικόνα: Απεικόνιση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της τετραλογίας Fallot και του κοινού αρτηριακού κορμού. SHF: second heart field
Cncc: cardiac neural crest
OFT :outflow tract
(Yamagishi *et al.*, 2016)

Το γονίδιο TBX1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.2 και κωδικοποιεί σημαντικό μεταγραφικό παράγοντα, κατά συνέπεια η διαγραφή ενός ζεύγους βάσεων (1223delC) στο γονίδιο αυτό οδηγεί σε μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης (frameshift mutation) με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός πρόωρου κωδικονίου λήξης με αποτέλεσμα ο μεταγραφικός παράγοντας να χάνει την C τερματική περιοχή. Γενικότερα μικροδιαγραφές στο γονίδιο αυτό έχουν ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας. (Goldmuntz *et al.*, 1993)(Yamagishi H,2016) Το γονίδιο NKX2-5 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35.1 και κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα εξαιρετικά απαραίτητο στην ανάπτυξη της καρδιάς. Η ετερόζυγη μετάλλαξη R25C έχει συσχετιστεί με την δημιουργία κοινού αρτηριακού κορμού. (McElhinney *et al.*, 2003) Το γονίδιο NKX2-6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα

8p21.2 και επίσης κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα. Η αντικατάσταση της θυμίνης στην θέση 451 από κυτοσίνη στο εξώνιο 2 οδηγεί σε αντικατάσταση της φαινυλαανίνης στην θέση 151 από λευκίνη (F151L) με αποτέλεσμα την δημιουργία κοινού αρτηριακού κορμού (Heathcote *et al.*, 2005). Έχει ταυτοποιηθεί μια ομόζυγη μετάλλαξη στην οποία η προσθήκη ενός ζεύγους βάσεων (c.453_454insT) οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό λόγω αντικατάστασης της λυσίνης από κωδικόνιο τερματισμού (Lys152fsTer0) με αποτέλεσμα την δημιουργία αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας. (Ta-Shma *et al.*, 2014) Το γονίδιο GATA4 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p23.1 και κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα με αποτέλεσμα η μετάλλαξη που οδηγεί σε αντικατάσταση της θρεονίνης στην θέση 330 από την αργινίνη να δημιουργεί ένα προϊόν που παρουσιάζει μειωμένη συνεργασία μεταξύ των NKX2-5 και GATA6 η οποία είναι σημαντική για την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της καρδιάς. (Yamagishi, H. 2016) Το γονίδιο GATA6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q11.2 και κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα. Μια ετερόζυγη μετάλλαξη η οποία αφορά την διαγραφή 2 ζευγών βάσεων στο εξώνιο 5 του γονιδίου αυτού, οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό με αποτέλεσμα ο μεταγραφικός παράγοντας που σχηματίζεται να μην είναι λειτουργικός και να αλληλεπιδρά με αρνητικό τρόπο με την πρωτεΐνη άγριου τύπου. Επιπλέον έχει ταυτοποιηθεί μια ετερόλογη μετάλλαξη που αφορά την μεταστροφή της αδενίνης στην θέση 1396 σε κυτοσίνη στο εξώνιο 4 με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της ασπαραγίνης στην θέση 466 από ιστιδίνη (N466H). Στις δύο παραπάνω μεταλλάξεις δημιουργείται κοινός αρτηριακός κορμός (Kodo *et al.*, 2009). Έπειτα μια ακόμη μετάλλαξη αφορά την αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 1366 από θυμίνη στο εξώνιο 4 με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 456 από κυστεΐνη (R456C) η οποία μπορεί να προκαλέσει κοινό αρτηριακό κορμό μεταξύ άλλων συγγενών καρδιοπαθειών που συνοδεύεται από παγκρεατική αγενεσία. (Allen *et al.*, 2011) Το γονίδιο NRP1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10p11 και κωδικοποιεί έναν συνυποδοχέα ενός υποδοχέα τυροσινικής κινάσης. Έχει ανευρεθεί μια ομόζυγη παραλλαγή άγνωστου σημασίας (c.248+2T-G, NM_003873.5) η οποία προκαλεί την απώλεια ενός εξωνίου και άρα τον πρόωρο τερματισμό της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί και την εκδήλωση της συγγενούς καρδιοπάθειας. (Shaheen *et al.*, 2015) Το γονίδιο PRKD1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q12 και κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης. Έχει ταυτοποιηθεί μια παραλλαγή αβέβαιης σημασίας στην οποία υπάρχει αντικατάσταση της κυτοσίνης από θυμίνη στην θέση 1852 (NM_002742.2) που οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό και πιθανά εκδήλωση της συγγενούς καρδιοπάθειας. (Shaheen *et al.*, 2015) Τα πάνελ γονιδίων που ελέγχουν τα ανωτέρω γονίδια μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εργαστηριακή διάγνωση των ανωτέρω παραλλαγών.

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκφυση της πνευμονικής αρτηρίας από τον αρτηριακό κορμό. Κατά συνέπεια η συμπτωματολογία ποικίλλει από κυάνωση έως καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο αυτού του τύπου η συγγενής καρδιοπάθεια γίνεται εμφανής ήδη από την νεογνική ηλικία καθώς εκδηλώνεται με μείωση του διαδερμικού κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο <95% όπως μετράτε με το διαδερμικό οξύμετρο με συνοδά εκδήλωση κεντρικής κυάνωσης. Εάν δεν διαγνωστεί σύντομα μετά την γέννηση τα νεογνά αυτά αναπτύσσουν ταχέως εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας με συμπτώματα την μειωμένη σίτιση, τον λήθαργο, την αναπνευστική δυσχέρεια με εισολκές μεσοπλευρίων και αναπέταση των ρινικών πτερυγίων, την ταχυκαρδία και ηπατομεγαλία. (Puri, Allen and Qureshi, 2017)

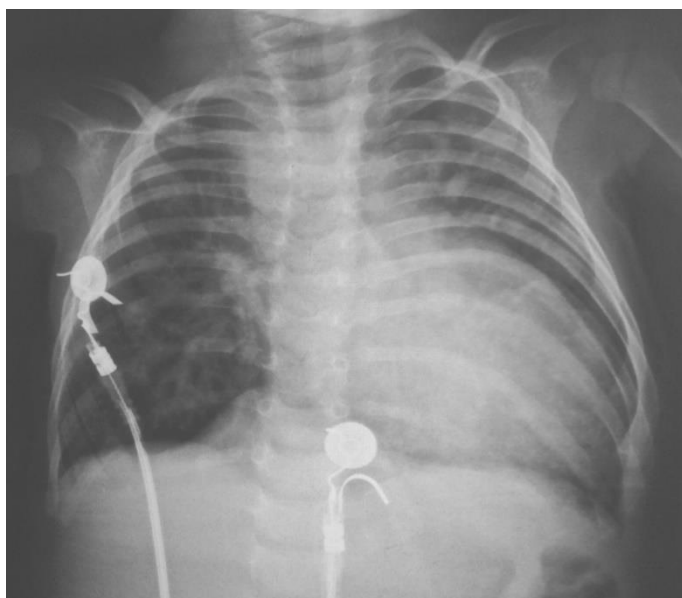
Διαγνωστική προσέγγιση:

Ακρόαση:

Κατά την ακρόαση της καρδιάς είναι ακουστό το κλικ εξώθησης, ο μονήρης δεύτερος καρδιακός τόνος και το συστολικό φύσημα. Σε περίπτωση που υπάρχει ανεπάρκεια της μονήρης βαλβίδας του αρτηριακού κορμού τότε είναι ακουστό και το διαστολικό φύσημα.

Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακα είναι εμφανής η καρδιομεγαλία με αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη και η αυξημένη πνευμονική αγγείωση.



Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα ενός 5χρονου παιδιού με κοινό αρτηριακό κορμό τύπου I στην οποία φαίνεται η εκσεσημασμένη καρδιομεγαλία, η υπεροξυγόνωση των πνευμόνων αντιροπιστικά και η αυξημένη αγγείωση τους. Επιπλέον υπάρχει μετατόπιση του αρτηριακού τόξου προς τα δεξιά. (Tatco V, 2016)

Οι αλλοιώσεις είναι μη ειδικές και συνάδουν με υπερτροφία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας ορατές ήδη από την βρεφική ηλικία. Σε μεγαλύτερα παιδιά παρατηρούνται υψηλά QRS και P(πνευμονικά).



Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός 3χρονου παιδιού με τύπο II κοινό αρτηριακό κορμό. Είναι εμφανής η δεξιά στροφή του άξονα (αρνητικό έπαρμα QRS στην I, θετικό στην aVf), η διάταση του δεξιού κόλπου(υψηλά οξυκόρυφα P=πνευμονικά P), η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας(υψηλά R στις V4 και V1, βαθιά S κύματα σε V5 και V6).

(https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1571)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ακριβή διάγνωση της συγγενούς καρδιοπάθειας και των συνοδών ανωμαλιών. Πιο συγκεκριμένα για να επιτευχθεί οριστική διάγνωση πρέπει να είναι εμφανής ο κοινός αρτηριακός κορμός, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η μονήρης βαλβίδα. Επιπλέον μπορεί να φανεί η κατεύθυνση ροής του αίματος μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και η πιθανότητα παλινδρόμησης ποσότητας αίματος μέσω της βαλβίδας λόγω ανεπάρκειας της με την βοήθεια του Doppler. Συνοδές ανωμαλίες όπως η στένωση της πνευμονικής αρτηρίας, το διακεκομμένο αρτηριακό τόξο, ο ανοιχτός αρτηριακός πόρος και άλλες οι οποίες μπορούν να οριστούν με ακρίβεια μέσω του υπερήχου. Τέλος η υπερηχοκαρδιογραφία καθιστά εφικτή την λήψη σημαντικών αποφάσεων αντιμετώπισης. (Chew *et al.*, 2007)



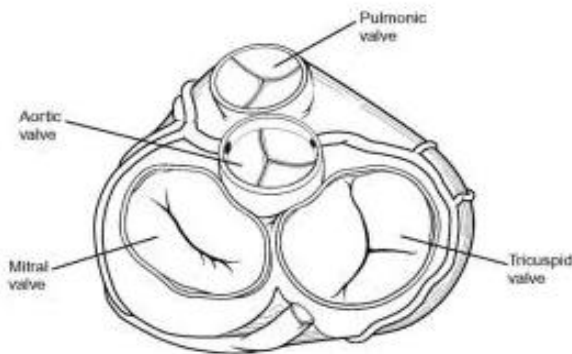
Εικόνα: Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση επιμήκους άξονα του κοινού αρτηριακού κορμού σε συνδυασμό με την μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Abel *et al.*, 2021)

4.4.2 Στενωτικές ή αποφρακτικές βαλβιδικές και αγγειακές βλάβες:

Πρόκειται για συγγενείς καρδιοπάθειες στις οποίες η μόνη ή η επικρατούσα ανατομική ανωμαλία είναι:

1. η στένωση βαλβίδας,
2. Υποβαλβιδική ή υπερβαλβιδική στένωση
3. η στένωση σε κάποιο σημείο της πνευμονικής ή συστηματικής κυκλοφορίας
4. η ατρησία βαλβίδας

Αστοχίες στον σχηματισμό των βαλβίδων οδηγούν σε στένωση ή ατρησία κάποιας βαλβίδας (τριγλώχινος, μιτροειδούς, αορτικής ή πνευμονικής). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφενός την ατροφία δομών περιφερικά της βλάβης και αφετέρου είτε την παραμονή βατού ωοειδούς τρήματος ή/και βοτάλλειου πόρου είτε την δημιουργία παθολογικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ανάλογα με την υφιστάμενη βαλβιδική βλάβη προκειμένου να εξασφαλιστεί η αιμάτωση των ιστών του εμβρύου-νεογνού (συνοδές ανατομικές ανωμαλίες).



Εικόνα: Απεικόνιση των σχετικών θέσεων των βαλβίδων όπως είναι ορατές από πάνω.
(<https://emedicine.medscape.com/article/1923144-overview>)

Η πνευμονική βαλβίδα βρίσκεται στην δεξιά κοιλία και μέσω αυτής το μη οξυγονωμένο αίμα οδηγείται από την δεξιά κοιλία στις πνευμονικές αρτηρίες για οξυγόνωση. Η αορτική βαλβίδα βρίσκεται στην αριστερά κοιλία και μεταφέρει το οξυγονωμένο αίμα από την αριστερά κοιλία προς στην αορτή για την προσφορά των αναγκαίων θρεπτικών ουσιών στους ιστούς του ανθρωπίνου σώματος. Η τριγλώχινος βαλβίδα χωρίζει τον δεξιό κόλπο από την δεξιά κοιλία και η μιτροειδής βαλβίδα χωρίζει τον αριστερό κόλπο από την αριστερά κοιλία.

(<https://emedicine.medscape.com/article/1922899-overview>)

Παθοφυσιολογία:

Η βαρύτητα αυτής της ομάδας συγγενών καρδιοπαθειών εξαρτάται από τον βαθμό της στένωσης η οποία ποικίλλει από ήπια στένωση έως ατρησία και από τις συνοδές ανατομικές ανωμαλίες. Μεμονωμένη στένωση κάποιας από τις βαλβίδες εξόδου πνευμονικής ή αορτικής οδηγεί σε υπερτροφία την υποκείμενη κοιλία λόγω αύξησης έργου συστολής.

Χαρακτηριστικά υπερτροφίας μυοκαρδίου:

1. το πεπαχυσμένο μυοκάρδιο έχει αυξημένες ανάγκες σε αιμάτωση γεγονός που το καθιστά ευάλωτο σε ισχαιμία σε περίπτωση μειωμένης αιματικής παροχής. Η ισχαιμία με την σειρά της οδηγεί σε ίνωση του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την διάταση του.
2. Το πεπαχυσμένο μυοκάρδιο χαρακτηρίζεται από μειωμένη ενδοτικότητα γεγονός που συνεπάγεται την διαστολική του δυσλειτουργία καθώς δεν μπορεί να φιλοξενήσει την αναμενόμενη ποσότητα αίματος κατά την διαστολή, με αποτέλεσμα την μείωση της καρδιακής παροχής.

Κλινική εικόνα:

Αυτές εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον βαθμό της στενωτικής βλάβης η οποία με την σειρά της οδηγεί σε υπερτροφία και μείωση της καρδιακής παροχής. Οι ηπιότερες στενώσεις μπορεί να είναι ασυμπτωματικές αλλά να αναπαράγουν κλινική σημειολογία οπότε γίνονται αντιληπτές μέσω της φυσικής εξέτασης κατά την διάρκεια ακρόασης της καρδιάς και ψηλάφησης των περιφερικών σφύξεων. Στις σοβαρές στενώσεις της συστηματικής κυκλοφορίας λόγω μείωσης της καρδιακής παροχής στην περιφερική κυκλοφορία τα συμπτώματα περιλαμβάνουν συγκοπτικά επεισόδια με απώλεια συνείδησης, ακροκυάνωση, μειωμένη αντοχή στην κόπωση. Στις σοβαρές στενώσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας ανάλογα με την βλάβη τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πνευμονικό οίδημα, δύσπνοια, κυάνωση επαγόμενη από άσκηση. Επιπλέον στις σοβαρές στενώσεις παρατηρείται μειωμένη αιμάτωση καρδιάς με συμπτώματα το προκάρδιο άλγος και τις σθηθαγχικές ενοχλήσεις. Σε σοβαρότατες αποφράξεις η κλινική εικόνα γίνεται έκδηλη κατά την νεογνική ηλικία με υπόταση, οξυοβασική οξέωση που μπορεί να οδηγήσουν ταχύτατα στον θάνατο.

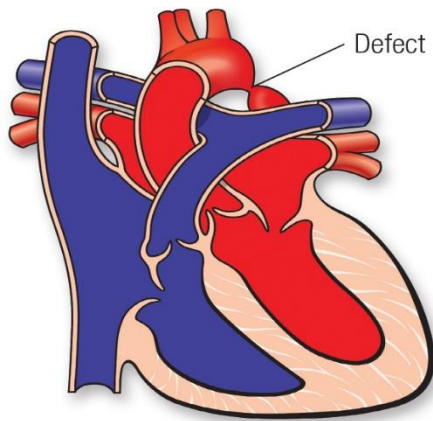
4.4.2.1 Στένωση Ισθμού αορτής (Coarctation of Aorta)

Επιδημιολογία:

Η ισθμική στένωση αορτής αποτελεί το 6-8% των συγγενών καρδιοπαθειών. Τα αγόρια είναι δύο φορές πιθανότερο να παρουσιάσουν ισθμική στένωση αορτής σε σχέση με τα κορίτσια. Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 4 στις 10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Reller *et al.*, 2008; Hoffman and Kaplan, 2002)

Ανατομική περιγραφή-Παθοφυσιολογία:

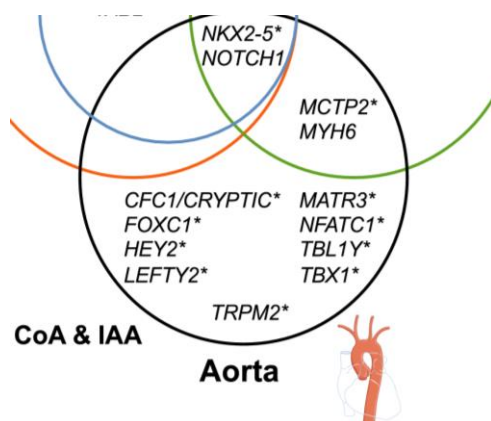
Coarctation of the Aorta



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση της ισθμικής στένωσης αορτής.
(<https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/coarctation-of-the-aorta-coa>)

Στην εμβρυϊκή ζωή άνωθεν του βοταλλείου πόρου υπάρχει ο ισθμός της αορτής ο οποίος αποτελεί το στενότερο τμήμα της αορτής. Μετά τον τοκετό όταν συγκληθεί ο βοτάλλειος πόρος όταν συνυπάρχει στένωση του ισθμού της αορτής, το κάτω μέρος του σώματος υποαρδρεύεται σε αίμα ενώ το άνω τμήμα του σώματος αρδεύεται κανονικά καθώς οι αρτηρίες αυτές εκφύονται πριν το παθολογικό τμήμα της αορτής. Σε αυτόν τον τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας λοιπόν είναι σημαντικό να μην συγκληθεί ο βοτάλλειος πόρος καθώς μέσω αυτού με δεξιοαριστερή διαφυγή εξασφαλίζεται η αιμάτωση του κάτω μέρους του σώματος. Ωστόσο σε περίπτωση σύγκλισης η αριστερά κοιλία πασχίζει με την συστολή της να στείλει αίμα μέσω του στενωμένου τμήματος γεγονός που την οδηγεί σε υπερτροφία με αποτέλεσμα μελλοντικά να συμβεί καρδιακή κάμψη και ανεπάρκεια. Η στένωση μπορεί να είναι μεμονωμένη ή στο πλαίσιο επιμήκους υποπλασίας του αορτικού τόξου.

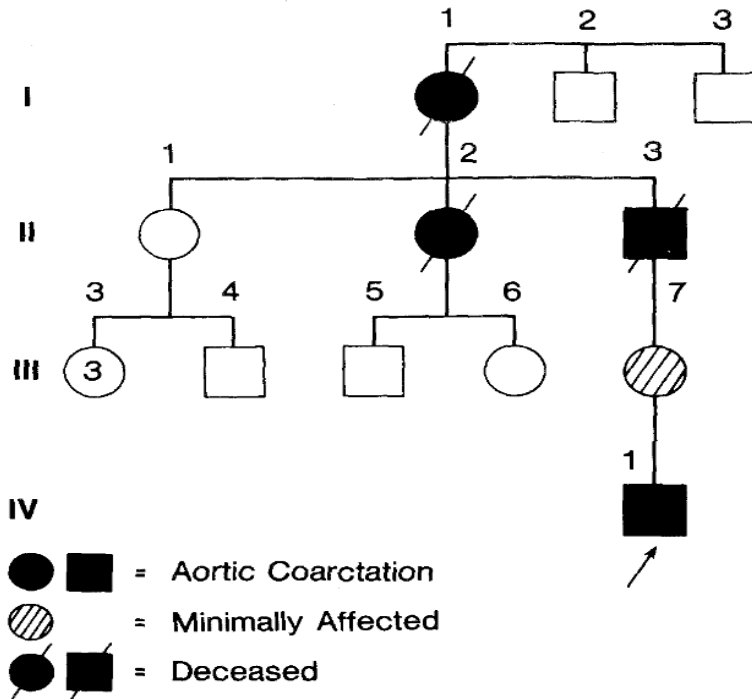
Γενετική αιτιολογία:



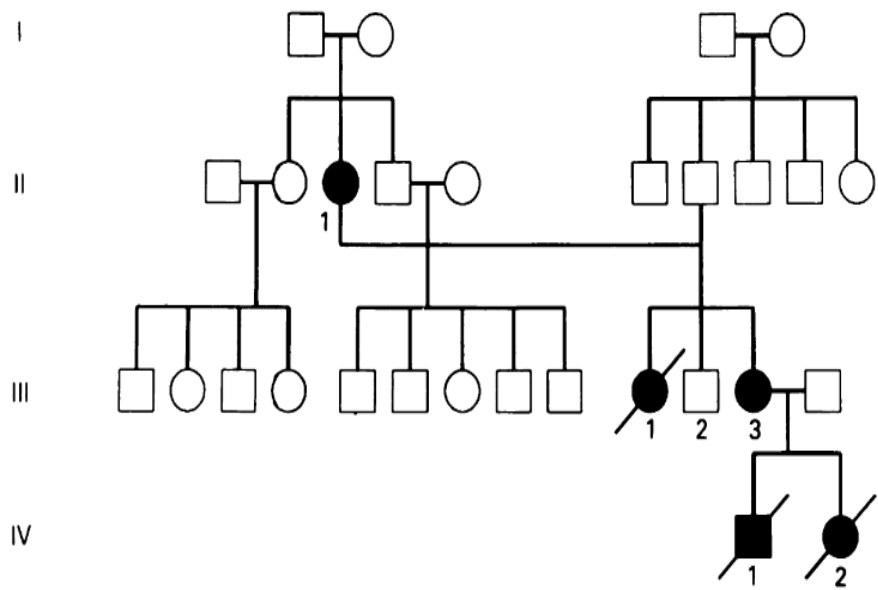
Εικόνα: Απεικόνιση γενετικών τόπων που σχετίζονται με την εμφάνιση ισθμικής στένωσης αορτής. (Parker and Landstrom, 2021)

Στην περίπτωση της ισθμικής στένωσης αορτής δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να έχουν συσχετίσει τον φαινότυπο με συγκεκριμένα γονίδια. Ωστόσο υπάρχουν παραλλαγές αβέβαιης σημασίας (VOUS) οι οποίες μένει να αποδειχθούν μελλοντικά ότι συσχετίζονται. Το γονίδιο MYH6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q11 και κωδικοποιεί την μυοσίνη-6. Από μελέτη σε Ισλανδούς έχει ταυτοποιηθεί η παραλλαγή

R721Y η οποία ανευρεθεί σε περίπου 7 άτομα από τους 39 που παρουσίαζαν ισθμική στένωση αορτής. Το γονίδιο HEY2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q22 και αποτελεί στόχο του γονιδίου NOTCH1. Έχει ταυτοποιηθεί η E1262-G1301del και η Y1843X παραλλαγή η οποία μεταξύ άλλων συγγενών καρδιοπαθειών έχει συσχετιστεί με ισθμική στένωση της αορτής. Συνεπώς δεν μπορεί να συσχετιστεί ξεκάθαρα με τον εν λόγω φαινότυπο και αυτή είναι η αιτία που οι παραλλαγές αυτές δεν αναφέρονται στην βάση ClinVar. Επίσης σε ποντίκια τα οποία δεν διαθέτουν κανένα αντίγραφο του γονιδίου προκαλούνται θανατηφόρες συγγενείς καρδιοπάθειες. Το γονίδιο TRPM2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21q22 και παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs) θεωρείται ότι συσχετίζονται με την εκδήλωση ισθμικής στένωσης αορτής. Το γονίδιο MATR3 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q31, μια χρωμοσωμική μετατόπιση του γονιδίου αυτού έχει ανευρεθεί σε έναν ασθενή με σύνδρομο Noonan-like και ισθμική στένωση αορτής. Το γονίδιο MCTP2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q26. Έχουν ταυτοποιηθεί διπλασιασμοί, διαγραφές και παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις A60T, G203D, και Y235C οι οποίες συσχετίζονται με τον φαινότυπο ή άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες. Το γονίδιο TBL1Y βρίσκεται στο χρωμόσωμα Y. Μια μελέτη έχει συσχετιστεί η εμφάνιση της ισθμικής στένωσης αορτής με παρανοηματικές (missense) παραλλαγές (D69H and R176W). Ωστόσο η σύνδεση αυτή δεν έχει αναπαραχθεί σε ζωικά μοντέλα. Το γονίδιο MEIS2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q14 και έχει συσχετιστεί με τον φαινότυπο, επιπλέον κληροδοτείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο. (Verheije R, 2019) Το γονίδιο NR2F2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q26.2 και προκαλεί τον φαινότυπο αυτόν με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. (Al Turki *et al.*, 2014) (Qiao *et al.*, 2018; Bashambo *et al.*, 2018) (Moosmann *et al.*, 2015; Bjornsson *et al.*, 2018; Peterson *et al.*, 2004; Gessler *et al.*, 2002; Sanchez-Castro *et al.*, 2016) Το γονίδιο SMAD6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q22 και παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις σε αυτό ευθύνονται για την εκδήλωση της ισθμικής στένωσης της αορτής. (Tan, HL *et al.*, 2012) Τα πάνελ γονιδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εργαστηριακή διάγνωση των ανωτέρω παραλλαγών.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ισθμική στένωση αορτής σε τέσσερις γενεές. Αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. (Beekman and Robinow, 1985)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ισθμική στένωση αορτής σε τρεις γενεές με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο με υψηλή διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα (Gerboni *et al.*, 1993)

Κλινική εικόνα:

Στην ισθμική στένωση αορτής παρατηρούνται δύο μορφές εκδήλωσης, η μια αποτελεί την πρώιμη μορφή η οποία παρουσιάζεται κατά την βρεφική ηλικία στον πρώτο χρόνο ζωής και η δεύτερη είναι η καθυστερημένη μορφή στην οποία τα συμπτώματα εκδηλώνονται μεταγενέστερα στην παιδική ηλικία. Στην βρεφική μορφή της νόσου τα συμπτώματα παρουσιάζονται αμέσως μετά την σύγκλιση του ανοιχτού αρτηριακού πόρου με καρδιοαναπνευστική κατάρρευση και κυάνωση. Αντίθετα στην καθυστερημένη μορφή εκδήλωσης που οφείλεται στις αναστομώσεις των αγγείων

,όπως των μεσοπλεύριων, των υποκλείδιων, των έσω μαστικών και των σπονδυλικών αρτηριών, που επιτρέπουν στην άπω αορτή να καλύπτει τις ανάγκες της σε αίμα. Ταυτόχρονα παρουσιάζεται αρτηριακή υπέρταση η οποία οφείλεται είτε σε διαταραχή λειτουργίας των τασεουποδοχέων, είτε σε ανώμαλη μορφολογία του αορτικού τόξου μετά την χειρουργική αποκατάστασή του, είτε σε διαταραχή λειτουργίας των νεφρών που είναι υπεύθυνοι για την διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον συμπτώματα αποτελούν η διαλείπουσα χλωρότητα, η επίσταξη και η πτώση θερμοκρασίας των κάτω άκρων. Στις επιπλοκές αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας διαπιστώνεται καταπληξία και οξέωση, οι οποίες παρατηρούνται κυρίως σε αδιάγνωστες περιπτώσεις. (Brickner E,2007) (Crawford M,2009) (Kloss and Morgan, 2010)

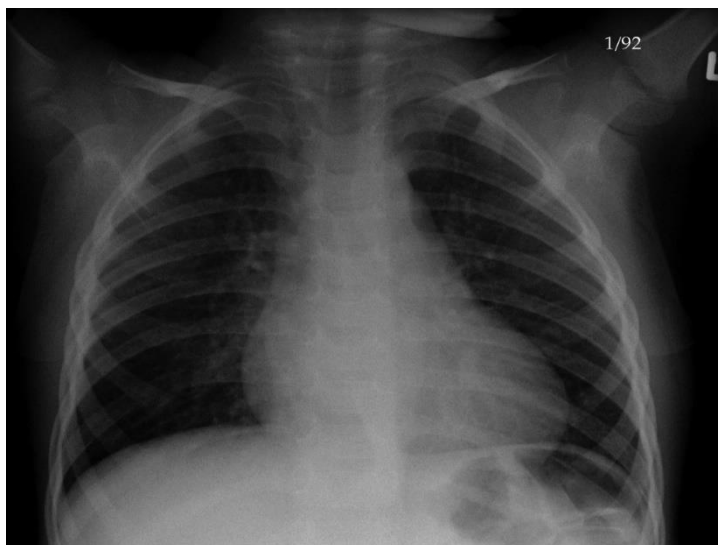
Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

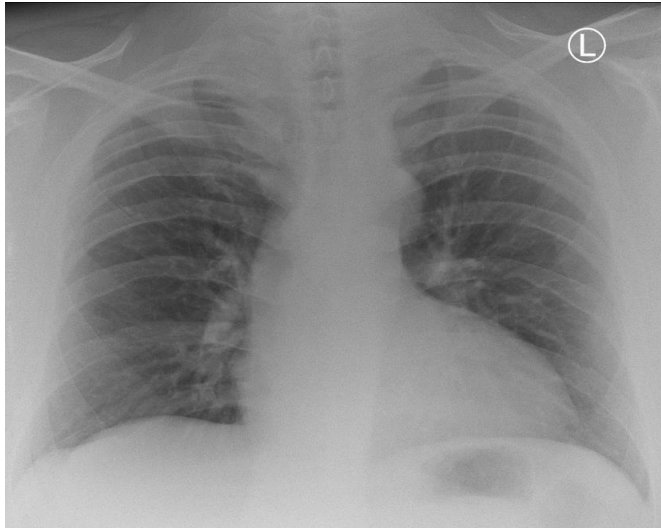
Η ακροαστική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με την βαρύτητα από απουσία φυσήματος έως την ύπαρξη συστολικού φυσήματος ακουστό στο αριστερό άνω στερνικό όριο και στην περιοχή ανάμεσα στις ωμοπλάτες. (Kloss and Morgan, 2010) Επιπρόσθετα διαπιστώνεται διαφορά πίεσης μεταξύ των άνω και κάτω άκρων λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης των κάτω άκρων. Υπάρχει δυσκολία ψηλάφησης μηριαίων σφύξεων λόγω μείωσης αρτηριακού σφυγμού και κερκιδομηριαία καθυστέρηση των σφυγμών.

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος παρατηρείται καρδιομεγαλία με αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη, εικόνα πνευμονικής συμφόρησης στα πνευμονικά πεδία στα παιδιά και μπορεί να είναι αντιληπτή η διάταση ανιούσας αορτής.



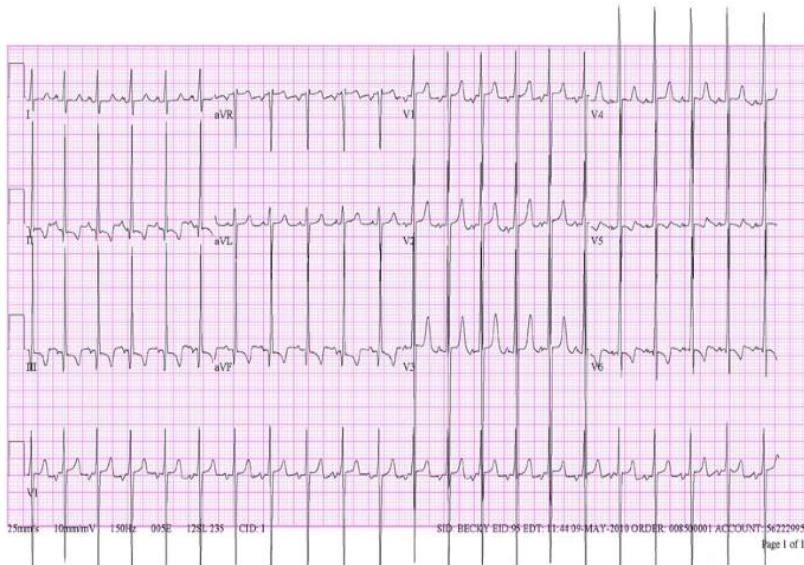
Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός παιδιού με ισθμική στένωση αορτής. Απεικονίζεται η διάταση του αορτικού τόξου δημιουργώντας το σημείο 3, χαρακτηριστικό για την διάγνωση της νόσου. (Gaillard F,2009)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα σε ασθενή με ισθμική στένωση αορτής στην οποία φαίνεται η διάταση του αορτικού τόξου και η απώλεια της συνέχειας της κάτω επιφάνειας των πλευρών λόγω των αναστομώσεων της κυκλοφορίας. (Bickle I, 2020)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Η εικόνα ποικίλλει από φυσιολογικό καρδιογράφημα έως διαπίστωση υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας σε νεογνά που στην παιδική ηλικία μεταπίπτει σε υπερτροφία αριστερής κοιλίας. Αυτό οφείλεται στο ότι στην εμβρυϊκή κυκλοφορία το ρόλο της συστηματικής αντλίας τον έχει η δεξιά κοιλία ενώ μετά τον τοκετό ο ρόλος αυτός επιφορτίζει την αριστερή κοιλία.

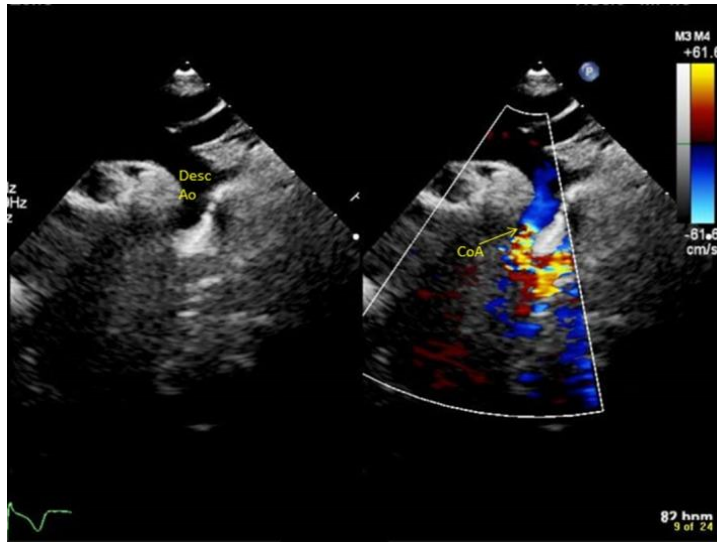


Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός βρέφους 6 μηνών με ισθμική στένωση αορτής στο οποίο είναι ορατή η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με υψηλά R και βαθιά S σε V5 και V6, αναστροφή T σε aVL και διαταραχές επαναπόλωσης με αρνητικά T σε V5 και V6. (Kloss and Morgan, 2010)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την απεικόνιση του βαθμού στένωσης του ισθμού της αορτής καθώς και την πιθανή ύπαρξη επιπλέον αλλοιώσεων. Αναπαρίσταται η κατεύθυνση της ροής διαμέσου του ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Επιπρόσθετα απεικονίζεται το μέγεθος των κοιλιών και εκτιμάται η λειτουργία τους. Ωστόσο υπάρχουν δυσκολίες απεικόνισης ανευρυσματικών διατάσεων ή εγγύς επαναστενώσεων.



Εικόνα:

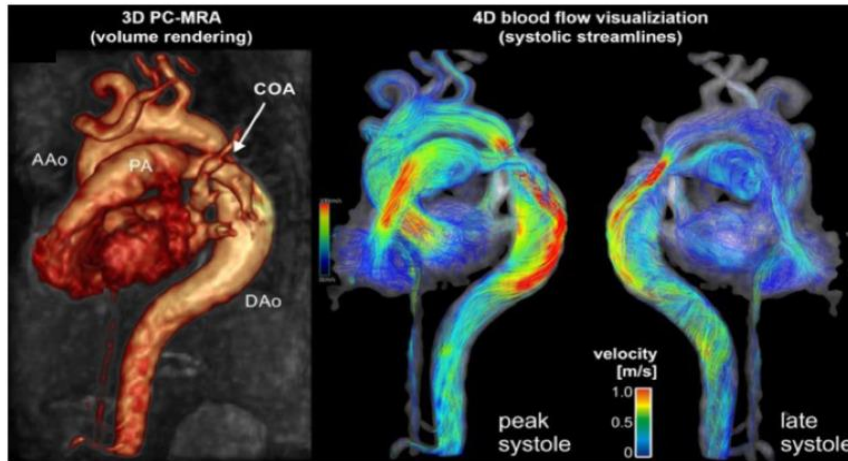
Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση της ισθμικής στένωσης αορτής(CoA). Επιπλέον φαίνεται και η κατιούσα αορτή. (Desc Ao)(Gnanam *et al.*, 2019)

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς και αξονική τομογραφία καρδιάς:

Αποτελεί την καλύτερη μέθοδο απεικόνισης όχι μόνο της στένωσης του ισθμού της αορτής όσο της πλήρους μορφολογίας του αορτικού τόξου. Επιπλέον, αποτελεί την μέθοδο εκλογής παρακολούθησης ασθενών μετά την χειρουργική διόρθωση της εν λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας. Επίσης προσφέρει 3D απεικόνιση όλων των δομών της καρδιάς για καλύτερη εκτίμηση του βαθμού της στένωσης και την διαφορά πιέσεων μεταξύ των διαμερισμάτων της καρδιάς οπότε και ονομάζεται μαγνητική αγγειογραφία.



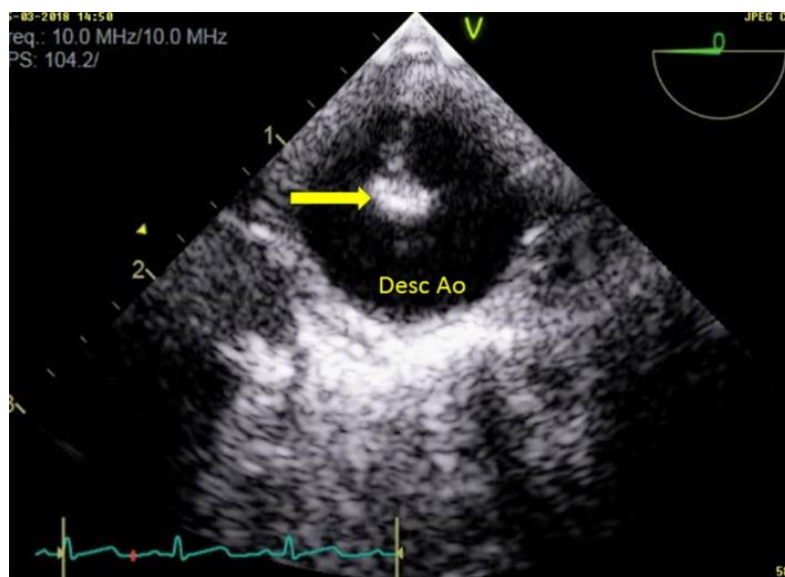
Εικόνα: Μαγνητική τομογραφία καρδιάς στην οποία απεικονίζεται η ισθμική στένωση της αορτής. Με την βοήθεια αυτής της μεθόδου απεικόνισης μπορεί να απεικονισθεί ολόκληρο το αορτικό τόξο με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερη η εκτίμηση του βαθμού της στένωσης. (Bhatt *et al.*, 2022)



Εικόνα:
 Μαγνητική αγγειογραφία καρδιάς σε 4D διαστάσεις. PC-MRA: phase contrast magnetic resonance angiogram (Joshua Robinson and Michael Markl (Dept. of Radiology, Northwestern University)).

Επιπλοκές:

Στις μακροπρόθεσμες επιπλοκές της νόσου συμπεριλαμβάνονται το έμφραγμα του μυοκαρδίου πιθανά λόγω της αρτηριακής υπέρτασης η οποία διαδράμει για μεγάλο χρονικό διάστημα. (Pickard *et al.*, 2018) Επιπλέον, το ανεύρυσμα αορτής που αποτελεί μια πιθανή επιπλοκή καθ' όλη την διάρκεια ζωής του ασθενούς και παρουσιάζεται στο 10-13% των ενήλικων ασθενών με παράγοντα κινδύνου την χειρουργική διόρθωση σε μεγαλύτερη ηλικία η οποία ευθύνεται για την τυρβώδη ροή του αίματος που προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη. (Jata B *et al.*, 2020) Επιπρόσθετα το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Pickard *et al.*) αποτελεί μια πιθανή επιπλοκή της ισθμικής στένωσης αορτής. Τέλος, μπορεί να εγκατασταθεί ενδαρτηρίτιδα και ενδοκαρδίτιδα καθώς η αυξημένη ταχύτητα ροής μέσω του στενωμένου τμήματος και η παλινδρόμηση αίματος από το ένα διαμέρισμα στο άλλο, δημιουργούν μια συνθήκη πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης στην αρτηρία με πιθανή επέκταση προς το ενδοκάρδιο.



Εικόνα:
 Υπερηχογραφική απεικόνιση εκβλάστησης στην κατιούσα αορτή (Desc Ao) στα πλαίσια ενδαρτηρίτιδας. (Gnanam *et al.*, 2019)

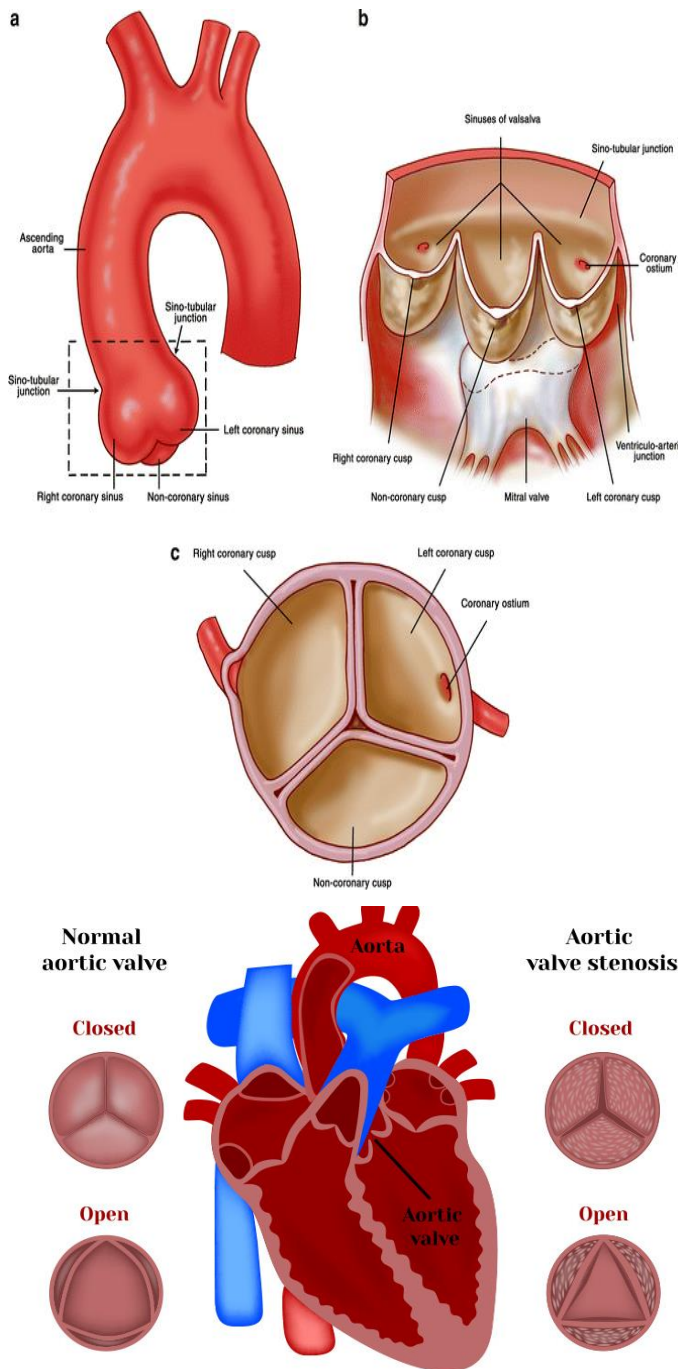
4.4.2.2 Στένωση αορτικής βαλβίδας (Aortic Valve Stenosis)

Επιδημιολογία:

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα αποτελεί την συχνότερη βλάβη περιορισμού του χώρου εκροής της αριστερής κοιλίας και αποτελεί το 6% του συνόλου των συγγενών καρδιοπάθειών. Συναντάται σε 3-4/10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Reller *et al.*, 2008; Hoffman and Kaplan, 2002; Kitchiner *et al.*, 1994)

Ανατομική περιγραφή:

Η αορτική βαλβίδα έχει σχήμα ημισελήνου και αποτελείται από τον αορτικό δακτύλιο (aortic annulus) και τις τρεις πτυχές (aortic cusps) την αριστερή στεφανιαία, την δεξιά στεφανιαία και την μη στεφανιαία πτυχή. Σε μέγεθος η δεξιά στεφανιαία πτυχή και η μη στεφανιαία πτυχή είναι μεγαλύτερες σε σχέση με την αριστερή στεφανιαία. Η ονομασία των πτυχών προέρχεται από την έκφυση των ομώνυμων στεφανιαίων αγγείων, δηλαδή η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον δεξιό αορτικό ή αλλιώς πρόσθιο αορτικό κόλπο και η αριστερή στεφανιαία αρτηρία εκφύεται από τον αριστερό αορτικό ή οπίσθιο αορτικό κόλπο. Οι αορτικοί κόλποι ή κόλποι του Valsava βρίσκονται άνωθεν των πτυχών της αορτικής βαλβίδας σε μια τριγωνική περιοχή της ανιούσας αορτής η οποία εμφανίζεται διευρυμένη και η ύπαρξη τους εξυπηρετεί ώστε κατά την διάρκεια του ανοίγματος των γλωχινών που συμβαίνει κατά την συστολή να μην αποφράσσονται τα στόμια έκφυσης των στεφανιαίων αγγείων. Ανατομικά η ένωση των κόλπων του Valsava με την ανιούσα αορτή ονομάζεται αορτοκολπική συμβολή (sinotubular junction). Οι γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας δεν ενώνονται με τενόντιες χορδές και επομένως δεν συγκρατούνται από θηλοειδείς μύες. Ο αορτικός δακτύλιος αποτελεί έναν ισχυρό ινώδη ιστό στον οποίο προσφύονται οι γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας. Το κλείσιμο αυτής της βαλβίδας σε συνδυασμό με το κλείσιμο της πνευμονικής βαλβίδας παράγουν τον δεύτερο καρδιακό τόνο, ο οποίος είναι ακουστός κατά την ακρόαση της καρδιάς. Ειδικότερα η αορτική βαλβίδα παράγει την συνιστώσα A2 στον δεύτερο καρδιακό τόνο. (Ho, 2009; Koenraadt *et al.*, 2018)



Εικόνα: Απεικόνιση της φυσιολογικής ανατομίας της αορτικής βαλβίδας και οι σχέσεις με την ανιούσα αορτή. Όπου a) right coronary sinus – δεξιός στεφανιαίος κόλπος, left coronary sinus -αριστερός στεφανιαίος κόλπος, non coronary sinus - μη στεφανιαίος κόλπος, sino-tubular junction - αορτοκολπική συμβολή, ascending aorta - ανιούσα αορτή, b) sinuses of Valsava – κόλποι του Valsava, coronary ostium – στόμιο στεφανιαίου αγγείου, left coronary cusp -αριστερή στεφανιαία γλωχίνα, mitral valve – μιτροειδής βαλβίδα, non coronary cusp – μη στεφανιαία γλωχίνα, right coronary cusp -δεξιά στεφανιαία γλωχίνα c) άνω όψη της αορτικής βαλβίδας και των γλωχινών της. (Devarajan and Subramaniam, 2011)

Εικόνα: Απεικόνιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και της μειωμένης λειτουργικότητάς της. (<https://www.fortisescorts.in/tavr/know-about-aortic-valve-stenosis>)

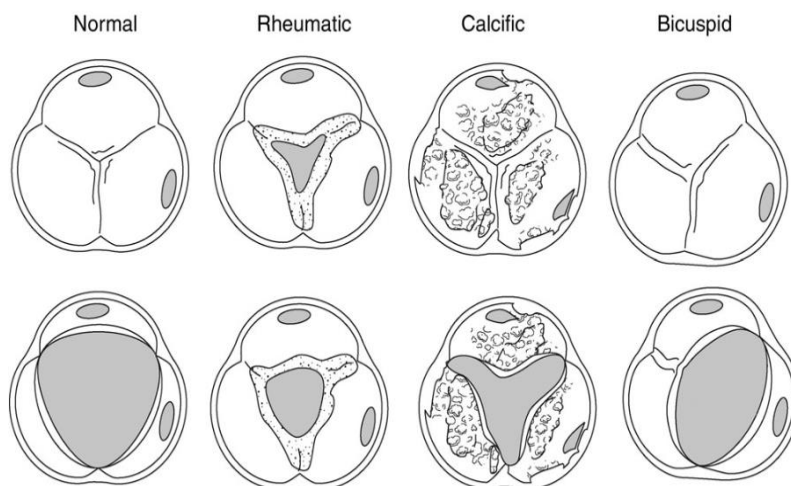
Η συχνότερη παθολογοανατομική ανωμαλία είναι η δίπτυχη αορτική βαλβίδα η οποία μπορεί να προκαλέσει είτε συγγενή αορτική στένωση είτε επίκτητη αορτική στένωση διότι το υπόστρωμα προϋπάρχει και εξελίσσεται με την πάροδο των ετών. Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα προκύπτει από σύμφυση δύο εκ των τριών γλωχίνων όπου διακρίνουμε δύο περιπτώσεις;

1. **Σύμφυση δεξιάς στεφανιαίας και μη στεφανιαίας γλωχίνας** έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό δίπτυχης αορτικής βαλβίδας η οποία έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να συσχετιστεί με βαλβιδική δυσλειτουργία.

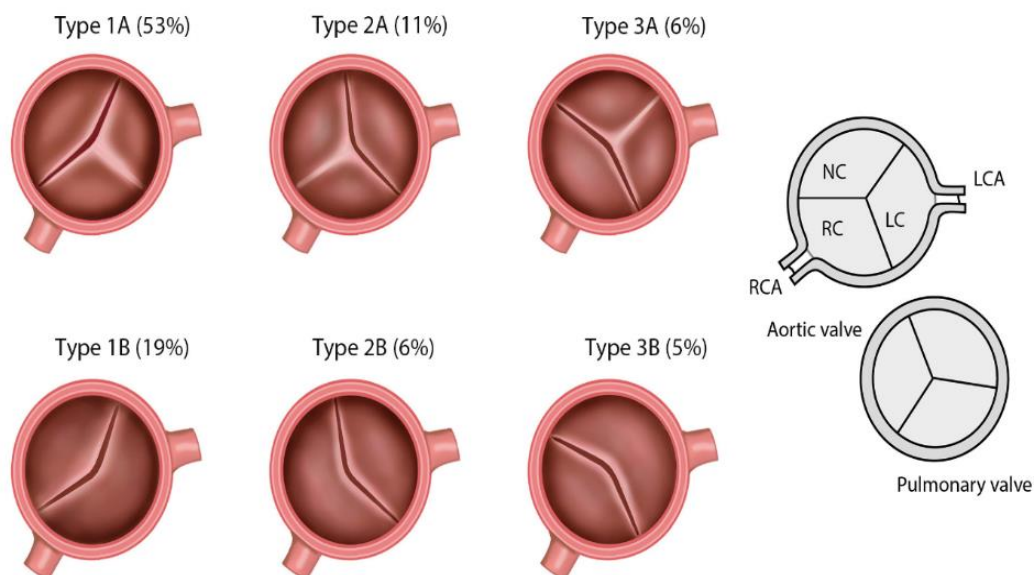
2. Σύμφυση δεξιάς στεφανιαίας και αριστερής στεφανιαίας γλωχίνας έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό δίπτυχης αορτικής βαλβίδας η οποία σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα βαλβιδικής παθολογίας και αυξημένη πιθανότητα παρουσίας ισθμικής στένωσης αορτής.

(Cripe *et al.*, 2004)

Μπορεί να συνοδεύεται από στένωση ή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας και από διάταση / ανεύρυσμα της ανιούσας αορτής. Σπανιότερα ανευρίσκεται μονόπτυχη αορτική βαλβίδα και η δυσπλασία του αορτικού δακτυλίου. (Roberts and Roberts, 1991) Άλλο αίτιο αποτελεί η ιδιοπαθής σκλήρωση της τριγλώχινας αορτικής βαλβίδας με ασβεστοποίηση η οποία με την πάροδο των ετών προκαλεί στένωση λόγω εναπόθεσης λιπιδίων και προϊόντων φλεγμονής. Επομένως η αορτική σκλήρυνση και ίνωση μεταπίπτει σε αορτική στένωση. Η μέτρηση της λιποπρωτεΐνης A (Lp(a)) αποτελεί σημαντικό δείκτη προόδου της σκλήρυνσης της βαλβίδας. (Pedriali *et al.*, 2020)

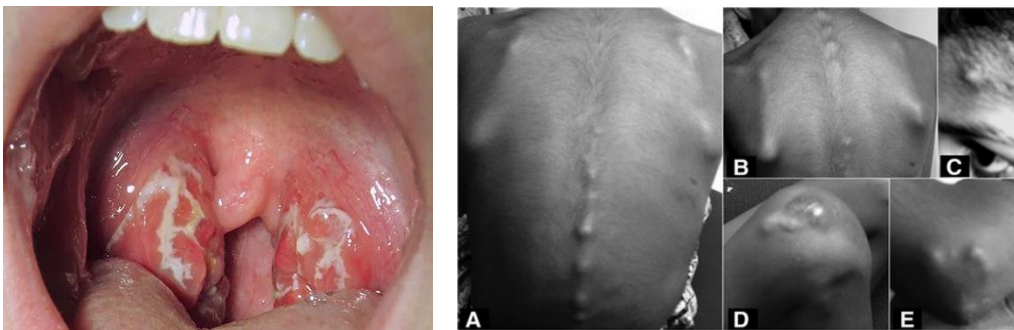


Εικόνα: Απεικόνιση αιτιολογίας στένωσης της αορτικής βαλβίδας. (Otto C, 2007)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας όπως αυτή φαίνεται από πάνω : στον τύπο 1A η δεξιά και η αριστερή στεφανιαία γλωχίνα είναι ενωμένες και παραμένει μια ορατή ραφή αντίθετα στον τύπο 1B δεν είναι ορατή η ραφή. Έπειτα, στον τύπο 2A υπάρχει σύμπτυξη της δεξιάς και μη στεφανιαίας γλωχίνας και είναι ορατή η ραφή, ενώ στον τύπο 1B δεν είναι ορατή η ραφή . Τέλος στον τύπο 3A η αριστερή στεφανιαία και η μη στεφανιαία γλωχίνα ενώνονται με παραμονή της ραφής, αντίθετα στον τύπο 3B δεν είναι ορατή η ραφή. Παράλληλα σε παρενθέσεις εμφανίζονται οι συχνότητες του κάθε τύπου. NC – non coronary leaflet (μη στεφανιαία γλωχίνα) , LC – left coronary leaflet (αριστερή στεφανιαία γλωχίνα) , RC - right coronary leaflet (δεξιά στεφανιαία γλωχίνα) , LCA – left coronary artery (αριστερή στεφανιαία αρτηρία) , RCA – right coronary artery (δεξιά στεφανιαία αρτηρία). (Schaefer *et al.*, 2008; Koenraadt *et al.*, 2018)

Τέλος αξίζει να αναφερθεί παρότι δεν είναι συγγενές ότι το συχνότερο αίτιο επίκτητης στένωσης της αορτικής βαλβίδας στην παιδική ηλικία είναι ο ρευματικός πυρετός ο οποίος αποτελεί ανοσολογικού τύπου αντίδραση 2-6 εβδομάδες μετά από λοίμωξη με υποθεραπευθέντα β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A ο οποίος προκαλεί στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα. Οι εκδηλώσεις του ρευματικού πυρετού περιλαμβάνουν την καρδίτιδα στην οποία είναι πιθανή η εγκατάσταση στένωσης της αορτικής βαλβίδας, η αρθρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα, τα ρευματικά οζίδια και η χορεία Sydenham. (Γερμανάκης *et al.*, 2015)



Εικόνα: Απεικόνιση κάποιων από τα συμπτώματα του ρευματικού πυρετού. Στα αριστερά φαίνεται η στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα και δεξιά τα υποδόρια οζίδια.

(<https://emergencyeducation.org.au/acute-rheumatic-fever/>)

(<https://www.medicinenet.com/rheumatic-fever/article.htm>)

Παθοφυσιολογία:

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας αντιρροπιστικά οδηγεί σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με υψηλή κλίση πίεσης μέσω του στενωτικού τμήματος και αύξηση του μεταφορτίου που αυτή καλείται να διαχειριστεί. Σταδιακά όμως η αριστερά κοιλία

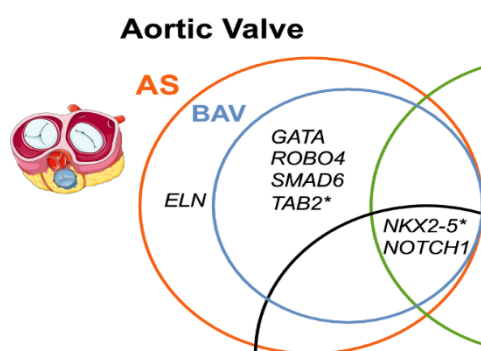
αδυνατεί να αντιρροπεί με αποτέλεσμα να διατείνεται επομένως επέρχεται η διαστολική δυσλειτουργία της. Στο στάδιο αυτό τα στεφανιαία αγγεία αδυνατούν να καλύψουν τις ανάγκες του υπερτροφικού μυοκαρδίου με αποτέλεσμα αυτό να οδηγείται σε ισχαιμία. Μόλις εγκαθίσταται η διάταση της αριστεράς κοιλίας λόγω ίνωσης τότε ο όγκος παλμού μειώνεται όπως και η καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα την μείωση της κλίση πίεσης δια του στενωτικού σημείου καθώς επέρχεται συστολική δυσλειτουργία. Εν καιρώ εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. (Donner *et al.*, 1983; Lewis *et al.*, 1974)

	Mild AS	Moderate AS	Severe AS
Aortic valve area (cm ²)	>1.5	1.5–1	<1
Mean gradient (mmHg)	<25	25–40	>40
Jet velocity (m/s)	<3	3–4	>4

AS: Aortic stenosis.

Εικόνα: Ταξινόμηση της βαρύτητας της στένωσης αορτικής βαλβίδας ανάλογα με την επιφάνεια της βαλβίδας (aortic valve area σε cm²), την κλίση πίεσης που δημιουργείται (mean gradient σε mmHg) και την ταχύτητα κίνησης του αίματος μέσω της βαλβίδας (jet velocity σε m/s). (Dal-Bianco, Sengupta and Khandheria, 2008)

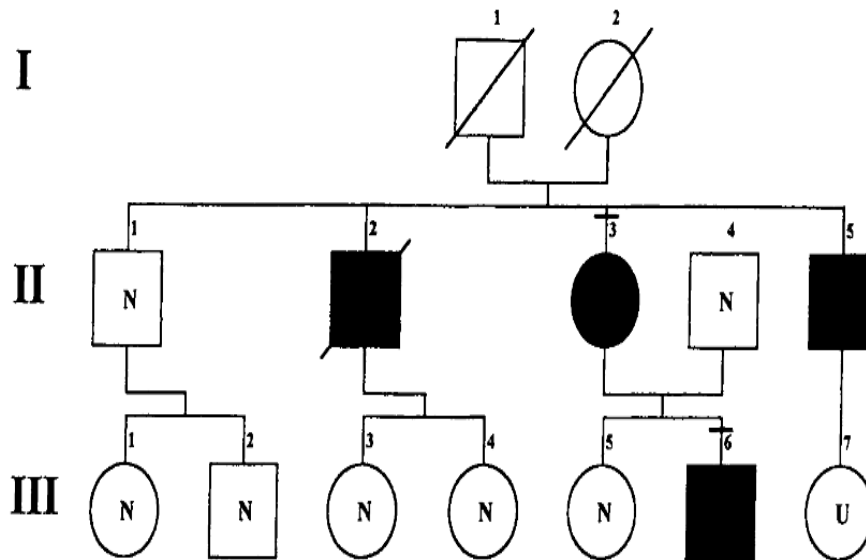
Γενετική αιτιολογία:



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση των γονιδίων που σχετίζονται με την εκδήλωση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας. (Parker and Landstrom, 2021)

Το γονίδιο NOTCH1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q34, το προϊόν του γονιδίου αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της μεταγραφικής δραστηριότητας και η φυσιολογική του λειτουργία έγκειται στην καταστολή της λειτουργίας του RUNX2 που αποτελεί ρυθμιστή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Ωστόσο σε περιπτώσεις μεταλλάξεων η αορτική βαλβίδα αδυνατεί να αναπτυχθεί ορθά και ταυτόχρονα οδηγείται γρήγορα σε ασβεστοποίηση. Σε περιπτώσεις υπολειτουργίας του NOTCH1 υπερλειτουργεί το SOX9 που οδηγεί σε ασβεστοποίηση και το μονοπάτι Wnt/β-catenin που προωθεί την οστεογένεση. (Zhou *et al.*, 2019; Garg *et al.*, 2005; Acharya *et al.*, 2011; Pedriali *et al.*, 2020) Παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο ταυτοποιήθηκαν σε μια μελέτη που μελετούσε Γερμανούς ασθενείς με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. (Mohamed *et al.*, 2006) Το γονίδιο SMAD6 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q22 και έχουν ταυτοποιηθεί παρανοηματικές μεταλλάξεις (missense

mutations) που σχετίζονται με τον συγκεκριμένο φαινότυπο. Πιο συγκεκριμένα ανευρίσκεται δύο μη συνώνυμες παραλλαγές οι οποίες οδηγούν σε αντικατάσταση της κυστεΐνης στην θέση 484 από την φαινυλαλανίνη και της προλίνης στην θέση 415 από λευκίνη στην περιοχή MH2 με αποτέλεσμα τα προϊόντα αυτά να αδυνατούν να αναστείλουν αποτελεσματικά το μονοπάτι BMP και BMPR1A προκαλώντας τον φαινότυπο. (Tan *et al.* (2012) Επιπλέον ένας ετερόζυγος διπλασιασμός έξι ζευγών βάσεων c.1168_173dup οδηγεί επίσης στον ίδιο φαινότυπο. (Park *et al.*, 2019). Άλλες παραλλαγές αποτελούν την αντικατάσταση της γουανίνης στην θέση 42 από αδενίνη που οδηγεί σε αντικατάσταση της τρυπτοφάνης στην θέση 14 από κωδικόνιο τερματισμού (W14X) και την διαγραφή ενός ζεύγους βάσεων που οδηγεί σε αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης και δημιουργία ενός πρόωρου κωδικονίου λήξης με φαινότυπο δίπτυχης αορτικής βαλβίδας, ισθμικής στένωσης αορτής και ανευρύσματος στην ανιούσα αορτή. (Luyckx *et al.*, 2019) Το γονίδιο ROBO4 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q24 το οποίο περιέχει 18 εξώνια. (Huminięcki *et al.*, 2002) Έχει ταυτοποιηθεί μια μεταστροφή c.2056+1G-T στο ιντρόνιο 12 που προκαλεί παράλειψη του εξωνίου 13 οπότε το προϊόν δεν περιέχει 36 αμινοξέα στην δομή του. Η μεταβολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ίνωση και ασβεστοποίηση της βαλβίδας καθώς η παραλλαγή αυτή επιδρά αρνητικά στο ενδοθήλιο και την κυτταρική λειτουργία με μειωμένη λειτουργικότητα του BMP, TJP1, VE-cadherin και NOTCH1 και αύξηση λειτουργικότητας των alpha-SMA και SNAI1. Τα ίδια μεταβολικά πρότυπα διαφοροποίησης παρατηρούνται στην αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 190 από θυμίνη που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 64 από κυστεΐνη στην θέση 64 (R64C). (Gould *et al.*, 2019) Τα πάνελ γονιδίων που περιέχουν τα ανωτέρω γονίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εργαστηριακή διάγνωση των ανωτέρω παραλλαγών.



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με δίπτυχη αορτική βαλβίδα. N: φυσιολογικός, U: δεν ελέγχθηκε. (Clementi *et al.*, 1996)

Κλινική εικόνα:

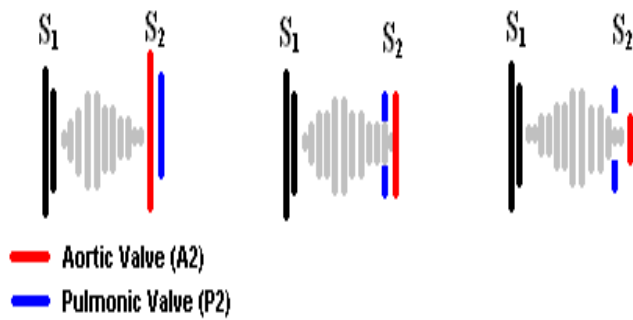
Σε ήπιας μορφής αορτική στένωση τα παιδιά παραμένουν ασυμπτωματικά καθώς η αριστερά κοιλία μπορεί να διαχειριστεί το μεταφορτίο με μόνο σύμπτωμα την εύκολη κόπωση. Αντίθετα σε σοβαρότερη νόσο υπάρχει στηθάγχη, δύσπνοια και συγκοπτικά επεισόδια (τριάδα στένωσης αορτικής βαλβίδας). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην παιδική ηλικία η βαρύτητα της αορτικής στένωσης μεταβάλλεται σε συνάρτηση με την ανάπτυξη καθώς αυξάνεται η ποσότητα αίματος και συνεπώς το μεταφορτίο που καλείται να διαχειριστεί η αριστερά κοιλία. Συγκοπή μπορεί να παρουσιαστεί στην προσπάθεια λόγω μειωμένης παροχής σε σχέση με την ζήτηση και στην ηρεμία λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας. Επιπλέον σε προχωρημένο στάδιο εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες όπως κοιλιακή μαρμαρυγή που προκαλεί ξαφνικό θάνατο. (Eroglu *et al.*, 2006)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της φυσικής εξέτασης ψηλαφάται υπερδυναμική καρδιακή ώση (υπερστερνικός ροίζος). Επίσης, είναι ακουστό καρδιακό φύσημα συστολικού τύπου εξώθησης στο άνω δεξιό στερνικό όριο με ένταση η οποία συμβαδίζει με τον βαθμό στένωσης ειδικά εάν ο ασθενής γείρει προς τα εμπρός. Επίσης το φύσημα αυτό είναι ακουστό στην σφαγιτιδική εντομή και στα καρωτιδικά αγγεία. Ο 2^{ος} καρδιακός τόνος διχάζεται, ώστε η ύπαρξη ενός φυσιολογικού S2 να αποτελεί το μοναδικό σημείο το οποίο μπορεί με βεβαιότητα να απορρίψει την διάγνωση αυτή. Η πίεση παλμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης) είναι μικρότερη.

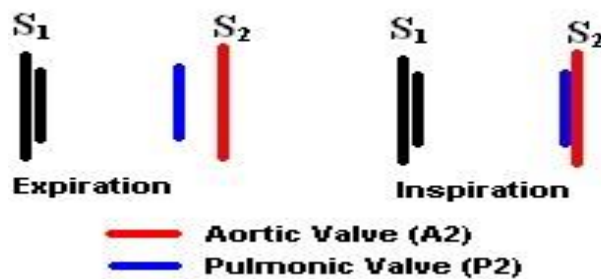
Mild aortic stenosis Moderate aortic stenosis Severe aortic stenosis



Εικόνα: Απεικόνιση διχασμού 2^{ου} καρδιακού τόνου S2. Η ένταση μεταβάλλεται ανάλογα με τον βαθμό της στένωσης.

(<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/aortic-stenosis/physical-examination>)

Paradoxical split S₂



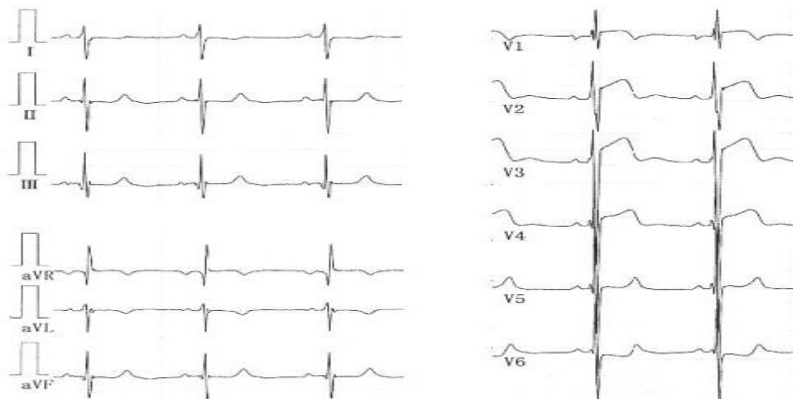
Εικόνα: Απεικόνιση διχασμού 2^{ου} καρδιακού τόνου.

(<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/aortic-stenosis/physical-examination>)

Κατά την διάρκεια της ακρόασης διαπιστώνεται κλαγή διάνοιξης ακουστή στην κορυφή της καρδιάς κυρίως σε περιπτώσεις δίπτυχης αορτικής βαλβίδας. Σε μικτή βλάβη (στένωση και ανεπάρκεια) είναι ακουστό ένα πρώιμο διαστολικό φύσημα. Κατά την διάρκεια της φυσικής εξέτασης διαπιστώνεται αρτηριακή υπέρταση.

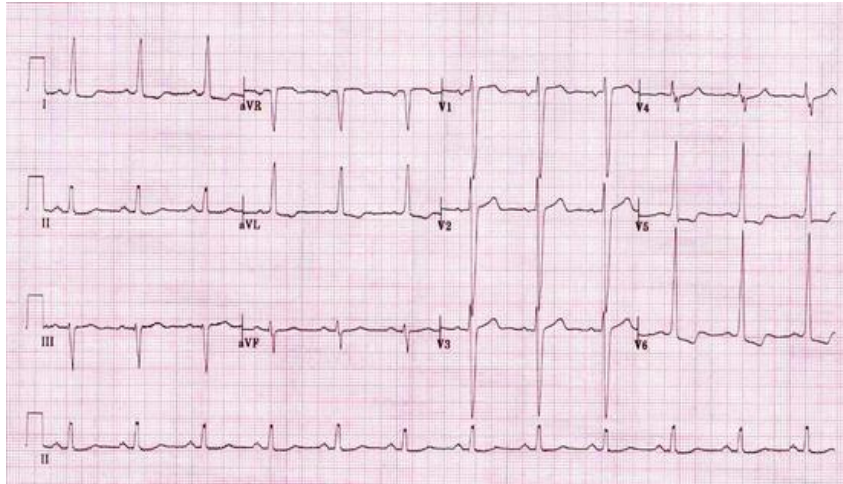
Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι ενδεικτικό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα μπορεί να διαπιστωθούν αλλοιώσεις του κύματος T και χαμηλά δεξιά πρόσθια δυναμικά. Είναι χρήσιμο να διενεργηθεί 24ωρο Holter ρυθμού λόγω του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρων αρρυθμιών ακόμα και σε ασυμπτωματικά παιδιά. (Wolfe et al., 1993)



Εικόνα: Απεικόνιση αλλοιώσεων ST-T κυμάτων στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

(<https://www.intechopen.com/chapters/45032>)



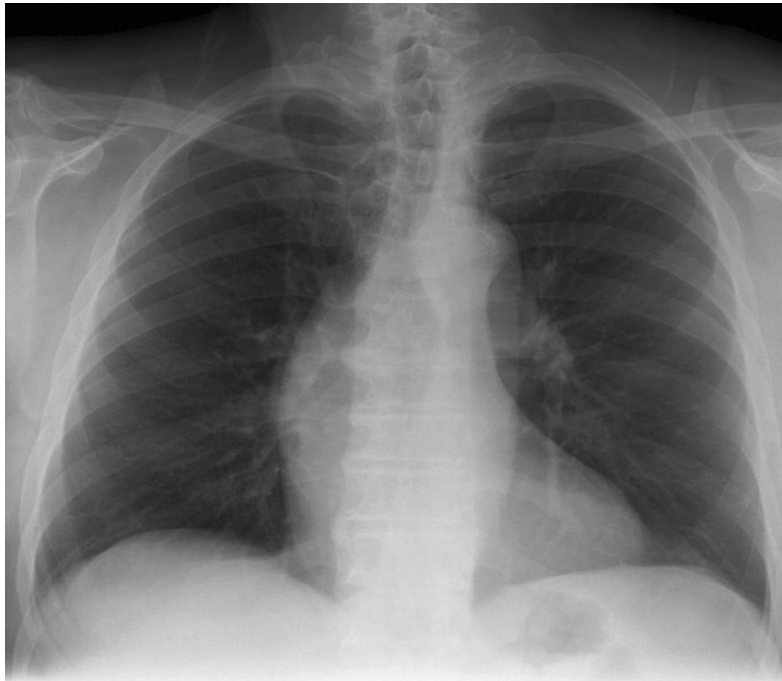
Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα στο οποίο απεικονίζεται η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με υψηλά R στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές V5 και V6, όπως και ανεστραμμένα T σε I και Avl.

(<https://thoracickey.com/aortic-stenosis-9/>)

Ακτινογραφία θώρακος:

Είναι ορατή η διάταση ανιούσας αορτής με πιθανή παρουσία επασβετώσεων.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος στην οποία απεικονίζεται η διάταση ανιούσας αορτής με διεύρυνση του μεσοθωρακίου. (Gaillard F, 2011)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της υποκείμενης ανωμαλίας, την πιθανή ύπαρξη συνοδών βλαβών και την απεικόνιση της αριστεράς κοιλίας για τυχόν υπερτροφία. Επιπλέον με τον υπέρηχο καθίσταται δυνατή η μέτρηση των αναπτυσσόμενων πιέσεων στα καρδιακά διαμερίσματα και κυρίως στην αριστερά κοιλία με την εξίσωση Glanz όπου Συστολική πίεση αριστεράς κοιλίας=225*πάχος οπίσθιου τοιχώματος αριστεράς κοιλίας σε συστολή προς την διάμετρο της αριστεράς κοιλίας σε συστολή. Επιπρόσθετα, υπολογίζεται η κλίση πίεσης με την βοήθεια της

εξίσωσης Bernoulli και απεικονίζεται η ροή του αίματος με την μέθοδο Doppler. Τέλος, αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για την αναπαράσταση της ανατομίας, του αριθμού, του πάχους και των γλωχίνων της αορτικής βαλβίδας. (Glanz *et al.*, 1976)



Εικόνα:

Υπερηχοκαρδιογραφία καρδιάς στο οποίο απεικονίζεται το στενωμένο στόμιο της αορτικής βαλβίδας.

Στόμιο:0.8 cm² AV gradient 2.84 m/s

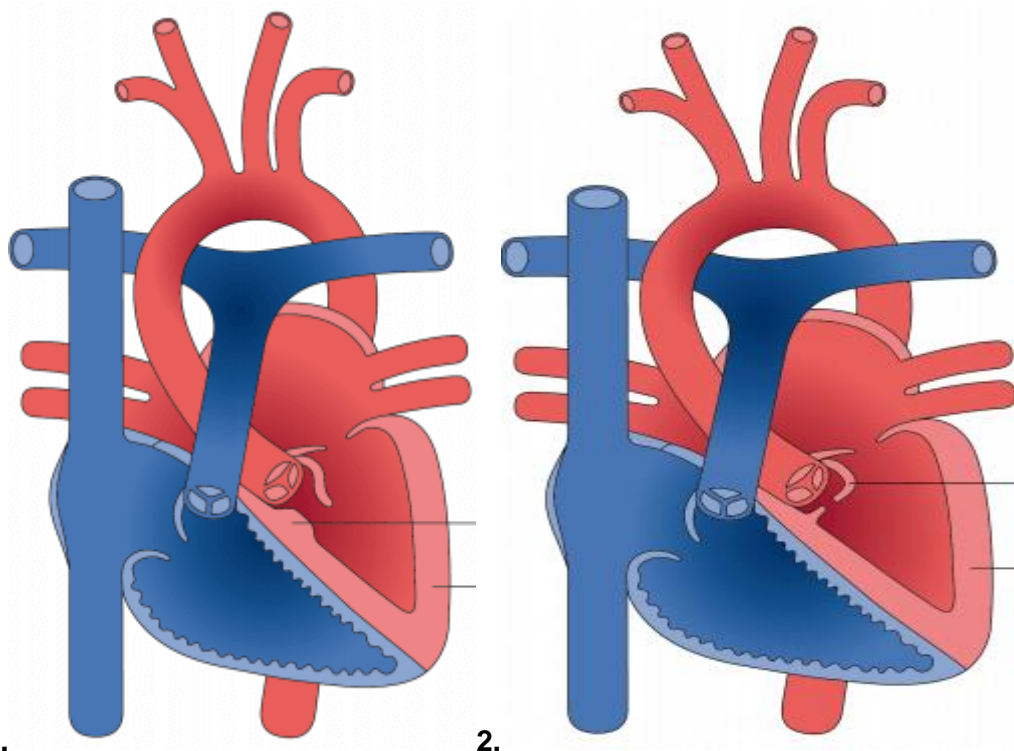
(<https://thoracickey.com/aortic-stenosis-9/>)

4.4.2.3 Υποβαλβιδική αορτική στένωση (Subvalvular Aortic Stenosis)

Επιδημιολογία:

Η υποβαλβιδική αορτική στένωση αποτελεί το 10-14% των περιπτώσεων αορτικής στένωσης και θεωρείται μια νόσος επίκτητη ή συγγενής καθώς παρουσιάζεται συχνά μετά από χειρουργική διόρθωση της στένωσης του ισθμού της αορτής ή της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ή κολποκοιλιακού καναλιού. (Kitchiner *et al.*, 1994; Liu *et al.*, 1997) Κατά βάση διαγιγνώσκεται την πρώτη δεκαετία της ζωής του παιδιού και επηρεάζει τα αγόρια συχνότερα από τα κορίτσια με αναλογία 2:1.

Ανατομική περιγραφή:



1.

2.

Εικόνα: Απεικόνιση υποβαλβιδικής αορτικής στένωσης 1. Μυϊκή υπερπλασία κάτωθεν της αορτικής βαλβίδας και 2. Μεμβράνη που εμποδίζει την εκροή αίματος προς την αορτή. (<https://perfusfind.com/subvalvular-aortic-stenosis-muscular-type/> και <https://perfusfind.com/subvalvular-aortic-stenosis-membranous-type/>)

Στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας η στένωση συναντάται πριν την αορτική βαλβίδα (υποβαλβιδική αορτική στένωση).

Η υποβαλβιδική στένωση μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη ινομυώδους μεμβράνης που αποτελεί το συχνότερο αίτιο, στην ασύμμετρη πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στα πλαίσια της υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας, σε πλεονάζοντα ιστό κοιλιοκοιλιακού προσκεφαλαίου και σε άτυπη πρόσφυση των γλωχινών της μιτροειδούς βαλβίδας. (Γερμανάκης *et al.*, 2015) Η παθοφυσιολογία της συγγενούς αυτής καρδιοπάθειας είναι όμοια με την στένωση της αορτικής βαλβίδας καθώς τελικά λόγω της αυξημένης ταχύτητας με την οποία το αίμα προσκρούει στην αορτική βαλβίδα, οι γλωχίνες της παχύνονται και επομένως υπολειπουργούν. (McMahon *et al.*, 2004) Η κλινική εικόνα είναι κοινή με την στένωση της αορτικής βαλβίδας.

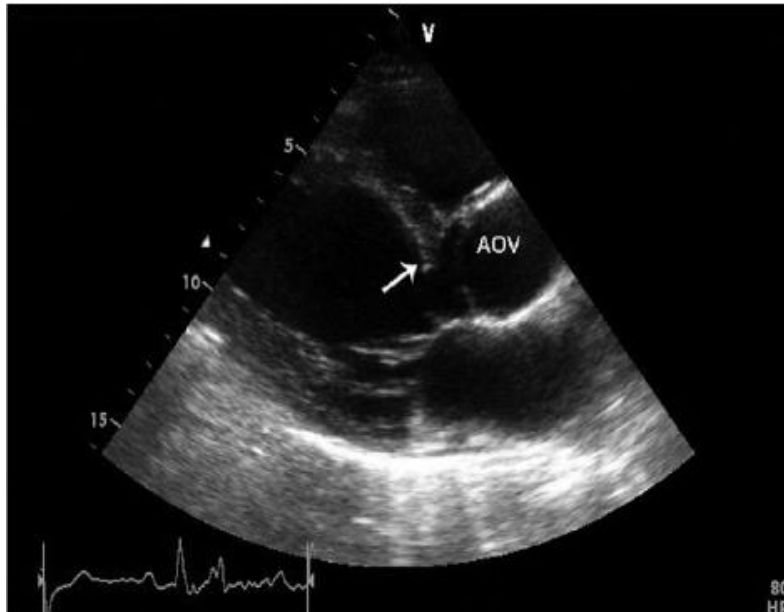
Γενετική αιτιολογία:

Η υποαορτική στένωση δεν θεωρείται κατά βάση κληρονομική συγγενής καρδιοπάθεια. Υπάρχουν δύο αναφορές σε οικογένειες, στην μια οικογένεια πάσχει η αδερφή και ο αδερφός και στην άλλη η μητέρα και η κόρη χωρίς ωστόσο να υπάρχει

συγκεκριμένη συσχέτιση με γονίδια. (Gale, Cartmill and Bernstein, 1974; Richardson, Menahem and Wilkinson, 1991) Έχει ανευρεθεί μια οικογένεια στην Τουρκία στην οποία οι γονείς είναι δεύτερα ξαδέρφια με χαρακτηριστικά φαινοτύπου το κοντό ανάστημα, βράγχος φωνής και πνευμονική νόσο. Επιπρόσθετα η μητέρα είχε ατροφικές φωνητικές χορδές με αποτέλεσμα ψευδείς χορδές να παράγουν φώνηση ενώ ο πατέρας είχε αορτική στένωση και βουβωνοκήλη. Οι τέσσερις από τους έξι απόγονους είχαν υπαορτική στένωση προοδευτικού χαρακτήρα κατά την ανάπτυξη και κοντό ανάστημα με αποτέλεσμα να τίθεται η υποψία για αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα. Ωστόσο είναι πιθανή και η υπολειπόμενη κληρονομικότητα με ψευδές πρότυπο επικρατούς κληρονομικότητας. (Onat, Onat and Domaniç, 1984) Έπειτα έχει αναφερθεί η περίπτωση δύο αδερφών που φέρουν υποαορτική στένωση αορτής σε συνδυασμό με θολερότητα κερατοειδούς, ψυχοκινητική καθυστέρηση και υποπλασία μέσης γραμμής προσώπου. (Fryns and Van den Berghe, 1979)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης είναι παρόμοια με την στένωση της αορτικής βαλβίδας με τις διαφορές ότι δεν είναι ακουστή η κλαγή διάνοιξης, είναι ακουστό διαστολικό φύσημα λόγω της παλινδρόμησης αίματος μέσω της αορτικής βαλβίδας και δεν υπάρχει παράδοξος διχασμός του δεύτερου καρδιακού τόνου. Τέλος ο χειρισμός Valsava είναι χρήσιμος στην διαφοροδιάγνωση του τύπου της υποαορτικής στένωσης καθώς σε περίπτωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας η ένταση του συστολικού φυσηματος αυξάνεται ενώ σε σταθερή υποαορτική στένωση η ένταση μειώνεται. (Devabhaktuni *et al.*, 2018) Η εξέταση εκλογής αποτελεί η υπερηχοκαρδιογραφία η οποία καθιστά εφικτή την ακριβή απεικόνιση του τύπου της βλάβης, επιπλέον με την βοήθεια του Doppler απεικονίζεται η ροή και μπορεί να μετρηθεί η κλίση πίεσης. Ωστόσο ο καρδιακός καθετηριασμός είναι ακριβέστερος όσον αφορά την μέτρηση των πιέσεων και την διαπίστωση επιμέρους ανωμαλιών. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζουν ίδια ευρήματα με την στένωση της αορτικής βαλβίδας και δεν είναι ειδικά για την ακριβή διάγνωση αλλά βοηθούν επικουρικά. (Currie *et al.*, 1986; Bengur *et al.*, 1989)



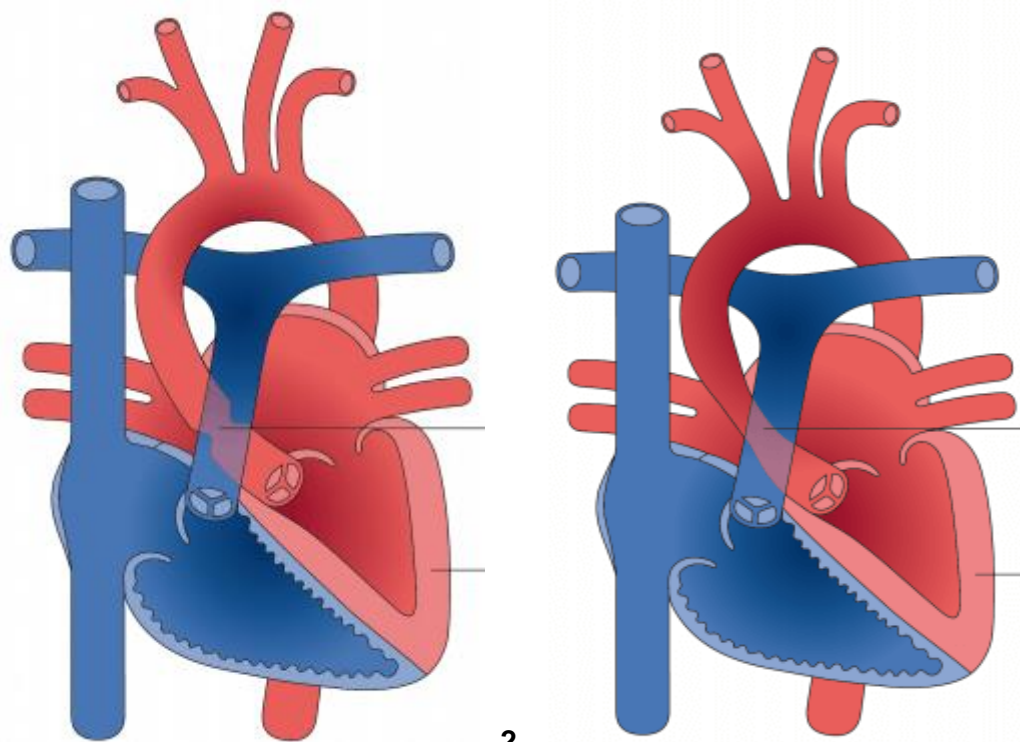
Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση της υποαορτικής στένωσης, φαίνεται η μεμβράνη με το βέλος. AOV- aortic valve (Sadeghian *et al.*, 2008)

4.4.2.4 Υπερβαλβιδική αορτική στένωση (Supravalvular aortic stenosis)

Επιδημιολογία:

Η υπερβαλβιδική αορτική στένωση παρουσιάζεται σε 1 σε κάθε 25.000 ζωντανές γεννήσεις και αφορά το 0.05% των περιπτώσεων συγγενών καρδιοπάθειών. (Vindhya MR *et al.*, 2022) Το ποσοστό των παιδιών που φέρουν υπερβαλβιδική αορτική στένωση είναι περίπου 8-14% όσων διαγνώστηκαν με αορτική στένωση. (Liu *et al.*, 1997)

Ανατομική περιγραφή:



1.

2.

Εικόνα: Απεικόνιση ανατομίας της υπερβαλβιδικής στένωσης αορτής 1. τύπου κλεψύδρας και 2. Ευρύτερη υποπλασία της ανιούσας αορτής.

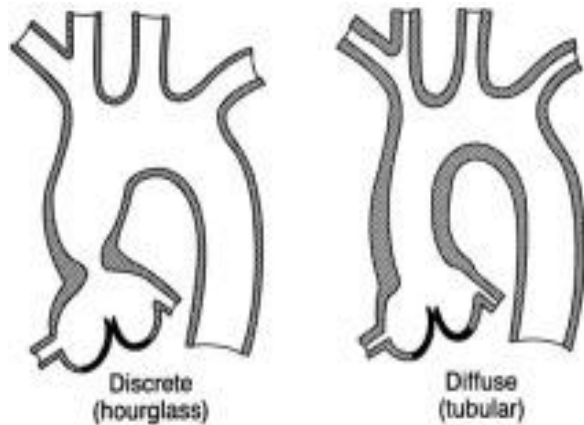
(<https://perfusfind.com/en/supra-valvar-aortic-stenosis-focal-type/>

και

<https://perfusfind.com/en/supra-valvar-aortic-stenosis-tubular-type/>)

Στην ανιούσα αορτή η στένωση συναντάται μετά την αορτική βαλβίδα (υπερβαλβιδική αορτική στένωση) επάνω από το επίπεδο των στεφανιαίων αρτηριών. (Boeckel *et al.*, 1999) Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να συνοδεύεται από ατρησία ή στένωση στεφανιαίου αγγείου. (Sabzi, Heidari and Faraji, 2018) Επιπρόσθετα, οι γλωχίνες της αορτικής βαλβίδας μπορεί να παρουσιάζουν πάχυνση με συνέπεια να μην είναι τόσο ευκίνητες. (Stamm *et al.*, 1997)

Η υπερβαλβιδική στένωση μπορεί να οφείλεται είτε σε πάχυνση του ελαστικού χιτώνα της ανιούσας αορτής είτε σε υποπλασία του αορτικού τόξου είτε στην δημιουργία ενός μεμβρανώδους ή μυομεμβρανώδους δακτυλίου μέσω του οποίου η κυκλοφορία συμπιέζεται. (Vindhya MR *et al.*, 2022). Το 60-70% των περιπτώσεων παρουσιάζει εικόνα εντοπισμένης στένωσης που ονομάζεται “κλεψύδρα”. Αντίθετα η ευρύτερη υποπλασία της ανιούσας αορτής συναντάται στο 25-40% των περιπτώσεων. (Latson LA, 1998)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της υπερβαλβιδικής αορτικής στένωσης. (van Son, Edwards and Danielson, 1994)

Η παθοφυσιολογία αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας είναι κοινή με την στένωση της αορτικής βαλβίδας και επιπλέον, λόγω της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης που εξηγείται από το φαινόμενο Coanda παρατηρείται διάταση των στεφανιαίων αγγείων που μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία και διεύρυνση των κόλπων Valsava. (Stamm *et al.*, 1997; Vincent, Buckberg and Hoffman, 1974; van Son, Edwards and Danielson, 1994; French and Guntheroth, 1970)

Η κλινική εικόνα είναι κοινή με την στένωση της αορτικής βαλβίδας.

Γενετική αιτιολογία:

Στο χρωμόσωμα 7q11 βρίσκεται το γονίδιο που κωδικοποιεί την ελαστίνη και ευθύνεται για τις μη συνδρομικές μορφές αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας. Έχει ταυτοποιηθεί μια διαγραφή 100 ζευγών βάσεων μεταξύ των εξωνίων 27 και 28 οι οποίες προκαλούν υπερβαλβιδική αορτική στένωση μεταξύ άλλων χαρακτηριστικών λόγω έλλειψης μιας γλυκοπρωτεΐνης στο τελικό προϊόν (Ewart *et al.*, 1994). Επιπλέον έχουν βρεθεί μη νοηματικές (nonsense) και παρανοηματικές (missense) μεταλλάξεις, μεταλλάξεις θέσης ματίσματος (splice site), διαγραφής ζευγών βάσεων που συσχετίζονται με την συγγενή καρδιοπάθεια (Li *et al.*, 1997a). Πιο συγκεκριμένα η διαγραφή ενός νουκλεοτιδίου στη θέση 1821 στο εξώνιο 26 οδηγεί σε αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης ώστε να δημιουργηθεί πρόωρο κωδικόνιο λήξης μετάφρασης. Επιπρόσθετα μια αντικατάσταση της αδενίνης από γουανίνη στη θέση δέκτη ματίσματος του ιντρονίου 15 έχει συσχετιστεί με την συγγενή αυτή ανωμαλία. Περίπου 14 ετερόζυγες σημειακές μεταλλάξεις αφορούν τον πρόωρο τερματισμό της πρωτεΐνης και οδηγούν στον εν λόγω φαινότυπο. Όπως η μεταστροφή της κυτοσίνης σε γουανίνη στη θέση αποδέκτη ματίσματος του ιντρονίου 15. Οι Urban *et al* θεωρούν ότι η λειτουργική απλοανεπάρκεια του γονιδίου αυτού ευθύνεται για μεγάλο ποσοστό της υπερβαλβιδικής στένωσης αορτής. (Urban *et al.*, 2000) Μια μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης από θυμίνη στην θέση 1324 στο εξώνιο 21 ή στην θέση 1708 στο εξώνιο 25 οδηγεί επίσης σε πρόωρο τερματισμό της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα την δημιουργία του φαινοτύπου. Η προσθήκη μιας βάσης θυμίνης στο

κωδικόνιο 606 στο εξώνιο 26 του γονιδίου οδηγεί σε αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης με αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης. (Tassabehji *et al.*, 1997) (Li *et al.*, 1997a). Στο εξώνιο 18 η ετερόζυγη διαγραφή ενός ζεύγους βάσεων έχει αντίκτυπο στο εξώνιο 22 όπου εμφανίζεται ένα κωδικόνιο λήξης και μάλιστα ο φαινότυπος στην συγκεκριμένη μετάλλαξη ακολουθεί το φαινόμενο της επίσπευσης. (Boeckel *et al.*, 1999). Η αντικατάσταση της τυροσίνης στην θέση 150 από κωδικόνιο τερματισμού (Υ150X) στο εξώνιο 9 έχει συσχετιστεί με τον φαινότυπο σε τέσσερα άτομα από το δείγμα 100 ατόμων χωρίς ωστόσο να διαπιστώνεται το φαινόμενο του ιδρυτή. Στο εξώνιο 10 η αντικατάσταση της λυσίνης στην θέση 176 από κωδικόνιο τερματισμού (Κ176X; 526A-T) συσχετίσθηκε με τον φαινότυπο σε 2 άτομα από το ίδιο δείγμα. (Metcalf *et al.*, 2000)

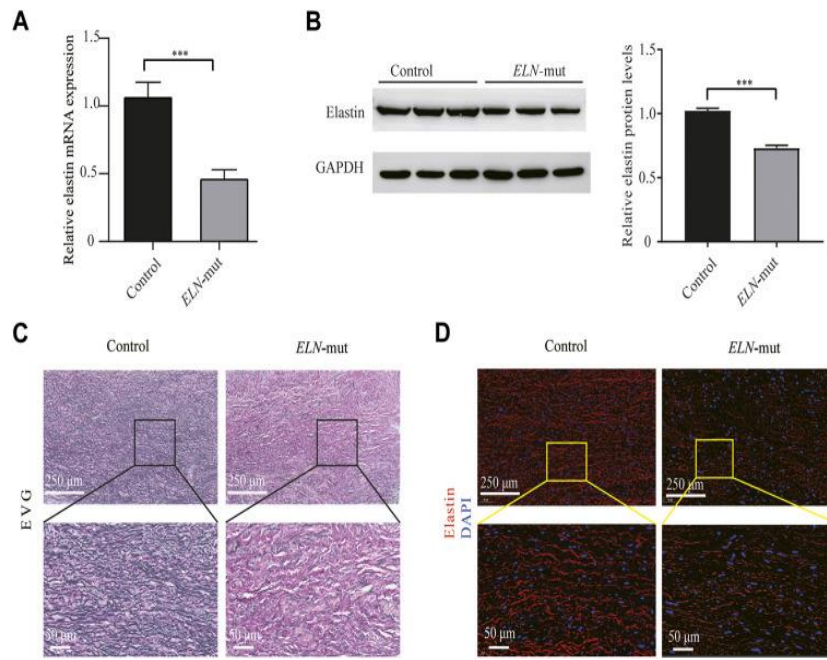
Αλλαγή νουκλεοτιδίου	dbSNP	Περιοχή	Αλλαγή σε πρωτεΐνη	Συγγενής καρδιοπάθεια
c.373G>T	Novel	Εξώνιο 7	p. Gly125*	Μεσοκολπική επικοινωνία, περιφερική πνευμονική στένωση, υπερβαλβιδική αορτική στένωση
c.1621C>T	rs137854453	Εξώνιο 24	p. Arg541*	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.1814delG	Novel	Εξώνιο 26	p. Gly605Valfs*70	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.1621C>T	rs137854453	Εξώνιο 24	p. Arg541*	Μεσοκολπική επικοινωνία, περιφερική πνευμονική στένωση, υπερβαλβιδική αορτική στένωση
c.1028delG	Novel	Εξώνιο 18	p.	Υπερβαλβιδική

			Gly343Valfs*121	αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.266G>A	Novel	Εξώνιο 6	p. Gly89Glu	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.1393dupG	Novel	Εξώνιο 22	p. Ala465Glyfs*127	Μεσοκολπική επικοινωνία, περιφερική πνευμονική στένωση, υπερβαλβιδική αορτική στένωση
c.445delG	Novel	Εξώνιο 9	p. Val149Tyrfs*34	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.959_960dupGCAG	Novel	Εξώνιο 17	p. Leu322Argfs*55	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία, υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση
c.133G>A	Novel	Εξώνιο 6	p. Gly45Arg	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση
c.1218delG	Novel	Εξώνιο 20	p.Phe407 Leufs*57	Υπερβαλβιδική αορτική στένωση, περιφερική πνευμονική στένωση

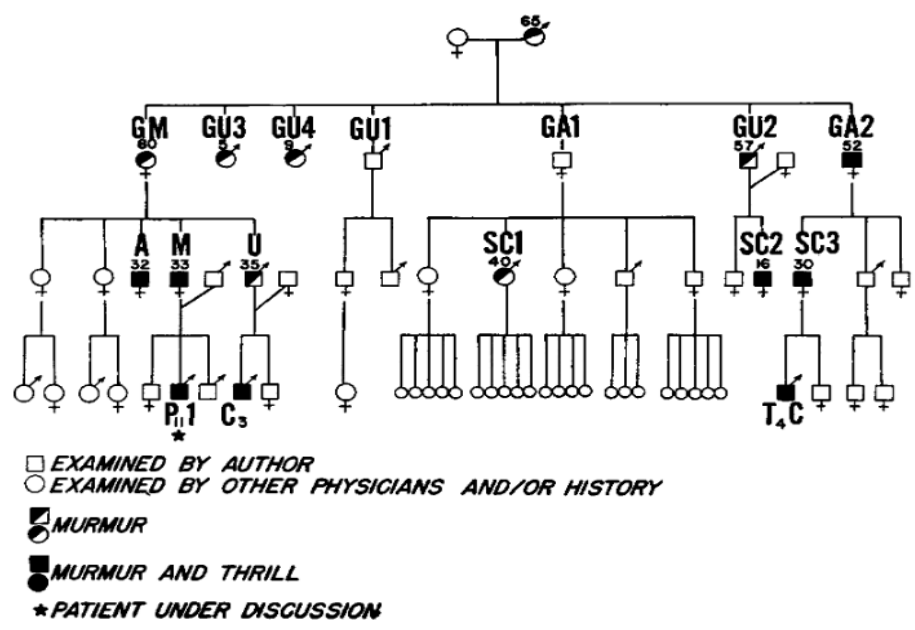
Πίνακας: Συγγενείς καρδιοπάθειες που προκύπτουν από παραλλαγές στο γονίδιο της ελαστίνης (ELN). (Zhou *et al.*, 2022)

Η ποσότητα του mRNA προϊόντος στον αορτικό ιστό σε περίπτωση μετάλλαξης του γονιδίου της ελαστίνης είναι σημαντικά μειωμένο σε σχέση με τον φυσιολογικό ιστό.

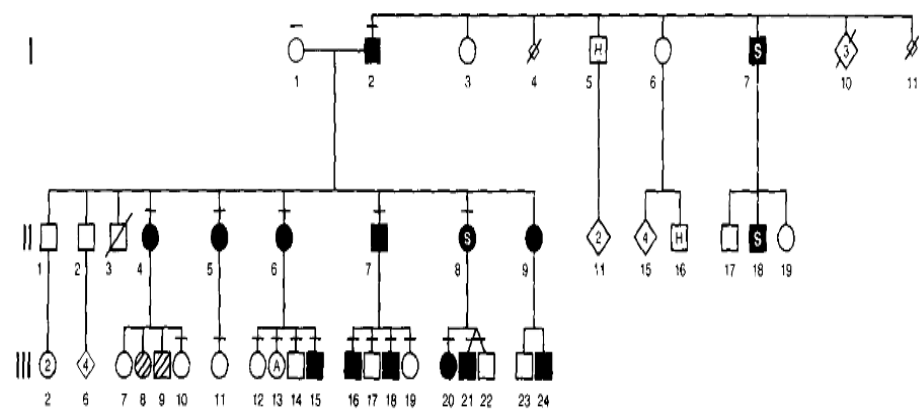
Όπως φαίνεται στις παρακάτω εικόνες:



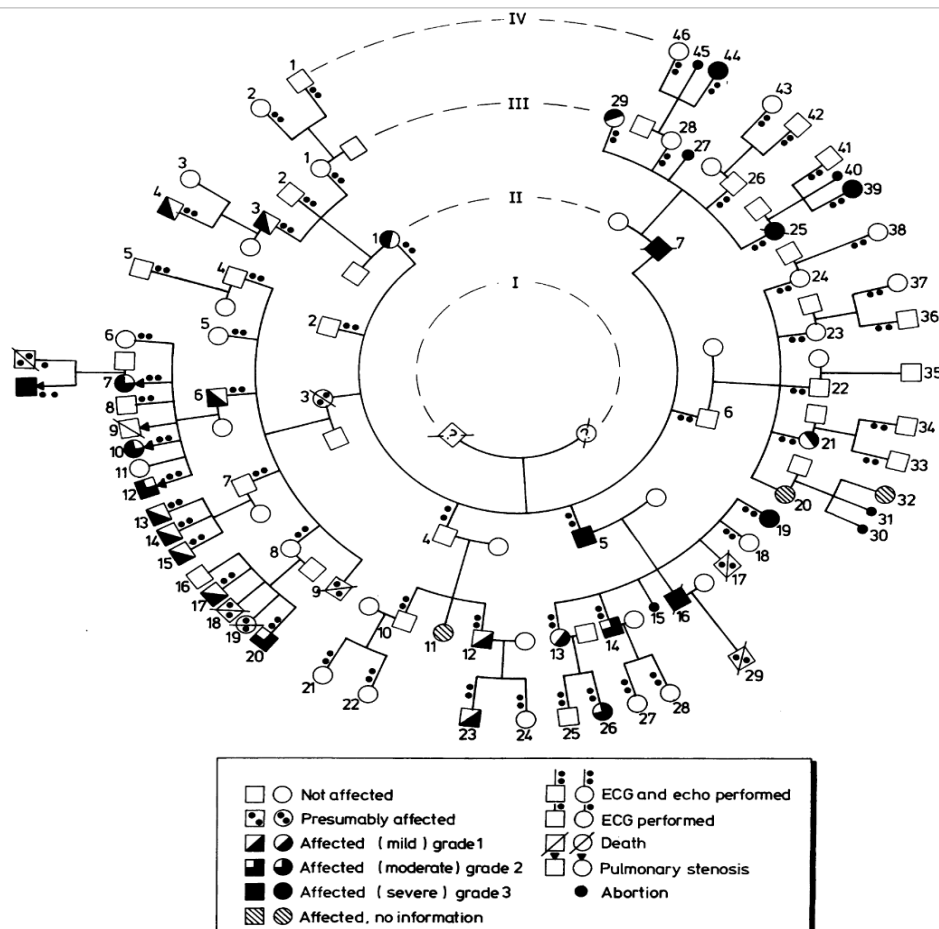
A) Σύγκριση της ποσότητας mRNA σε ιστό υγιούς έναντι ιστού με μετάλλαξη στο γονίδιο ελαστίνης. B) Ομοίως με A. C) D) Απεικόνιση υγιούς και με μετάλλαξη αορτικού ιστού με χρώση EVG και ανοσοφθορισμό. Τα παθολογικά δείγματα έχουν προέλθει από άτομα με σοβαρή υπερβαλβιδική στένωση αορτής. (Ewart *et*



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με υπερβαλβιδική στένωση αορτής. (Eisenberg *et al.*, 1964)



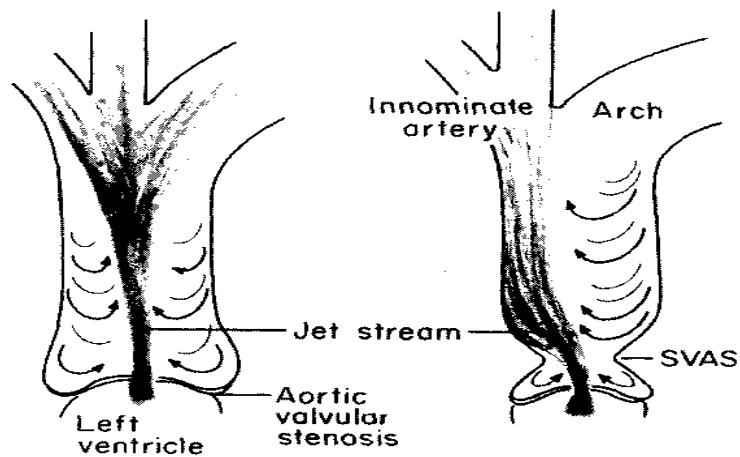
Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με υπερβαλβιδική στένωση αορτής S : υπερβαλβιδική στένωση αορτής, H: άγνωστο καρδιακό πρόβλημα, A: μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Schmidt *et al.*, 1989)



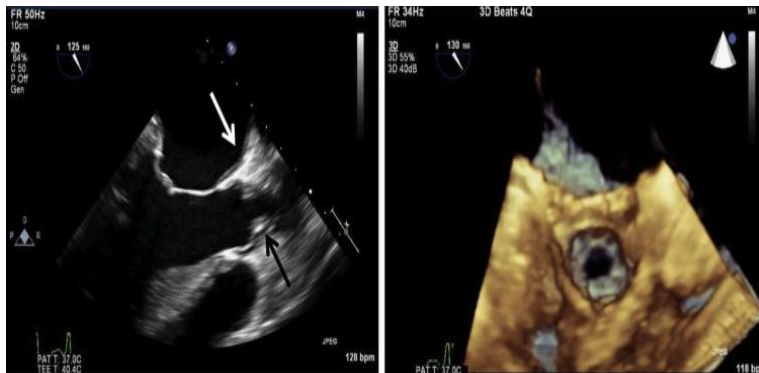
Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με υπερβαλβιδική στένωση αορτής. (Chiarella *et al.*, 1989)

Διαγνωστική προσέγγιση:

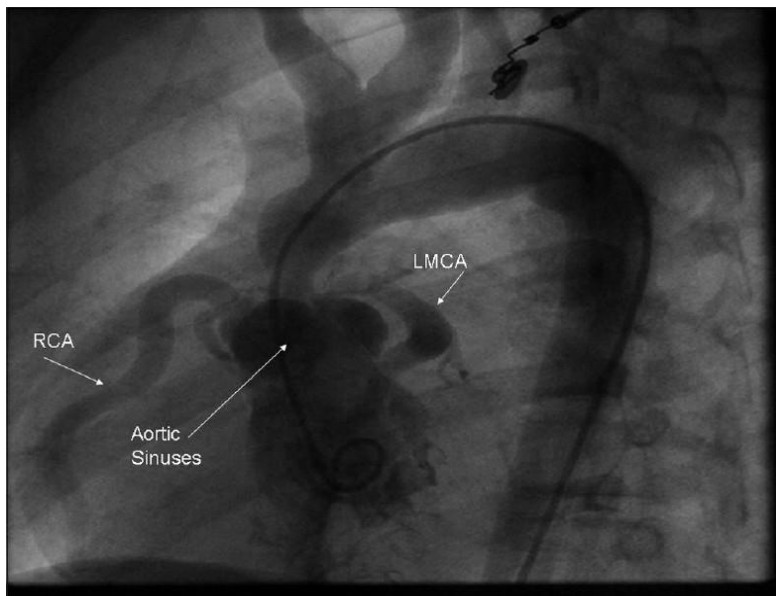
Τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης είναι ίδια με αυτά της στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες διαφορές όπως μη ακουστό φύσημα σε σφαιγιτιδική εντομή και καρωτίδες, απουσία κλαγγής διάνοιξης καθώς η βλάβη δεν επηρεάζει άμεσα την αορτική βαλβίδα. Το φαινόμενο Coanda προβλέπει ότι το αίμα καθώς κινείται περνώντας το στενωμένο τμήμα επαφίεται στο τοίχωμα της αορτής με αποτέλεσμα η αρτηριακή πίεση στο δεξί χέρι να είναι μεγαλύτερη από αυτήν στο αριστερό χέρι. (French and Guntheroth, 1970) Στην υπερηχοκαρδιογραφία οι κόλποι του Valsava είναι διατεταμένοι και η στένωση είναι δυνατόν να απεικονίζεται σαν "κλεψύδρα" ή να είναι συνεχής. Ωστόσο με την χρήση Doppler λόγω υπερεκτίμησης της κλίσης πίεσης είναι απαραίτητη η διενέργεια καρδιακού καθετηριασμού ώστε να υπάρξει ακριβής μέτρηση των πιέσεων. (Vindhya MR et al ,2022) (van Son, Edwards and Danielson, 1994)



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση φαινομένου Coanda. (French and Guntheroth, 1970)



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση της υπερβαλβιδικής στένωσης αορτής τύπου κλεψύδρας. (<https://www.jaypeedigital.com/book/9789351528449/chapter/ch37>)



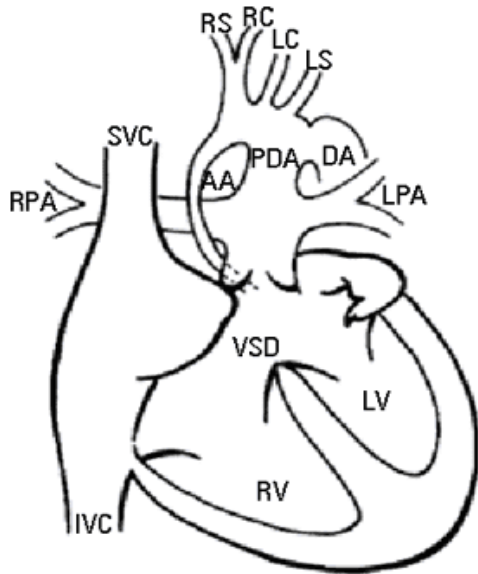
Εικόνα: Καρδιακός καθετηριασμός με pigtail στον οποίο φαίνεται το σημείο της στένωσης καθώς και τα στεφανιαία αγγεία (RCA-right coronary artery, LMCA-left main coronary artery). (https://www.annalspc.com/viewimage.asp?img=AnnPediatrCard_2011_4_2_213_8)

4.4.2.5 Ατρησία αορτικής βαλβίδας (Aortic valve atresia)

Επιδημιολογία:

Η επίπτωση της ατρησίας της αορτικής βαλβίδας είναι 1% επί των ζωντανών γεννήσεων. Σε ποσοστό 73% επηρεάζονται τα αγόρια περισσότερο από τα κορίτσια. (Talner, 1998)

Ανατομία:



Εικόνα : Απεικόνιση ατρησίας αορτικής βαλβίδας η οποία συνδυάζεται με κανονικού μεγέθους αριστερά κοιλία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία και ανοιχτό αρτηριακό πόρο.

RPA- right pulmonary artery

RS- right subclavian artery

LPA- left pulmonary artery

RC- right coronary artery

SVC- superior vena cava

LC- left coronary artery

IVC- inferior vena cava

LS- left subclavian artery

AA- ascending aorta

VSD- ventricular septal defect

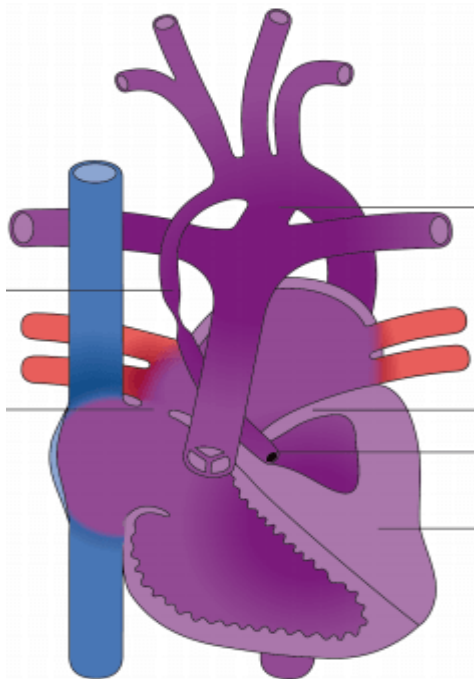
PDA- patent ductus arteriosus

LV- left ventricle

DA- descending aorta

RV- right ventricle

(Esmaeilzadeh, Naderi and Tabaei, 2011)



Εικόνα: Απεικόνιση ατρησίας αορτικής βαλβίδας με συνοδά υποπλασία της αριστεράς κοιλίας, ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας, υποπλασία της ανιούσας αορτής και συνύπαρξη ανοιχτού βοτάλλειου ή αρτηριακού πόρου. (<https://perfusfind.com/mitral-atresia-aortic-atresia-hypoplastic-left-ventricle-and-interrupted-ascending-aorta/>)

Η ατρησία της αορτικής βαλβίδας συμβαίνει όταν οι πτυχές της είναι πλήρως συγκολλημένες μεταξύ τους και δεν επιτρέπουν την ροή αίματος μέσω αυτών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνυπάρχει με το σύνδρομο υποπλαστικής αριστεράς κοιλίας. Η μόνη περίπτωση στην οποία συνυπάρχει φυσιολογικού μεγέθους αριστερά κοιλία είναι η συνύπαρξη μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Αυτό συμβαίνει στο 4-7% των ασθενών με ατρησία αορτικής βαλβίδας και αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια κατάσταση.

Παθοφυσιολογία:

Στην περίπτωση της ατρησίας αορτικής βαλβίδας με συνοδό μεσοκοιλιακή επικοινωνία το αίμα που φθάνει στον αριστερό κόλπο κινείται δια της μιτροειδούς βαλβίδας στην φυσιολογικών διαστάσεων αριστερά κοιλία και από εκεί μέσω της

μεσοκοιλιακής επικοινωνίας οδηγείται στην δεξιά κοιλία η οποία αναλαμβάνει τον ρόλο της συστηματικής αντλίας και ωθεί το μετρίως οξυγονωμένο αίμα μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας και του ανοιχτού αρτηριακού πόρου στην κατιούσα αορτή. Η ανιούσα αορτή είναι υποπλαστική καθώς δέχεται αίμα από την παλινδρόμηση του αίματος μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου το οποίο είναι χαμηλής πίεσεως. Αντίθετα υψηλής πίεσεως αίμα οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου με αποτέλεσμα η κατιούσα αορτή να είναι φυσιολογική σε διάμετρο. Η ανισορροπία αυτή των μεγεθών συμβαίνει διότι κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης η ροή του αίματος είναι αυτή που επηρεάζει την ανάπτυξη των αγγείων. Η αυξημένη κυκλοφορία μέσω της πνευμονικής κυκλοφορίας μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα και το σύνδρομο Eisenmenger. Τελικά εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της ελαττωμένης παροχής αίματος προς τα στεφανιαία αγγεία τα οποία αιματώνονται μέσω του παλινδρομούντος αίματος στην ανιούσα αορτή. (Esmaeilzadeh, Naderi and Tabaei, 2011) (Watson and Rowe, 1962) (Bandlamudi et al, 2022)

Γενετική αιτιολογία:

Η ατρησία της αορτικής βαλβίδας θεωρείται κατά βάση σποραδική νόσος, ωστόσο έχει αναφερθεί σε δυο οικογένειες η παρουσία της εν λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας στους απογόνους των οικογενειών αυτών. (Brekke, 1953; Rao, Gootman and Platt, 1969)

Κλινική εικόνα:

Μετά την γέννηση όταν εγκατασταθεί η εξωμήτρια κυκλοφορία (σύγκλιση ωοειδούς τρήματος και βοτάλλειου πόρου) η ατρησία της αορτικής βαλβίδας μπορεί να οδηγήσει ταχύτατα σε κυκλοφορική καταπληξία και οξέωση η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα καταλήγει σε θάνατο. Όσον αφορά την κλινική εικόνα της μορφής που συνυπάρχει με μεσοκοιλιακή επικοινωνία ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο είναι χαμηλός όπως μετρίεται με το διαδερμικό οξύμετρο και υπάρχει κυάνωση. Συνοδά συμπτώματα μπορεί να αποτελούν η αδυναμία σίτισης ειδικά στα νεογνά και η μειωμένη πρόσληψη βάρους. (Bardo et al., 2001) Επιπλέον συναντάται δύσπνοια ειδικά στην προσπάθεια με συνοδά ταχύπνοια στην πλειοψηφία των ασθενών. (Watson and Rowe, 1962) (Bandlamudi et al, 2022)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Κατά την ακρόαση είναι ακουστό φύσημα εξώθησης στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας λόγω του μεγάλου όγκου αίματος που οδηγείται στην πνευμονική κυκλοφορία. Επιπλέον διαπιστώνεται υπόταση (65/45 mmHg) και επί εγκατάστασης καρδιακής ανεπάρκειας διαπιστώνεται ηπατοσπληνομεγαλία, διάταση

σφαγίτιδων φλεβών και συνοδά οιδήματα. (Watson and Rowe, 1962) (Bandlamudi et al, 2022)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

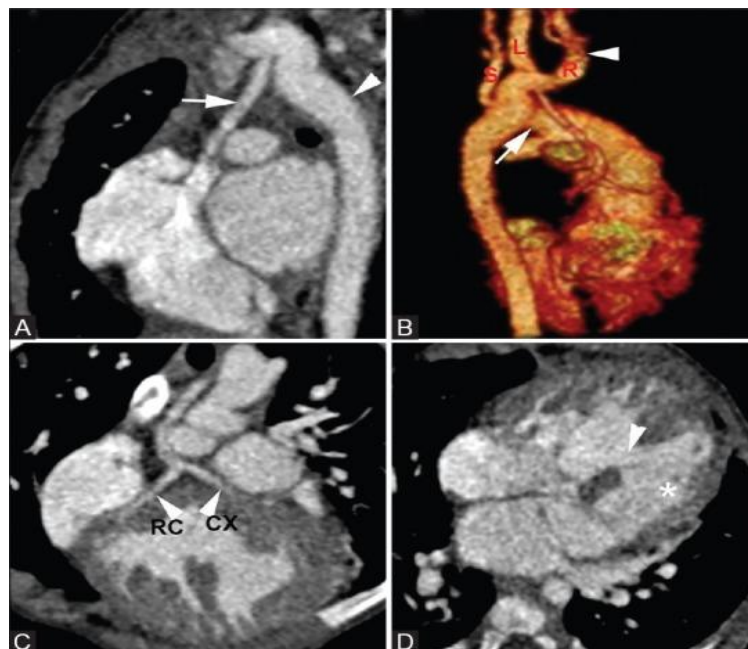
Είναι ορατή η δεξιά στροφή του άξονα και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (υψηλά R σε δεξιές απαγωγές V1 και V4R, βαθιά S σε αριστερές απαγωγές V5 και V6) η οποία αναλαμβάνει τον ρόλο της συστηματικής αντλίας. Επιπλέον στις απαγωγές I και II το T κατασπάται, και ομοίως το ST τμήμα στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. (Von Rueden and Moller, 1978) (Bandlamudi et al, 2022)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος το σχήμα της καρδιάς εμφανίζεται στρογγυλό , επιπλέον υπάρχει προπέτεια του πνευμονικού κώνου και εικόνα πνευμονικού οιδήματος. (Watson and Rowe, 1962) (Bandlamudi et al, 2022)

Υπερηχοκαρδιογραφία και CT αγγειογραφία:

Η διάγνωση της ατρησίας της αορτικής βαλβίδας γίνεται μέσω της υπερηχογραφίας ή CT (computed tomography) αγγειογραφίας. Οι μέθοδοι αυτοί αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής. Η μέθοδος Doppler μπορεί απευθείας να διαγνώσει την έλλειψη ροής διαμέσου της αορτικής βαλβίδας. Στην περίπτωση της αγγειογραφίας CT μπορεί να απεικονιστούν με μεγάλη λεπτομέρεια οι συνοδές βλάβες. (Jagía *et al.*, 2016; Mahesh, 2011)



Εικόνα: CT αγγειογραφία A) το βέλος υποδεικνύει την υποπλαστική ανιούσα αορτή ενώ το τρίγωνο δείχνει την φυσιολογικού μεγέθους καπιούσα αορτή, B) το βέλος δείχνει τον ανοιχτό βοτάλλειο πόρο ενώ το τρίγωνο δείχνει τα φυσιολογικά αγγεία που εκφύονται από το αορτικό τόξο, C) έκφυση στεφανιαίων αγγείων και επίσης φαίνεται η μεσοκοιλιακή επικοινωνία κάτωθεν αυτών D) το βέλος υποδεικνύει την μεσοκοιλιακή επικοινωνία και ο αστερίσκος υποδεικνύει την φυσιολογικού μεγέθους αριστερά κοιλία. (Jagía *et al.*, 2016)

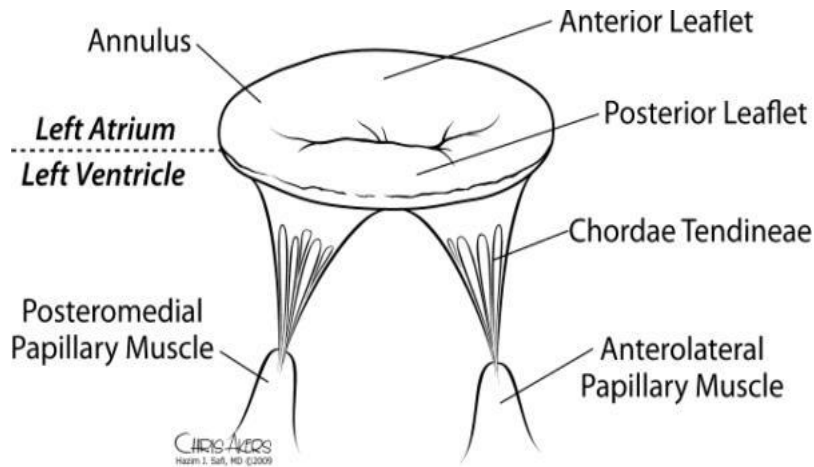
4.4.2.6 Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας (Mitral Valve Stenosis)

Επιδημιολογία:

Η συγγενής στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας αποτελεί μια σπάνια οντότητα η οποία επηρεάζει περίπου 4 ανά 1.000 ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια. Αξίζει να σημειωθεί ότι το συχνότερο αίτιο πρόκλησης στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας

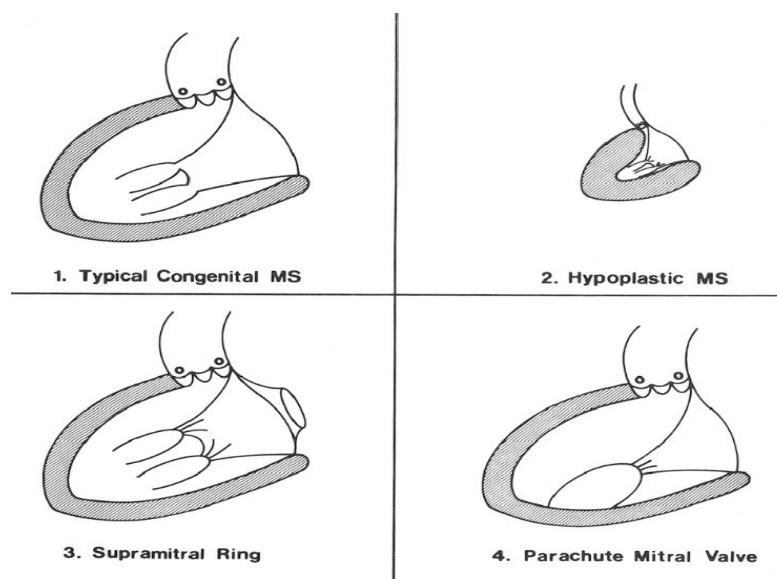
αποτελεί ο ρευματικός πυρετός, ωστόσο επειδή είναι επίκτητο και όχι συγγενές δεν θα αναλυθεί παρακάτω.

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα:
Απεικόνιση φυσιολογικής ανατομίας της μιτροειδούς βαλβίδας. (Chandran and Kim, 2015)

Η στένωση μιτροειδούς βαλβίδας ως συγγενής καρδιοπάθεια οφείλεται σε ανωμαλίες του συστήματος υποστήριξης των πτυχών της βαλβίδας δηλαδή των θηλοειδών μυών. Κανονικά η μιτροειδής βαλβίδα είναι διγλώχινα δηλαδή αποτελείται από μια πρόσθια μεγαλύτερη και μια μικρότερη οπίσθια πτυχή οι οποίες συγκρατούνται από τενόντιες χορδές οι οποίες με την σειρά τους προσφύονται σε δύο θηλοειδείς μύες (προσθιοπλάγιος και οπισθιομέσος). Annulus – δακτύλιος, anterior leaflet – πρόσθια γλωχίνα, posterior leaflet – οπίσθια γλωχίνα, chordae tendineae – τενόντιες χορδές, left atrium – αριστερός κόλπος, left ventricle – αριστερή κοιλία, posteromedial papillary muscle – οπισθιομέσος θηλοειδής μυς, anterolateral papillary muscle – προσθιοπλάγιος θηλοειδής μυς.



Εικόνα: Απεικόνιση των συχνότερων ανατομικών τύπων στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας.

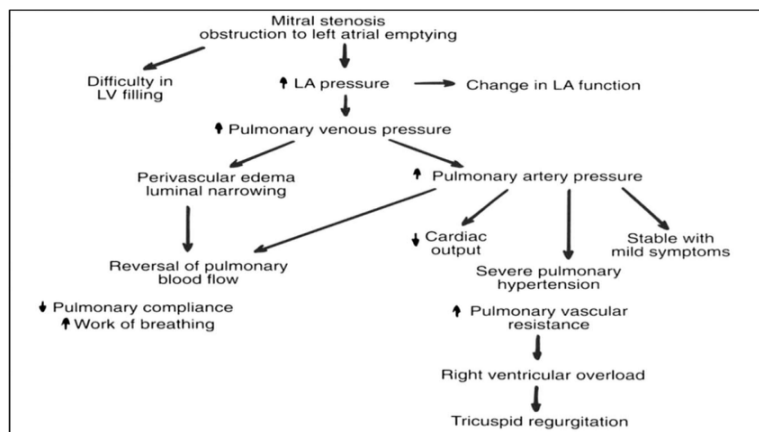
1. **Τυπική συγγενής στένωση μιτροειδούς βαλβίδας:** παρατηρείται πάχυνση των ορίων των γλωχινών της μιτροειδούς βαλβίδας και ταυτόχρονα διαπιστώνεται πάχυνση-βράχυνση των τενόντιων χορδών με αποτέλεσμα η απόσταση μεταξύ τους να μικραίνει λόγω ανάπτυξης ινώδους ιστού. Τέλος οι θηλοειδείς μύες είναι υποπλαστικοί. Παραλλαγές αυτού του τύπου περιλαμβάνουν είτε την απευθείας πρόσφυση των τενόντιων χορδών στο μυώδες τοίχωμα της αριστεράς κοιλία είτε την πρόσφυση των γλωχινών απευθείας στους θηλοειδείς μύες χωρίς την μεσολάβηση των τενόντιων χορδών. Η μέση ηλικία επιβίωσης είναι περίπου τα 3 έτη ζωής.
2. **Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας στο πλαίσιο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς:** στην περίπτωση αυτή όλα τα ανατομικά εξαρτήματα της μιτροειδούς βαλβίδας είναι υποπλαστικά όπως και το στόμιο με αποτέλεσμα η μέση ηλικία επιβίωσης να είναι οι 5 ημέρες ζωής.
3. **Υπερβαλβιδικός δακτύλιος:** αποτελεί έναν δακτύλιο ινώδους ιστού περιφερικά της μιτροειδούς βαλβίδας προς την πλευρά του κόλπου ο οποίος παρεμποδίζει την ροή του αίματος διαμέσου της βαλβίδας σε ποικίλο βαθμό ανάλογα με τις συνοδές βλάβες. Συνήθως συνυπάρχει με στένωση του ισθμού της αορτής ή/και υποαορτική στένωση ή/και μιτροειδή βαλβίδα δίκην αλεξίπτωτου. Η μέση ηλικία επιβίωσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνοδές ανωμαλίες και κυμαίνεται έως τα 6 έτη ζωής.
4. **Μιτροειδής βαλβίδα δίκην αλεξίπτωτου:** στη περίπτωση αυτή η πρόσφυση των γλωχινών συμβαίνει σε μονήρη θηλοειδή μυ (αντί για δύο) ο οποίος συγκρατείται από βραχείες τενόντιες χορδές με αποτέλεσμα το σχήμα της μιτροειδούς βαλβίδας από "μίτρα (στέμμα καθολικών επισκόπων)" να μεταπίπτει σε σχήμα αλεξίπτωτου, γεγονός που επηρεάζει την λειτουργικότητα της. Ο μονήρης θηλοειδής μυς προέρχεται από την σύμπτυξη των δύο φυσιολογικών ως αποτυχία διαφοροποίησης τους κατά την διάρκεια της 5^{ης} – 19^{ης} εβδομάδας κύησης. Επιπλέον οι βραχείες τενόντιες χορδές όχι μόνο είναι δύσκαμπτες στην κίνηση αλλά και στενεύουν το στόμιο της βαλβίδας. Σε αρκετές περιπτώσεις συνυπάρχει με στένωση αορτικής βαλβίδας, υποπλασία αορτικού τόξου και στένωση ισθμού αορτής (τέσσερις βλάβες) με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός σοβαρού συνδρόμου που ονομάζεται σύνδρομο shone complex (ORPHA:99063) με σοβαρή υπονόμηση της λειτουργίας της συστηματικής κυκλοφορίας. Υπάρχουν και μερικές μορφές αυτού του συνδρόμου στις οποίες συνδυάζονται δύο ή τρεις από τις τέσσερις βλάβες. Ωστόσο η δίκην αλεξίπτωτου μιτροειδής βαλβίδα μπορεί να αποτελεί και μεμονωμένο εύρημα. Η μέση ηλικία επιβίωσης

αυτή της ομάδας ασθενών είναι τα 10 έτη περίπου. (Γερμανάκης *et al.*, 2015; Hakim *et al.*, 2010)

(Ruckman and Van Praagh, 1978)

5. **Μιτροειδής βαλβίδα με διπλό στόμιο:** στον τύπο αυτό υπάρχει περίσσεια ιστού γλωχινών στα πλαίσια περίσσειας ενδοκαρδιακού προσκεφαλαίου με αποτέλεσμα να δημιουργούνται δύο στόμια μέσω των οποίων παρουσιάζεται η ροή του αίματος. Ωστόσο τόσο οι τενόντιες χορδές όσο και οι θηλοειδείς μύες είναι φυσιολογικά. Εμβρυολογικά η ανωμαλία αυτή προκύπτει λόγω μη επιτυχούς διαχωρισμού της μιτροειδούς βαλβίδας από το ενδοκαρδιακό προσκεφάλαιο. (Rao, Gajjar and Desai, 2012)

Παθοφυσιολογία:



Η πρωτοπαθής παθοφυσιολογική βλάβη είναι η αυξημένη κλίση πίεσης δια της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία εξαρτάται από τους εξής παράγοντες: καρδιακή παροχή, βαρύτητα στένωσης και καρδιακός ρυθμός. Συνεπώς η κλίση πίεσης αυξάνει όσο αυξάνονται τα μεγέθη αυτά, για παράδειγμα εάν αυξηθεί η καρδιακή παροχή όπως σε περίπτωση αναιμίας, τότε αυξάνεται και η κλίση πίεσης. Η αριστερά κοιλία κατά την διάρκεια της διαστολής της δέχεται αίμα μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας ώστε στην συνέχεια κατά την συστολή της να προωθήσει τον όγκο παλμού στην συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο λόγω της στένωσης της βαλβίδας είναι δύσκολη η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα ο αριστερός κόλπος να επιφορτίζεται ακόμα περισσότερο. Επομένως, λόγω των πιέσεων που καλείται να διαχειριστεί ο αριστερός κόλπος διογκώνεται και υπερτρέφεται σε μια προσπάθεια να διατηρήσει σταθερή την καρδιακή παροχή πιέζοντας το αίμα δια της στενωμένης μιτροειδούς βαλβίδας με αποτέλεσμα η υπερτροφία του αριστερού κόλπου να λειτουργεί ως υπόστρωμα για την πυροδότηση αρρυθμιών. Μετά το στάδιο της υπερτροφίας οι αυξημένες ανάγκες σε αιμάτωση του κόλπου μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ίνωσης η οποία επηρεάζει την συστολική

και διαστολική λειτουργία του κόλπου. Επιπρόσθετα η αύξηση του καρδιακού ρυθμού για οποιοδήποτε λόγο επιφέρει βράχυνση της διαστολικής περιόδου της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα να μειώνεται ο όγκος παλμού και επομένως η καρδιακή παροχή. Επιπλέον, παρουσιάζεται πνευμονική υπέρταση με μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας >20 mmHg λόγω της από σειράς αύξησης των πιέσεων στο πνευμονικό φλεβικό σύστημα η οποία σταδιακά επηρεάζει τον δεξιό κόλπο οδηγώντας τον σε υπερτροφία και εν τέλει ινώδη διάταση με τελική συνέπεια την εγκατάσταση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. (Simonneau *et al.*, 2019; Hugenholtz *et al.*, 1962; Horstkotte, Niehues and Strauer, 1991; Moore, Flores and Cooper, 2014)

Κλινική εικόνα:

Τα παιδιά με στένωση μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να παρουσιάσουν ένα φάσμα συμπτωμάτων από σταδιακά εξελισσόμενη δύσπνοια και υπέρταση έως αρρυθμίες, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (διάταση των σφαγίτιδων φλεβών, περιφερικά οιδήματα, ηπατομεγαλία) και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ειδικά στην περίπτωση του Shone's συνδρόμου το οποίο είναι θανατηφόρο κατά την νεογνική ή παιδική ηλικία εφόσον παραμείνει αδιάγνωστο και δεν υπάρξει έγκαιρη παρέμβαση. Άλλα συμπτώματα αποτελούν ο βήχας, η αναπτυξιακή στασιμότητα, η κυάνωση και οι λοιμώξεις όπως η ενδοκαρδίτιδα. Σε κάποιες περιπτώσεις εκδηλώνονται πολλαπλά επεισόδια πνευμονικού οιδήματος τα οποία μπορεί να διαγνωστούν λανθασμένα ως επεισόδια βρογχίτιδας. Στις επιπλοκές της νόσου κατατάσσεται η δημιουργία θρόμβων στην αριστερά κοιλία επί εδάφους αρρυθμιών και η προώθηση της στην συστηματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την θρομβοεμβολή. Άλλωστε έχει μελετηθεί η συσχέτιση στρογγυλού σχήματος αριστεράς κοιλίας με αυξημένη πιθανότητα θρομβοεμβολικής εγκεφαλικής νόσου. Άλλη επιπλοκή που παρουσιάζεται σπάνια είναι το βράγχος φωνής και η δυσφαγία ως αποτέλεσμα παράλυσης του αριστερού παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου γνωστό και ως Ortner σύνδρομο. Η παράλυση αυτή του νεύρου συμβαίνει λόγω συμπίεσης του από μια διογκωμένη πνευμονική αρτηρία. Σπάνια συναντάται και το μιτροειδές προσωπείο όπου λόγω της αγγειοσυστολής σε συνδυασμό με την χαμηλή καρδιακή παροχή παρατηρούνται ερυθροκύανα ζυγωματικά. Τέλος η αιμόπτυση αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα λόγω της αύξησης των πιέσεων στις πνευμονικές φλέβες. (Hakim *et al.*, 2010; Nunes *et al.*, 2014; Mohamed and Zain, 2004; Munroe and Rally, 1963)

mitral facies



cyanotic reds and congested cheeks for telangiectasia and pallor around

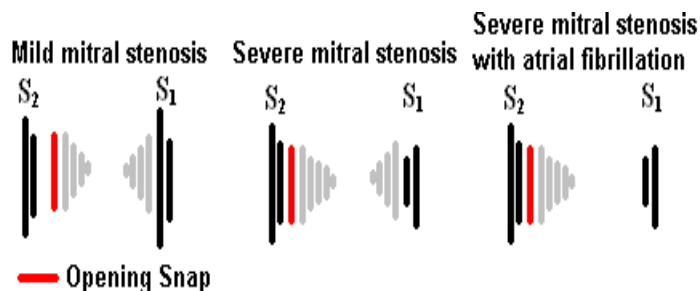
Εικόνα: Απεικόνιση μιτροειδικού προσωπείου όπου τα ζυγωματικά εμφανίζονται ερυθροκύανα λόγω τηλεαγγειεκτασίας με συνοδό περιφερική ωχρότητα.

(https://www.gastroepato.it/en_stenosi_della_valvola_mitralica.htm)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Κλινική εξέταση:

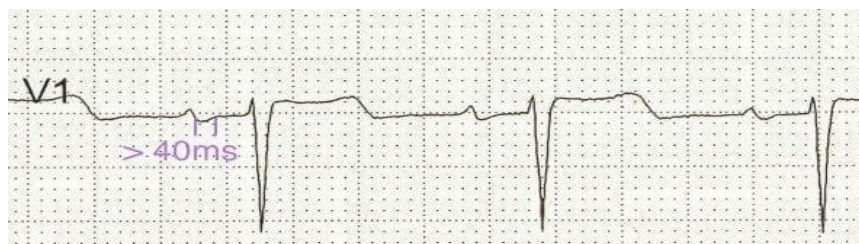
Στα παιδιά με στένωση μιτροειδούς βαλβίδας είναι ακουστό ολοσυστολικό φύσημα αριστερά παραστερνικά λόγω παλινδρόμησης αίματος μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας και διαστολικό κύλισμα στην κορυφή της καρδιάς ειδικά στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμμένη θέση. Σε αρχικά στάδια της νόσου ο 1^{ος} καρδιακός τόνος είναι έντονα ακουστός, σε μεταγενέστερα στάδια όταν έχει εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση η ένταση του 2^{ου} καρδιακού τόνου αυξάνεται ταυτόχρονα με την εμφάνιση ενός decrescendo διαστολικού φυσήματος (που ονομάζεται Graham Steel) και είναι πιθανή η ψηλάφηση υπερστερνικού ροίζου λόγω της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Η επίκρουση μεταξύ του 2^{ου} και 3^{ου} μεσοπλεύριου διαστήματος αριστερά παραστερνικά μπορεί να αποκαλύψει την διόγκωση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας. Σε εγκατάσταση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας ακροαστικά είναι αντιληπτό ολοσυστολικό φύσημα παλινδρόμησης του αίματος δια της τριγλώχινας βαλβίδας αριστερά παραστερνικά. (Munroe and Rally, 1963)



Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

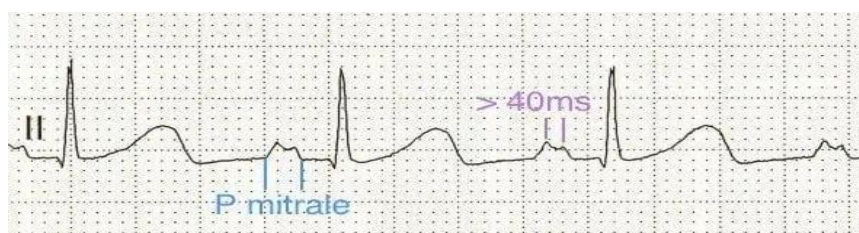
Λόγω της υπερτροφίας του αριστερού κόλπου (ευρύ κομβωμένο P στην II και διφασικό P στην V1) και επικράτηση του δεξιού άξονα λόγω υπερτροφίας της δεξιάς

κοιλίας (αρνητικό έπαρμα QRS στην I και θετικό στην aVf). Τα P αυτά ονομάζονται μιτροειδικά καθώς είναι ψηλά, ευρεία και με εγκοπή.



Εικόνα: Διφασικό P με διάρκεια >40ms.

(<https://litfl.com/left-atrial-enlargement-ecg-library/>)

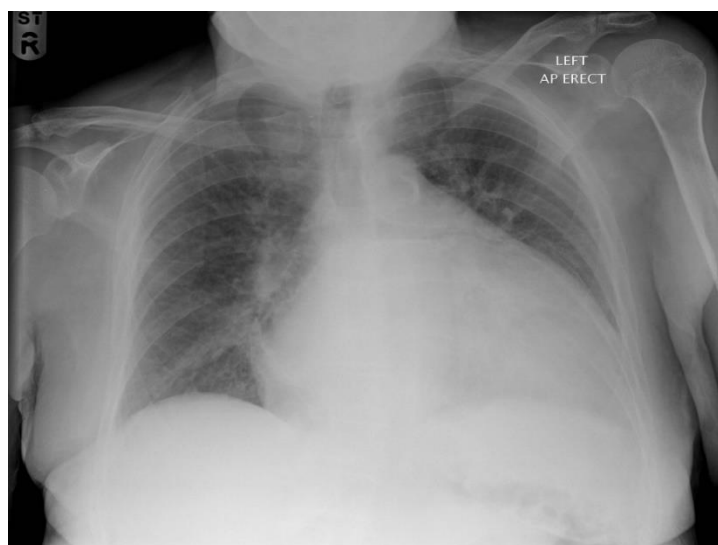


Εικόνα: Ευρύ >110ms κομβωμένο P.

(<https://litfl.com/left-atrial-enlargement-ecg-library/>)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος είναι εμφανής η διόγκωση του αριστερού κόλπου που είναι εμφανής ως ευθυσμός του αριστερού καρδιακού χείλους ή ως διπλή παραυφή. Επίσης εμφανίζεται εικόνα συμφόρησης στις πνευμονικές φλέβες ειδικότερα προς τις κορυφές και έντονες πνευμονικές αρτηρίες στις πύλες. Στις σοβαρές περιπτώσεις αναγνωρίζεται εικόνα πνευμονικού οιδήματος και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Τέλος η διόγκωση του αριστερού κόλπου μπορεί να προκαλέσει ανύψωση του αριστερού κύριου βρόγχου. Εφόσον εγκατασταθεί καρδιακή ανεπάρκεια είναι ορατές οι γραμμές Kerley B που αποτελούν ενδολοβίδιες σχισμές στον πνευμονικό διάμεσο ιστό λόγω της αδυναμίας παροχέτευσης του λεμφικού υγρού των πνευμόνων. Σε προχωρημένες περιπτώσεις παρατηρείται αιμοσιδήρωση των πνευμόνων. (Munroe and Rally, 1963) (Bickle I, 2016)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος στην οποία είναι εμφανής η καρδιομεγαλία με τον ευθυσμό του αριστερού καρδιακού χείλους, επιπλέον στη δεξιά πύλη οι πνευμονικές αρτηρίες είναι προεξάρχουσες και διάχυτα είναι αυξημένη η αιμάτωση λόγω αυξημένων πιέσεων στις πνευμονικές φλέβες.

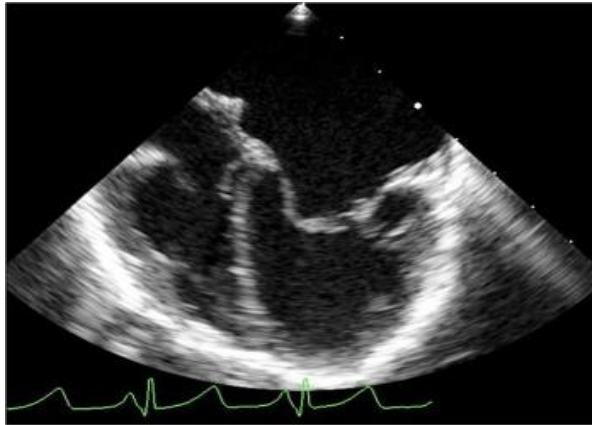
(Bickle I, 2016)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

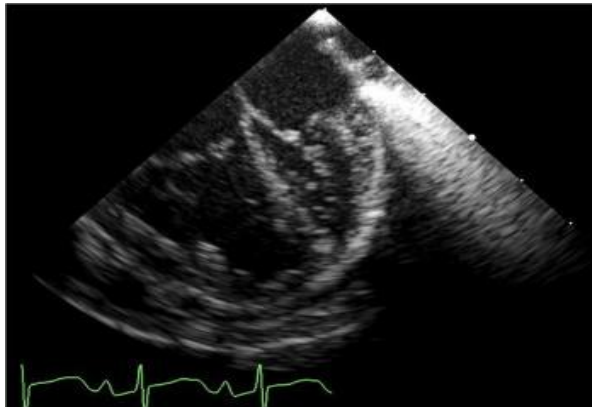
Στον βραχύ άξονα της απεικόνισης (short axis view) της αριστεράς κοιλίας είναι ορατός ο αριθμός των θηλοειδών μυών και το σχήμα των γλωχινών. Στον επιμήκη άξονα (long axis view) είναι ορατές οι τενόντιες χορδές, το μήκος τους, η πρόσφυση τους καθώς και ο αντίκτυπος τους στην κανονική λειτουργία της βαλβίδας (λειτουργικότητα). Γενικότερα ο υπέρηχος καρδιάς αποτελεί την εξέταση εκλογής για την απεικόνιση της στενωτικής βαλβίδας αλλά και συνοδών ανωμαλιών που μπορεί να συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης Shone's συνδρόμου. Η υπερηχοκαρδιογραφία καθιστά εμφανείς τις λειτουργικές αντιρροπήσεις της καρδιάς όπως την διόγκωση του αριστερού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα είναι δυνατή η διάγνωση πιθανής εγκατάστασης επιπλοκών όπως οι καρδιακοί θρόμβοι. Η απεικόνιση Doppler με κορυφαία λήψη των τεσσάρων διαμερισμάτων (apical four chamber view) της καρδιάς βοηθά στην διαπίστωση της αιμοδυναμικής συμπεριφοράς της στένωσης με την βοήθεια της εξίσωσης Bernoulli και στην εκτίμηση του εμβαδού επιφάνειας της βαλβίδας. Ωστόσο κάποιες φορές είναι δυσχερής η διαφορική διάγνωση της αληθούς δίκην αλεξίπτωτου μιτροειδή βαλβίδα από την ψευδή ή την όμοια με αλεξίπτωτο βαλβίδα, σε αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η απεικόνιση με αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία ώστε να είναι λεπτομερής. Τέλος η Velocity-encoded cine-magnetic resonance imaging (VEC-MRI) αποτελεί την πιο πρόσφατη μέθοδο η οποία είναι ικανή να μετρήσει την ταχύτητα ροής δια της στενωτικής βαλβίδας. Για ακριβέστερη μέτρηση των πιέσεων των διαμερισμάτων της καρδιάς καθώς και της πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών πνευμονικών αγγείων προτιμάται ο καθετηριασμός της καρδιάς. (Hakim *et al.*, 2010) (Hartiala *et al.*, 1993)

	Mild	Moderate	Severe
Mean gradient (mm Hg)*	Less than 5	5-10	Greater than 10
Pulmonary artery systolic pressure (mm Hg)	Less than 30	30-50	Greater than 50
Valve area (cm ²)	Greater than 1.5	1.0-1.5	Less than 1.0

Εικόνα: Υπερηχογραφική κατάταξη βαρύτητας στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας όπου mean gradient = κλίση πίεσης, pulmonary artery systolic pressure = συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, valve area = επιφάνεια βαλβίδας. (Baumgartner *et al.*,



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση της καρδιάς ενός ασθενούς 2 ετών με στένωση μιτροειδούς βαλβίδας. Σε αυτή φαίνονται οι πεπαχυσμένες γλωχίνες της μιτροειδούς βαλβίδας, οι βραχείες πεπαχυσμένες τενόντιες χορδές και το περιορισμένο άνοιγμα του στομίου της βαλβίδας. (Burbano, 2020)



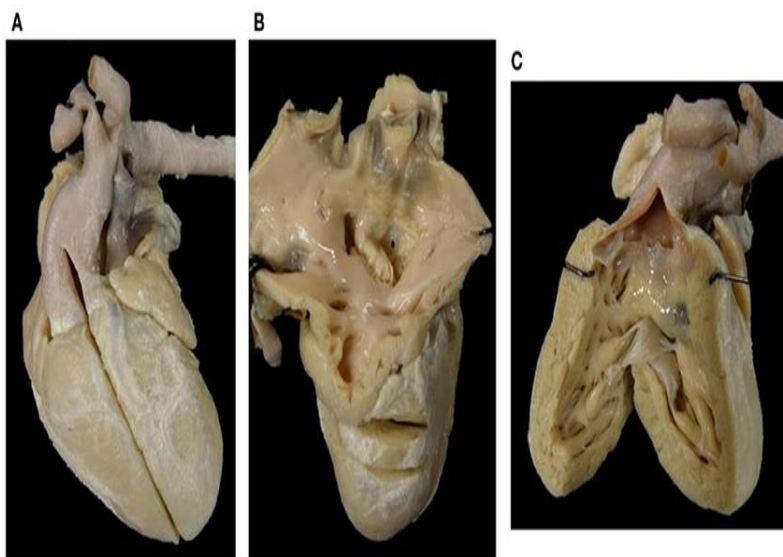
Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση υποπλαστικής μιτροειδούς βαλβίδας με συνοδό υποπλαστική αριστερά κοιλία σε έναν ασθενή 7 ημερών. (Burbano, 2020)

4.4.2.7 Ατρησία μιτροειδούς βαλβίδας με άθικτη αορτική βαλβίδα

Επιδημιολογία:

Η ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας με άθικτη την αορτική βαλβίδα αποτελεί μια σπάνια συγγενή καρδιοπάθεια. Πιο συγκεκριμένα αφορά λιγότερο από το 1% όλων των συγγενών καρδιοπαθειών. (Rao, 2022)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: A) Η αορτή βρίσκεται στην δεξιά πρόσθια θέση ενώ η πνευμονική αρτηρία στην αριστερή οπίσθια θέση όπως φαίνεται στην εξωτερική άποψη της καρδιάς, B) δεν παρατηρείται δίοδος μεταξύ του αριστερού κόλπου και της αριστεράς κοιλίας στο έδαφος του αριστερού κόλπου, C) απεικόνιση της δεξιάς κοιλίας η οποία είναι ικανοποιητικού μεγέθους από την οποία εκφύεται η αορτή (μετάθεση των μεγάλων αγγείων) (Frescura and Thiene, 2014)

Η ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας θεωρείται μια σπάνια συγγενή καρδιοπάθεια και συχνά συνδέεται με την ύπαρξη επιπλέον ανωμαλιών όπως η στένωση της

πνευμονικής βαλβίδας, η στένωση ή ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας (στο 25-30% περιπτώσεων), η στένωση του ισθμού της αορτής ή διακεκομμένο αορτικό τόξο (στο 30% των περιπτώσεων), η μετάθεση των μεγάλων αγγείων, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος (στο 80% των περιπτώσεων) και το cor triatriatum. (Friedman, Murphy and Ash, 1955; McMahon, Morgan and Walsh, 2014; Keith, 1978; Eliot *et al.*, 1965) Μια ομάδα συγγραφέων προσπάθησε να κατηγοριοποιήσει την ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας βασιζόμενη στο μέγεθος της αριστεράς κοιλίας, την θέση των μεγάλων αγγείων καθώς και την ύπαρξη εμποδίου στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. (Moreno, Quero and Diaz, 1976; Eliot *et al.*, 1965)

	Total	Without POTO	With POTO
I. <i>Normally related great arteries</i>	52 (7)†	43 (5)	9 (2)
Absent left ventricle	4 (0)	3 (0)	1 (0)
Hypoplastic left ventricle	40 (5)	36 (5)	4 (0)
Normal left ventricle	6 (1)	4 (0)	2 (1)
Single left ventricle	2 (1)	0 (0)	2 (1)
II. <i>Transposed great arteries</i>	30 (7)	14 (1)	16 (6)
Absent left ventricle	15 (4)	6 (1)	9 (3)
Hypoplastic left ventricle	10 (3)	3 (0)	7 (3)
Normal left ventricle	4 (0)	4 (0)	0 (0)
Single left ventricle	1 (0)	1 (0)	0 (0)

Εικόνα: Κατάταξη της ατρησίας της μιτροειδούς βαλβίδας με άθικτη την αορτική βαλβίδα με βάση την θέση των μεγάλων αγγείων, το μέγεθος της αριστεράς κοιλίας και την ύπαρξη ή όχι εμποδίου στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. POTO-pulmonary outflow tract obstruction. Στις παρενθέσεις βρίσκεται ο αριθμός των περιστατικών από την μελέτη των Moreno του 1976. (Moreno, Quero

Η οντότητα της ατρησίας της μιτροειδούς βαλβίδας με άθικτη αορτική βαλβίδα θα πρέπει να διαχωρίζεται από το σύνδρομο της αριστεράς υποπλαστικής αριστεράς καρδιάς καθώς επρόκειτο για δύο διακριτές ομάδες νοσημάτων με διαφορετική παθοφυσιολογία, πρόγνωση και κλινική εικόνα. (Moreno, Quero and Diaz, 1976)

Η αριστερά κοιλία λόγω ατρησίας μπορεί να είναι υποπλαστική ή να λειτουργεί κανονικά σε κάποιες περιπτώσεις και ταυτόχρονα ο αριστερός κόλπος υπερτρέφεται και διατείνεται λόγω αύξησης του έργου της. Για να είναι συμβατή με την ζωή η συνθήκη αυτή θα πρέπει να υπάρχει ανοιχτός βοτάλλειος πόρος ή μεσοκολπική επικοινωνία. (Keith, 1978) Σε κάποια παιδιά παρατηρείται διπλέξοδος δεξιά κοιλία. Η ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας προκειμένου να έχει την καλύτερη πρόγνωση θα πρέπει να συνοδεύεται από ευμεγέθη μεσοκολπική επικοινωνία και μετρίου βαθμού στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. Εάν είναι υπαρκτές δύο κοιλίες τότε θα πρέπει να ενώνονται με μεσοκοιλιακή επικοινωνία ώστε να είναι συμβατή με την ζωή. (Rao, 2022)

Παθοφυσιολογία:

Το αίμα επιστρέφει από την πνευμονική κυκλοφορία μέσω της πνευμονικής φλέβας προς τον αριστερό κόλπο όπου λόγω της ατρησίας της μιτροειδούς βαλβίδας δεν μπορεί να προωθηθεί στην αριστερά κοιλία με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η

ύπαρξη μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ώστε μέσω της δεξιάς κοιλίας το αίμα οδηγείται στην δεξιά κοιλία ή την μονήρη κοιλία και από εκεί οδηγείται στην αορτή προς την συστηματική κυκλοφορία και στις πνευμονικές αρτηρίες προς την φλεβική κυκλοφορία. Σε περιπτώσεις με ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας το αίμα οδηγείται στους πνεύμονες μέσω του ανοιχτού βοτάλλειου πόρου και σπανιότερα μέσω των αορτοπνευμονικών αγγείων. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι το καλά οξυγονωμένο αίμα από την πνευμονική φλέβα να αναμιγνύεται με το μη οξυγονωμένο αίμα από την δεξιά κοιλία, γεγονός που οδηγεί σε πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και την εκδήλωση του συμπτώματος της κυάνωσης. (Rao, 2022)

Κλινική εικόνα:

Τα συμπτώματα συνήθως παρουσιάζονται κατά την νεογνική ηλικία και περιλαμβάνουν αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, κυάνωση και δυσκολία στην σίτιση. Σε μεγαλύτερη ηλικία τα συμπτώματα που επικρατούν είναι οι συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις όπως και η καθυστέρηση της ανάπτυξης. Το δέρμα παρουσιάζεται ψυχρό και κολλώδες. (Aliyu, Gambo and Igoche, 2015) Η μέση ηλικία επιβίωσης είναι οι έξι μήνες, ενώ η μέγιστη διάρκεια ζωής είναι τα 16 έτη. (Watson *et al.*, 1960) Σε περίπτωση που δεν υπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία τα συμπτώματα ξεκινούν αμέσως μετά την γέννηση και επικρατεί η κυάνωση, η ταχύπνοια και η αναπνευστική δυσχέρεια. Εάν υπάρχει πνευμονική στένωση ή ατρησία η κυκλοφορία εξαρτάται από την παραμονή της βατότητας του βοταλλείου πόρου με αποτέλεσμα όταν εκείνος συγκληθεί να επικρατήσει η κυάνωση, η αναπνευστική δυσχέρεια και η μεταβολική οξέωση. Όταν η πνευμονική βαλβίδα είναι άθικτη τότε οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία αυξάνονται με αποτέλεσμα να εγκατασταθεί συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ταχύπνοια, ταχυκαρδία, καρδιομεγαλία). (Rao, 2022)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Ακρόαση:

Τα ακροαστικά ευρήματα ποικίλλουν ανάλογα με τις συνοδές ανωμαλίες που υπάρχουν. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ακουστό ένα συστολικό φύσημα, ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις είναι πιθανό να υπάρχει μεσοδιαστολικό φύσημα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις στις οποίες έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη τρίτου καρδιακού τόνου. (Aliyu, Gambo and Igoche, 2015) Σε περίπτωση ατρησίας ή σοβαρής στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης. Εάν υπάρχει στένωση της πνευμονικής βαλβίδας είναι ακουστό φύσημα προώθησης στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας αριστερά παραστερνικά. (Rao, 2022) Ψηλαφητικά διαπιστώνονται ασθενείς περιφερικές σφύξεις όταν συνυπάρχει στένωση του ισθμού της αορτής ή διακεκομμένο αορτικό τόξο. (Aliyu, Gambo and Igoche, 2015) Ο διαδερμικός κορεσμός σε οξυγόνο με την

βοήθεια του οξύμετρο διαπιστώνεται χαμηλός λόγω της ανάμειξης των δύο κυκλοφοριών στο επίπεδο της μεσοκολπικής επικοινωνίας. (Moreno, 1976)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώνεται η υπερτροφία του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον είναι πιθανή η συνύπαρξη φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Πιο συγκεκριμένα η διάταση του δεξιού κόλπου είναι εμφανής με τα οξυκόρυφα P (πνευμονικά P) στην απαγωγή II και η διάταση της δεξιάς κοιλίας με την δεξιά στροφή του άξονα (αρνητικό έπαρμα QRS στην I και θετικό έπαρμα στην aVF), S μεγαλύτερα από τα R στις απαγωγές I,II,III (S1S2S3 μοτίβο) και ανωμαλίες στο ST-T κύμα. Σε περιπτώσεις υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας προτιμάται η πραγματοποίηση διευρυμένου ηλεκτροκαρδιογραφήματος με 15 απαγωγές ώστε να αξιολογηθεί το ύψος των κυμάτων R και S όπως και ο λόγος R/S στις απαγωγές V1, V6, V3R και V4R. Πιο συγκεκριμένα ο λόγος R/S>1 στις απαγωγές V3R και V4R είναι ενδεικτικός υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. (Mercadante, Kim and Clark, 2021) Στο 12% των περιπτώσεων παρατηρείται αριστερή στροφή του άξονα (θετικό έπαρμα QRS και αρνητικό έπαρμα aVf). (Rao, 2022)

Ακτινογραφία θώρακος:

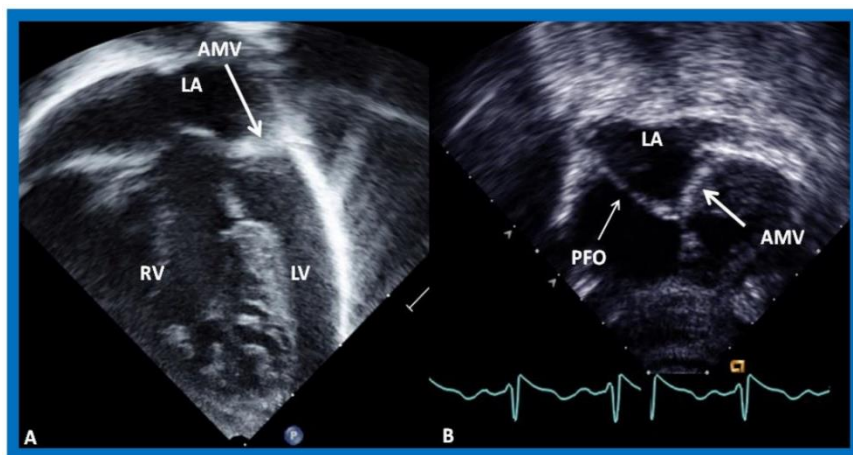
Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και αυξημένη αιμάτωση των πνευμονικών πεδίων αμφοτερόπλευρα εφόσον δεν υπάρχει εμπόδιο στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, σε διαφορετική περίπτωση υπάρχει μείωση της αιμάτωσης των πνευμονικών πεδίων. Είναι πιθανό να συνυπάρχει και διόγκωση του αριστερού κόλπου. Στις επιπλοκές αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας ανήκει το οξύ πνευμονικό οίδημα το οποίο είναι εμφανές με αμφοτερόπλευρες διηθήσεις.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός βρέφους 5 μηνών στην οποία είναι εμφανής η καρδιομεγαλία και η μετατόπιση προς τα άνω της κορυφής της καρδιάς στο ύψος του 5^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος λόγω υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Συνοδά είναι εμφανής η αυξημένη αιμάτωση των πνευμονικών πεδίων. (Aliyu, Gambo and Igoche, 2015)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί σημαντική μέθοδο διάγνωσης και απεικόνισης της ατρητικής μιτροειδούς βαλβίδας σε συνδυασμό με τις συνυπάρχουσες ανατομικές ανωμαλίες. Για τον σκοπό αυτό γίνεται χρήση των μεθόδων M-mode, Doppler, color flow mapping και SonoScape S8000. (Aliyu, Gambo and Igoche, 2015) Με την βοήθεια του echo-Doppler μπορεί να αναγνωριστεί η ατρητική μεμβράνη ή η απουσία σύνδεσης μεταξύ του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας. Επιπλέον αναγνωρίζεται η ύπαρξη δορυφόρων ανωμαλιών όπως ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος και η μεσοκολπική επικοινωνία. Αναπαρίσταται η στροβιλώδης ροή του αίματος καθώς περνά από τον αρτηριακό πόρο, σε περίπτωση απουσίας της μεσοκολπικής επικοινωνίας. Επιπρόσθετα μετρείται το μέγεθος του αριστερού κόλπου και διαπιστώνεται εάν υπάρχει μονήρης κοιλία ή δύο, στην δεύτερη περίπτωση εξετάζεται εάν συνυπάρχει μετάθεση αγγείων και μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Είναι σημαντική η εκτίμηση της πνευμονικής βαλβίδας δηλαδή ελέγχεται εάν είναι ατρητική ή εάν είναι στενωτική με την βοήθεια συνεχούς καταγραφής Doppler. Τέλος είναι χρήσιμη η υπερστερνική λήψη ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη στένωσης του ισθμού της αορτής ή διακεκομμένο αορτικό τόξο. (Rao, 2022)



Εικόνα: Απεικόνιση με κορυφαία λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων της ατρησίας της μιτροειδούς βαλβίδας (AMV) (Rao, 2022)

Καθετηριασμός της καρδιάς:

Ο καρδιακός καθετηριασμός αποτελεί μια μέθοδο εξαιρετικά σημαντική στην μέτρηση των πιέσεων των διαμερισμάτων της καρδιάς και των δύο κυκλοφοριών. Πιο συγκεκριμένα συχνά συναντάται αύξηση των πιέσεων του αριστερού κόλπου με επικράτηση του κύματος α στις καμπύλες πιέσεων. Επιπλέον μπορεί να βρεθεί και αύξηση της πίεσης στην δεξιά κοιλία με εξίσωση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία.

4.4.2.8 Ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας

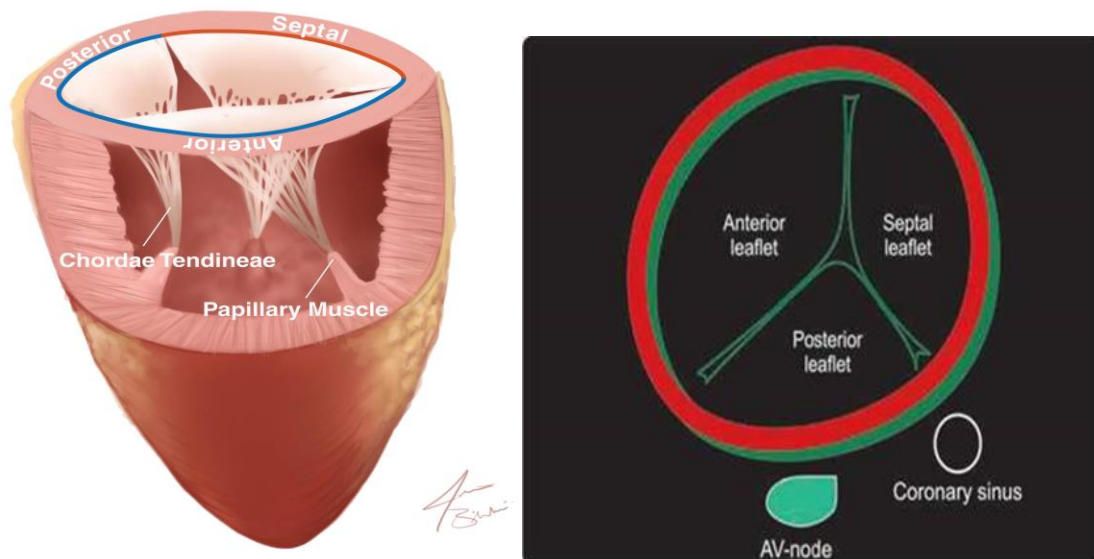
Η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας ανήκει στην κατηγορία των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών.

Επιδημιολογία:

Αποτελεί το 1-2,5% των συγγενών καρδιοπαθειών. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 1 περιστατικό ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Hoffman and Kaplan, 2002) (Mai *et al.*, 2019) Η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια δεν προτιμά συγκεκριμένο φύλο, ωστόσο τα αγόρια παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση των υποτύπων που συνδυάζουν μετάθεση των μεγάλων αγγείων. (Dick, Fyler and Nadas, 1975)

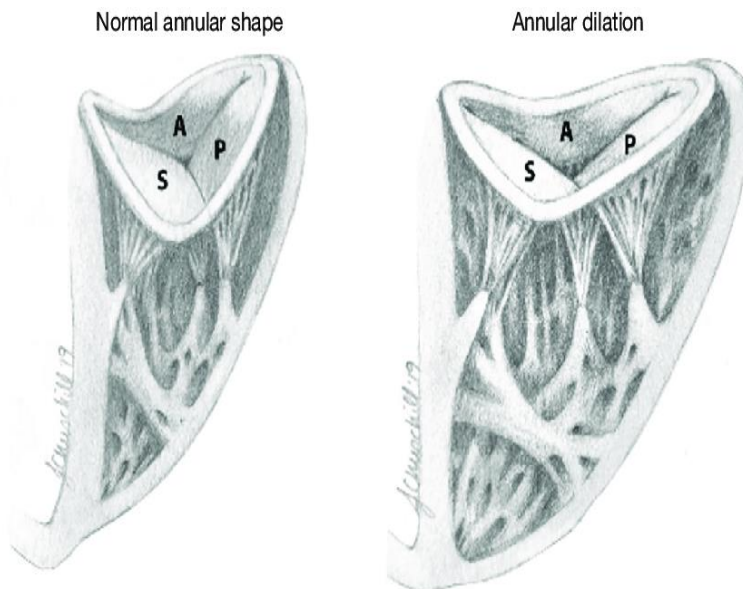
Ανατομική περιγραφή:

Η τριγλώχινα βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές, τον δακτύλιο (annulus), τις τενόντιες χορδές και τους θηλώδεις μύες. Η επιφάνεια της είναι περίπου 4-6cm² και διαχωρίζει τον δεξιό κόλπο από την δεξιά κοιλία. Οι πτυχές της βαλβίδας είναι η πρόσθια (μεγαλύτερη σε μέγεθος), η οπίσθια και η διαφραγματική (μικρότερη σε μέγεθος). Ο πρόσθιος θηλοειδής μυς προσφέρει στήριξη στην πρόσθια και οπίσθια πτυχή ενώ ο μέσος θηλοειδής μυς στηρίζει την οπίσθια και την διαφραγματική πτυχή. Το διαφραγματικό τοίχωμα στηρίζει με την βοήθεια των τενόντιων χορδών την πρόσθια και διαφραγματική πτυχή, ωστόσο δεν έχει αναγνωριστεί ως θηλοειδής μυς. (Rogers and Bolling, 2009) Λειτουργικά οι θηλοειδείς μύες συσπώνονται ώστε οι τενόντιες χορδές με την κίνησή τους να ενώσουν σε μέγιστο βαθμό τις γειτονικές πτυχές ώστε κατά την διάρκεια της συστολής των κοιλιών να μην υπάρξει παλινδρόμηση αίματος διαμέσου της βαλβίδας. (Xanthos, Dalivigkas and Ekmektzoglou, 2011; Lamers *et al.*, 1995)

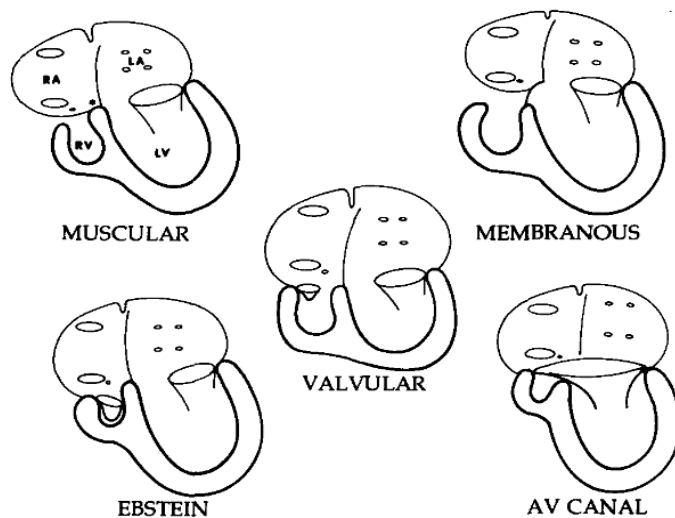


Εικόνα: Ανατομική απεικόνιση της τριγλώχινας βαλβίδας στην οποία φαίνονται οι τρεις πτυχές: πρόσθια (anterior), οπίσθια (posterior) , διαφραγματική (septal) καθώς και οι τενόντιες χορδές (chordae tendineae) που τις καθλώνουν στους θηλοειδείς μύες (papillary muscle). (Rausch, Mathur and Meador, 2019) Στην δεύτερη εικόνα απεικονίζεται η θέση της τριγλώχινας βαλβίδας σε σχέση με τον στεφανιαίο κόλπο

(coronary sinus) ο οποίος παρέχει την φλεβική παροχέτευση των στεφανιαίων αγγείων και τον κολποκοιλιακό κόμβο (atrioventricular node- AV node). (<https://doctorlib.info/cardiology/practical-approach-clinical-echocardiography/7.html>)



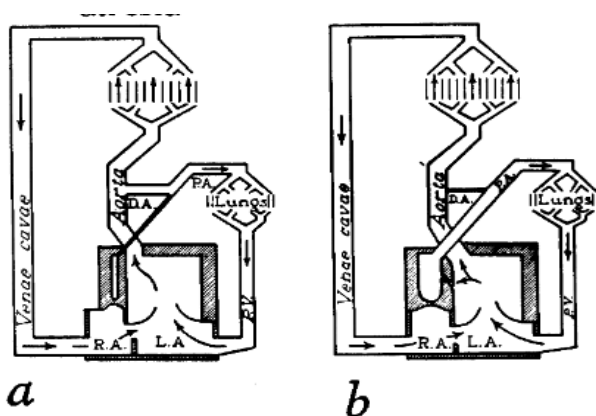
Εικόνα: Απεικόνιση του σχήματος της τριγλώχινας βαλβίδας στον χώρο που ομοιάζει με σέλα. Σε περίπτωση διόγκωσης του δακτυλίου (annulus) η οποία είναι δευτεροπαθής σε περίπτωση διάτασης είτε του δεξιού κόλπου είτε της δεξιάς κοιλίας, το σχήμα της βαλβίδας παραμένει σελοειδές αλλά επιπεδώνεται σε βαθμό ανάλογο με την υποκείμενη βλάβη. (Yucel *et al.*, 2020)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας. (Weinberg, 1980)

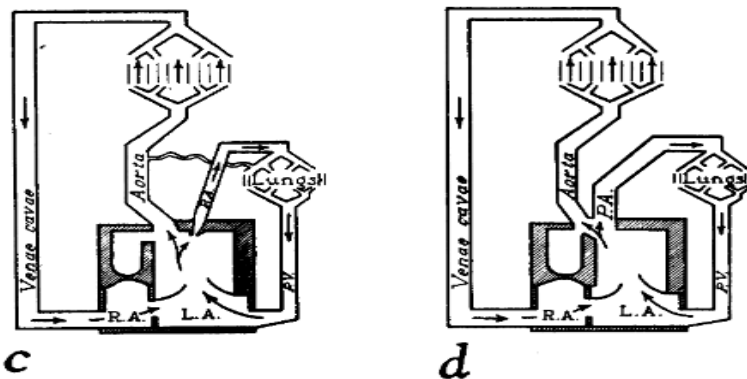
Η περιοχή της τριγλώχινας βαλβίδας είναι ατρητική με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η επικοινωνία μεταξύ δεξιάς κοιλίας και κόλπου, καθώς το κολποκοιλιακό στόμιο είναι κλειστό. Συνεπώς η επιβίωση εξαρτάται αφενός από την βατότητα του ωοειδούς τρήματος που εξασφαλίζει την αιματική ροή προς τον αριστερό κόλπο ή την ύπαρξη μεσοκολπικής επικοινωνίας και αφετέρου από την ύπαρξη κάποιου βαθμού μεσοκοιλιακής επικοινωνίας ή από την διατήρηση της βατότητας του αρτηριακού πόρου. Η δεξιά κοιλία ως αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι υποπλαστική. Υπάρχουν τύποι ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας ανάλογα με το είδος της υποκείμενης βλάβης. Η πρώτη κατηγορία της οποίας η συχνότητα είναι

περίπου 80% το έδαφος του δεξιού κόλπου είναι μυώδες και ατρητικό χωρίς να υπάρχει παρουσία βαλβιδικού ιστού σε αυτό. Παρόμοιο με την προηγούμενη κατηγορία είναι ο μεμβρανώδης τύπος που συναντάται σε ποσοστό 10% όπου το έδαφος του δεξιού κόλπου αφορίζεται από μεμβράνη η οποία είναι συμπαγής και εμποδίζει την αιματική ροή. Έπειτα ο επόμενος τύπος με συχνότητα 5% είναι η βαλβιδική ατρησία, καθώς σε αυτόν τον τύπο υπάρχει βαλβίδα αλλά οι γλωχίνες είναι ενωμένες με αποτέλεσμα να μην διέρχεται αίμα διαμέσου αυτών. Η ανωμαλία Eibstein που αποτελεί και αυτή ανατομικό τύπο ατρησίας θα μελετηθεί σε επόμενο κεφάλαιο. Τέλος στην τελευταία κατηγορία, η οποία αποτελεί σπάνιο εύρημα, ανήκει το κοινό κολποκοιλιακό κανάλι με άνισο διαχωρισμό των κοιλιών, σε αυτήν την περίπτωση μια γλωχίνα της κοινής κολποκοιλιακής βαλβίδας αποφράσσει την επικοινωνία με τον δεξιό κόλπο. Άλλη συχνή συνυπάρχουσα βλάβη αποτελεί η πνευμονική στένωση με συχνότερη την βαλβιδικού τύπου στένωση. (Weinberg, 1980) Σύμφωνα με την κατάταξη των Edwards-Burchell το 1949, στον τύπο I ανήκουν οι περιπτώσεις με ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, η κατηγορία αυτή χωρίζεται σε δύο υποτύπους τον Ia στον οποίο συνυπάρχει πνευμονική ατρησία με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και τον τύπο Ib που υπάρχει υποβαλβιδική στένωση. Στον τύπο II περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας με συνοδό μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, η κατηγορία αυτή χωρίζεται περαιτέρω στην υποκατηγορία IIa όπου υπάρχει υποβαλβιδική στένωση ή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και στην υποκατηγορία IIb όπου δεν υπάρχει στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας. (Edwards and Burchell, 1949)



- a. Υπότυπος Ia: ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς μετάθεση των μεγάλων αγγείων με συνοδό ατρησία πνευμονικής βαλβίδας και ύπαρξη άθικτου μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Επιπλέον υπάρχει βατότητα του βοταλλείου πόρου.

- b. Υπότυπος Ιβ: ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς μετάθεση των μεγάλων αγγείων με συνοδό υποβαλβιδική στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. Το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τον υπότυπο Ια.

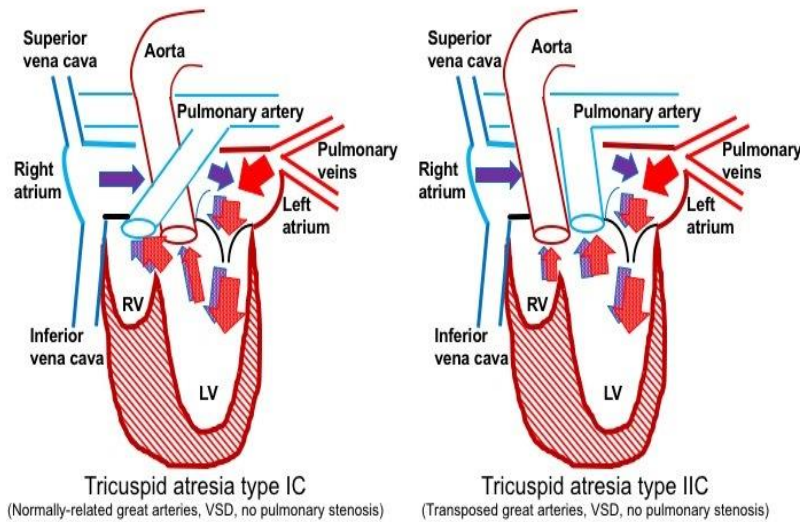


- c. Υπότυπος ΙΙα: ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας με μετάθεση των μεγάλων αγγείων με συνοδό υποβαλβιδική ή βαλβιδική πνευμονική στένωση. Παρατηρείται βατότητα του βοταλλείου πόρου.
- d. Υπότυπος ΙΙβ: ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας με μετάθεση των μεγάλων αγγείων και χωρίς στένωση πνευμονικής κυκλοφορίας.

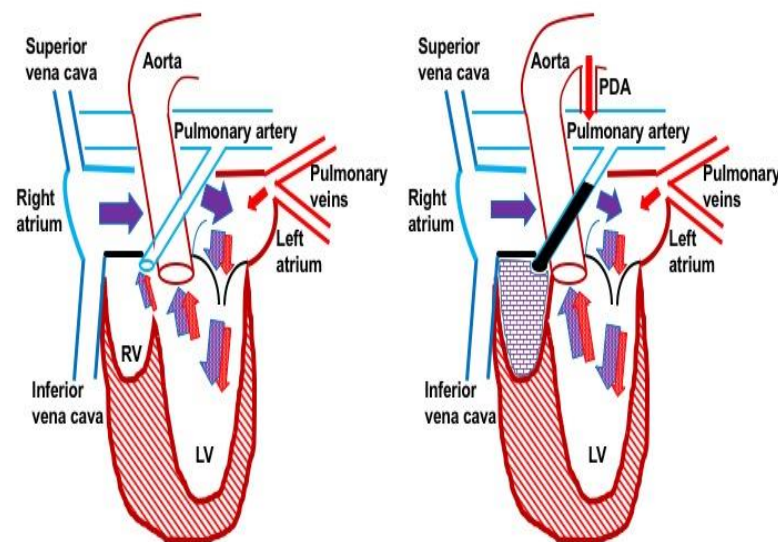
(Edwards and Burchell, 1949)

Υπάρχουν και άλλες ανατομικές κατατάξεις από τους Kuhne, Keith et. al., Diehl et. al , Rosenthal και Tandon and Edwards έχουν περιγραφεί. Η ανατομική κατάταξη από Rao το 1980 περιλαμβάνει τέσσερις τύπους. Στον τύπο I περιλαμβάνεται η ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας με ορθά τοποθετημένα τα μεγάλα αγγεία. Στον τύπο II περιλαμβάνεται η D-μετάθεση των αγγείων και στον τύπο III περιλαμβάνονται όλα τα υπόλοιπα είδη μεταθέσεων εκτός της D-μετάθεσης. Ο τύπος III υποδιαιρείται σε 5 υποτύπους, ο υπότυπος 1 περιλαμβάνει την L-μετάθεση των αγγείων, ο υπότυπος 2 περιλαμβάνει την διπλέξοδο δεξιά κοιλία, ο υπότυπος 3 περιλαμβάνει την διπλέξοδο αριστερά κοιλία, ο υπότυπος 4 περιλαμβάνει την D διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων και ο υπότυπος 5 περιλαμβάνει την L διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων . Ο τύπος IV περιλαμβάνει τον ανοιχτό αρτηριακό ή βοτάλλειο πόρο. Τέλος κάθε τύπος και υπότυπος υποδιαιρείται περαιτέρω σε τρεις κατηγορίες: η κατηγορία α περιλαμβάνει την ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας, η κατηγορία b περιλαμβάνει την πνευμονική στένωση ή υποπλασία και η κατηγορία c περιλαμβάνει φυσιολογικές πνευμονικές αρτηρίες. (Rao, 1980)

Παθοφυσιολογία:



Εικόνα: Απεικόνιση της ροής αίματος σε περίπτωση α) τύπου Ic ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας με ορθά τοποθετημένα μεγάλα αγγεία και χωρίς πνευμονική στένωση, β) τύπου Iic ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας με μετάθεση των μεγάλων αγγείων και χωρίς πνευμονική στένωση. (Minocha PK, Phoon C, 2022)



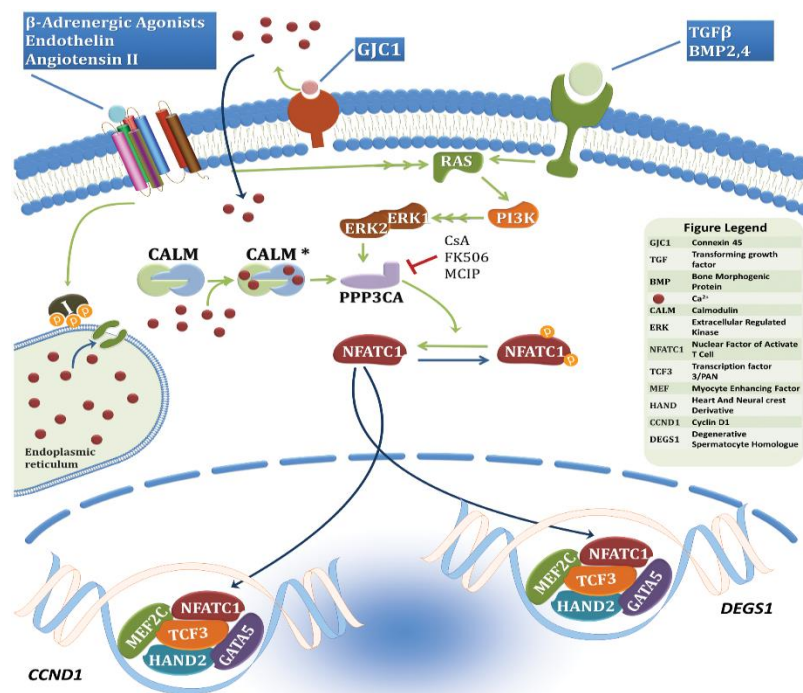
Εικόνα: Απεικόνιση της ροής του αίματος α) σε ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς μετάθεση των αγγείων και πνευμονική στένωση, β) σε ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς μετάθεση αγγείων και ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας όπου είναι απαραίτητη η βατότητα του βοταλλείου πόρου για την εξασφάλιση της αιμάτωσης. (Minocha PK, Phoon C. 2022)

Η πορεία του μη οξυγονωμένου αίματος από την φλεβική κυκλοφορία φθάνει στον δεξί κόλπο και έπειτα οδηγείται στον αριστερό κόλπο μέσω του ωοειδούς τρήματος ή της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και από εκεί στην αριστερά κοιλία, όπου το αίμα μπορεί να ακολουθήσει δύο οδούς ανάλογα με την συνοδό βλάβη είτε μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας να εισέλθει στην δεξιά κοιλία και από εκεί στην πνευμονική κυκλοφορία μέσω της πνευμονικής αρτηρίας είτε μέσω του βατού αρτηριακού πόρου να εισέλθει απευθείας στην πνευμονική κυκλοφορία με αριστεροδεξιά διαφυγή εφόσον υπάρχει ατρησία ή στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ωστόσο λόγω του ότι η δεξιά κοιλία δεν δέχεται καθόλου αίμα εάν συνυπάρχει ατρησία πνευμονικής βαλβίδας και άθικτο μεσοκοιλιακό τοίχωμα τότε είναι υποπλαστική. Εάν δέχεται αίμα μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας εφόσον η πνευμονική κυκλοφορία δεν παρακωλύεται, τότε η δεξιά κοιλία έχει μεγαλύτερο όγκο αλλά σημαντικά μικρότερο σε σχέση με την αριστερά κοιλία η οποία αναλαμβάνει τον ρόλο της συστηματικής αντλίας. Η αριστερά κοιλία ως συστηματική αντλία σταδιακά

υπερτρέφεται λόγω του αυξημένου όγκου αίματος που καλείται να διαχειριστεί, με αποτέλεσμα σταδιακά να οδηγείται σε ίνωση και κατ' επέκταση μείωση όγκου παλμού. Με την πρόοδο της νόσου σταδιακά μπορεί να επηρεαστεί και η μιτροειδική βαλβίδα της οποίας η λειτουργία δυσχεραίνεται από τον αυξημένο όγκο αίματος ώστε τελικά να οδηγείται σε ανεπάρκεια. (Rao, 2000) Επιπλέον λόγω της ανάμιξης του φλεβικού αίματος, με το αίμα των στεφανιαίων αγγείων και το αρτηριακό αίμα στην αριστερά κοιλία ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο μειώνεται με αποτέλεσμα αυτό να είναι ορατό ως κυάνωση. Το ποσοστό κορεσμού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την βατότητα της πνευμονικής κυκλοφορίας. (Rao, 1983)

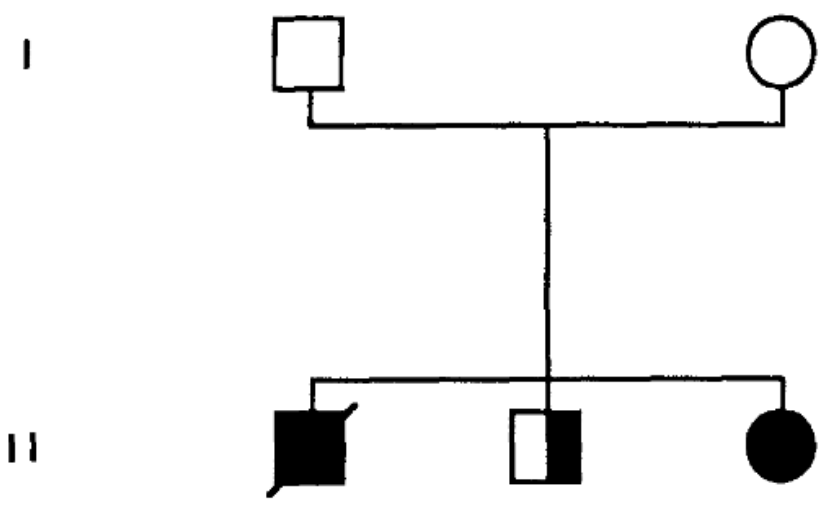
Γενετική αιτιολογία:

Οι μη συνδρομικές μορφές εμφάνισης της συγγενούς καρδιοπάθειας έχουν συσχετιστεί με δύο γονίδια. Ωστόσο πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες ώστε η συσχέτιση να ισχυροποιηθεί. Αρχικά το γονίδιο ZFPM2/FOG2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q22 και έχει αποδειχθεί σε ποντίκια ότι τροποποιεί την λειτουργία του γονιδίου GATA4 καθώς συνδέεται με το N-τελικό δακτύλιο ψευδαργύρου και μειώνει την δραστικότητα του κατά την διάρκεια της δημιουργίας της καρδιάς. (Svensson *et al.*, 1999) (Pizzuti *et al.*, 2003) Η σύνδεση μεταξύ έλλειψης του γονιδίου και ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας έχει αποδειχθεί μόνο σε ποντίκια τα οποία κατέληξαν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια περαιτέρω μελέτη πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους προκειμένου να εδραιωθεί η συσχέτιση αυτή. Το γονίδιο HEY2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q22.31 και κωδικοποιεί το γονίδιο "gridlock" στο μεσόδερμα. Η μελέτη που προσπάθησε να συσχετίσει τα γονίδια αυτά με την μη συνδρομική ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας σε 40 Ιταλούς που δεν συνδέονται συγγενικά μεταξύ τους απέτυχε να τεκμηριώσει απόλυτα την συσχέτιση, αφήνοντας χώρο για περαιτέρω έρευνα. (Sarkozy *et al.*, 2005) Επιπλέον γονίδια που έχουν ανευρεθεί να συσχετίζονται είναι τα NFATC1, NKX2.5, και MYH6. Πιο συγκεκριμένα το γονίδιο NFATC1 ανήκει στην οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων Rel/NF-kB και δύο παρανοηματικές (missense) παραλλαγές μονηρών νουκλεοτιδίων (SNPs), όπου η προλίνη αντικαθίσταται από την λευκίνη στην θέση 66 στο εξώνιο 2 και η I701L όπου η ισολευκίνη αντικαθίσταται από την λευκίνη στην θέση 701 στο εξώνιο 8 έχουν συσχετιστεί με την ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας σε έναν ασθενή. Ωστόσο οι παραλλαγές αυτές θεωρούνται μειωμένης διεισδυτικότητας καθώς ο υγιής πατέρας τις φέρει. (Abdul-Sater *et al.*, 2012) Τα πάνελ γονιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εργαστηριακή διάγνωση των ανωτέρω μεταλλάξεων.



Εικόνα: Απεικόνιση ενός μονοπατιού που πιθανολογείται ότι μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη των βαλβίδων στο οποίο εμπλέκεται το γονίδιο NFATC1. (Abdul-Sater *et al.*, 2012)

Η παραλλαγή μονήρους νουκλεοτιδίου A230P στο γονίδιο MYH6 έχει ανευρεθεί σε άτομο με ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας. (Posch *et al.*, 2011)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας. Το άτομο II2 φέρει υποπλασία της τριγλώχινας. (Kumar *et al.*, 1994)

Κλινική εικόνα:

Περίπου το 80% των ασθενών που φέρουν ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας παρουσιάζουν συμπτώματα σε διάστημα ενός μήνα περίπου από την γέννηση. Ανάλογα με τον βαθμό παρουσίας επιμέρους ανωμαλιών όπως μεσοκοιλιακή ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, βατότητα μεγάλων αγγείων, σωστή συνδεσμολογία μεγάλων αγγείων η συμπτωματολογία ποικίλλει από κυάνωση έως σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Γενικότερα υπάρχουν δύο κλινικοί τύποι, ο ένας σχετίζεται με μειωμένη πνευμονική αγγείωση και ο δεύτερος με αυξημένη πνευμονική αγγείωση. Όταν συνυπάρχει πνευμονική ατρησία ή στένωση τότε προεξάρχουν η κυάνωση, η

υποξαιμία και η οξέωση καθώς μειωμένος όγκος αίματος φτάνει στους πνεύμονες για αιμάτωση μέσω του βοταλλείου πόρου. Τα συμπτώματα είναι εμφανή από την νεογνική ή βρεφική ηλικία και επιδεινώνονται με το κλάμα. Σε αυτά περιλαμβάνονται εκτός από την κυάνωση, η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η μειωμένη όρεξη, οι πολλαπλές παύσεις κατά την διάρκεια του ταΐσματος και η αναπνευστική δυσχέρεια. Σε ασθενείς με μη επηρεασμένη πνευμονική κυκλοφορία η αυξημένη κυκλοφορία προς τους πνεύμονες μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και εύκολη κόπωση. Μόνο στην περίπτωση που η πνευμονική κυκλοφορία είναι άθικτη παρατηρείται καρδιακή ανεπάρκεια λόγω υπερφόρτωσης των πνευμόνων με αίμα, αντίθετα στην περίπτωση ατρητικής πνευμονικής βαλβίδας το αίμα που φθάνει τελικά στους πνεύμονες μέσω του βατού αρτηριακού πόρου δεν είναι αρκετό ώστε να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια (ταχύπνοια, δύσπνοια, ορθόπνοια, διαφόρεση, ηπατομεγαλία, διάταση των σφαγίτιδων φλεβών). Στις επιπλοκές της νόσου ανήκει η ενδοκαρδίτιδα και οι κολπικές αρρυθμίες οι οποίες συμβαίνουν σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. Ένα χαρακτηριστικό εύρημα το οποίο είναι δυνατόν να διαπιστωθεί μετά την ηλικία των 3-6 μηνών είναι η πληκτροδακτυλία. Τέλος στην περίπτωση κυάνωσης είναι δυνατόν να διαπιστωθεί πολυκυτταραιμία. (Dähnert W,2011) (Dick, Fyler and Nadas, 1975; Marcano *et al.*, 1969)

Διαγνωστική προσέγγιση:

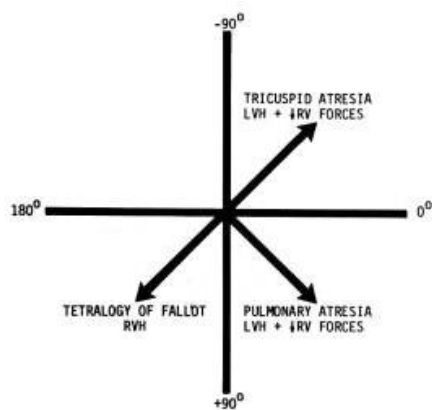
Ακρόαση:

Κατά την ακρόαση ο πρώτος καρδιακός τόνος είναι μονήρης λόγω απουσίας σύγκλισης της τριγλώχινας βαλβίδας και επιπλέον είναι ακουστό ένα ολοσυστολικό φύσημα στο αριστερό κάτω χείλος του στέρνου που δημιουργείται λόγω της παράδοξης κίνησης του αίματος μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Εφόσον συνυπάρχει πνευμονική ατρησία τότε δεν ακούγεται το φύσημα αυτό και αντί αυτού είναι ακουστό ένα συνεχές φύσημα λόγω της ροής αίματος διαμέσου του βοταλλείου πόρου. Σε περίπτωση στένωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι δυνατόν να υπάρχει ψηλαφητός ροίζος αριστερά παραστερνικά με συνοδό φύσημα εξώθησης.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

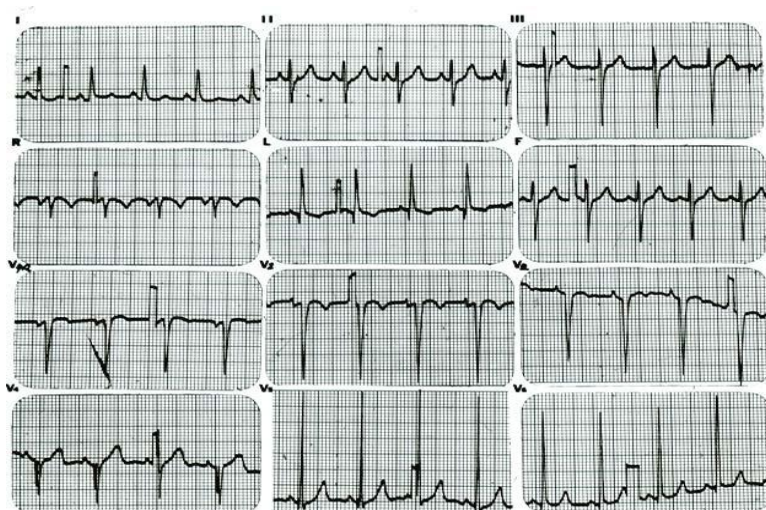
Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι εμφανή τα υψηλά επάρματα P ("Himalayan P κύματα" τα οποία είναι μεγαλύτερα από 2,5 mm και μπορεί να χαρακτηριστούν ως πνευμονικά P) λόγω υπερτροφίας του δεξιού κόλπου. Επιπρόσθετα δύναται να υπάρχει αριστερός άξονας (θετικό έπαρμα QRS στην I και αρνητικό στην aVF) λόγω της αντισταθμιστικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. (Edwards and Burchell, 1949) Σε μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να καταγραφούν κολπικές αρρυθμίες όπως ο κολπικός πτερυγισμός και η κολπική μαρμαρυγή. Η υπερτροφία της αριστεράς

κοιλίας είναι εμφανείς βαθιά S σε V1 και V2 (δεξιές καρδιακές απαγωγές) σε συνδυασμό με ψηλά R σε V5 και V6 (αριστερές καρδιακές απαγωγές). Σε strain της αριστεράς κοιλίας συναντώνται αρνητικά T που εκφράζουν την διαταραχή επαναπόλωσης. Επιπλέον κρίνεται σωστή η διερεύνηση του ασθενούς με Holter ρυθμού σε αυτές τις περιπτώσεις. (Davachi, Lucas and Moller, 1970; Rao, 2000)



Εικόνα: Σε περίπτωση ατρησίας της τριγλώχινας βαλβίδας ο άξονας είναι πιθανό να είναι αριστερός. (Rao, 1984)

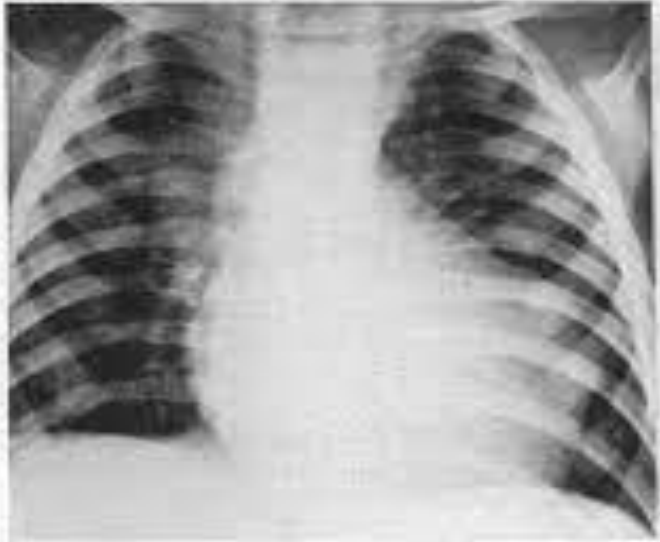
ECG-FRONTAL PLANE MEAN QRS VECTOR ("AXIS")



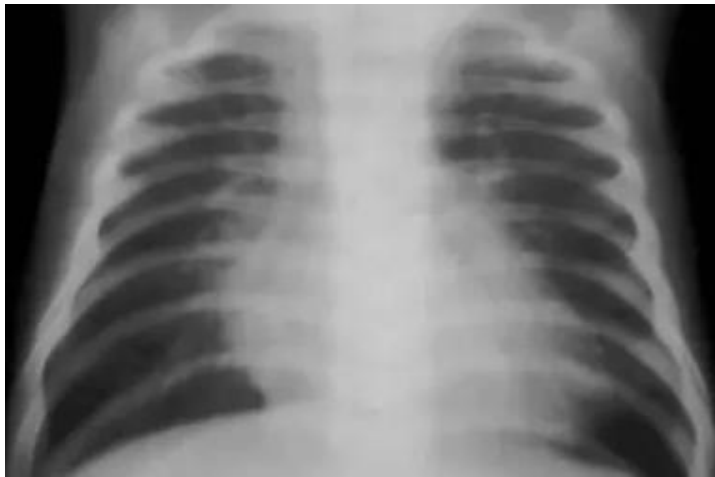
Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός παιδιού με ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας στο οποίο φαίνεται ο αριστερός άξονας, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και μικρά r στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές που υποδηλώνουν το μικρό μέγεθος της δεξιάς κοιλίας.

Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακα μπορεί να υπάρχει ελάττωση πνευμονικής αιμάτωσης λόγω στένωσης ή ατρησίας της πνευμονικής κυκλοφορίας. Σε περίπτωση που η πνευμονική κυκλοφορία δεν εμποδίζεται τότε μπορεί να απεικονίζεται η αυξημένη αιμάτωση των πνευμόνων και καρδιομεγαλία. Έπειτα μπορεί να είναι εμφανής η διάταση του δεξιού κόλπου με αποτέλεσμα η καρδιά να παρουσιάζεται <<δίκην μήλου>>.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός παιδιού με ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας. Η καρδιά έχει σχήμα μήλου λόγω της διάτασης του αριστερού κόλπου. (Astley, Oldham and Parsons, 1953)

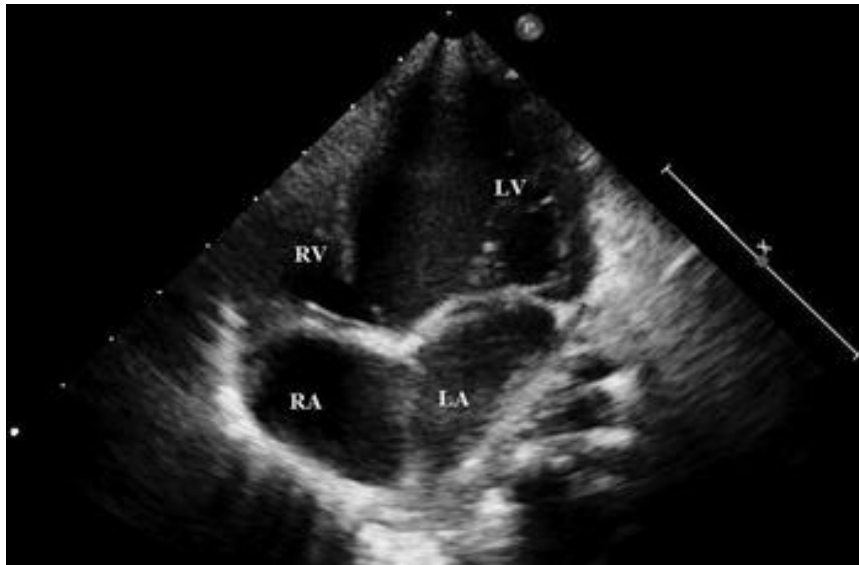


Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός παιδιού με ατρησία τριγλώχινας βαλβίδας και μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Είναι εμφανής η αυξημένη πνευμονική αγγείωση και η διάταση του δεξιού κόλπου.

(<https://emedicine.medscape.com/article/158359-workup#c5>)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση του τύπου ατρησίας και των τυχόν επιπλέον ανωμαλιών όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανώμαλες συνδέσεις αγγείων. Επιπρόσθετα απεικονίζεται το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας σε συνδυασμό με την διάταση του δεξιού κόλπου και την υπερτροφία του αριστερού κόλπου και κοιλίας με την βοήθεια της M-mode. Διαπιστώνεται η πιθανή επιβάρυνση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και απεικονίζονται τα μεγέθη των κοιλοτήτων της καρδιάς. Τέλος με την βοήθεια του Doppler διαπιστώνεται η ακριβής πορεία που ακολουθεί το αίμα για να καταλήξει στην πνευμονική κυκλοφορία. (Rao, 2021)



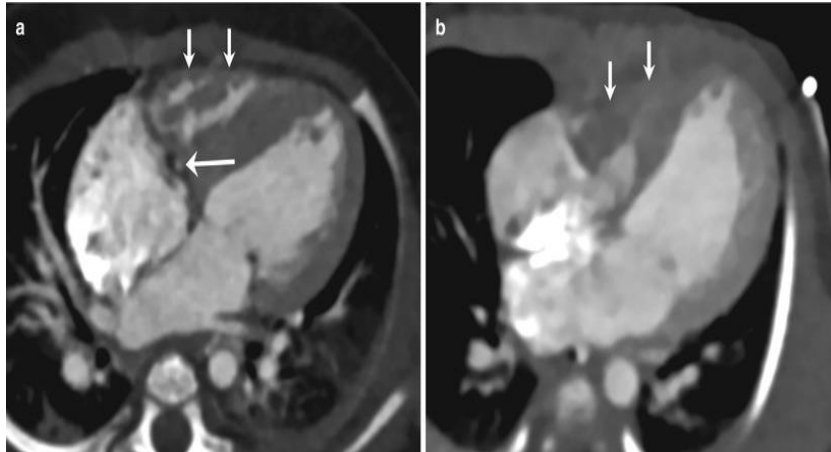
Εικόνα: Κορυφαίο παράθυρο των τεσσάρων κοιλοτήτων στο οποίο φαίνεται η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας σε συνδυασμό με μικρή δεξιά κοιλία. (Milovanovic, Stefanovic and Ilic, 2017)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Αποτελεί επεμβατική μέθοδο διάγνωσης για την μέτρηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε O₂ και την ακριβή μέτρηση των πιέσεων που αναπτύσσονται στις καρδιακές κοιλοότητες όπως η τελοδιαστολική πίεση η οποία είναι σημαντική. Επιπλέον παρέχονται σημαντικές πληροφορίες για την ακριβή ανατομία της ατρησίας, την ανατομία της πνευμονικής κυκλοφορίας και τα μεγέθη των κοιλοτήτων. Συνήθως πραγματοποιείται πριν την επεμβατική θεραπεία ώστε να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες στον ιατρό προτού προχωρήσει στο χειρουργείο. Ο υπολογισμός της πνευμονικής και συστηματικής ροής καθώς και των πιθανών παρεκκλίσεων δύναται να υπολογιστεί με βάση την αρχή του Fick και με την βοήθεια μεταβλητών που μετριοούνται με τον καθετηριασμό όπως το PVR (pulmonary vascular resistance) και η διαπνευμονική κλίση πίεσης. (Rao and Sissman, 1971; Rao, 2000)

CT και MR αγγειογραφία:

Οι μέθοδοι αυτοί προσφέρουν υψηλής ανάλυσης απεικόνιση σε περιπτώσεις που απαιτείται μεγαλύτερο ποσοστό λεπτομέρειας. Ειδικότερα είναι ευκολότερο να απεικονιστεί το είδος της ανατομικής ανωμαλίας καθώς είναι ευκρινέστερο εάν το έδαφος του δεξιού κόλπου είναι μυς ή μεμβράνη. (Rao, 2000)



Εικόνα: CT στην οποία απεικονίζονται οι τέσσερις κοιλότητες: φαίνεται η ατρητική βαλβίδα και η μικρού μεγέθους δεξιά κοιλία.

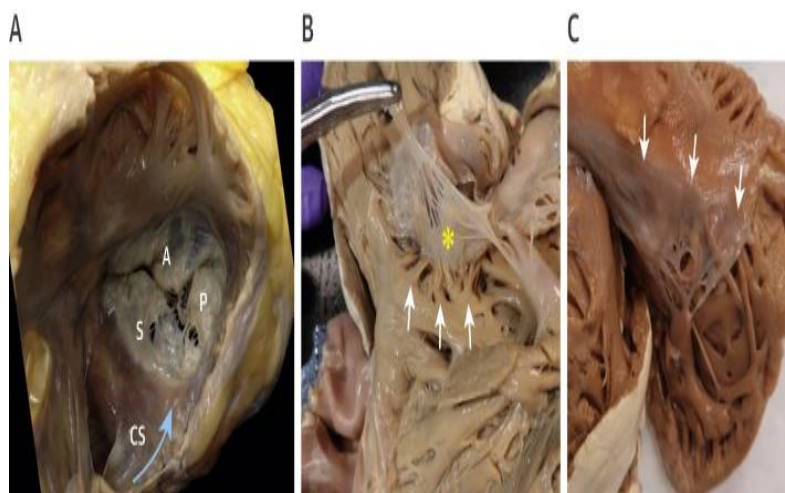
(<https://radiologykey.com/ct-and-mri-findings-of-cardiac-defects-in-congenital-heart-disease/>)

4.4.2.9 Στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας

Επιδημιολογία:

Η συγγενής μορφή της νόσου αποτελεί το 0,3% των συγγενών καρδιοπαθειών. (Manjunath *et al.*, 2014) Γενικότερα αποτελεί μια από τις σπανιότερες βαλβιδικές νόσους αντιπροσωπεύοντας περίπου το 1% αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες περιπτώσεις στένωσης της τριγλώχινας βαλβίδας είναι επίκτητες και κατά κύριο λόγο οφείλονται στον ρευματικό πυρετό και έπειτα σε άλλες οντότητες όπως το καρκινοειδές σύνδρομο, τα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, οι καλοήθεις όγκοι όπως το καρδιακό μύξιμα ή οι κακοήθεις μεταστάσεις που εμποδίζουν την λειτουργία της βαλβίδας. (Seibert *et al.*, 1982; Ξασηκιν *et al.*, 2015; Roberts and Ko, 2008; Pellikka *et al.*, 1993)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: A) η τριγλώχινια βαλβίδα με το χαρακτηριστικό ελλειπτικό σχήμα της και τις τρεις γλωχίνες της πρόσθια, οπίσθια και διαφραγματική. B) όψη από την δεξιά κοιλία όπου φαίνεται η προσάρτηση της πρόσθιας γλωχίνας από τις τενόντιες χορδές και αυτές από τους θηλοειδείς μύες, C) όψη από τον δεξιό κόλπο της πρόσθιας γλωχίνας. (Dahou *et al.*, 2019)

Η στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας αποτελεί μια βαλβιδική νόσο που οφείλεται στην στένωση του στομίου της βαλβίδας. Η στένωση αυτή στις συγγενείς μορφές της οφείλεται είτε σε παθολογία των γλωχινών που οδηγούν σε σκλήρυνση τους, είτε σε ανωμαλίες των τενόντιων χορδών ή των θηλοειδών μυών, είτε σε παθολογία του δακτυλίου της βαλβίδας.

Παθοφυσιολογία:

Η στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία κλίσης πίεσης μεταξύ του διαμερίσματος της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου. Η πίεση που καλείται να διαχειριστεί ο δεξιός κόλπος είναι αυξημένος ειδικά κατά την διάρκεια της διαστολής καθώς λόγω της στένωσης το αίμα αποτυγχάνει να εισέλθει στην δεξιά κοιλία με αποτέλεσμα ο δεξιός κόλπος να παράγει αυξημένο έργο για να το επιτεύξει. Η πίεση του δεξιού κόλπου επιδεινώνεται κατά την εισπνοή και την καθιστή θέση καθώς αυξάνεται η φλεβική επιστροφή και βελτιώνεται κατά την εκπνοή ή την όρθια θέση οπότε μειώνεται η φλεβική επιστροφή. Ως αποτέλεσμα ο δεξιός κόλπος υπερτρέφεται για να ανταποκριθεί στο αυξημένο έργο και τελικά διατείνεται λόγω ίνωσης. Τα ίνωτικά στοιχεία στο μυοκάρδιο επεμβαίνουν στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς με αποτέλεσμα να δημιουργούνται αρρυθμίες. Σταδιακά εγκαθίσταται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και το αίμα που συσσωρεύεται στο φλεβικό σύστημα λόγω στάσης δημιουργεί συμπτώματα στον ασθενή.

Γενετική αιτιολογία:

Η στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας ανευρίσκεται σε ασθενείς που πάσχουν από την νόσο Fabry ή Whipple. (Golamari, Shams and Bhattacharya, 2023) Η συγγενής μορφή της στένωσης είναι σπάνια και υπομελετημένη. (Waller, Howard and Fess, 1995)

Κλινική εικόνα:

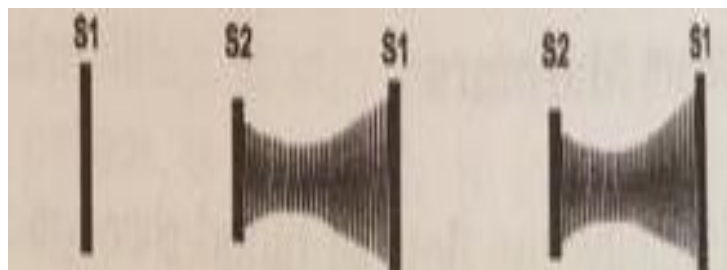
Η στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας είναι εμφανέστερη με δημιουργία συμπτωμάτων κυρίως κατά την διάρκεια της άσκησης καθώς η καρδιά αποτυγχάνει να αυξήσει την καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται δύσπνοια, συγκοπτικά επεισόδια και εύκολη κόπωση. Σε σημαντικού βαθμού στένωση ή μακροχρόνιας διαδρομής της νόσου όπου έχουν λάβει χώρα παθολογοανατομικές αλλαγές στην λειτουργία της καρδιάς λόγω της συστηματικής φλεβικής υπέρτασης εγκαθίσταται αρχικά δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με τα συμπτώματα των περιφερικών οιδημάτων ή οιδημάτων ανά σάρκα, της ηπατομεγαλίας που μπορεί να προκαλέσει άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, της αύξησης της πίεσης εντός των σφαγιτιδικών φλεβών, του ασκίτη, της αιμόπτυσης και έπειτα αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλες επιπλοκές αποτελούν η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα λόγω του τραυματισμού του ενδοκαρδίου από την αυξημένη διαβαλβιδική πίεση του αίματος και ο αιφνίδιος

καρδιακός θάνατος λόγω των αρρυθμιών που προκαλούνται από την διάταση του δεξιού κόλπου. Σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρούνται επεισόδια θρομβοεμβολής όπως εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο με συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα ή πνευμονική εμβολή που εκδηλώνεται με δύσπνοια και αιμόπτυση. Ο κολπικός πτερυγισμός και η κολπική μαρμαρυγή εκδηλώνονται με αίσθημα παλμών (Coffey *et al.*, 2014; Stapleton, 1986; Applefeld, 1990; Trombara *et al.*, 2021)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Ακρόαση:

Η στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας είναι ακουστή ως ένα μεσοδιαστολικό φύσημα στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας δηλαδή στο αριστερό τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα. Το φύσημα αυτό παρουσιάζει αυξημένη ένταση σε καταστάσεις κατά τις οποίες αυξάνεται η ροή αίματος διαμέσου της στενωτικής βαλβίδας όπως η άσκηση, η εισπνοή, το βαθύ κάθισμα ενώ η ένταση του μειώνεται όταν μειώνεται η φλεβική επιστροφή όπως για παράδειγμα κατά την εκπνοή ή σε όρθια στάση. Επιπλέον μπορεί να είναι ακουστό το κλικ ανοίγματος της στενωτικής βαλβίδας. Το σημείο Kussmaul όπου κατά την εισπνοή η σφαγιτιδική φλεβική πίεση όχι μόνο δεν μειώνεται αλλά μπορεί και να αυξηθεί. Επίσης, λόγω της σφαγιτιδικής υψηλής πίεσης διαπιστώνεται μεγάλο α κύμα οπότε μπορεί να θεωρηθεί ως αρτηριακό κύμα. (Fisher, 1984; Wooley *et al.*, 1985)



Εικόνα: Διαστολικό φύσημα ακουστό μεταξύ των S2 και S1 κατά την ακρόαση της καρδιάς και συγκεκριμένα της εστίας ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας. (<https://quizlet.com/156159477/heart-murmurs-dr-hueber-flash-cards/>)

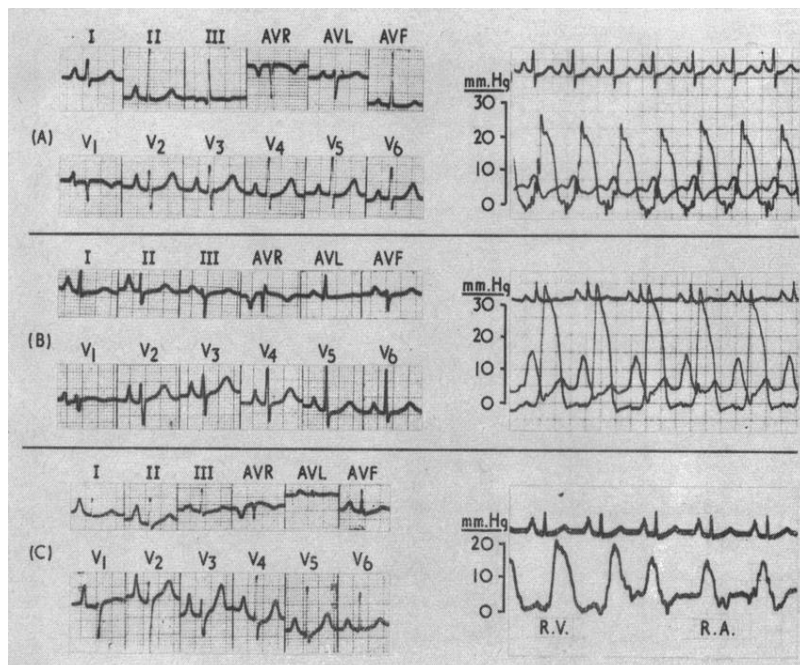


Εικόνα: Κύματα που συναντώνται λόγω αύξησης της σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης. (<https://www.grepmed.com/images/13948/waveform-venous-pressure-jvp-diagnosis>)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να δείξει την διάταση του δεξιού κόλπου μέσω των υψικόρυφων P τα οποία χαρακτηρίζονται ως πνευμονικά P ειδικά στις απαγωγές

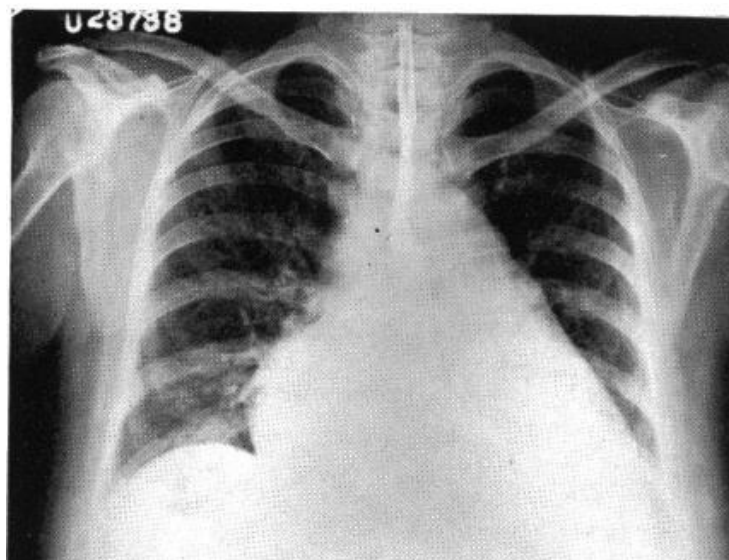
II, III και aVf >2,5mm. Επιπλέον μπορεί να παρουσιαστούν αρρυθμίες λόγω της διάτασης του δεξιού κόλπου όπως η κολπική μαρμαρυγή και ο κολπικός πτερυγισμός με αποτέλεσμα να θεωρείται δόκιμο να πραγματοποιηθεί δοκιμασία με Holter ρυθμού ώστε να φανεί η αρρυθμία. (Morgan *et al.*, 1971)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα τριών ασθενών με στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας όπου φαίνεται τα ψηλά πνευμονικά P στις απαγωγές II και V2. Στην δεξιά στήλη φαίνονται οι διαβαλβιδικές κλίσεις πίεσης στην φάση της διαστολής, όσο μεγαλύτερη είναι η κλίση πίεσης τόσο μεγαλύτερο είναι το ύψος των κυμάτων P. (El-Sherif, 1971)

Ακτινογραφία θώρακος:

Η ακτινογραφία θώρακος αποτελεί εξέταση πρώτης γραμμής και μπορεί να απεικονίσει την διάταση του δεξιού κόλπου και την μειωμένη αιμάτωση των πνευμόνων. Η κάτω κοίλη φλέβα επίσης απεικονίζεται διατεταμένη.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με στένωση τριγλώχινας και μιτροειδούς βαλβίδας. Απεικονίζεται η διάταση του δεξιού κόλπου και ο ευθειασμός του αριστερού καρδιακού χείλους. Οι διαστάσεις της καρδιάς είναι μεγαλύτερες του φυσιολογικού. (Cooke and White, 1941)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής καθώς μπορεί να απεικονίσει την υποκείμενη βλάβη που οδηγεί σε στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας η οποία μπορεί να εντοπίζεται είτε στον δακτύλιο ο οποίος μπορεί να είναι μικρότερου

μεγέθους (valve area), είτε σε πεπλατυσμένες γλωχίνες, είτε στις τενόντιες χορδές οι οποίες μπορεί να κομμένες ή κοντές, είτε στους θηλοειδείς μύες που μπορεί να μην επιτρέπουν την ελεύθερη κίνηση των γλωχινών. Επιπρόσθετα με την βοήθεια του Doppler μπορεί να απεικονιστεί η ροή του αίματος διαμέσου του στενωμένου στομίου και να μετρηθούν οι πιέσεις που αναπτύσσονται στα καρδιακά διαμερίσματα, για τον σκοπό αυτό προτιμάται το κορυφαίο παράθυρο που απεικονίζει τις τέσσερις καρδιακές κοιλότητες. Αξιοσημείωτο είναι ότι επειδή οι μετρήσεις επηρεάζονται από το αναπνευστικό κύκλο, όπως προαναφέρθηκε, κρίνεται απαραίτητο αυτές να γίνουν κατά την διάρκεια της άπνοιας μετά την εκπνοή ή να μετρηθούν κατά την εισπνοή και εκπνοή και να υπολογιστεί ο μέσος όρος. Συνήθως η ταχύτητα κίνησης του αίματος που υπολογίζεται είναι από 1m/s έως 2 m/s στην εισπνοή, την στιγμή που η ταχύτητα κίνησης διαμέσου μιας φυσιολογικής τριγλώχινας βαλβίδας δεν ξεπερνά το 0,7m/s. Επιπρόσθετα με τον υπέρηχο είναι δυνατόν να απεικονιστούν οι παθοφυσιολογικές μεταβολές όπως η διάταση του δεξιού κόλπου και της κάτω κοίλης φλέβας. (Baumgartner *et al.*, 2009; Faletra *et al.*, 2005)

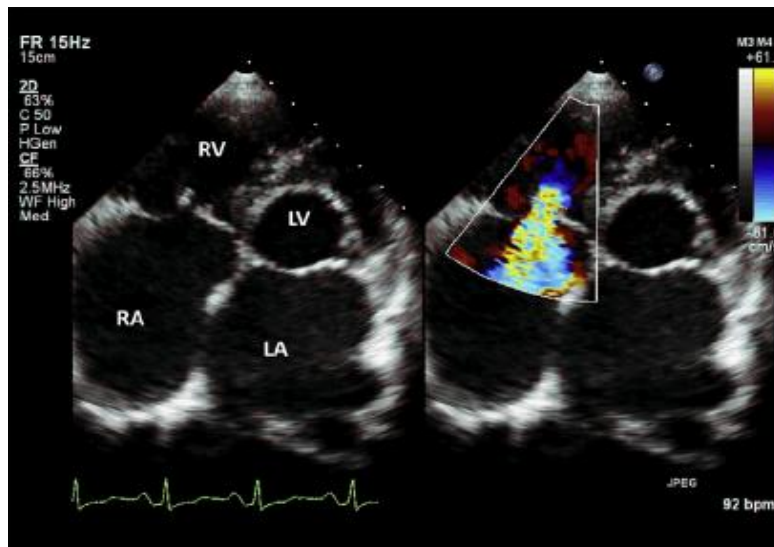
Specific findings

Mean pressure gradient	≥ 5 mmHg
Inflow time-velocity integral	>60 cm
$T_{1/2}$	≥ 190 ms
Valve area by continuity equation ^a	≤ 1 cm ^{2a}

Supportive findings

Enlarged right atrium	\geq moderate
Dilated inferior vena cava	

Εικόνα: Καταγραφή των υπερηχογραφικών ευρημάτων τα οποία υποδεικνύουν σοβαρή στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας. Mean pressure gradient – μέση κλίση πίεσης, inflow time-velocity integral - μετράει την απόσταση που ταξιδεύει το αίμα σε δεδομένο χρόνο, $T_{1/2}$ – εκφράζει τον χρόνο που απαιτείται ώστε η κλίση πίεσης να μειωθεί στο μισό της μέγιστης τιμής που μετρήθηκε, valve area – εμβαδόν της βαλβίδας, enlarged right atrium -διάταση του δεξιού κόλπου, dilated inferior cava- διάταση της κάτω κοίλης φλέβας. (Baumgartner *et al.*, 2009; Yim *et*



Εικόνα: Κορυφαίο παράθυρο απεικόνισης των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων όπου φαίνεται με την βοήθεια του Doppler η τυρβώδης ροή του αίματος διαμέσου της στενωμένης τριγλώχινας βαλβίδας. (Saxena, 2013)

Καρδιακός καθετηριασμός:

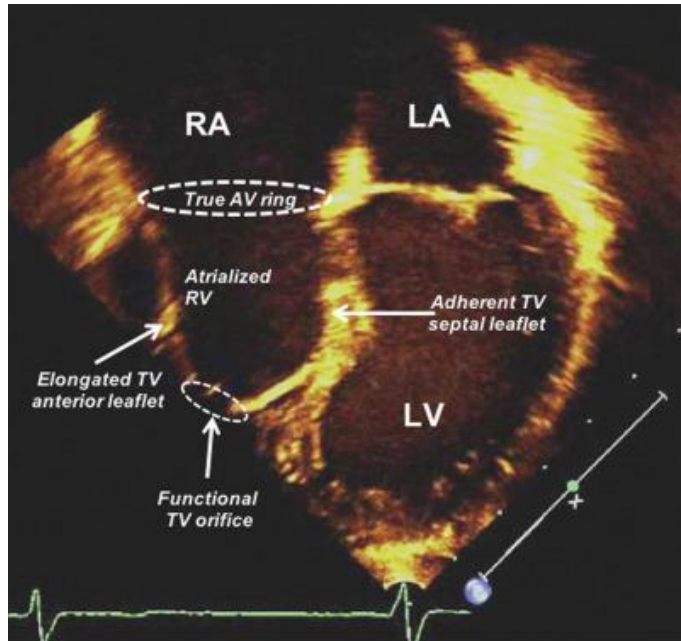
Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμοποιείται για την συλλογή δεδομένων σχετικά με τις πιέσεις που αναπτύσσονται στον δεξιό κόλπο και στην δεξιά κοιλία κατά την διάρκεια των διαφόρων φάσεων του καρδιακού κύκλου. Προκειμένου οι μετρήσεις να είναι ακριβείς είναι απαραίτητες οι πολλαπλές μετρήσεις (περίπου 8-10 καρδιακών κύκλων) καθώς οι πιέσεις μεταβάλλονται ανάλογα με τις φάσεις της αναπνοής. Οι τιμές είναι οι ίδιες που ισχύουν και στην υπερηχοκαρδιογραφία, με αποτέλεσμα μια κλίση πίεσης μεταξύ 5-10 mmHg να υποδηλώνει σοβαρή στένωση της τριγλώχινας βαλβίδας. Τέλος η καρδιακή παροχή μπορεί να υπολογιστεί με την βοήθεια της αρχής του Fick. (Bonow *et al.*, 2008; Morgan *et al.*, 1971)

4.4.2.10 Ανωμαλία Eibstein

Επιδημιολογία:

Η ανωμαλία Ebstein αποτελεί το 0,5% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. Αποτελεί μια σπάνια συγγενής καρδιοπάθεια με επίπτωση 1 ανά 20.000-200.000 ζωντανές γεννήσεις (μεγάλη απόκλιση λόγω νεότερων μελετών). Τα δύο φύλα επηρεάζονται στον ίδιο βαθμό. (Luro, Langlois and Mitchell, 2011; Pradat *et al.*, 2003; Attenhofer Jost *et al.*, 2007)

Ανατομική περιγραφή:



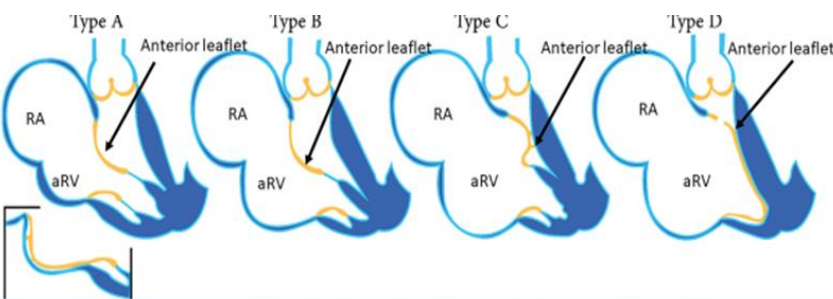
Εικόνα: Απεικόνιση της ανωμαλίας Ebstein. RA – right atrium , LA – left atrium, atrialized RV- μέρος της δεξιάς κοιλίας εντός του δεξιού κόλπου, elongated TV anterior leaflet – επιμηκυμένη πρόσθια γλωχίνα τριγλώχινας βαλβίδας, functional TV orifice – λειτουργικό στόμιο της τριγλώχινας βαλβίδας. LV – left ventricle, adherent TV septal leaflet -επικολημένη διαφραγματική γλωχίνα στο μυοκαρδιακό τοίχωμα, true AV ring – αληθές κολποκοιλιακό δαχτυλίδι.

Η ανωμαλία Ebstein αποτελεί μια συγγενή καρδιοπάθεια στην οποία η οπίσθια και η διαφραγματική πτυχή της τριγλώχινας βαλβίδας είναι μετατοπισμένες προς την κορυφή της καρδιάς με αποτέλεσμα ένα μέρος της δεξιάς κοιλίας να βρίσκεται εντός του δεξιού κόλπου σε ποικίλο βαθμό ανάλογα με την υποκείμενη βλάβη. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Wilhelm Ebstein το 1866 σε ασθενή με αυτήν την υποκείμενη παθολογία. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνδυάζεται με επιπλέον βλάβες όπως είναι το ανοιχτό ωοειδές τρήμα ή ποικίλου βαθμού μεσοκολπική επικοινωνία, διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας ή επιπλέον μονοπάτια αγωγιμότητας όπως το σύνδρομο Wolf-Parkinson-White και βαλβιδικές ανωμαλίες όπως για παράδειγμα η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας.

Η τριγλώχινια βαλβίδα όπως έχει προαναφερθεί αποτελείται από τρεις πτυχές: την πρόσθια, την οπίσθια και την διαφραγματική. Στην ανωμαλία Ebstein παρατηρούνται κάποιες ανατομικές αλλαγές όπως η αποτυχία της οπίσθιας και της διαφραγματικής πτυχής να αποκολληθούν εμβρυολογικά από το μυοκάρδιο με αποτέλεσμα να παραμένουν ως ινώδεις και μυώδεις συνδέσεις με το μυοκάρδιο, η μετατόπιση του δακτυλίου της βαλβίδας προς το κορυφαίο τμήμα της καρδιάς και η υπερτροφία και διάταση του τμήματος της δεξιάς κοιλίας που παραμένει στον δεξιό κόλπο. (Edwards, 1993; Dearani and Danielson, 2000) Η πρόσθια πτυχή διαθέτει τενόντιες χορδές οι οποίες μπορεί να είναι κοντύτερες του φυσιολογικού ή μη καλώς σχηματισμένες με αποτέλεσμα η κινητικότητα της να περιορίζεται ώστε τελικά να δημιουργείται είτε ανεπάρκεια διαμέσου αυτής είτε η ίδια να δρα ως εμπόδιο στην πλήρωση της κοιλίας. Το τμήμα της δεξιάς κοιλίας που βρίσκεται εντός του δεξιού κόλπου

ανατομικά θεωρείται δεξιός κόλπος, ωστόσο λειτουργικά συμπεριφέρεται όπως η δεξιά κοιλία.

Το 1988 ο Carpentier et al πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης των διαφόρων τύπων της ανωμαλίας Eibstein όπου στον τύπο A διατηρείται η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, η μορφολογία της πρόσθιας πτυχής είναι φυσιολογική, η μετατόπιση της οπίσθιας και διαφραγματικής πτυχής είναι ήπια και το μέρος της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει στον δεξιό κόλπο είναι περιορισμένο με διατήρηση της λειτουργικότητας του. Στον τύπο B η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας είναι μειωμένη σε σχέση με την φυσιολογική, η πρόσθια πτυχή παρουσιάζει μη φυσιολογικές συνδέσεις αλλά διατηρεί την λειτουργικότητα της, το τμήμα της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει στον δεξιό κόλπο είναι μέτριας επιφάνειας με μειωμένη λειτουργικότητα, η μετατόπιση της οπίσθιας και διαφραγματικής πτυχής είναι μέτρια. Στον τύπο C η δεξιά κοιλία παρουσιάζει μειωμένη λειτουργικότητα, η πρόσθια πτυχή παρουσιάζει μειωμένη κινητικότητα καθώς είναι μερικώς συντετμημένη στο μυοκαρδιακό τοίχωμα, το τμήμα της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει στον δεξιό κόλπο είναι μεγάλο και υπολειτουργεί και η μετατόπιση της οπίσθιας και διαφραγματικής πτυχής είναι σημαντική. Στον τύπο D η δεξιά κοιλία παρουσιάζει σοβαρή υπονόμηση της λειτουργίας της, η πρόσθια πτυχή είναι συντετμημένη με τον μυοκαρδιακό τοίχωμα, το μέρος της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει εντός του δεξιού κόλπου είναι πολύ μεγάλο και υπολειτουργεί σημαντικά και η οπίσθια και διαφραγματική πτυχή δεν λειτουργούν καθόλου. (Carpentier et al., 1988; Anderson et al., 1979)



	A	B	C	D
Septal/posterior leaflet displacement	Mild	Moderate	Severe	Extremely severe (tricuspid valve sac)
Anterior leaflet	Normal morphology and mobility	Abnormal attachments with normal mobility	Partial adhesions to the ventricular free wall and restricted motion	Severe adhesions to the ventricular wall
"Atrialized" ventricle	Small/preserved function	Moderate/reduced function	Large/reduced function	Very large /minimal function
Functional ventricle	Normal/preserved function	Reduced/preserved function	Small/reduced function	Infundibulum/depressed function

Εικόνα:
Ταξινόμηση κατά Carpentier et al των τύπων της ανωμαλίας Eibstein. (Alsaied et al., 2023)

Παθοφυσιολογία:

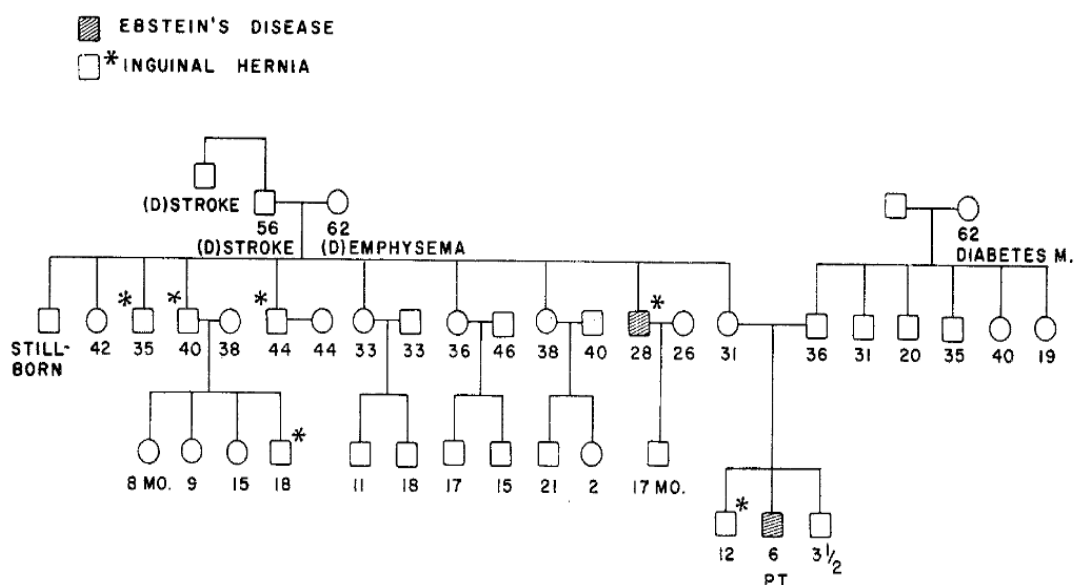
Λόγω της κατωφερούς εντόπισης των πτυχών της τριγλώχινας βαλβίδας ένα μέρος της δεξιάς κοιλίας ανατομικά βρίσκεται στον δεξιό κόλπο αλλά φυσιολογικά συμπεριφέρεται ως μέρος της κοιλίας με αποτέλεσμα κατά την διάρκεια της συστολής

να συσπάται μαζί με την δεξιά κοιλία. Αυτό οδηγεί σε αδυναμία προώθησης του αίματος διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας με αποτέλεσμα αυτό να παραμένει στάσιμο εντός του δεξιού κόλπου. Ο δεξιός κόλπος προσπαθώντας να προωθήσει μάταια το αίμα προς την δεξιά κοιλία τελικά υπερτρέφεται, οι αυξημένες ανάγκες σε αιμάτωση οδηγούν τα μυοκαρδιακά κύτταρα σε ισχαιμία με τελικό αποτέλεσμα την ίνωση που ευοδώνει τις αρρυθμίες. Ειδικότερα οι παροξυσμικές ταχυαρρυθμίες οφείλονται σε επιπρόσθετα μονοπάτια αγωγιμότητας τα οποία έχουν την δυνατότητα να μεταφέρεται η εκφόρτιση τόσο εμπροσθεν όσο και όπισθεν. (Hebe, 2000) Επιπλέον μπορεί να δημιουργηθούν επιπλέον μονοπάτια αγωγιμότητας σε ποσοστό ασθενών από 6-36% λόγω της κατωφερούς μετατόπισης του δακτυλίου της βαλβίδας σε συνδυασμό με την διαταραγμένη συνένωση με τους θηλοειδείς μύες με αποτέλεσμα την δημιουργία του κατάλληλου υποστρώματος και μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. (Frescura *et al.*, 2000; Edwards, 1993; Watson, 1974; Attenhofer Jost *et al.*, 2007) Τις περισσότερες φορές τα επιπρόσθετα μονοπάτια αγωγιμότητας βρίσκονται πέριξ του στομίου της τριγλώχινας βαλβίδας. (Danielson *et al.*, 1992; Daliento *et al.*, 1997) Τελικά το αίμα συσσωρεύεται στην συστηματική φλεβική κυκλοφορία δημιουργώντας συμπτώματα στάσης στον ασθενή. Παράλληλα τόσο το μέρος της δεξιάς κοιλίας που παραμένει στον δεξιό κόλπο όσο και η λειτουργική δεξιά κοιλία υπερτρέφονται σε σημαντικό βαθμό με αποτέλεσμα να διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και αδυναμία σωστής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας ώστε τελικά αυτή να διατείνεται και να λειτουργεί ως reservoir αίματος. Επιπρόσθετα μπορεί να διαπιστωθεί και διόγκωση του δακτυλίου της βαλβίδας με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται το σχήμα της, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω υπονόμηση της σωστής λειτουργικότητας της που οδηγεί σε παλινδρόμηση του αίματος. Η παθοφυσιολογία αλλάζει ανάλογα με τις συνοδές βλάβες που μπορεί να είναι υπαρκτές όπως για παράδειγμα η συνύπαρξη πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας. (Khan and Sheppard, 2006; Edwards, 1993; Dearani and Danielson, 2000; Lev *et al.*, 1970; Anderson *et al.*, 1979)

Γενετική αιτιολογία:

Συνηθέστερα η ανωμαλία Ebstein αφορά σποραδικές περιπτώσεις, ωστόσο σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί οικογενείς μορφές της νόσου. Η ανακατανομή γενετικού υλικού στην περιοχή 11q σχετίζεται με την εμφάνιση του συνδρόμου, πιο συγκεκριμένα interstitial διαγραφή στο χρωμόσωμα αυτό 46,XY,del(11)(11q21q23) ή τρισωμία στο ίδιο χρωμόσωμα 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2) σχετίζονται με την εμφάνιση της ανωμαλίας Ebstein. (de Lonlay-Debeney *et al.*, 1998) Άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που συσχετίζονται με αυτή την συγγενή καρδιοπάθεια είναι η διαγραφή 1p36 σε συνδυασμό με διπλασιασμό της περιοχής Xp έως Xp22.3

και τέλος η διαγραφή στην περιοχή 8p23.1. (Digilio *et al.*, 2011) Οι παραπάνω ανωμαλίες είναι δυνατόν να διαγνωστούν εργαστηριακά με την βοήθεια του φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) ή μοριακού καρυοτύπου με μικροσυστοιχίες (a-cgh). Τέλος το γονίδιο MYH7 το οποίο κωδικοποιεί το β-myosin heavy chain σχετίζεται με την ύπαρξη αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας. (LaHaye, Lincoln and Garg, 2014) Σε δύο οικογένειες έχει ανευρεθεί σε έναν απόγονο η ανωμαλία Ebstein σε συνδυασμό με μια παρόμοια ανωμαλία στην μιτροειδή βαλβίδα σε άλλον απόγονο. (Gouffault, Le Damany and Lenegre, 1960; Yamauchi and Cayler, 1964) Έχει περιγραφεί η εντόπιση της ανωμαλίας Ebstein σε ένα αγόρι ηλικίας 6 ετών καθώς και στην θεία του από την πλευρά της μητέρας. (Donagan *et al.*, 1968) Στη Σρι Λάνκα έχει εντοπισθεί η παρουσία της ανωμαλίας αυτής προγεννητικά σε δύο αδερφές των οποίων οι γονείς ήταν πρώτα ξαδέρφια. (McIntosh *et al.*, 1992) Έχει γίνει προσπάθεια η εν λόγω συγγενή καρδιοπάθεια να συσχετισθεί με παραλλαγές στα γονίδια GATA4 και NKX2.5 χωρίς αποτέλεσμα. (Digilio *et al.*, 2011)

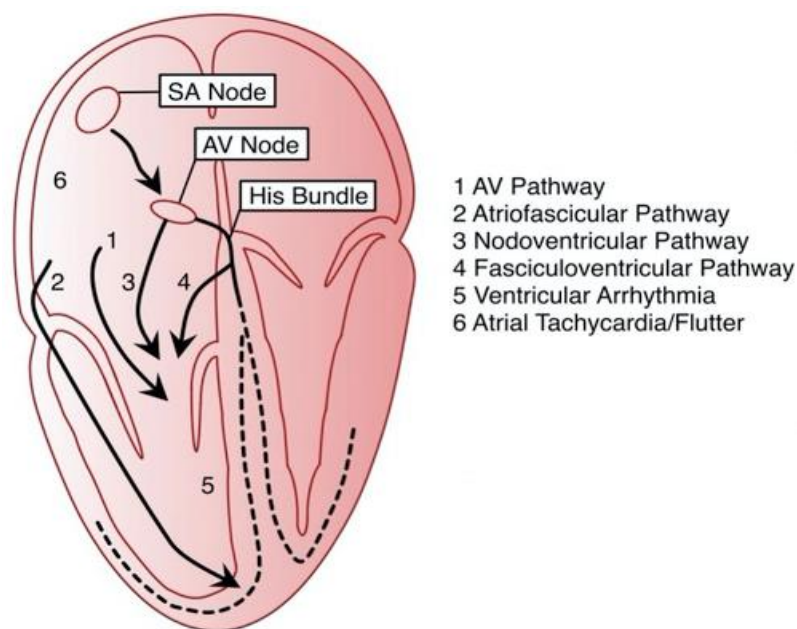


Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ανωμαλία Ebstein. Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν βουβωνοκήλη. (Donagan *et al.*, 1968)

Κλινική εικόνα:

Στην κλινική εικόνα αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας περιλαμβάνονται μια πλειάδα συμπτωμάτων τα οποία εκδηλώνονται ανάλογα με την υποκείμενη βλάβη και τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που προωθεί. Η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλλει από ένα νεογνό με σοβαρά συμπτώματα έως ένα παιδί με ήπια συμπτωματολογία ανάλογα με τον τύπο και τις συνοδές βλάβες. Τα συμπτώματα επομένως κυμαίνονται από κυάνωση λόγω ανάμιξης των δύο κυκλοφοριών σε

κολπικό επίπεδο από τα δεξιά προς τα αριστερά, εύκολη κόπωση και δύσπνοια λόγω του μειωμένου όγκου παλμού, έως αίσθημα παλμών και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο κυρίως λόγω της παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας ή του συνδρόμου Wolf-Parkinson-White ή κοιλιακών αρρυθμιών. Τελικά μπορεί να εγκατασταθεί δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε στάση αίματος στην φλεβική κυκλοφορία με συνέπεια την εκδήλωση συμπτωμάτων ασκίτη, ηπατομεγαλία, υψηλή σφαγιτιδική πίεση και οίδημα ανά σάρκα. Στις επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνεται η ενδοκαρδίτιδα, τα επεισόδια θρομβοεμβολών όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή πνευμονική εμβολή και το εγκεφαλικό απόστημα λόγω της διαφυγής αίματος από δεξιά προς τα αριστερά διαμέσου του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος ή της μεσοκολπικής επικοινωνίας. Σε μεγαλύτερη ηλικία μπορεί να πρωτοεμφανιστεί κυάνωση λόγω των παροξυσμικών αρρυθμιών που επίσης πρωτοεμφανίζονται. Στα σημεία της νόσου περιλαμβάνονται η πληκτροδακτυλία, η ασυμμετρία του θωρακικού κλωβού με συχνότερη την αριστερή παραστερνική προβολή, η αυξημένη σφαγιτιδική πίεση με μεγάλα a και v κύματα και η μείωση της έντασης του αρτηριακού σφυγμού λόγω μείωσης του όγκου παλμού. (Khan and Sheppard, 2006; Giuliani *et al.*, 1979) Τα παιδιά συχνότερα παρουσιάζονται με προοδευτική δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια αλλά φτάνουν ως την ενηλικίωση. Παιδιά ηλικίας μεγαλύτερα των 10 ετών παρουσιάζουν αρρυθμίες. (Celermajer *et al.*, 1994) (Attenhofer-Jost *et al.* 2007)



Εικόνα: Περιοχές που σχετίζονται με την γέννηση αρρυθμιών στην ανωμαλία Ebstein. (He Beixin *et al.*, 2021)

AV node – atrioventricular node (κολποκοιλιακός κόμβος) , AV pathway – atrioventricular pathway (κολποκοιλιακό μονοπάτι), SA node – sinoatrial node (φλεβόκομβος) His bundle – δεμάτιο του His , Atriofascicular pathway , Nodoventriculae pathway, Fasciculoventricular pathway, Ventricular arrhythmia – κοιλιακή αρρυθμία , Atrial tachycardia/flutter – κολπική

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι φυσιολογικός και επηρεάζεται μόνο στην περίπτωση που υπάρχει αποκλεισμός του δεξιού σκέλους

οπότε διχάζεται λόγω της καθυστέρησης της σύγκλισης της πνευμονικής βαλβίδας. Ο πρώτος καρδιακός τόνος ακούγεται διχασμένος με ενδυνάμωση του παραγόμενου ήχου σύγκλισης της τριγλώχινας βαλβίδας. Επιπλέον λόγω της παράτασης του διαστήματος PR η μιτροειδική προσφορά στον S1 μπορεί να είναι μικρή έως και απύσχα. Είναι δυνατόν να ακούγεται τρίτος ή τέταρτος καρδιακός τόνος οι οποίοι εκλύονται κατά την διαστολική φάση όταν οι κοιλίες γεμίζουν με αίμα, εάν οι δυο αυτοί τόνοι συνδυαστούν μπορεί να γίνουν αντιληπτοί ως πρώιμο διαστολικό φύσημα. Εφόσον εγκατασταθεί ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας τότε είναι ακουστό ένα ολοσυστολικό φύσημα στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας. (Vancheri and Gibson, 1989; Ozawa, Smith and Craige, 1983; Willis and Craige, 1983) Κατά την φυσική εξέταση του ασθενούς είναι δυνατόν να μην παρατηρηθούν τα μεγάλα κύματα v καθώς ο δεξιός κόλπος μαζί με το μέρος της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει στον δεξιό κόλπο δρουν ως reservoir του αίματος με αποτέλεσμα αυτό να μην παλινδρομεί προς την σφαγιτιδική φλέβα. Η χρήση διαδερμικού οξυμέτρου για την μέτρηση του βαθμού κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε O₂ δείχνει χαμηλό κορεσμό λόγω της δεξιοαριστερής διαφυγής στο επίπεδο του κόλπου που προκαλεί το σύμπτωμα της κυάνωσης. Δόκιμη θεωρείται και η οξυμετρία κατά την διάρκεια της άσκησης, αλλά και ο πλήρης έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και του κορεσμού O₂. (Giuliani *et al.*, 1979) (Attenhofer Jost *et al.*, 2007)

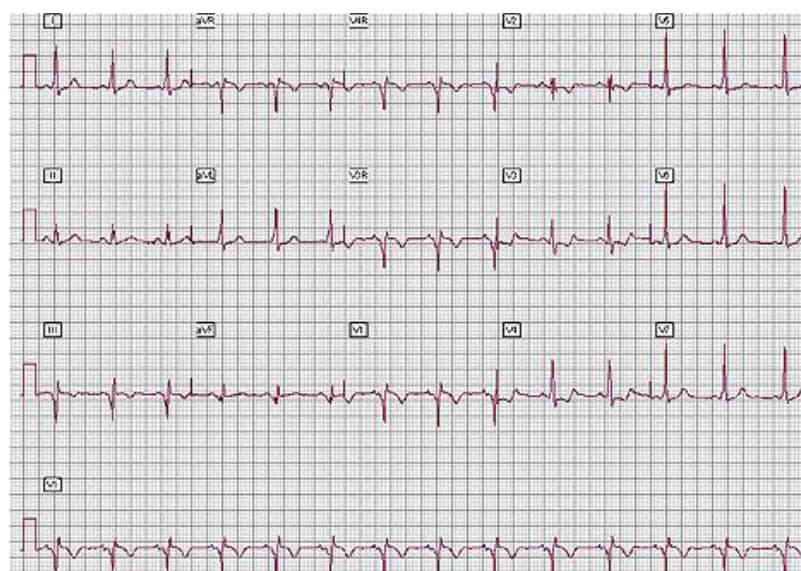
Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα παιδιών με ανωμαλία Ebstein δείχνει υψηλά P (πνευμονικά) λόγω της διάτασης του δεξιού κόλπου, πλήρη ή μερικό αποκλεισμό του δεξιού σκέλους λόγω ίνωσης του με αποτέλεσμα να διεγείρεται αρχικά το μυοκάρδιο αριστερά και στην συνέχεια δεξιά με αποτέλεσμα η συνισταμένη ηλεκτρική διέγερση να είναι προς τα δεξιά γεγονός που στο καρδιογράφημα φαίνεται στην V1 ένα δικόρυφο RsR και στην V6 ένα βαθύ S σε συνδυασμό με παράταση του QRS. Το διάστημα PR μπορεί να εμφανίζεται παρατεταμένο, ωστόσο σε περίπτωση συνδρόμου Wolf-Parkinson-White το διάστημα αυτό μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων ή σύντομο. Ο ρυθμός συνήθως είναι φλεβοκομβικός εκτός και εάν έχουν εγκατασταθεί αρρυθμίες όπως παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κολπικός πτερυγισμός ή κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία. Επιπλέον μπορεί να παρουσιαστεί πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός λόγω της έντονης διάτασης του δεξιού κόλπου. Τα κύματα R στις απαγωγές V1 και V2 εμφανίζονται μικρά. Επιπρόσθετα το QRS παρουσιάζει περίεργη μορφολογία καθώς εντός του δεματίου His υπάρχει διαταραχή της αγωγιμότητας γεγονός που επιπλέκεται από την μορφολογία της δεξιάς κοιλίας εντός του δεξιού κόλπου. Επιπλέον, μπορεί να διενεργηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα μετά την άσκηση ώστε να

αποκαλυφθούν πιθανές αρρυθμίες επαγόμενες από την άσκηση. Τέλος οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται με Holter ρυθμού ώστε να διερευνηθεί η ύπαρξη αρρυθμιών κατά την διάρκεια του 24ωρου. (Giuliani *et al.*, 1979; Ho *et al.*, 2000; Lev *et al.*, 1970; Hebe, 2000; Anderson and Lie, 1979; Anderson *et al.*, 1979)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενούς με ανωμαλία Ebstein στο οποίο φαίνονται τα περίεργης διαμόρφωσης QRS σε V4, V5, V6 , μικρά R σε V1 και V2 , παράταση του διαστήματος PR (226ms) και ο αποκλεισμός του δεξιού σκέλους με την RsR διαμόρφωση σε V1. (Attenhofer Jost *et al.*, 2007)

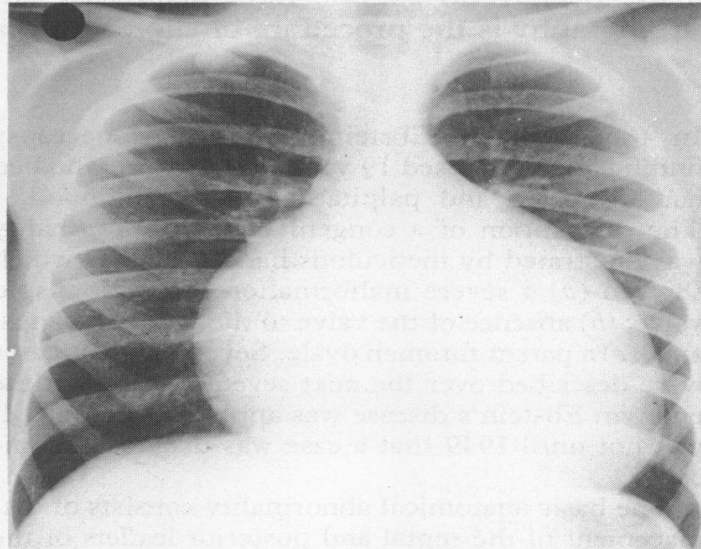


Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός 13χρονου παιδιού με ανωμαλία Ebstein και σύνδρομο Wolf-Parkinson-White το οποίο φαίνεται λόγω βράχυνσης του διαστήματος PR και εμφάνισης του κύματος δέλτα.

(https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1624)

Ακτινογραφία θώρακος:

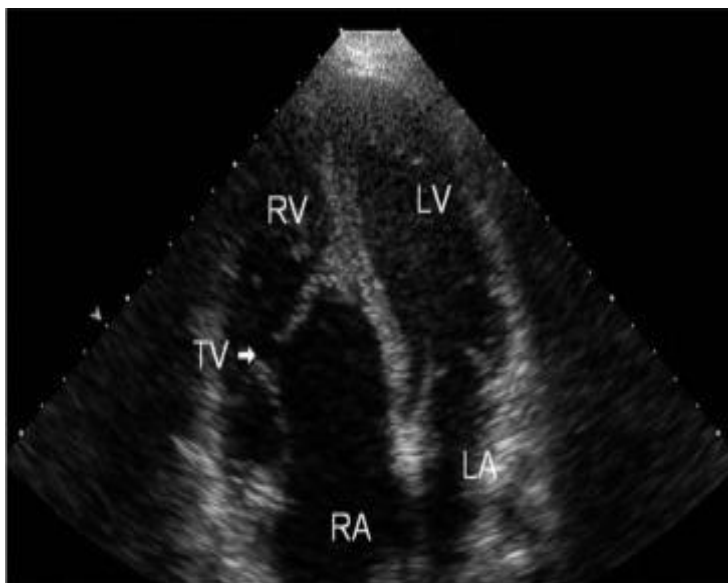
Στην ακτινογραφία θώρακος απεικονίζεται η καρδιακή σκιά από φυσιολογικού μεγέθους έως εκσεσημασμένα μεγεθυμένη λόγω της λειτουργίας του δεξιού κόλπου ως reservoir αίματος. Η πνευμονική αιμάτωση απεικονίζεται φυσιολογική ή μειωμένη. (Attenhofer Jost *et al.*, 2007)



Εικόνα: Ακτινογραφία ενός 6χρονου αγοριού που φέρει ανωμαλία Ebstein στην οποία φαίνεται η εκσεσημασμένη καρδιομεγαλία. (Radford, Graff and Neilson, 1985)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

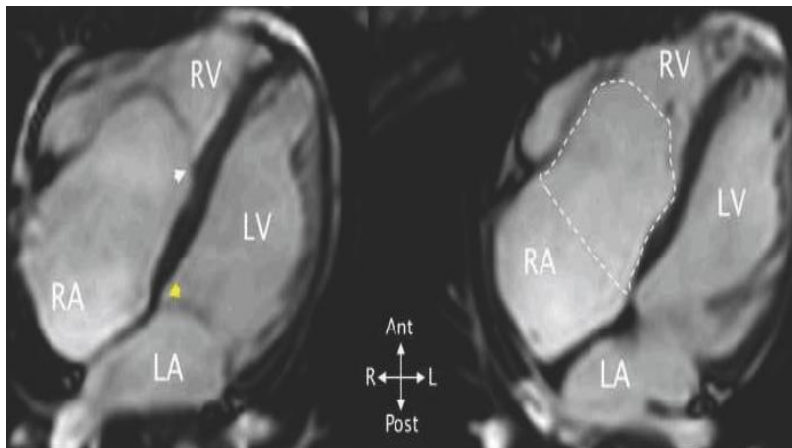
Στην υπερηχοκαρδιογραφία περιλαμβάνονται οι απεικονίσεις με M-mode, 2D και Doppler. Δίνει την δυνατότητα ακριβούς απεικόνισης της ανατομίας των καρδιακών διαμερισμάτων σε κορυφαίο παράθυρο των τεσσάρων κοιλοτήτων καθώς και της μορφολογίας της τριγλώχινας βαλβίδας. Για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της ανωμαλίας Ebstein θα πρέπει να απεικονιστεί η κορυφαία μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας κατά 8 mm/m^2 . Επιπρόσθετα μέσω της Doppler απεικόνισης μπορεί να διαπιστωθεί πιθανή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας καθώς είναι εμφανής η παλινδρόμηση του αίματος μεταξύ των καρδιακών διαμερισμάτων και η δεξιοαριστερή διαφυγή μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. (Celermajer *et al.*, 1994; Edwards, 1993; Dearani and Danielson, 2000; Roberson and Silverman, 1989) Στην M-mode είναι δυνατόν να απεικονιστεί η παράδοξη κίνηση των γλωχινών της τριγλώχινας βαλβίδας και η καθυστερημένη σύγκλιση τους σε σχέση με τις γλωχίνες της μιτροειδούς βαλβίδας.



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση καρδιάς με ανωμαλία Ebstein στην οποία φαίνεται η διάταση του δεξιού κόλπου, η κατωφερής-κορυφαία μετατόπιση του δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας σε συνδυασμό με μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Όπου TV – tricuspid valve (τριγλώχινα βαλβίδα), RV – right ventricle (δεξιά κοιλία), RA – right atrium (δεξιός κόλπος), LV – left ventricle (αριστερά κοιλία), LA – left atrium (αριστερός κόλπος). (Varghese, Revankar and Varghese, 2015)

CT και MRI:

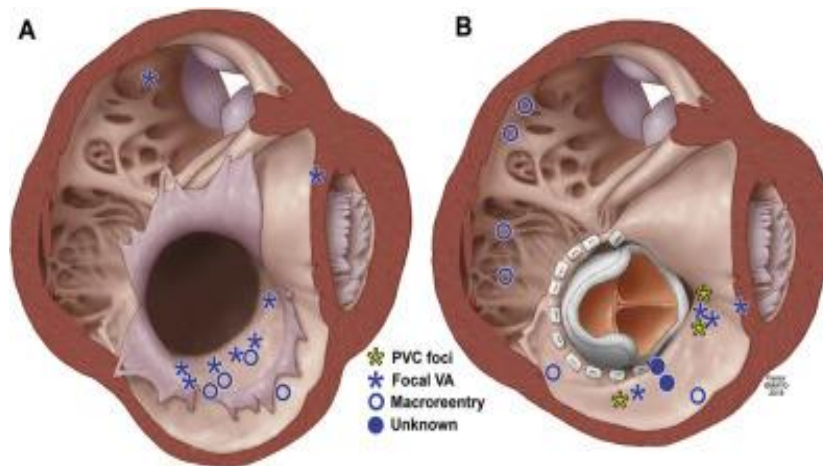
Οι μέθοδοι αυτές επιλέγονται σε περίπτωση που η υπερηχοκαρδιογραφία αδυνατεί να προσφέρει την λεπτομέρεια που χρειάζεται ο θεράπων ιατρός. Διενεργούνται παραδοσιακά πριν και μετά την χειρουργική αποκατάσταση. Κυρίως παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας και την λειτουργικότητα της καθώς μπορεί να απεικονίσει τον βαθμό ίνωσης. Είναι δυνατή η λεπτομερής απεικόνιση της παθολογίας της τριγλώχινας βαλβίδας. (Eustace, Kruskal and Hartnell, 1994; Chan and Hanneman, 2015) (Qureshi, O'Leary and Connolly, 2018; Qureshi, Sommer and Cabalka, 2019)



Εικόνα: Cine MRI στην οποία απεικονίζεται το μέγεθος του δεξιού κόλπου καθώς το λευκό βέλος δείχνει το σημείο της τριγλώχινας βαλβίδας ενώ το κίτρινο βέλος δείχνει το σημείο της μιτροειδούς βαλβίδας, συνεπώς είναι εμφανής η κατωφερής μετατόπιση της τριγλώχινας βαλβίδας ώστε το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει εντός του δεξιού κόλπου σημαίνεται με τις διακεκομμένες γραμμές. (Romfh *et al.*, 2012)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Η μέθοδος αυτή έχει πλέον εγκαταλειφθεί για διαγνωστικούς σκοπούς και περιορίζεται μόνο στην προεγχειρητική αγγειογραφία ώστε να μετρηθούν οι πιέσεις της δεξιάς κοιλίας, του δεξιού κόλπου και της πνεμονικής αρτηρίας. (Attenhofer Jost *et al.*, 2007) Με την βοήθεια του καρδιακού καθετηριασμού μπορεί να διενεργηθεί ενδοκαρδιακό ηλεκτροκαρδιογράφημα ώστε να διαπιστωθεί η προέλευση των αρρυθμιών. Ειδική μνεία πρέπει να γίνει στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη κατά την διάρκεια της οποίας είναι δυνατόν να ταυτοποιηθεί η προέλευση των αρρυθμιών ως αποτέλεσμα επιπρόσθετων μονοπατιών αγωγιμότητας και η επι τόπου θεραπεία τους με καυτηριασμό. Στα παιδιά η διαδικασία αυτή διενεργείται μόνο προεγχειρητικά εφόσον είναι τεκμηριωμένη η ύπαρξη συνδρόμου Wolf-Parkinson-White ή κάποια συγκεκριμένη αρρυθμία. (Wackel *et al.*, 2018)



Εικόνα: Απεικόνιση των περιοχών στις οποίες υπάρχει το υπόστρωμα δημιουργίας κοιλιακών αρρυθμιών. Α) προεγχειρητικά τα σημεία αυτά είναι πολυπληθέστερα στην περιοχή της δεξιάς κοιλίας που προβάλλει εντός του αριστερού κόλπου ενώ Β) μετεγχειρητικά τα σημεία αυτά είναι διάσπαρτα εντός της δεξιάς κοιλίας. Όπου PVC – premature ventricular contraction, VA - ventricular arrhythmias (Moore *et al.*, 2018)

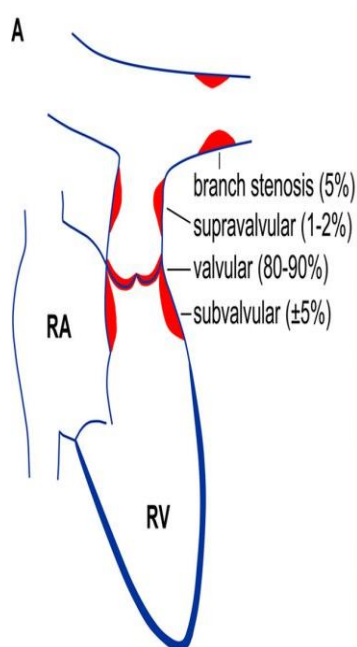
4.4.2.11 Στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (right ventricular outflow tract obstructive lesions)

Επιδημιολογία

Η στένωση πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί έναν συχνό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας με επίπτωση 0,6-0,8 ανά 1.000 ζωντανές γεννήσεις. (Botto, Correa and Erickson, 2001) Από τους πιθανούς υποτύπους στένωσης η συχνότερη είναι η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. (Hoffman and Kaplan, 2002; Reller *et al.*, 2008)

Η στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας φαίνεται να προτιμά τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. (Heaton J, Kyriakopoulos C, 2022)

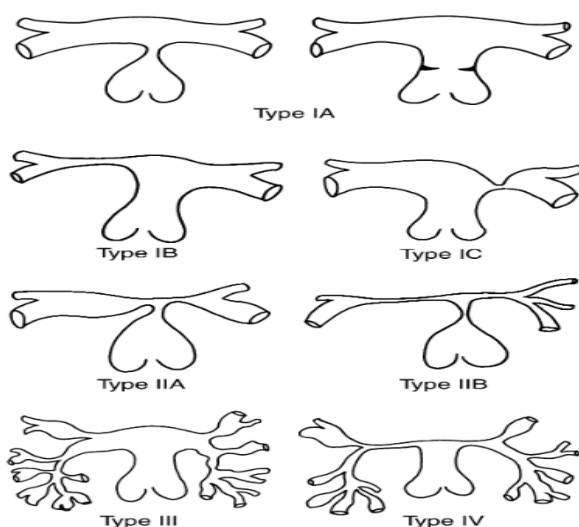
Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της στένωσης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας και ο κωνικός σχηματισμός της πνευμονικής βαλβίδας. (Dr MM Bartelings and Dr MRM Jongbloed, Department of Anatomy & Embryology, Leiden University Medical Centre, the Netherlands)
Valvular- βαλβιδική στένωση
Supra-ventricular- υπερβαλβιδική στένωση
Sub-ventricular- υποβαλβιδική στένωση
Branch stenosis-στένωση σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας
(Cuypers *et al.*, 2013)

Η φυσιολογική πνευμονική βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές και συνδέει τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας με τις πνευμονικές αρτηρίες ώστε το μη οξυγονωμένο αίμα από την περιφέρεια να οξυγονωθεί. Στον χώρο εξόδου της δεξιάς

κοιλίας προς τις πνευμονικές αρτηρίες η στένωση μπορεί να βρίσκεται είτε στο επίπεδο της πνευμονικής βαλβίδας είτε υποβαλβιδικά είτε υπερβαλβιδικά είτε περιφερικά στις πνευμονικές αρτηρίες ή κάποιον κλάδο της. Στην πρώτη περίπτωση παθολογοανατομικά μπορεί να διαπιστωθεί αδυναμία διαχωρισμού των γλωχινών και ταυτόχρονα οι γλωχίνες να είναι λεπτές και εύκαμπτες ώστε να δημιουργείται ένα κωνικό σχήμα με λεπτό στόμιο. Επιπλέον, παθολογοανατομικά μπορεί η πνευμονική βαλβίδα να αποτελείται από δυσπλαστικές πεπαχυσμένες γλωχίνες με δυσκολία στην κινητικότητα. Η τρίτη παθολοοανατομική περίπτωση της στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας είναι η δίπτυχη πνευμονική βαλβίδα η οποία είναι αρκετά σπάνια και συναντάται συχνότερα στα πλαίσια της τετραλογίας Fallot. Δευτερεύουσα βλάβη της στένωσης αποτελεί η υπερτροφία στο επίπεδο της πνευμονικής χοάνης (infundibulum) η οποία μόλις εγκαθιδρυθεί ενισχύει περαιτέρω την στένωση. Μπορεί να συνδυάζεται με ανευρυσματική διάταση της πνευμονικής αρτηρίας λόγω του φαινομένου jet, το οποίο ακολουθεί η κίνηση του αίματος. Η υποβαλβιδική στένωση της πνευμονικής βαλβίδας προέρχεται από μια ινομύδη στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας και συναντάται αρκετά συχνά στην τετραλογία Fallot. Τέλος στην υπερβαλβιδική στένωση, το κώλυμα μπορεί να βρίσκεται σε οποιοδήποτε σημείο είτε της κύριας αρτηρίας είτε σε κάποιο σημείο διχασμού των κλάδων της είτε περιφερικά, σε ένα μόνο σημείο ή σε πολλαπλά σημεία. Σε αυτή την περίπτωση είναι δυνατόν είτε να υπάρχει μεταστενωτική διάταση είτε η πνευμονική αρτηρία να είναι διάχυτα υποπλαστική. (Snellen *et al.*, 1968; Linde, Turner and Sparkes, 1973; Fitzgerald and Lim, 2011)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της περιφερικής στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας. (Trivedi and Benson, 2003)

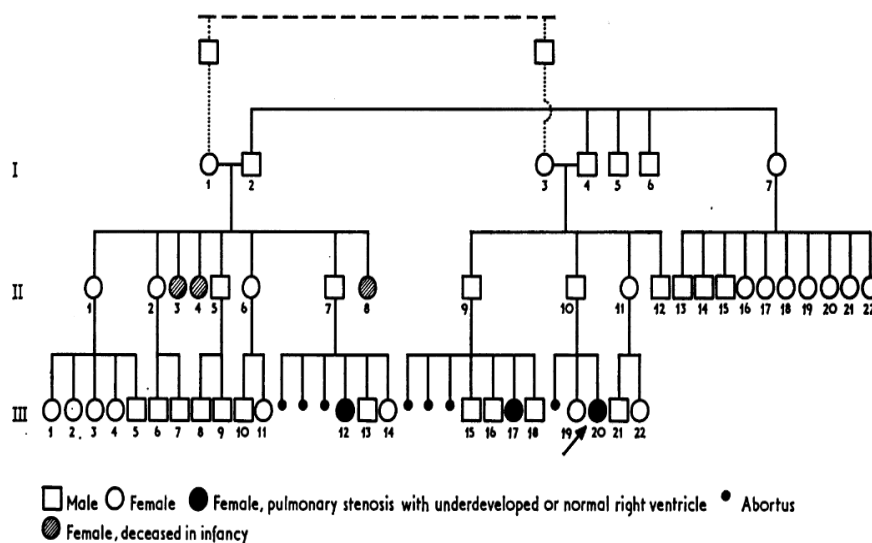
Παθοφυσιολογία:

Η στένωση της εξόδου της δεξιάς κοιλίας οποιασδήποτε ανατομικής αιτιολογίας και αν είναι, έχει ως αποτέλεσμα την υπερφόρτωση του έργου της δεξιάς κοιλίας η οποία οδηγείται αντισταθμιστικά σε υπερτροφία των τοιχωμάτων της. Σταδιακά τα

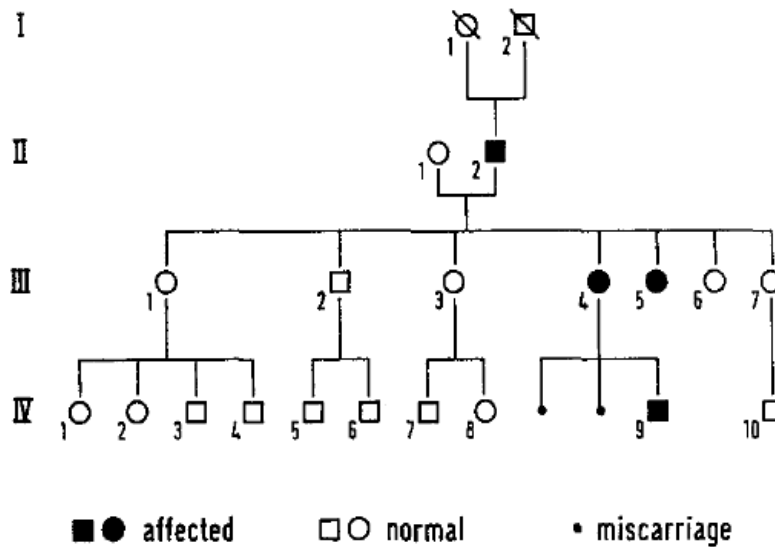
τοιχώματα λόγω των αυξανόμενων απαιτήσεων σε θρεπτικά συστατικά μπορεί να οδηγηθούν σε ισχαιμία με αποτέλεσμα την δημιουργία ινωτικών περιοχών και τελικά την διάταση της δεξιάς κοιλίας. Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας αποτελεί το τελικό στάδιο των παθοφυσιολογικών μεταβολών. Λόγω του τραυματισμού του ενδοκαρδίου λόγω του πίδακα αίματος που προσκρούει στην επιφάνεια του καθώς το αίμα κινείται από την στενωμένη περιοχή αυξάνεται η πιθανότητα της εμφάνισης ενδοκαρδίτιδας.

Γενετική αιτιολογία:

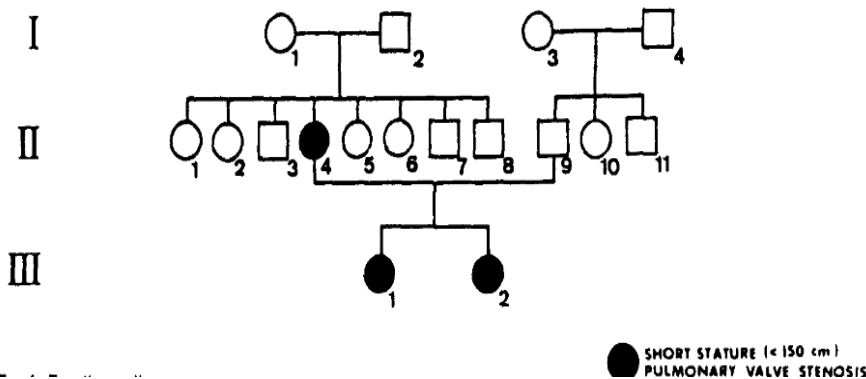
Η κληρονομικότητα της στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας σχετίζεται περισσότερο με σύνδρομο όπως το Noonan σύνδρομο λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια PTPN11, RAF1, SOS1 και KRAS. Οι μη συνδρομικές μορφές της στένωσης σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο GATA4. (LaHaye, Lincoln and Garg, 2014) Έχουν περιγραφεί δύο αδερφές που φέρουν στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. (Coblentz and Mathivat, 1952) Επιπρόσθετα σε περιπτώσεις αιμομιξίας έχει παρατηρηθεί μια περίπτωση 2 αδερφών με πνευμονική στένωση χωρίς απαραίτητα να θεωρείται ότι αυτή κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. (Lamy, De Grouchy and Schweisguth, 1957) Άλλη παρατήρηση περιλαμβάνει τέσσερα άτομα μια οικογένειας με την συγγενή καρδιοπάθεια, τον πατέρα, δύο κόρες του και έναν εγγονό από την μια κόρη που φέρει την πνευμονική στένωση. (David, 1974) Άλλο παράδειγμα είναι η εμφάνιση της πνευμονικής στένωσης σε πατέρα και έπειτα στην κόρη. (McCarron and Perloff, 1974) Σε μια οικογένεια όπου υπήρχαν πολλοί θάνατοι βρεφών σε συνδυασμό με αυτόματες αποβολές, βρέθηκαν τρία μέλη της να φέρουν πνευμονική στένωση με μικρότερων διαστάσεων ή φυσιολογικών διαστάσεων δεξιά κοιλία. (Klinge and Laursen, 1975)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας που μέλη της φέρουν πνευμονική στένωση. (Klinge and Laursen, 1975)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με πνευμονική στένωση. (David, 1974)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με εμφάνιση ενός συνδρόμου που συνδυάζει κοντό ανάστημα, βαλβιδοπάθεια, χαρακτηριστικό πρόσωπο και πιθανά κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. (Collins *et al.*, 1990)

Κλινική εικόνα:

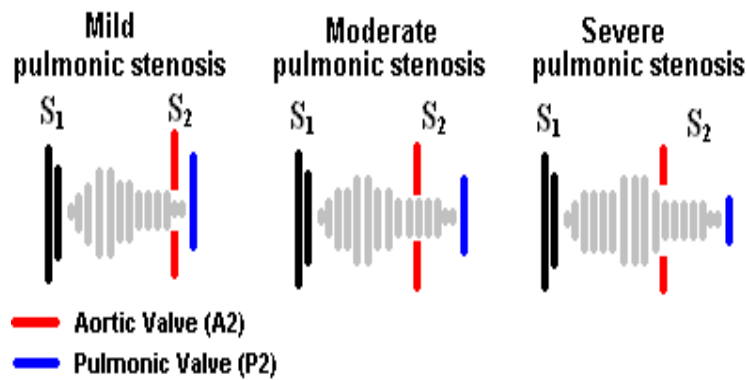
Η κλινική εικόνα παρουσιάζει μια διακύμανση από ασυμπτωματικές μορφές έως σοβαρές συμπτωματικές μορφές με κυρίαρχο σημείο την κυάνωση κυρίως στα νεογνά που φέρουν σοβαρή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, καθώς το μη οξυγονωμένο αίμα οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος. (Freed *et al.*, 1973) Η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες με βάση την μέτρηση της κλίσης πίεσης στην Doppler υπερηχοκαρδιογραφία την ήπια (<40mmHg), την μέτρια (40-60mmHg) και την σοβαρή (>60mmHg). Στην περίπτωση της ήπιας στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας δεν υπάρχουν συμπτώματα στα παιδιά, συνήθως αποτελεί τυχαίο υπερηχογραφικό εύρημα ή είναι ακουστό το φύσημα και η πορεία της είναι στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων καλοήθης. (Drossner and Mahle, 2008; Rowland *et al.*, 1997) Αντίθετα η κλινική πορεία της μέτριας στένωσης πνευμονικής βαλβίδας είναι πιθανότερο να επιδεινωθεί με την πάροδο των ετών όπως αυτή αντικατοπτρίζεται από την δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. (Nugent *et al.*, 1977; Levine and Blumenthal, 1965) Τέλος στην σοβαρή στένωση της πνευμονικής

αρτηρίας η επιδείνωση είναι άμεση και εξαρτάται από τον βαθμό επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας καθώς αυτή οδηγείται σε υπερτροφία λόγω αύξησης του τελοδιαστολικού όγκου που καλείται να διαχειριστεί με αποτέλεσμα να επέρχεται η ίνωση της και να οδηγείται σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. (Nugent *et al.*, 1977; Krabill *et al.*, 1985) Αξιοσημείωτη είναι η περίπτωση στην οποία στα νεογνά που γεννιούνται με ήπια στένωση μπορεί να υπάρξει επιδείνωση εντός των πρώτων 2-3 μηνών ώστε η ήπια στένωση να μετατραπεί σε σοβαρή καθώς οι αντιστάσεις των πνευμονικών αγγείων σταδιακά μειώνονται. Σταδιακά μπορεί να εγκατασταθούν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως δύσπνοια-κόπωση στην προσπάθεια, περιφερικά οιδήματα, τις νυχτερινές ώρες κατά την κατάκλιση λόγω αναδιανομής των υγρών παρουσιάζεται πνευμονικό οίδημα με τον χαρακτήρα ορθόπνοιας και τέλος, κοιλιακό άλγος λόγω της κυκλοφορικής συμφόρησης του ήπατος. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιαστούν σε σοβαρότερες στενώσεις είναι η στηθάγχη, τα συγκοπτικά επεισόδια και τελικά ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

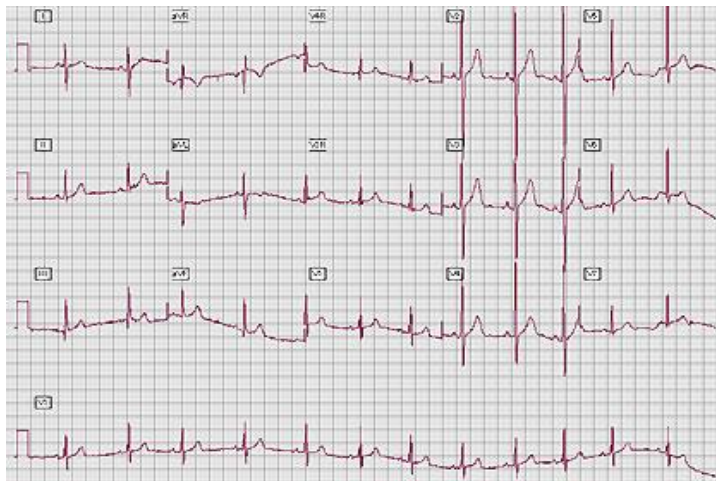
Στα νεογνά με σοβαρή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας η διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με την χρήση διαδερμικού οξυμέτρου μέτρησης του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα. Κατά την διάρκεια της καρδιακής ακρόασης είναι ακουστό καρδιακό φύσημα τύπου εξώθησης (*crescendo-decrescendo*) στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας δηλαδή στο δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά, το οποίο δυναμώνει όταν αυξάνεται η φλεβική επιστροφή όπως κατά την διάρκεια της εισπνοής. Επιπλέον, είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη ενός κλικ μετά τον πρώτο καρδιακό τόνο S1, το οποίο όσο πιο κοντά είναι στον πρώτο καρδιακό τόνο τόσο πιο σοβαρή είναι η στένωση ώσπου εν τέλει μπορεί να υπάρξει σύμπτυξη με τον S1. Το κλικ είναι ακουστό την στιγμή που η πνευμονική βαλβίδα ανοίγει καθώς το αίμα βρίσκει αντίσταση στο στενωπικό εμπόδιο. Ακόμη, ο δεύτερος καρδιακός τόνος διχάζεται λόγω καθυστέρησης κένωσης δεξιάς κοιλίας, όσο σοβαρότερη είναι η στένωση τόσο περισσότερος είναι ο χρόνος που χρειάζεται για την κένωση της δεξιάς κοιλίας οπότε ο διχασμός είναι μεγαλύτερος. Τέλος σε σοβαρότερες περιπτώσεις υπάρχει ψηλαφητός ροίζος μεταξύ του 2^{ου} και 3^{ου} μεσοπλεύριου διαστήματος. Σε περίπτωση στένωσης περιφερικά της πνευμονικής αρτηρίας ή σε κάποιον κλάδο της παρατηρείται παρουσία παροδικών υψίσυχνων φυσημάτων ακουστών στα αγγεία των μασχαλών που σταδιακά εξαλείφονται και αντανακλούν στην πλάτη. (Vogelpoel and Schrire, 1960; Sholler, Colan and Sanders, 1988)(Fitzgerald and Lim, 2011)(Hultgren *et al.*, 1969; Stern and Delman, 1968)



Εικόνα: Απεικόνιση ακροαστικών ευρημάτων σε περιπτώσεις ήπιας, μέτριας και σοβαρής στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας. (<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/pulmonic->

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

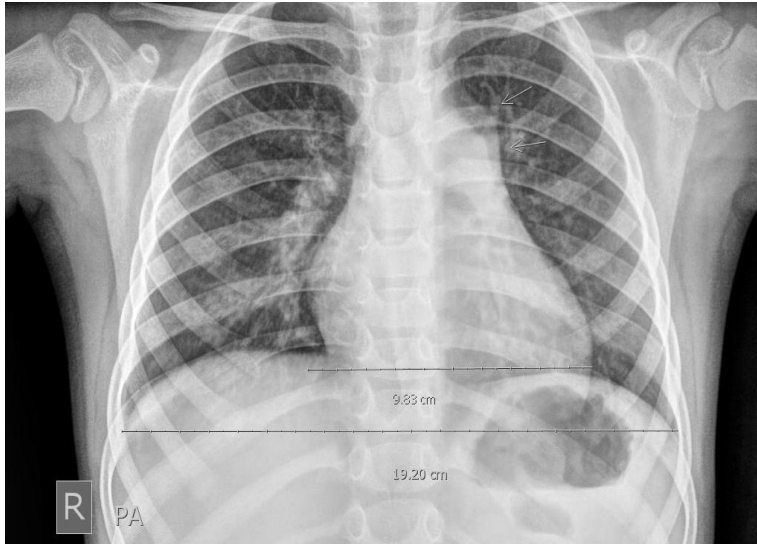
Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ακόμα και οι ηπιότερες περιπτώσεις παρουσιάζουν δεξιά στροφή άξονα (αρνητικό έπαρμα QRS στην I και θετικό έπαρμα QRS στην aVf). Επιπρόσθετα υπάρχουν ευρήματα υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας (ψηλά R δυναμικά στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές) και strain της δεξιάς κοιλίας (ψηλά T στις προκάρδιες απαγωγές). Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ευρήματα είναι ανάλογα με την σοβαρότητα της στένωσης.



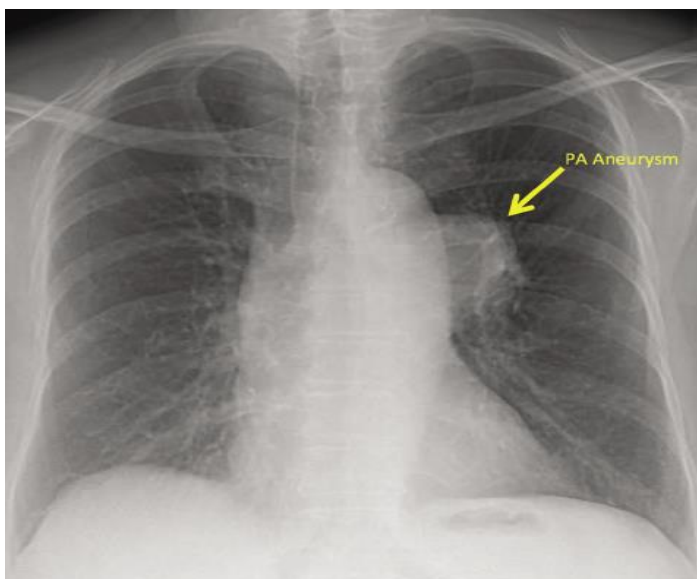
Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός 4χρονου παιδιού με στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. Είναι εμφανής η δεξιά στροφή του άξονα, η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και το strain της δεξιάς κοιλίας. (https://apps.childrenshospital.org/ML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=323)

Ακτινογραφία Θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνονται ευρήματα καρδιομεγαλίας και διάτασης της πνευμονικής αρτηρίας περιφερικά της στένωσης. Ωστόσο η διάταση αυτή δεν συναντάται στις περιπτώσεις υπερβαλβιδικής, υποβαλβιδικής ή περιφερικής στένωσης. Μπορεί να είναι ορατό το σημείο Chen, στο οποίο το αριστερό πνευμονικό αγγειακό δίκτυο είναι εντονότερο σε σχέση με το δεξιό λόγω της στένωσης η οποία ευνοεί την κίνηση του αίματος προς τα αριστερά. (Hacking C et al, 2020)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα ενός 4χρονου κοριτσιού με στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. Τα βέλη δείχνουν την επίταση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας. Δεν ανευρίσκεται καρδιομεγαλία.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα στην οποία απεικονίζεται στην αριστερά πύλη ανευρυσματική διάταση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας. (Schwalk A et al, 2017)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

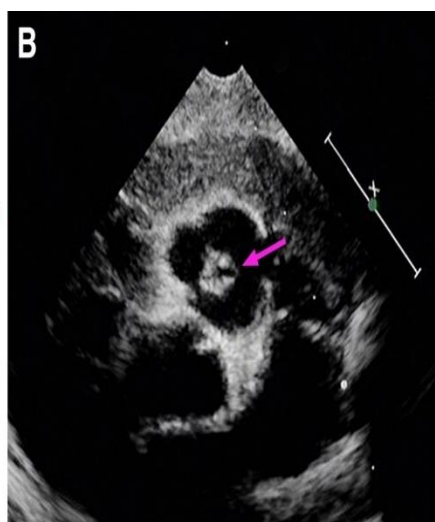
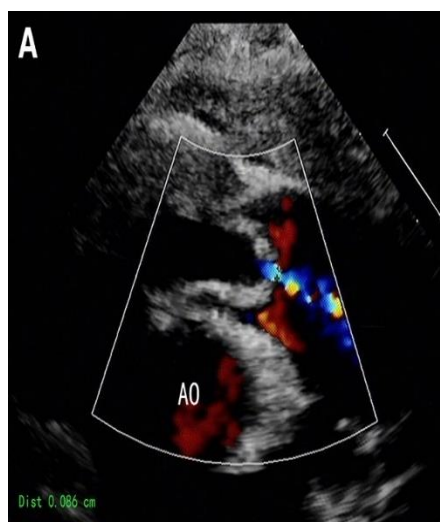
Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της στένωσης καθώς ακόμα και έμπειροι παιδίατροι βασιζόμενοι στην κλινική εξέταση μόνο μπορεί να αποτύχουν στην έγκαιρη διάγνωση. (Danford *et al.*, 1999) Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι επίσης προτιμητέα για την απεικόνιση του βαθμού και της εντόπισης της στένωσης, πιθανές δορυφόρες ανωμαλίες καθώς και την κλίση πίεσης με την βοήθεια του Doppler. Ειδικότερα στην περίπτωση της βαλβιδικής πνευμονικής στένωσης με την μέτρηση της κλίσης πίεσης διαμέσου της πνευμονικής βαλβίδας είναι δυνατή η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου για λόγους αντιμετώπισης σε ήπια (μέγιστη κλίση πίεσης >40mmHg), μέτρια (μέγιστη κλίση πίεσης 40-60mmHg) και σοβαρή (μέγιστη κλίση πίεσης >60mmHg). Ο υπερηχοκαρδιογραφιστής είναι απαραίτητο να ελέγχει για πιθανή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας καθώς κάτι τέτοιο υπερεκτιμά την κλίση πίεσης διαμέσου της στενωτικής πνευμονικής βαλβίδας. Με την μέθοδο αυτή είναι εφικτή η εκτίμηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας καθώς

και του μεγέθους της για την εκτίμηση της πορείας εγκατάστασης της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον απεικονίζεται και ο δεξιός κόλπος ο οποίος σταδιακά λόγω των παθοφυσιολογικών μεταβολών μπορεί να διαταθεί, επομένως μπορούν να μετρηθούν οι διαστάσεις του. Στην περίπτωση περιφερικής στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας υπάρχει δυσκολία στην υπερηχογραφική απεικόνιση οπότε μπορεί να προτιμάται άλλη μέθοδος όπως η καρδιακή MRI ή CT αγγειογραφία.

Ο καρδιακός καθετηριασμός αποδίδει τα ορθότερα αποτελέσματα όσον αφορά την κλίση πίεσης σε σχέση με την Doppler υπερηχογραφία καθώς αποτελεί επεμβατική μέθοδο. Ωστόσο σε παιδιά χρησιμοποιείται μόνο ως θεραπευτική μέθοδος παρά ως διαγνωστική καθώς την θέση της διάγνωσης έχουν καταλάβει ο υπέρηχος, η καρδιακή MRI και η CT αγγειογραφία. Η κλίση πίεσης που μετράται από τον καθετηριασμό είναι μικρότερη (κατά 20-30mmHg) από την αντίστοιχη της Doppler υπερηχογραφίας καθώς στην πρώτη περίπτωση ο ασθενής είναι υπό νάρκωση. (Geva *et al.*, 2002a; Cuypers *et al.*, 2013)

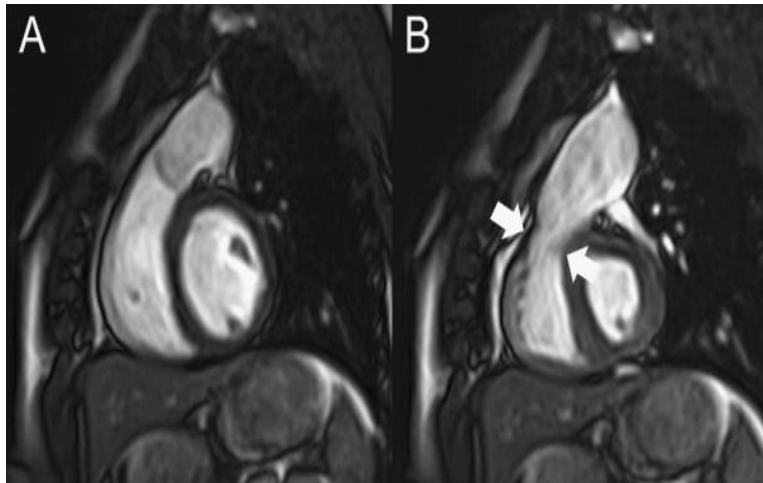
	Mild	Moderate	Severe
Peak Doppler velocity (m/s)	< 3	3 - 4	> 4
Peak Doppler gradient (mmHg)	< 36	36 - 64	> 64
Mean Doppler gradient (mmHg)			> 40

Εικόνα: Κατηγοριοποίηση της στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας ανάλογα με τα υπερηχογραφικά ευρήματα σε ήπια, μέτρια και σοβαρή.



Εικόνα:

A) Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση επιμήκους άξονα παραστερνικά όπου φαίνεται η κωνική στενωτική πνευμονική βαλβίδα, B) απεικόνιση βραχέος άξονα παραστερνικά όπου φαίνονται οι πεπαχυσμένες στενωτικές γλωχίνες. (Wang *et al.*, 2019)



Εικόνα:

Οβελιαία τομή καρδιακής MRI σε Α) φάση διαστολής και Β) φάση συστολής στην οποία είναι εμφανής η ήπια υποβαλβιδική στένωση της πνευμονικής βαλβίδας. (Niida *et al.*, 2011)

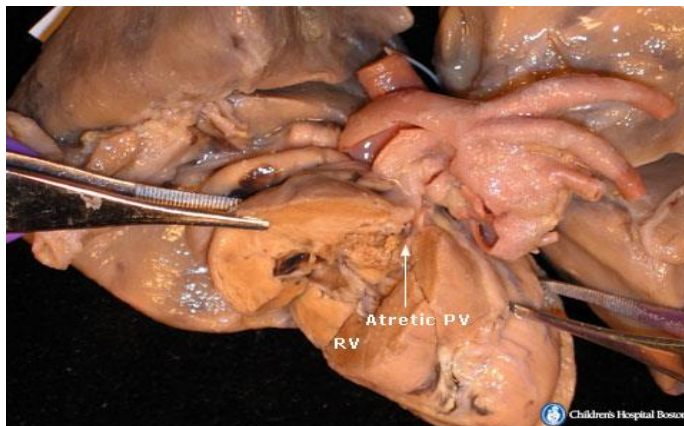
4.4.2.12 Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία

Ανήκει στην κατηγορία των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών.

Επιδημιολογία:

Αποτελεί το 1-3% των νεογνών με συγγενή καρδιοπάθεια. Παρουσιάζεται σε 4-8 περιστατικά ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις. (Hanley *et al.*, 1993; 'Report of the New England Regional Infant Cardiac Program,' 1980; Ferencz *et al.*, 1985; Daubeney *et al.*, 1998)

Ανατομική περιγραφή:



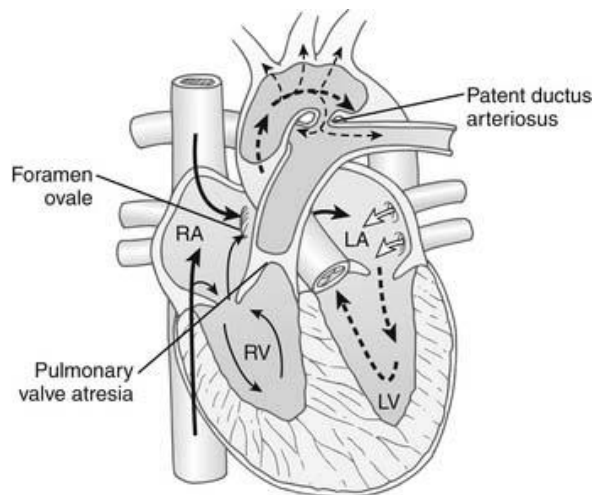
Εικόνα:

Παθολογοανατομικό παρασκεύασμα καρδιάς με υποπλαστική δεξιά κοιλία και ατρητική πνευμονική βαλβίδα και άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. (https://apps.childrenshospital.org/ML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1600&OK)

Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας μπορεί να είναι μεμβρανώδους τύπου (ατρητική βαλβίδα) ή μυώδους τύπου. Στην περίπτωση παρουσίας ατρητικής βαλβίδας οι γλωχίνες της είναι πλήρως ενωμένες με αποτέλεσμα να μην επιτρέπουν την ροή αίματος διαμέσου αυτών. (Daubeney *et al.*, 2002; Braunlin *et al.*, 1982) Σε αυτόν τον τύπο δεν επηρεάζεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο αρτηριακός κώνος και η δεξιά κοιλία. Εάν η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας είναι μυώδους τύπου τότε επηρεάζεται η δεξιά κοιλία η οποία παρουσιάζεται υποπλαστική και υπάρχει απουσία του αρτηριακού κώνου, επιπλέον μπορεί να συνυπάρχουν ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων. (Dyamenahalli *et al.*, 2004; Daubeney *et al.*,

2002) Η μορφολογία της δεξιάς κοιλίας ανάλογα με τον τύπο της ατρησίας ποικίλλει από σοβαρά υποπλαστική με υπερτροφικά τοιχώματα έως σημαντικά διευρυμένη με λεπτά τοιχώματα. Στην ανατομική κατάταξη σημαντικό ρόλο παίζει και η μορφολογία της τριγλώχινας βαλβίδας η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την δεξιά κοιλία (λόγω των υψηλών πιέσεων που αναπτύσσονται σε αυτήν) και το φάσμα της μορφολογίας της μπορεί να ποικίλλει από στένωση έως ανεπάρκεια ή δυσπλασία. Ταυτόχρονα ο δεξιός κόλπος εμφανίζεται με υπερτροφία. Όσον αφορά την στεφανιαία κυκλοφορία η οποία φυσιολογικά γίνεται κατά την διάρκεια της διαστολής, λόγω των σημαντικά αυξημένων πιέσεων που καλείται να διαχειριστεί η δεξιά κοιλία υπάρχει αντίκτυπος στην εύρυθμη λειτουργία αυτής. Ειδικότερα σε περιπτώσεις ύπαρξης σημαντικά υποπλαστικής δεξιάς κοιλίας στην οποία αναπτύσσονται υψηλές πιέσεις είναι δυνατόν να δημιουργηθούν συρίγγια μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και των στεφανιαίων αγγείων ώστε να ανακουφιστεί η δεξιά κοιλία από την διαχείριση των υψηλών πιέσεων με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ροή αίματος διαμέσου των στεφανιαίων αγγείων. Επιπλέον με την πάροδο του χρόνου είναι δυνατόν να εγκατασταθούν παθολογοανατομικές διαταραχές του στεφανιαίου συστήματος όπως είναι η στένωση των αγγείων και οι λανθασμένες συνδέσεις μεταξύ της δεξιάς και αριστερής στεφανιαίας κυκλοφορίας. Λόγω της σταδιακής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων με την πάροδο του χρόνου κάποια τμήματα του μυοκαρδίου είναι δυνατόν να εξαρτηθούν από την δεξιά κοιλία για την αιμάτωση τους γεγονός που επιδρά στην πρόγνωση της νόσου. (Calder, Co and Sage, 1987; Anderson and Spicer, 2010; Freedom, Anderson and Perrin, 2005) Η πνευμονική κυκλοφορία εξασφαλίζεται από την συντήρηση της βατότητας του αρτηριακού πόρου με αριστεροδεξιά διαφυγή, οι ανατομικές ανωμαλίες των πνευμονικών αγγείων είναι σπάνιες. Τέλος η αριστερά κοιλία επηρεάζεται από το μη καλά οξυγονωμένο αίμα που της παρέχεται από τα επηρεασμένα στεφανιαία αγγεία και επιπλέον, είναι πιθανόν να παρουσιαστεί εμπόδιο στην ροή του αίματος στην αριστερή καρδιά λόγω του υπερτροφικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος. (Ozyilmaz *et al.*, 2014)(Gorla,2022)(Gittenberger-de Groot *et al.*, 2001)

Παθοφυσιολογία:



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση της ροής του αίματος σε περίπτωση ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Μαύρο βέλος: μη οξυγονωμένο αίμα, λευκό βέλος: οξυγονωμένο αίμα, διακεκομμένο βέλος: αναμειγμένο αίμα. (<https://thoracickey.com/pulmonary-atresia-with-intact-ventricular-septum-2/>)

Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας σε συνδυασμό με την απουσία μεσοκοιλιακής επικοινωνίας έχει ως αποτέλεσμα την απουσία αιματικής ροής προς τις πνευμονικές αρτηρίες, ως αποτέλεσμα η επιβίωση του νεογνού να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την συντήρηση της βατότητας του αρτηριακού ή βοτάλλειου πόρου (χορήγηση προσταγλανδίνης μετά τον τοκετό για την συντήρηση της βατότητας τους). Το αίμα που παγιδεύεται στην δεξιά καρδιά έχει δύο δίοδους ώστε να απομακρυνθεί από αυτήν, ειδικότερα είτε μέσω κάποιας μεσοκοιλιακής επικοινωνίας όπως το ωοειδές τρήμα καταλήγει στον αριστερό κόλπο είτε μέσω των συριγγίων μεταξύ των στεφανιαίων αγγείων και της δεξιάς κοιλίας οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία. Στην πρώτη περίπτωση το αίμα κατευθύνεται από τον δεξιό κόλπο στον αριστερό μέσω του ωοειδούς τρήματος και έπειτα στην αριστερά κοιλία και αορτή, από όπου εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία μέσω του βοτάλλειου πόρου. Επιπλέον μπορεί να υπάρχει ποικίλλου βαθμού ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας ώστε να μην αναπτύσσονται σε μεγάλο βαθμό οι πιέσεις εντός του δεξιού κόλπου. Γενικότερα οι αναπτυσσόμενες πιέσεις εντός της δεξιάς κοιλίας αυξάνονται όσο μειώνεται η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας σε σημείο που μπορεί να ξεπερνά τις πιέσεις που αναπτύσσονται στην συστηματική κυκλοφορία. (<https://pro.uptodatefree.ir/show/87462>)

Κλινική εικόνα:

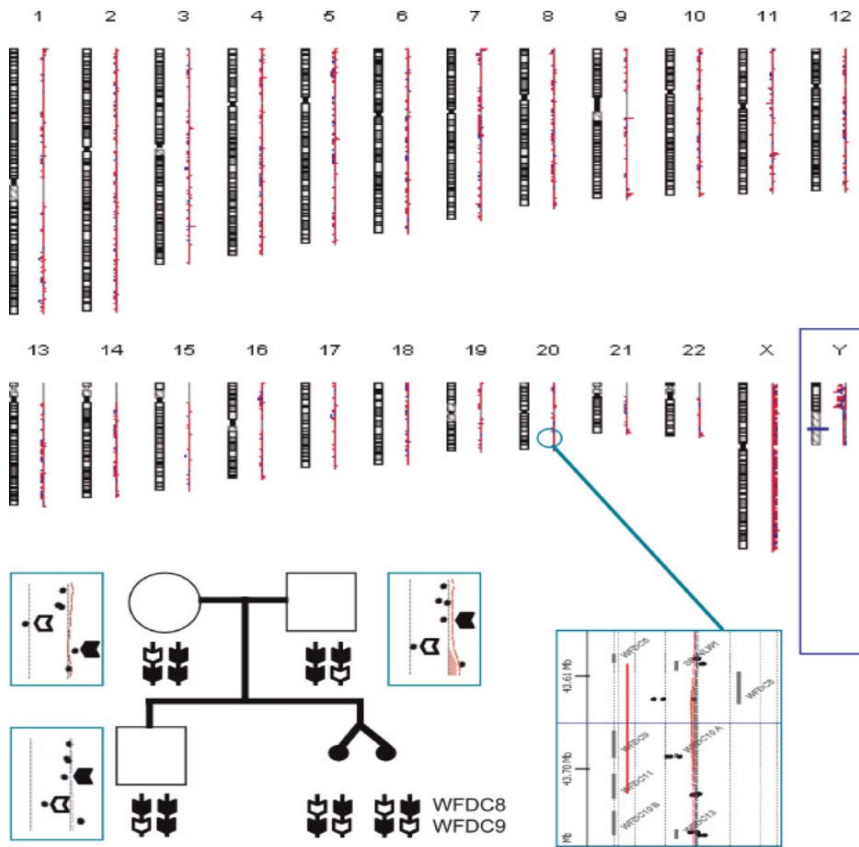
Στην νεογνική ηλικία η κλινική εικόνα ποικίλλει από κυάνωση λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής στο επίπεδο των κόλπων, δύσπνοια, ταχύπνοια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια εντός ωρών από την γέννηση ειδικότερα εάν ξεκινήσει η φυσιολογική σύγκλιση του βοταλλείου πόρου. Η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια είναι άμεσα θανατηφόρα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την γέννηση εκτός και αν αντιμετωπιστεί χειρουργικά. Σε περίπτωση που συγκληθεί ο βοτάλλειος πόρος τότε άμεσα επέρχονται τα συμπτώματα της υποξαιμίας, μεταβολικής οξέωσης, καρδιογενούς σοκ και θάνατος. (Leonard *et al.*, 2000; McArthur *et al.*, 1971) Για τον

λόγο αυτό είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί η βατότητα του βοταλλείου πόρου με την συνεχή έγχυση E1 προσταγλανδίνης. Στις επιπλοκές της νόσου ανήκουν η στηθάγχη, ο ξαφνικός καρδιακός θάνατος και οι αρρυθμίες λόγω της παθολογίας των στεφανιαίων αγγείων, η κυάνωση που επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σύνδρομο υπεργλοιότητας λόγω πολυκυτταραιμίας με εκδηλώσεις το εγκεφαλικό επεισόδιο, τις κεφαλαλγίες και την αδυναμία εξάσκησης. Τέλος μπορεί να επέλθει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της παθολογίας της δεξιάς καρδιάς η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ανεξάρτητα της χειρουργικής επιδιόρθωσης της συγγενούς καρδιοπάθειας. (Fyfe, Edwards and Driscoll, 1986)(Gorla,2022)

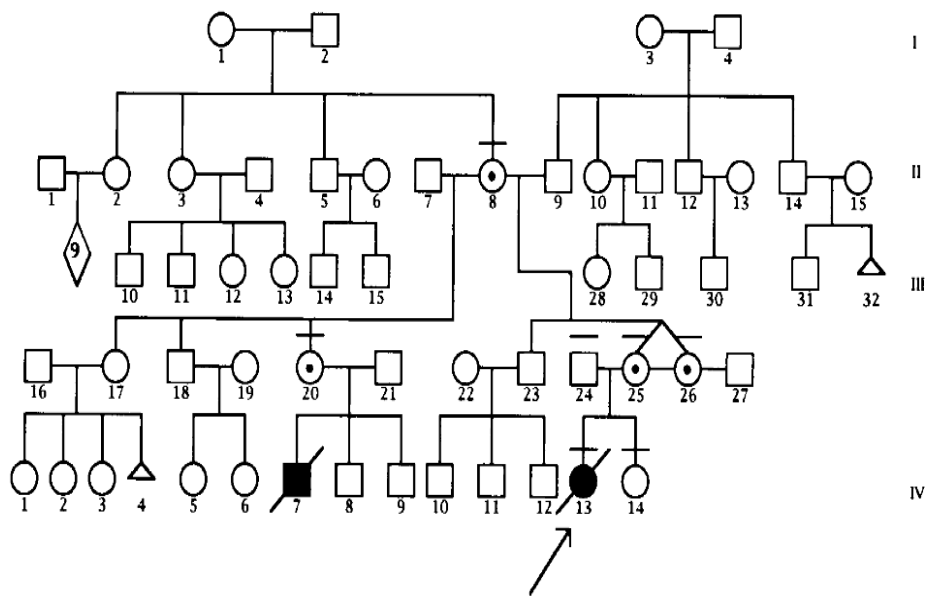
Γενετική αιτιολογία:

Σε σπάνιες οικογενείς περιπτώσεις υποστηρίζεται η πιθανότητα ύπαρξης ενός γονιδίου που οδηγεί στην εκδήλωση του φαινοτύπου όπως στην περίπτωση δύο αδερφών με την συγγενή καρδιοπάθεια. (Chitayat, McIntosh and Fouron, 1992) Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μη οικογενούς εμφάνισης ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος ωστόσο πιθανολογείται ότι συμβαίνει αργά κατά την διαδικασία της μορφογένεσης της καρδιάς μετά την δημιουργία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε αντίθεση με την ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία που συμβαίνει πριν, όπου κάποια φλεγμονώδης διαδικασία όπως λοίμωξη επιδρά χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η θεωρία αυτή. (Kutsche and Van Mierop, 1983) Μελέτες σε μονοζυγωτικά δίδυμα με την συγγενή καρδιοπάθεια έχουν αναδείξει ευρήματα όπως η διαγραφή 55kb στα γονίδια WFDC8 και WFDC9, χωρίς αυτά να είναι τεκμηριωμένα συνδεδεμένα με τον φαινότυπο. (De Stefano *et al.*, 2008)(Gorla,2022) Σε μια οικογένεια πιθανολογείται αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονομησης με αδυναμία αποκλεισμού πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπου δύο αδερφές διαπιστώθηκε να φέρουν ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με ακέραιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα σε συνδυασμό με υποπλαστική δεξιά κοιλία και φυσιολογική τριγλώχινα βαλβίδα. Η μια αδερφή διαγνώσθηκε μετά την γέννηση ενώ η άλλη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης με την βοήθεια της νεογνικής υπερηχοκαρδιογραφίας κατά την διάρκεια της 22^{ης} εβδομάδας κύησης. Η μητέρα ήταν 29 ετών με ελληνική καταγωγή και ο πατέρας 26 ετών με ιταλική καταγωγή, χωρίς να φέρουν καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Στην πρώτη εγκυμοσύνη παρουσιάστηκε διαβήτης κύησης στην 28^η εβδομάδα κύησης ο οποίος ανταποκρίθηκε καλώς σε δίαιτα. Οι νεογνικές υπερηχογραφικές απεικονίσεις κατά την διάρκεια της πρώτης εγκυμοσύνης δεν παρουσίασαν παθολογικά ευρήματα. Ο τοκετός ξεκίνησε φυσιολογικά ωστόσο λόγω μη προόδου τελικά πραγματοποιήθηκε καισαρική τομή. Κατά την διάρκεια της πρώτου 24ωρου ζωής το νεογνό παρουσίασε περιτοματική

κυάνωση με ήπια αναπνευστική δυσχέρεια. Κατά συνέπεια διενεργήθηκε υπερηχοκαρδιογραφία και έγινε προσπάθεια χειρουργικής διόρθωσης. Ωστόσο το νεογνό κατέληξε δύο ώρες μετά την χειρουργική αντιμετώπιση, με την αυτοψία να αποκαλύπτει ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, μια μεμβράνη που πιθανώς παρεμπόδιζε την κυκλοφορία αίματος προς την τριγλώχινα βαλβίδα, υποπλασία της δεξιάς κοιλίας, ανοιχτό βοτάλλειο πόρο και στένωση της άπω κύριας πνευμονικής αρτηρίας. Ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός 46,XX. Στην δεύτερη εγκυμοσύνη αποκαλύφθηκε κατά την διάρκεια της 22^{ης} εβδομάδας κύησης ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας και υποπλασία της δεξιάς κοιλίας, οπότε οι γονείς αποφάσισαν να τερματίσουν την κύηση. (Chitayat, McIntosh and Fouron, 1992) Επιπρόσθετα έχει αναφερθεί οικογενής εμφάνιση σε δύο ξαδέρφια, που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης. Η δεύτερη χρονολογικά γεννημένη εξαδέλφη πέθανε την 12^η ημέρα ζωής και έφερε ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας, υποπλασία της δεξιάς κοιλίας και υποπλασία της τριγλώχινας βαλβίδας. Ο πρώτος χρονολογικά γεννημένος εξάδελφος είχε γεννηθεί είκοσι τρία χρόνια πριν την εξαδέλφη του από την μητρική θεία και πέθανε τον πέμπτο μήνα ζωής καθώς έφερε ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, υποπλασία της δεξιάς κοιλίας και τριγλώχινας βαλβίδας. (Grossfeld *et al.*, 1997) Έχει αναφερθεί μια περίπτωση όπου δύο μονοχοριονικές διαμνιοτικές δίδυμες αδερφές έφεραν ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με ακέραιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα κατέληξαν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την γέννηση. Η ισπανικής καταγωγής μητέρα ήταν υγιής και διάνυσε μια εγκυμοσύνη χωρίς επιπλοκές ως την 27^η εβδομάδα ζωής όπου χρειάστηκε να διενεργηθεί επείγουσα καισαρική τομή. Ο πατέρας επίσης ήταν υγιής και δεν υπήρχε ιστορικό συγγενούς καρδιαγγειακής νόσου στην οικογένεια ως τρεις γενιές πίσω. Μετά τον θάνατο των διδύμων διενεργήθηκε μοριακός καρυότυπος από το γενωμικό DNA που προήλθε από κατεψυγμένο ηπατικό ιστό των διδύμων καθώς και από το γενωμικό DNA περιφερικού αίματος των γονέων και του γιού για σύγκριση, τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν ότι και στα δύο δίδυμα υπήρχε μια διαγραφή 55Kb στο χρωμόσωμα 20q13.12 που περιλάμβανε τα γονίδια WFDC8 και WFDC9, η σύγκριση αποκάλυψε ότι τα δίδυμα κληρονόμησαν τον μητρικό απλότυπο που φέρει την WFDC8 διαγραφή και τον πατρικό απλότυπο που φέρει την WFDC9 διαγραφή. Ο γιος έφερε μόνο τον πατρικό απλότυπο WFDC9 χωρίς να φέρει κλινικά συγγενή καρδιοπάθεια. (De Stefano *et al.*, 2008) Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα συναντάται σε άτομα που φέρουν ομοζυγωτία για μεταλλάξεις σε C677T Methylene Tetra Hydrofolate Reductase με αυξημένη συχνότητα. (De Stefano *et al.*, 2008)



Εικόνα: Αποτελέσματα μοριακού καρτύπου της οικογένειας με τα δίδυμα. (De Stefano *et al.*, 2008)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με ατηρησία πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. (Grossfeld *et al.*, 1997)

Διαγνωστική προσέγγιση:

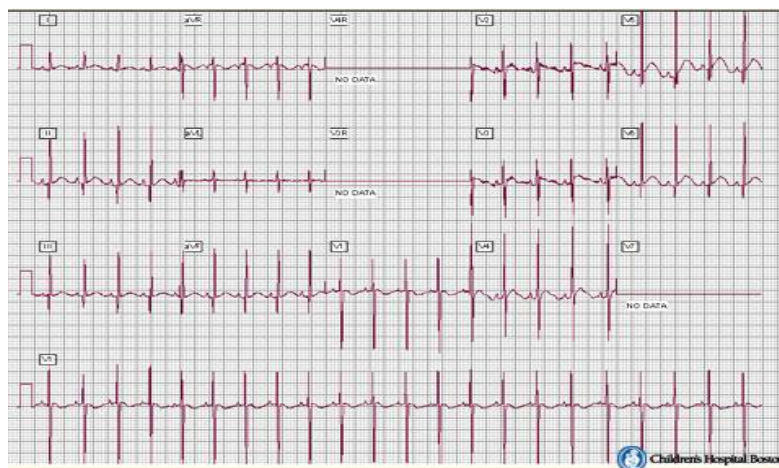
Φυσική εξέταση:

Στην κλινική φυσική εξέταση κατά την επισκόπηση του νεογνού είναι εμφανής η κεντρική κυάνωση ειδικά πέριξ του στόματος και των οφθαλμών. Σε περίπτωση που συγκληθεί ο βοτάλλειος πόρος τότε η κυάνωση είναι γενικευμένη. Στην ψηλάφηση της κοιλιάς είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί ηπατομεγαλία σε περίπτωση που η μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι περιοριστικού τύπου με αποτέλεσμα το αίμα να μην

παροχετεύεται γρήγορα διαμέσου αυτού στην αριστερή κυκλοφορία και να λιμνάζει στην δεξιά κυκλοφορία, σε αυτήν την περίπτωση οι περιφερικοί παλμοί ψηλαφώνται ασθενείς. Ακροαστικά η εικόνα ποικίλλει από απουσία φυσήματος έως συνεχές φύσημα λόγω βατού αρτηριακού πόρου και ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας. Ειδικότερα το φύσημα της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας είναι διαστολικού τύπου ακουστό στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας αριστερά παραστερνικά λόγω της παλινδρόμησης του αίματος διαμέσου αυτής. Αντίθετα το φύσημα που παράγεται λόγω του ανοιχτού βοτάλλειου πόρου είναι συστολικού τύπου και ακουστό στο δεύτερο με τρίτο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά. Επιπρόσθετα λόγω ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης. Ο πρώτος καρδιακός τόνος μπορεί να είναι και αυτός μονήρης ανάλογα με τον βαθμό παθολογίας της τριγλώχινας βαλβίδας. (Gorla,2022) Ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο όπως μετρείται διαδερμικά παρουσιάζει ελάττωση λόγω της αριστεροδεξιάς διαφυγής, το εύρημα αυτό είναι αναμενόμενο στο πλαίσιο της κυάνωσης και είναι ανάλογο είτε μετρηθεί στο άνω ή κάτω άκρο.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα παρατηρούνται τα υψηλά P λόγω υπερτροφίας του δεξιού κόλπου και η επικράτηση των δυναμικών της αριστερής κοιλίας με θετικό έπαρμα QRS στην I και αρνητικό έπαρμα στην aVf (αριστερός άξονας). Σε περίπτωση υποενδοκάρδιας ισχαιμίας όταν συνυπάρχει παθολογία των στεφανιαίων αγγείων, τα ST διαστήματα και τα T είναι επηρεασμένα. (Fyfe, Edwards and Driscoll, 1986)

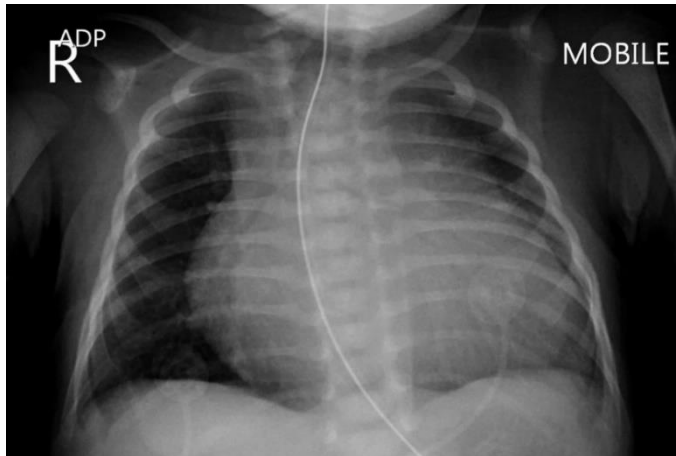


Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός νεογνού 9 ημερών με ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, στο οποίο είναι εμφανή τα υψηλά P κύματα στην II, αριστερή στροφή του άξονα.

<https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDI>

Ακτινογραφία θώρακα:

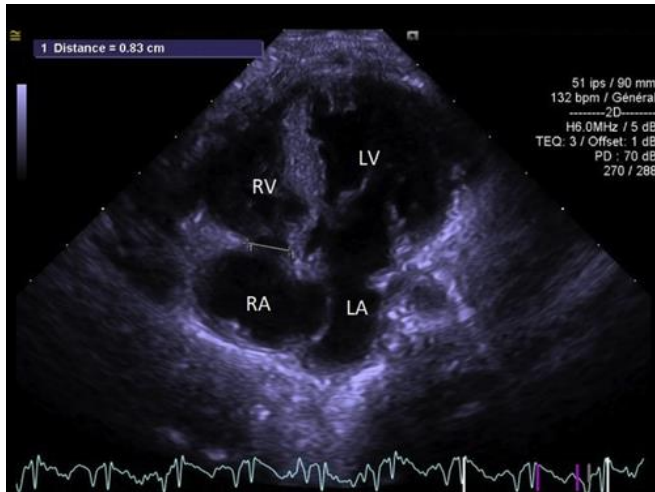
Στην ακτινογραφία θώρακα η πνευμονική αιμάτωση παρουσιάζεται φυσιολογική ή μειωμένη ανάλογα με τον βαθμό αριστεροδεξιάς διαφυγής. Η καρδιακή σιλουέτα παρουσιάζεται ευμεγέθης λόγω της υπερτροφίας του δεξιού κόλπου και κοιλίας από την ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας. (Gorla,2022)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα ενός νεογνού το οποίο εισήχθη στην MENN και στην υπερηχοκαρδιογραφία ετέθη η διάγνωση της ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Είναι εμφανής η εκσεσημασμένη καρδιομεγαλία και ταυτόχρονα δεν παρατηρείται αύξηση της πνευμονικής αιμάτωσης.

Υπερηχοκαρδιογραφία:

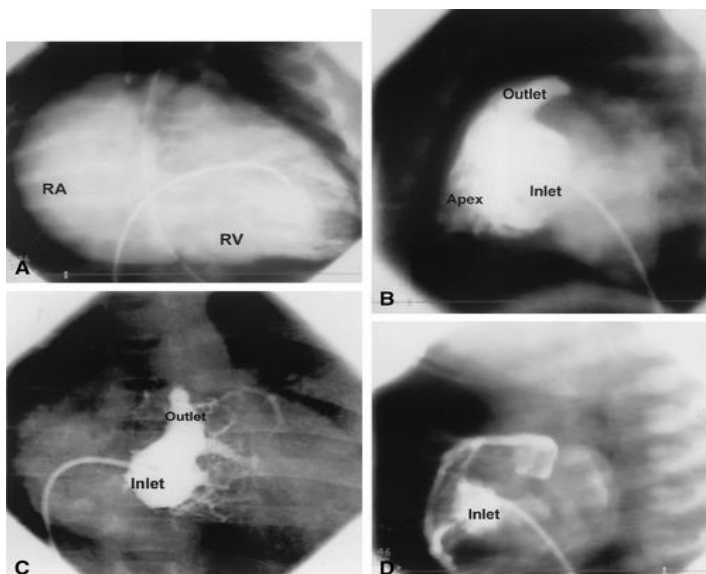
Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση της υποκείμενης ανωμαλίας και την τυχόν ύπαρξη επιπλέον βλαβών με την χρήση του κορυφαίου παραθύρου απεικόνισης των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων. Είναι δυνατή η ακριβής μέτρηση των μεγεθών των κοιλοτήτων της καρδιάς και η απεικόνιση με την μέθοδο Doppler της ροής του αίματος μέσω του ωοειδούς τρήματος και του αρτηριακού πόρου. Ο σημαντικότερος παράγοντας για τον καθορισμό της χειρουργικής παρέμβασης είναι ο βαθμός υποπλασίας της δεξιάς κοιλίας. Με την βοήθεια color-flow και του Doppler είναι δυνατόν να απεικονιστεί η ροή του αίματος και ο βαθμός παλινδρόμησης αυτού διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας. Η ακριβής ανατομία του πνευμονικού δένδρου καθώς και πιθανές κοιλιο-στεφανιαίες συνδέσεις μπορεί να απεικονιστούν. (Burch *et al.*, 2008) Με την βοήθεια των υποπλευρίων παραθύρων είναι απαραίτητο να απεικονιστεί η μεσοκολπική επικοινωνία η οποία εξασφαλίζει την κένωση του αίματος προς την συστηματική κυκλοφορία και να μετρηθούν πιέσεις εντός των κόλπων ώστε να αποκαλυφθεί πιθανή ύπαρξη μεσοκολπικής επικοινωνίας περιοριστικού τύπου. Η μορφολογία της τριγλώχινας βαλβίδας αποτελεί βασικό παράγοντα για την πρόγνωση, η εκτίμηση περιλαμβάνει το μέγεθος του δακτυλίου (που εξαρτάται από το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας), την λειτουργικότητα της βαλβίδας καθώς η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας βοηθά ώστε να μην δημιουργηθούν στεφανιαίες παρακάμψεις και τέλος την μορφολογία των γλωχινών της βαλβίδας. Τέλος η εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας περιλαμβάνει εκτός από το μέγεθος και την λειτουργική ανατομία αυτής καθώς η καλύτερη πρόγνωση υπάρχει στις περιπτώσεις όπου είναι υπαρκτός ο χώρος εισόδου, εξόδου και το κορυφαίο τμήμα. (Gorla,2022)



Εικόνα: Κορυφαίο παράθυρο απεικόνισης των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων (apical 4-chamber view) στο οποίο είναι εμφανής η υποπλαστική δεξιά κοιλία με υποπλαστικό δακτύλιο τριγλώχινας βαλβίδας και η διάταση του δεξιού κόλπου. (Jakamy *et al.*, 2019)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Αποτελεί επεμβατική μέθοδο για την μέτρηση των πιέσεων που αναπτύσσονται στις καρδιακές κοιλότητες καθώς και για την μέτρηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε O₂. Οι διαταραχές στην κυκλοφορία των στεφανιαίων αγγείων καθιστούν απαραίτητη σε αυτού του είδους την συγγενή καρδιοπάθεια να διενεργείται αγγειογραφία (αορτογραφία με την χρήση μπαλονιού) ώστε να διαγιγνώσκονται οι διαταραχές στην στεφανιαία κυκλοφορία όπως η στένωση και να αξιολογείται πρό και μετα-εγχειρητικά. Κατά κύριο λόγο είναι απαραίτητη η εκτίμηση της ύπαρξης μυοκαρδίου που εξαρτάται από την δεξιά κοιλία για την αιμάτωση του και με βάση συγκεκριμένα κριτήρια όπως η στένωση 2 ή περισσότερων στεφανιαίων αγγείων, το μυοκάρδιο περιφερικά της στένωσης να λαμβάνει αιμάτωση μέσω συριγγίων και η ατρησία του στεφανιαίου κόλπου να τίθεται η διάγνωση αυτής. Επιπρόσθετα η αγγειογραφία μπορεί να αποκαλύψει λεπτομέρειες σχετικά με την ανατομία και λειτουργία της τριγλώχινας βαλβίδας και της δεξιάς κοιλίας. (Loomba and Pelech, 2018)(Gorla,2022)



Εικόνα: Αγγειογραφίες σε ασθενείς με ατρησία πνευμονικής βαλβίδας με άθικτο μεσοκοιλιακό διάφραγμα που δείχνουν το φάσμα της βαρύτητας : A) λεπτοτοιχωματική δεξιά κοιλία και δεξιός κόλπος και ταυτόχρονη διάταση κοιλοτήτων επί σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας και μεμβρανώδους τύπου ατρητική βαλβίδα , B) δεξιά κοιλία με χώρο εισόδου εξόδου και κορυφή επί μεμβρανώδους τύπου ατρητική βαλβίδα ,C) δεξιά κοιλία με μόνο χώρο εισόδου και εξόδου και δημιουργία συριγγίου μεταξύ δεξιάς κοιλίας και στεφανιαίων αγγείων, D) δεξιά κοιλία μονόχωρη(μόνο χώρος εισόδου) και υποπλαστική επί μυώδους τύπου ατρησίας. (Daubeney *et al.*, 2002; Yim *et al.*, 2018)

4.4.2.13 Σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς

Επιδημιολογία:

Το σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς σαν όρος προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Noonan και Nadas το 1958. Αποτελεί το 2-4% των συγγενών καρδιοπαθειών με επίπτωση 2-3/10.000 ζωντανές γεννήσεις. Επιπλέον αποτελεί την δεύτερη σε συχνότητα αποφρακτική συγγενή καρδιοπάθεια που επηρεάζει την αριστερή καρδιά. Αυτή η συγγενής καρδιοπάθεια παρουσιάζεται συχνότερα σε άρρενα παρά σε θήλεα άτομα με αναλογία 1,5/1 και είναι καθολικά θανατηφόρα στη νεογνική ηλικία για τα άτομα που την φέρουν εφόσον δεν αντιμετωπιστεί χειρουργικά, εκτός σπάνιων περιπτώσεων όπου η συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία είναι σε ισορροπία με αποτέλεσμα να μην παρουσιάζονται συμπτώματα έως σε μεγαλύτερη ηλικία. (Noonan and Nadas, 1958; Mai *et al.*, 2019; Cole and Eghtesady, 2016; Yabrodi and Mastropietro, 2017; Grossfeld *et al.*, 2019; Fixler *et al.*, 2010; Gordon *et al.*, 2008)

Ανατομική περιγραφή:

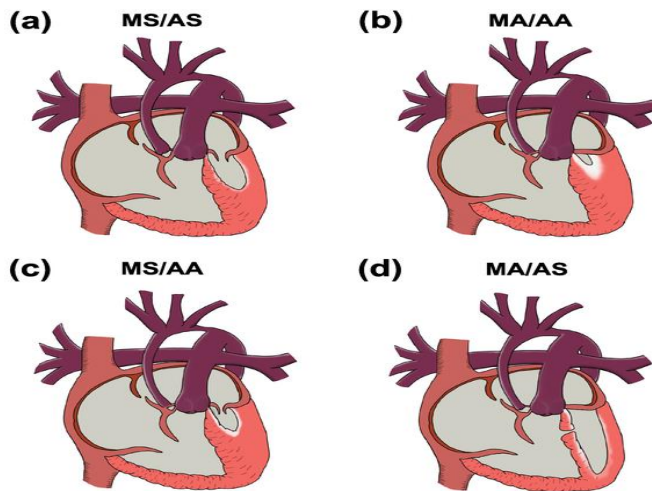
Η υποπλασία της αριστερής καρδιάς χαρακτηρίζεται από υποπλασία της αριστεράς κοιλίας ως δευτερεύουσα βλάβη η οποία είναι δυνατόν να προκύψει με δύο μηχανισμούς είτε λόγω παρεμπόδισης της εισροής αίματος στην αριστερή κοιλία εξαιτίας ατρησίας ή στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας είτε λόγω παρεμπόδισης εκροής αίματος από την αριστερά κοιλία εξαιτίας στένωσης ή ατρησίας της αορτικής βαλβίδας. Λειτουργικά η πρωταρχική βλάβη οδηγεί στην αδυναμία της αριστερής κοιλίας να φέρει εις πέρας τον ρόλο της ως συστηματική αντλία. Επιπρόσθετα, η ελλιπής ανάπτυξη του αορτικού τόξου υπονομεύει ακόμα περισσότερο την λειτουργία της αριστερής καρδιάς ως συστηματική αντλία. Κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, η αδυναμία προώθησης του αίματος διαμέσου της στενωτικής αορτικής βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται το μεταφορτίο της αριστεράς κοιλίας και αυτή να οδηγείται σε υπερτροφία λόγω της αύξησης του έργου της, σταδιακά η αριστερά κοιλία διατείνεται και μειώνεται η συσταλτικότητα της. Ο συνδυασμός στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας οδηγεί σε μειωμένη πλήρωση της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα την υποπλασία της λόγω μειωμένου προφορτίου. Στον αριστερό κόλπο το αίμα οδηγείται διαμέσου του ωοειδούς τρήματος στον δεξιό κόλπο και από εκεί οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία. Η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια παρουσιάζει ένα φάσμα βαρύτητας από ατρησία της μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας με υποπλαστική αριστερή κοιλία έως ήπια υποπλαστικές βαλβίδες (στενωτικές) με οριακό μέγεθος αριστερής κοιλίας. Η δεξιά καρδιά αντισταθμιστικά υπερτρέφεται καθώς καλείται να αναλάβει εκείνη τον ρόλο της συστηματικής αντλίας.

Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ακέραιο ωστόσο στην περίπτωση της ατρησίας της μιτροειδούς βαλβίδας με φυσιολογικό αορτικό τόξο μπορεί να συνυπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Έπειτα, είναι δυνατόν να υπάρχει στένωση του ισθμού της αορτής η οποία παρακωλύει την αιματική ροή στην συστηματική κυκλοφορία. Άλλη συνοδό ανατομική ανωμαλία συνιστά η στένωση των πνευμονικών φλεβών. Επιπλέον είναι δυνατόν να συνυπάρχει ενδοκαρδιακή ινοελάστωση. (Freedom *et al.*, 1976; Von Rueden *et al.*, 1975) Στην διπλέξοδο δεξιά κοιλία είναι πιθανό να ανευρίσκεται υποπλαστική αριστερή κοιλία ως συνυπάρχουσα παθολογοανατομική βλάβη. (Norwood, 1991; Gobergs, Salputra and Lubaua, 2016; Tchervenkon, Jacobs and Tahta, 2000) Οι ανατομικοί υπότυποι που έχουν ταυτοποιηθεί είναι τρεις: ο πρώτος υπότυπος που αντιπροσωπεύει την σοβαρότερη μορφή αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας περιλαμβάνει ατρητική μιτροειδή βαλβίδα και ατρητική αορτική βαλβίδα με αποτέλεσμα η αριστερά κοιλία να έχει την μορφή σχισμής και η ανιούσα αορτή να είναι υποπλαστική, ο δεύτερος υπότυπος αφορά στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και ατρησία της αορτικής βαλβίδας με αποτέλεσμα η ανιούσα αορτή να είναι υποπλαστική και η αριστερή κοιλία να παρουσιάζει σοβαρή συστολική δυσλειτουργία ανάλογη του βαθμού στένωσης, ο τρίτος υπότυπος αντιπροσωπεύει την ηπιότερη μορφή καθώς οι δύο βαλβίδες είναι στενωτικές με αποτέλεσμα η υποπλασία της αριστερής καρδιάς να εξαρτάται από τον βαθμό στένωσης αυτών.

Συμπερασματικά, υπεύθυνη στένωση μπορεί να παρατηρηθεί:

1. στο επίπεδο της αορτικής βαλβίδας
2. πέριξ της αορτικής βαλβίδας
3. στο επίπεδο του ωειδούς τρήματος (περιοριστική μεσοκοιλιακή επικοινωνία)
4. στο επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδας

Η επιβίωση του νεογνού εξασφαλίζεται από την εξασφάλιση βατότητας του ωειδούς τρήματος (μεσοκοιλιακή επικοινωνία) και του βοτάλλειου πόρου . Επομένως τα συμπτώματα παρουσιάζονται εντός 24-48 ωρών λόγω σύγκλισης του ανοιχτού αρτηριακού πόρου, οπότε πρέπει να γίνει έναρξη συνεχούς έγχυσης προσταγλανδίνης E1. (Roeleveld *et al.*, 2018; Gobergs, Salputra and Lubaua, 2016; Yun, 2011)



Εικόνα: Απεικόνιση των υποτύπων της υποπλαστικής αριστερής καρδιάς α) στένωση μιτροειδούς βαλβίδα σε συνδυασμό με στένωση αορτικής βαλβίδας, β) ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας και ατρησία της αορτικής βαλβίδας, γ) στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας με ατρησία της αορτικής βαλβίδας, δ) ατρησία μιτροειδούς βαλβίδας σε συνδυασμό με στένωση αορτικής βαλβίδας. (graphic illustration by Dr. Raymond Morales)(Yolandee *et al.*, 2022)

Παθοφυσιολογία:

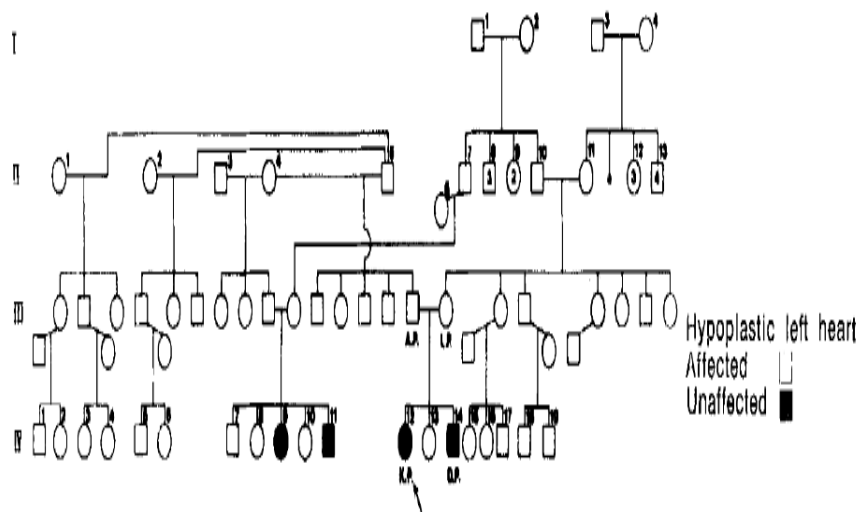
Το αίμα που επιστρέφει οξυγονωμένο από τους πνεύμονες μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο οδηγείται στον δεξιό κόλπο μέσω της μεσοκολπικής επικοινωνίας (ωοειδές τρήμα) λόγω της υποπλασίας της μιτροειδούς βαλβίδας, της αριστεράς κοιλίας και της αορτικής βαλβίδας. Η μεσοκολπική επικοινωνία μπορεί να είναι περιοριστικού ή μη περιοριστικού τύπου, επομένως επηρεάζει την ποσότητα του αίματος που οδηγείται προς τις πνευμονικές αρτηρίες. Εκεί το οξυγονωμένο αίμα αναμειγνύεται με το μη οξυγονωμένο αίμα και οδηγείται μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας στην δεξιά κοιλία και από εκεί μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στην δεξιά και αριστερή πνευμονική αρτηρία, ένα μέρος του αίματος που εισέρχεται στην αριστερή πνευμονική αρτηρία περνά στην συστηματική κυκλοφορία μέσω του βοταλλείου πόρου (δεξιοαριστερή διαφυγή) και το υπόλοιπο οδηγείται στην πνευμονική κυκλοφορία για οξυγόνωση. Η ανιούσα αορτή αιματώνεται καθώς το αίμα οδηγείται προς τα πίσω σε αυτήν, σε αντίθεση με την κατιούσα αορτή η οποία αιματώνεται καθώς το αίμα κινείται έμπροσθεν προς την συστηματική κυκλοφορία. Η ποσότητα του αίματος που οδηγείται σε κάθε κυκλοφορία είναι αντιστρόφως ανάλογη των αντιστάσεων σε κάθε μια από αυτές. Εν ολίγοις η αναλογία του αίματος που οδηγείται στην συστηματική ή στην πνευμονική κυκλοφορία εξαρτάται από τον λόγο των πνευμονικών αντιστάσεων προς τις συστηματικές αντιστάσεις των αγγείων. (Sinha *et al.*, 1968) Σε αυτόν τον τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας η πνευμονική ενώνεται με την συστηματική κυκλοφορία παράλληλα μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου παρά σε σειρά. (Gobergs, Salputra and Lubaua, 2016) Η μεταβολική οξέωση λαμβάνει χώρα μετά την γέννηση είτε λόγω σύγκλισης του ανοιχτού βοταλλείου πόρου είτε λόγω μείωσης των πνευμονικών αντιστάσεων οπότε η αιματική ροή προς τους πνεύμονες αυξάνεται, κατά συνέπεια η αιματική ροή προς την συστηματική κυκλοφορία μειώνεται και ενέχει ο κίνδυνος υποάρδευσης των ιστών. Αντίθετα εάν οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία αυξηθούν τότε η αιματική ροή προς την

συστηματική κυκλοφορία αυξάνεται, σε αυτήν την περίπτωση όμως είναι υπαρκτός ο κίνδυνος της υποξαιμίας. Επομένως η ισορροπία των αντιστάσεων των δύο κυκλοφοριών πρέπει να εξασφαλίζεται ώστε οι ιστοί να αρδεύονται με επαρκώς οξυγονωμένο αίμα και να μην εκδηλώνεται συμπτωματολογία.

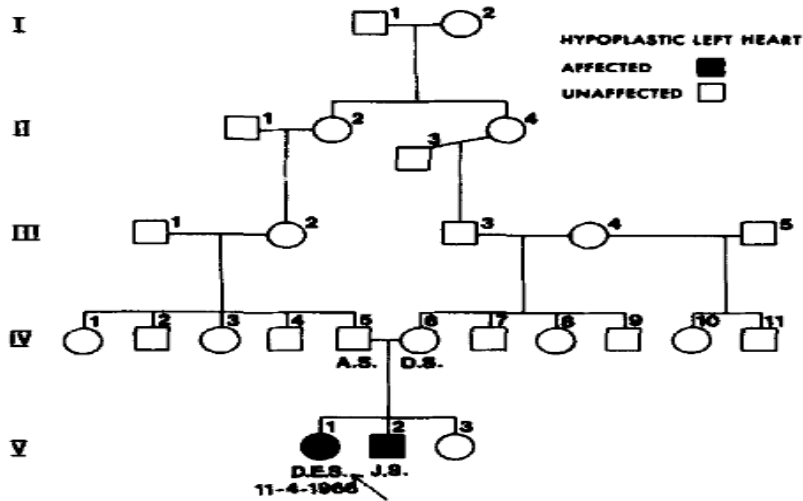
Γενετική αιτιολογία:

Το σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς μπορεί να συνδέεται με σύνδρομα όπως τρισωμία 13, τρισωμία 18, Down, Noonan, Holt Oram, Jacobsen, DiGeorge, Turner, Ellis van Crevelde όπως προαναφέρθηκε. Όσον αφορά τις μονογονιδιακές μεταλλάξεις έχει ανευρεθεί ότι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs) στα γονίδια GATA4 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p23.1, MYH11 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16p13.11, GJA5 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q21.2 έχουν συσχετιστεί με την συγκεκριμένη συγγενή καρδιοπάθεια. (Carey *et al.*, 2013) Επιπρόσθετα μεταλλάξεις στο γονίδιο NKX2-5 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35.1 οδηγούν στον ίδιο φαινότυπο. (McElhinney *et al.*, 2003; Benson, Martin and Lo, 2016; Stallmeyer *et al.*, 2010) Πιο συγκεκριμένα σε μια μελέτη ατόμων με υποπλασία της αριστερής καρδιάς ταυτοποιήθηκε μια παρανοηματική μετάλλαξη στο γονίδιο NKX2-5. (McElhinney *et al.*, 2003) Έπειτα σε μία άλλη μελέτη ταυτοποιήθηκε ετεροζυγωτία σε ένα από τα εννέα υπό μελέτη περιστατικά για μια μετάλλαξη στο ίδιο γονίδιο, R25C, η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής καρδιάς με ατρησία της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας σε συνδυασμό με μεσοκοιλιακή επικοινωνία μικρού μεγέθους. (Stallmeyer *et al.*, 2010) Μεταλλάξεις στο γονίδιο HAND1 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q32 επίσης συσχετίζονται με αριστερή υποπλαστική κοιλία. (Reamon-Buettner *et al.*, 2008) Έχει περιγραφεί μια οικογένεια στην οποία δύο αδέρφια πέθαναν στην νεογνική περίοδο με την αυτοψία να δείχνει υποπλασία της αριστεράς κοιλίας με ατρησία ή υποπλασία του αορτικού στομίου και ανοιχτό ωοειδές τρήμα σε συνδυασμό με ανοιχτό βοτάλλειο πόρο. Υπήρξε στην οικογένεια μια γέννηση θνησιγενούς νεογνού στο οποίο ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε αυτοψία με αποτέλεσμα τα αίτια θανάτου να παραμείνουν άγνωστα. (Brekke, 1953) Επιπρόσθετα έχουν περιγραφεί πέντε οικογένειες οι οποίες περιλαμβάνουν δεκατρείς πάσχοντες από το σύνδρομο της υποπλαστικής αριστερής καρδιάς και μάλιστα υποδεικνύεται αυτοσωμικά υπολειπόμενο πρότυπο κληρονομησης. Στην πρώτη οικογένεια η μητέρα είναι Ιρλανδή και ο πατέρας Άγγλος χωρίς ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας, οι οποίοι απέκτησαν έναν υγιή απόγονο χρονικά ανάμεσα στα δύο αδέρφια που έφεραν την συγγενή καρδιοπάθεια. Στην ίδια οικογένεια δύο από τους απογόνους που προέκυψαν από την διασταύρωση του ετεροθαλούς αδερφού του πατέρα και της πρώτης ξαδέρφης της μητέρας έφεραν την συγγενή καρδιοπάθεια. (Shokeir, 1971) Στην δεύτερη οικογένεια οι γονείς ήταν

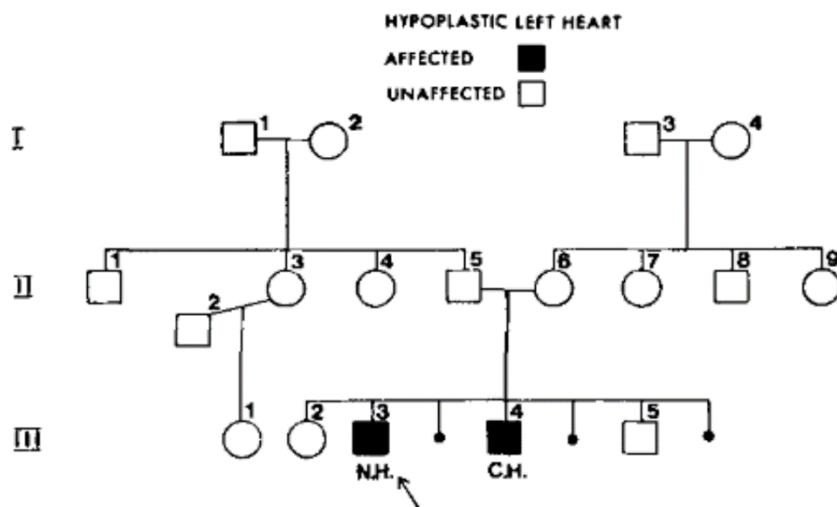
δεύτερα ξαδέρφια και η διασταύρωση τους οδήγησε στην δημιουργία δύο απογόνων ενός αγοριού και ενός κοριτσιού οι οποίοι κατέληξαν την έβδομη και ένατη ημέρα αντίστοιχα από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στο έδαφος του συνδρόμου υποπλασίας της αριστεράς κοιλίας. Υπήρξε ένας υγιής απόγονος από αυτή την οικογένεια. (Shokeir, 1971) Στην τρίτη οικογένεια οι γονείς ήταν υγιείς, η μητέρα είχε τρεις αποβολές, δύο αγόρια τα οποία πέθαναν λόγω του συνδρόμου της υποπλασίας της αριστεράς κοιλίας και δύο φυσιολογικούς απογόνους. (Shokeir, 1971) Στην τέταρτη οικογένεια η διασταύρωση μεταξύ δύο διπλά πρώτων ξαδέλφων που μοιράζονται τους προπαππούδες έχει ως αποτέλεσμα δυο απογόνους με την εν λόγω συγγενή καρδιοπάθεια που απεβίωσαν σύντομα μετά την γέννηση και άλλους τρεις υγιείς απογόνους. (Shokeir, 1971) Στην πέμπτη οικογένεια στην III γενεά παρότι δεν συνέβη επιμιξία προέκυψαν δύο απόγονοι με την συγγενή καρδιοπάθεια, στην IV γενεά συνέβη διασταύρωση δεύτερων εξαδέλφων με αποτέλεσμα να προκύψει ένας απόγονος με σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς και δύο φυσιολογικοί απόγονοι. (Shokeir, 1971) Σε μια επιδημιολογική μελέτη όπου μελετήθηκαν 38 άτομα που έφεραν το σύνδρομο της υποπλαστικής αριστερής καρδιάς, παρατηρήθηκε ότι σε ποσοστό 19,3% η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια εμφανίζεται σε πρώτου βαθμού συγγενείς. Σε ποσοστό λιγότερο από 1% εμφανίζεται σε δευτέρου βαθμού συγγενείς ενώ σε τρίτου βαθμού συγγενείς εμφανίζεται σε ποσοστό 1,8%. Τα παραπάνω στοιχεία πιστοποιούν την οικογενή προδιάθεση για την εμφάνιση της συγγενούς αυτής καρδιοπάθειας. (Loffredo *et al.*, 2004) Η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του αίματος στην αριστερή καρδιά μπορεί να οφείλεται σε ένα φάσμα ανωμαλιών με σημαντικότερη την υποπλασία της αριστεράς κοιλίας έως την ήπια στένωση της αορτικής βαλβίδας, την ισθμική στένωση της αορτής και το υποπλαστικό αορτικό τόξο. Στην πρώτη οικογένεια διαφαίνεται ένα αυτοσωμικά επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας καθώς σε κάθε γενιά υπάρχουν περιστατικά με παρεμπόδιση της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Έχουν ανευρεθεί σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο GJA1 που κωδικοποιεί την κοννεξίνη 43 σε ασθενείς με υπολασία της αριστερής κοιλίας, αυτές περιλαμβάνουν αντικαταστάσεις, παρανοηματικές μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς. (Dasgupta *et al.*, 2001) Σε δύο μελέτες τα δεδομένα που έχουν ληφθεί παραπέμπουν στο ότι η υποπλασία της αριστερής καρδιάς είναι πολυπαραγοντικές αιτιολογίας. (Brownell and Shokeir, 1976) (Holmes *et al.*, 1974) Η διάγνωση των μονογονιδιακών μεταλλάξεων γίνεται με την βοήθεια πάνελ γονιδίων ενώ οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων μπορούν να εντοπιστούν με την βοήθεια μοριακού καρυότυπου. (Carey *et al.*, 2013)



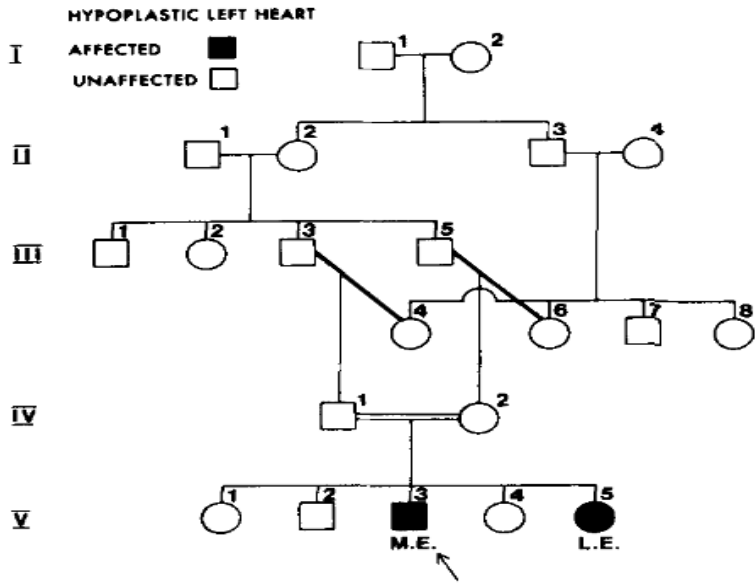
Εικόνα: Παράδειγμα γενεαλογικού δένδρου στο οποίο παρατηρούνται περιστατικά με υποπλασία της αριστερής καρδιάς. (Shokeir, 1971)



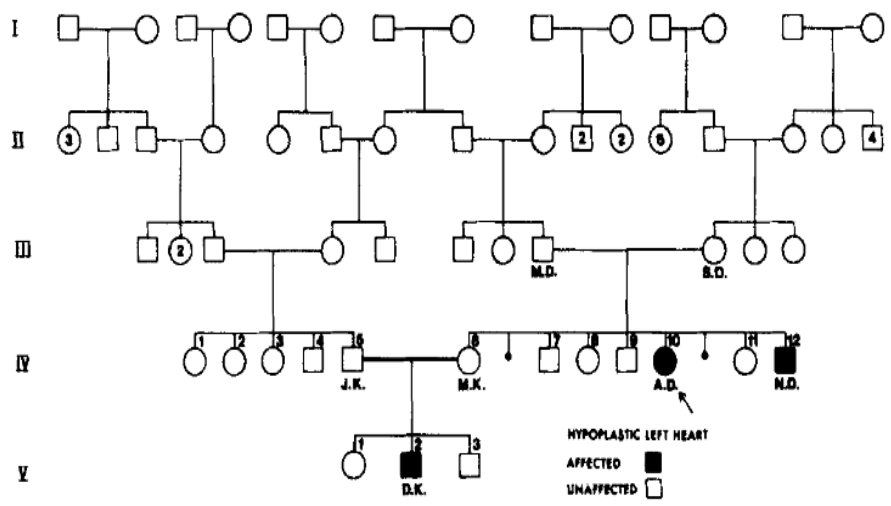
Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας όπου η διασταύρωση δεύτερων εξαδέλφων οδήγησε στην δημιουργία απογόνων με σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς. (Shokeir, 1971)



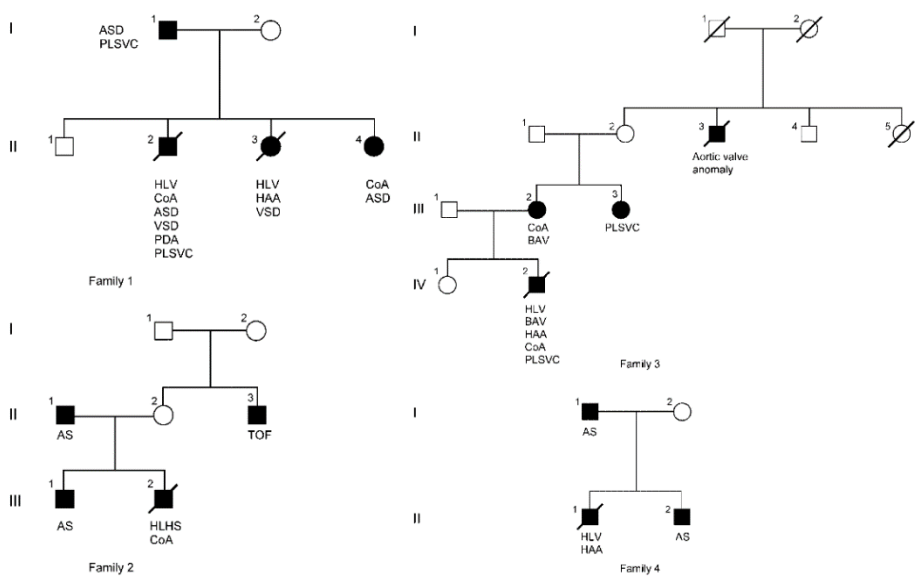
Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με εμφάνιση του συνδρόμου αριστερής υποπλαστικής καρδιάς. (Shokeir, 1971)



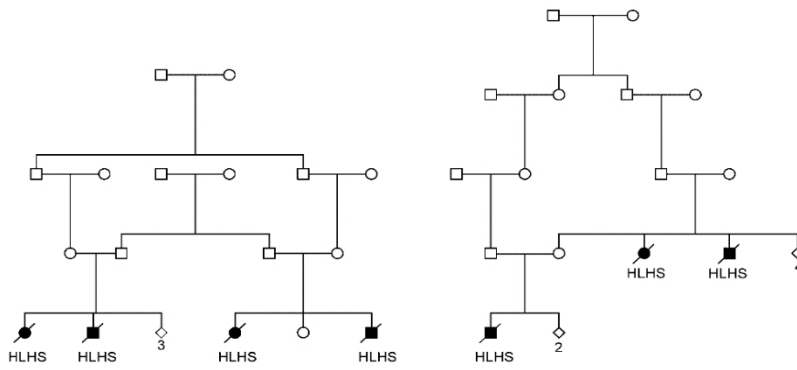
Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο όπου απεικονίζεται διπλή διασταύρωση μεταξύ πρώτων ξαδερφών που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία απογόνων με σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομής. (Shokeir, 1971)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με διασταύρωση δεύτερων εξαδέλφων. (Shokeir, 1971)

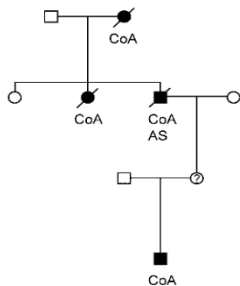


Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο με καρδιοπάθειες οι οποίες παρεμποδίζουν την ροή αίματος στην αριστερή καρδιά και πιθανολογείται ότι ακολουθούν το αυτοσωμικά επικρατές πρότυπο κληρονομής στην συγκεκριμένη οικογένεια. (Wessels *et al.*, 2005)

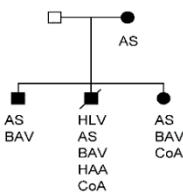


Family 1 of Shokeir (1971)

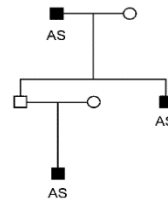
Family 5 of Shokeir (1971)



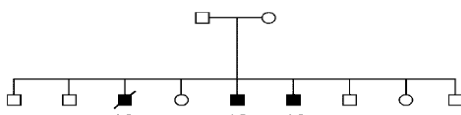
Beekman and Robinow (1985)



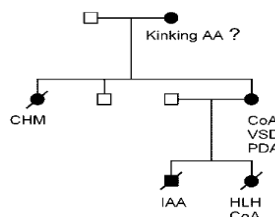
Family 1 of Menahem (1990)



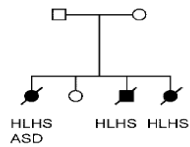
Family 2 of Menahem (1990)



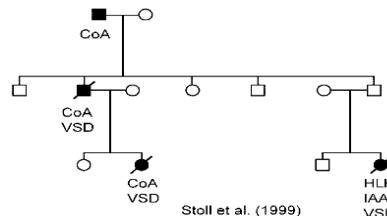
McDonald and Maurer (1989)



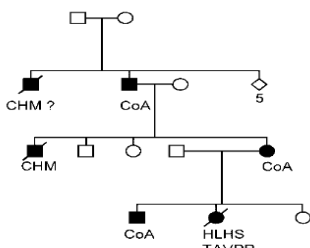
Gerboni et al. (1993)



Grobman and Pergament (1996)



Stoll et al. (1999)



Grossfeld (1999)

Εικόνα: Οικογένειες που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία με εμφάνιση συγγενών καρδιοπαθειών που ανήκουν στο φάσμα της παρεμπόδισης της λειτουργίας της αριστεράς καρδιάς. (Wessels *et al.*, 2005)

Εικόνα: Συνέχεια παράθεσης γενεαλογικών δένδρων που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι σχετίζονται με συγγενείς καρδιοπάθειες που εμποδίζουν την ροή αίματος στην αριστερά καρδιά. (Wessels *et al.*, 2005)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα των ασθενών με υποπλαστική αριστερή καρδιά εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την βατότητα του βοταλλείου πόρου, το μέγεθος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και τις αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας. Σε

περίπτωση μη περιοριστικού ωοειδούς τρήματος η κλινική εικόνα αμέσως μετά την γέννηση είναι ήπια καθώς μέσω του ανοιχτού αρτηριακού πόρου και ωοειδούς τρήματος εξασφαλίζεται η συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο μετά την σύγκλιση των επικοινωνιών αυτών στις 24 έως 48 ώρες ζωής, η κλινική εικόνα γρήγορα αντιστρέφεται με την εγκατάσταση εικόνας κυκλοφορικής καταπληξίας με ταχύπνοια, ταχυκαρδία, δύσπνοια, κυάνωση, υποθερμία, λήθαργο, μεταβολική οξέωση, ολιγουρία που καταλήγει σε θάνατο. Λόγω της αιματικής υποάρδευσης των ιστών παρατηρούνται συμπτώματα όπως εγκεφαλική ισχαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και καρδιακή ισχαιμία. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η διατήρηση της βατότητας του αρτηριακού πόρου και του ωοειδούς τρήματος με χορήγηση προσταγλανδινών. Σε αυτόν τον τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας η χορήγηση οξυγόνου επιδεινώνει την κλινική εικόνα καθώς το οξυγόνο μειώνει τις αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα αυτή να δέχεται περισσότερο αίμα αντί να διοχετευθεί στην συστηματική κυκλοφορία μέσω του ανοιχτού βοταλλείου πόρου.

Σε περίπτωση περιοριστικού ωοειδούς τρήματος στο 2-5% των νεογνών η κλινική εικόνα είναι δραματική με έντονη κυάνωση και αναπνευστική δυσχέρεια από την γέννηση. Εάν δεν υπάρξει άμεση παρέμβαση για διεύρυνση της μεσοκολπικής επικοινωνίας τότε σύντομα εγκαθίσταται καρδιογενές σοκ και θάνατος. (Green, Pye and Yetman, 2002; Brooks and Penny, 2008; Abu-Harb *et al.*, 1994; Vlahos *et al.*, 2004; de-Wahl Granelli *et al.*, 2009)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Αιματολογικές εξετάσεις:

Στον βιοχημικό έλεγχο του αίματος ελέγχεται η κρεατινίνη και η ουρία αίματος οι οποίες είναι αυξημένες σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, οι τιμές SGOT και SGPT εμφανίζονται αυξημένες λόγω αιματικής υποάρδευσης του ήπατος. Η γενική αίματος είναι χρήσιμη καθώς αποκαλύπτει τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, καθώς η νεογνική αναιμία ανήκει στην διαφορική διάγνωση εφόσον μπορεί να προκαλέσει καρδιογενές σοκ. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος είναι χρήσιμα για την διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης.

Παλμική Οξυμετρία:

Η ανάμειξη της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας έχει ως αποτέλεσμα την πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο σε ποσοστό μεταξύ 75-85% όπως μετράται με το διαδερμικό οξύμετρο. Το γεγονός αυτό ευθύνεται για την εμφάνιση του συμπτώματος της κυάνωσης. Είναι απαραίτητο σε όλα τα νεογνά να ελέγχεται ο διαδερμικός κορεσμός του οξυγόνου πριν και μετά την σύγκλιση του βοταλλείου πόρου, αρχικά στο δεξί άνω άκρο και έπειτα σε οποιοδήποτε κάτω άκρο.

Τα νεογνά με παθολογικές τιμές θα πρέπει να παραπέμπονται για περαιτέρω καρδιολογικό έλεγχο με υπέρηχο. (Fillipps and Bucciarelli, 2015)

Ακρόαση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς διαπιστώνεται η παρουσία μονήρους δυνατού δεύτερου καρδιακού τόνου σε περίπτωση ατρησίας της αορτικής βαλβίδας. Επιπρόσθετα, είναι ακουστό ένα μη ειδικό συστολικό φύσημα αριστερά παραστερνικά, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις δεν υπάρχει καν ακουστό φύσημα. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνονται ασθενείς περιφερικές σφύξεις λόγω χαμηλής συστηματικής αιματικής ροής. Επιπλέον διαπιστώνεται κυάνωση δέρματος και ψυχρά άκρα. Στην ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας διαπιστώνεται ηπατοσπληνομεγαλία λόγω παραμονής αυξημένης ποσότητας αίματος στην φλεβική κυκλοφορία στα πλαίσια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και αυξημένη αιμάτωση των πνευμονικών πεδίων. Στην περίπτωση του περιοριστικού ωοειδούς τρήματος αναπτύσσεται πνευμονικό οίδημα. (Bardo *et al.*, 2001)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος σε ασθενή με υποπλαστική αριστερή καρδιά στην οποία απεικονίζεται η καρδιομεγαλία, η αυξημένη αιμάτωση των πνευμόνων, το stent διάνοιξης της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και σπείρες μεταξύ πνευμονικής αρτηρίας και έσω μαστικής αρτηρίας αμφοτερόπλευρα. (Williams *et al.*, 2007)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα τα ευρήματα είναι αμβλυγρά καθώς η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας είναι αναμενόμενο εύρημα σε ένα νεογνό καθώς στην εμβρυϊκή κυκλοφορία η συστηματική αντλία της καρδιάς είναι η δεξιά κοιλία. Πέραν αυτής παρατηρείται δεξιά στροφή του άξονα και υπερτροφία του δεξιού κόλπου (qR στις δεξιές απαγωγές). Σε περίπτωση καρδιακής ισχαιμίας παρατηρούνται αλλαγές στο ST-T κύμα. (Monaco *et al.*, 2015)

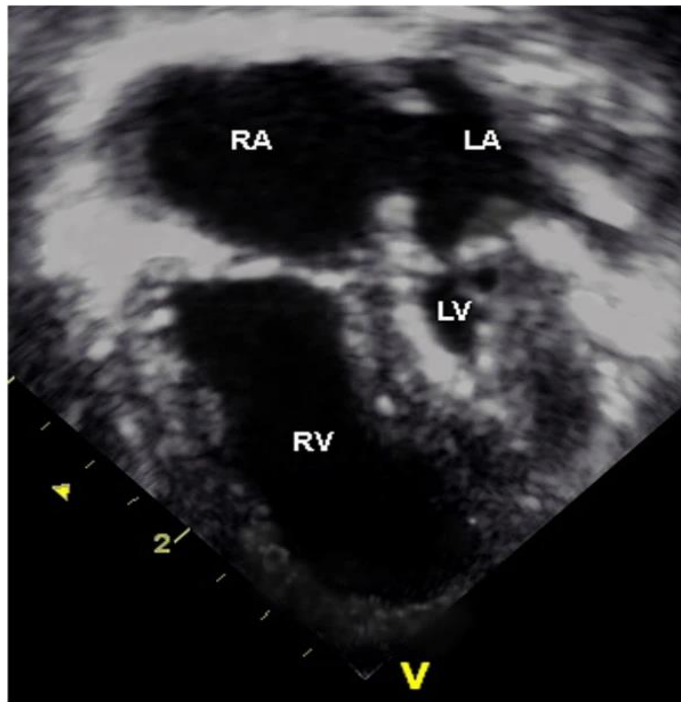


Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός νεογνού 1 ημέρας με δεξιά στροφή του άξονα, διεύρυνση του δεξιού κόλπου και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. (https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1826)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο διάγνωσης της υποπλασίας της αριστερής καρδιάς και συνήθως πραγματοποιείται σε επείγουσα βάση στο έδαφος της μεταβολικής οξέωσης που αναπτύσσεται. Πιο συγκεκριμένα καταδεικνύεται η υποπλασία της αριστεράς κοιλίας, της μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδας, του αορτικού τόξου. Συνάμα ο δεξιός κόλπος, η δεξιά κοιλία, η τριγλώχινια βαλβίδα και η κύρια πνευμονική αρτηρία αντισταθμιστικά διευρύνονται. Επιπλέον μπορεί να αναπαρασταθούν συνοδές ανατομικές βλάβες όπως η ισθμική στένωση αορτής. Στο παράθυρο απεικόνισης των τεσσάρων κοιλοτήτων είναι εμφανής η διαφορά μεγέθους μεταξύ των δύο κοιλιών. Με την βοήθεια της απεικόνισης Doppler είναι δυνατόν να διαγνωσθεί η περιοριστικού τύπου μεσοκολπική επικοινωνία λόγω της δημιουργίας jet αιματικής ροής με υψηλή ταχύτητα και να μετρηθούν οι πιέσεις εντός των καρδιακών διαμερισμάτων. Πλέον ο καρδιακός καθετηριασμός δεν θεωρείται απαραίτητος στην διάγνωση του συνδρόμου της αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, καθώς η υπερηχοκαρδιογραφία προσφέρει όλες τις απαραίτητες λεπτομέρειες. Τέλος μπορεί να διενεργηθεί υπέρηχος στην κοιλία για την ανάδειξη πιθανών επιπλοκών από την αιματική υποάρδευση των νεφρών και του ήπατος. Στον εγκέφαλο ο υπέρηχος πραγματοποιείται στην πρόσθια πηγή ώστε να εντοπιστούν πιθανές βλάβες λόγω υποαιμάτωσης. (Glauser *et al.*, 1990; Nguyen *et al.*, 2011; Rosti *et al.*, 2011)



Εικόνα: Υπερηχοκαρδιογραφική εικόνα των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς (postnatal) με απεικόνιση της υποπλαστικής αριστεράς κοιλίας με συνοδό ενδοκαρδιακή ινοελάστωση. RA: right atrium, LA: left atrium, RV: right ventricle, LV: left ventricle.(Wenners *et al.*,

4.4.2.14 Διακοπτόμενο αορτικό τόξο

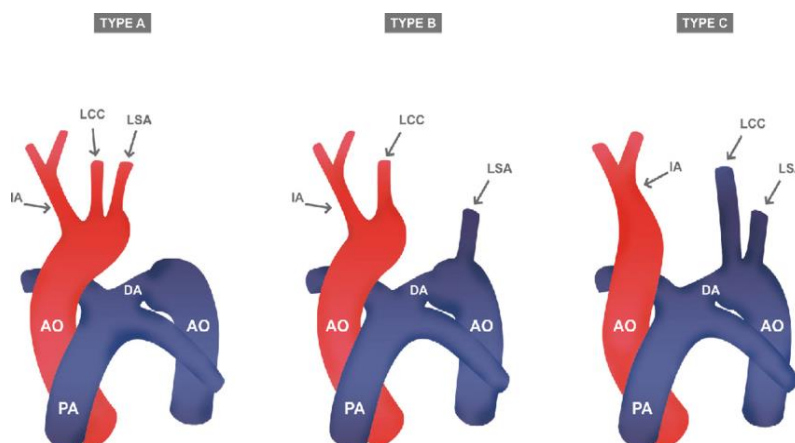
Επιδημιολογία:

Η επίπτωση του διακοπτόμενου αορτικού τόξου είναι περίπου 2 ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις. Σε περίπτωση που δεν γίνει χειρουργική επέμβαση άμεσα το 90% των νεογνών καταλήγει στις 4 πρώτες ημέρες ζωής. (Stolf *et al.*, 2013)

Ανατομική περιγραφή:

Σε αυτόν τον τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας διαπιστώνεται διακοπή της συνέχειας μεταξύ ανιούσας και κατιούσας αορτής. Κατά συνέπεια, η αιμάτωση του τμήματος πριν την διακοπή πραγματοποιείται από την αριστερή κοιλία ενώ μετά την διακοπή από τον βοτάλλιο πόρο ο οποίος πρέπει να παραμείνει βατός. Η διακοπή αυτή της συνέχειας μπορεί να είναι είτε πλήρης ή να ενώνονται από μια ινώδη ταινία. (Weerakkody, 2009) Το διακοπτόμενο αορτικό τόξο συχνά μπορεί να συνοδεύεται από επιμέρους ανατομικές ανωμαλίες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κοινό αρτηριακό κορμό, υποπλασία κοιλίων, ανώμαλη έκφυση των μεγάλων αγγείων, υποαορτική ή υπεραορτική στένωση και ατρησία της αορτικής βαλβίδας. Σε σπάνιες περιπτώσεις ατρησίας της αορτικής βαλβίδας μπορεί να παρατηρηθεί εξάρτηση της στεφανιαίας κυκλοφορίας από τον κύκλο Willis καθώς το αίμα κινείται παλίνδρομα κατά μήκος της καρωτιδικής και αορτικής πορείας. (Tannous, Moullick and Jonas, 2006) Η ταξινόμηση του διακοπτόμενου αορτικού τόξου είναι σε τρεις κατηγορίες με βάση την θέση στην οποία παρατηρείται η ασυνέχεια. Πιο συγκεκριμένα στον τύπο A η διακοπή εντοπίζεται άνω της έκφυσης της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας και

αφορά το 40% των περιπτώσεων, στον τύπο Β η διακοπή βρίσκεται μεταξύ της έκφυσης της αριστερής κοινής καρωτίδας και της αριστερής υποκλειδιάς αρτηρίας που αφορά το 50% των περιπτώσεων και στον τύπο Γ η διακοπή βρίσκεται εγγύς της έκφυσης της αριστερής κοινής καρωτίδας αρτηρίας και αφορά περίπου το 5% των περιπτώσεων. Κάθε τύπος μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω σε τρεις υποτύπους με βάση την μορφολογία της υποκλειδίου αρτηρίας σε υπότυπο Α με φυσιολογική υποκλείδιο αρτηρία, σε τύπο Β με ανώμαλη δεξιά υποκλείδιο αρτηρία και σε τύπο Γ στον οποίο η δεξιά υποκλείδιος αρτηρία εκφύεται από τον δεξιό βοταλλείο πόρο. (Sakellaridis *et al.*, 2010) Εμβρυολογικά το διακοπτόμενο αορτικό τόξο προκύπτει κατά την διάρκεια της 5^{ης}-7^{ης} εβδομάδας κύησης οπότε σχηματίζεται το αορτικό τόξο. Άλλη θεωρία η οποία υποστηρίζει ότι οι καρδιακές δομές αναπτύσσονται με βάση την αιματική ροή εντός ή διαμέσου αυτών, θεωρεί το διακοπτόμενο αορτικό τόξο ως αποτέλεσμα της μειωμένης ροής αίματος διαμέσου του αορτικού τόξου. (Tannous, Moullick and Jonas, 2006; Patel, Maldjian and Lovoulos, 2015; Varghese *et al.*, 2015) (Schreiber *et al.*, 1997; Sato *et al.*, 2011; Dillman *et al.*, 2008)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων διακοπτόμενου αορτικού τόξου. LSA left subclavian artery, LCC left common carotid artery, IA innominate artery, AO aorta, PA pulmonary artery, DA ductus arteriosus. (Bravo-valenzuela, Borges Peixoto and Araujo Júnior, 2017)

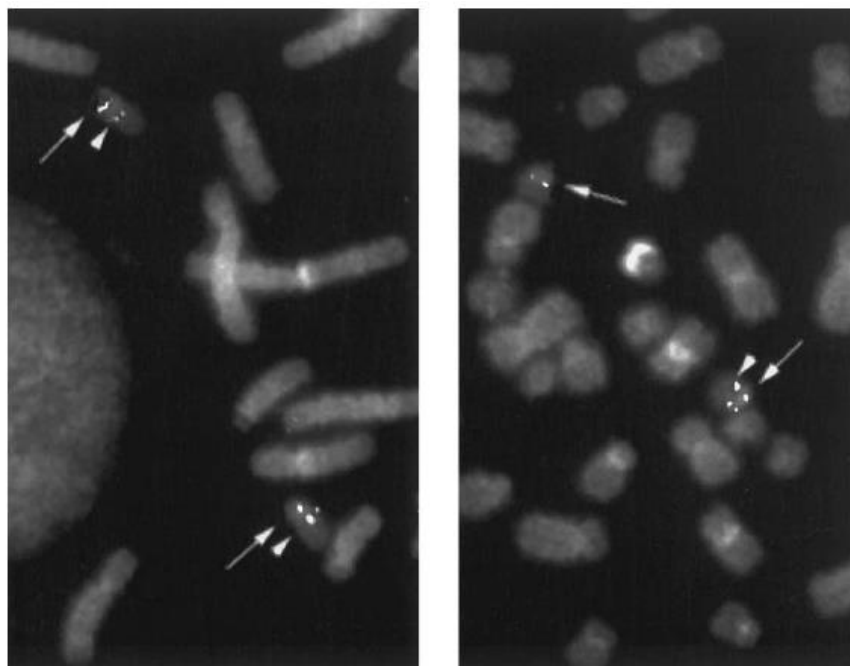
Παθοφυσιολογία:

Η ασυνέχεια μεταξύ ανιούσας και κατιούσας αορτής έχει ως συνέπεια την αιμάτωση του άνω μέρους του σώματος από την αριστερά κοιλία μέσω της ανιούσας αορτής και του κάτω μέρους του σώματος από την δεξιά κοιλία μέσω της κατιούσα αορτής και του βοταλλείου πόρου. Η ύπαρξη μεσοκοιλιακής επικοινωνίας εξασφαλίζει την διοχέτευση αίματος με μεγαλύτερη συγκέντρωση σε οξυγόνο στο κάτω μέρος του σώματος καθώς το οξυγονωμένο αίμα της αριστεράς κοιλίας αναμειγνύεται με το φλεβικό αίμα της δεξιάς κοιλίας και από εκεί προωθείται στην κατιούσα αορτή.

Γενετική αιτιολογία:

Το διακεκομμένο αορτικό τόξο όπως προαναφέρθηκε συνδέεται με το σύνδρομο DiGeorge και CHARGE, τα οποία παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη όσον αφορά τον φαινότυπο. (Corsten-Janssen *et al.*, 2013) Πιο συγκεκριμένα στο 50% των ασθενών που φέρουν την συγκεκριμένη συγγενή καρδιοπάθεια υπάρχει διαγραφή μήκους

περίπου 1,5-3 Mb στην περιοχή 22q11.2, στην περιοχή αυτή μπορεί να συμπεριλαμβάνεται το γονίδιο TBX1 το οποίο σχετίζεται με το σύνδρομο DiGeorge. (Goldmuntz *et al.*, 1993) Το διακεκομμένο αορτικό τόξο τύπου Β έχει συσχετιστεί με το σύνδρομο Pourfour du Petit το οποίο σχετίζεται με μονόπλευρη μυδρίαση, εξώφθαλμο και πτώση βλεφάρου λόγω υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. (Serra *et al.*, 1986) Μεταλλάξεις στο γονίδιο NKX2-5 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35.1 έχουν συσχετιστεί επίσης με την εν λόγω συγγενή καρδιοπάθεια. (McElhinney *et al.*, 2003)



Εικόνα: FISH διαδικασία σε δύο ασθενείς με διακεκομμένο αορτικό τόξο τύπου Β. Το βέλος δείχνει ένα κεντρομερές probe ελέγχου ενώ το τρίγωνο δείχνει το test probe scF5. Στην πρώτη εικόνα το χρωμόσωμα 22 παρουσιάζει υβριδισμό και για τα δύο probes, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει διαγραφή ενώ στην δεύτερη εικόνα το ένα χρωμόσωμα 22 δεν έχει test probe με αποτέλεσμα να υπάρχει διαγραφή. (Lewin *et al.*, 1997)

Κλινική εικόνα:

Το νεογνό δεν παρουσιάζει συμπτωματολογία μέχρι την σύγκλιση του βοταλλείου πόρου η οποία οδηγεί στην εκδήλωση καρδιογενούς σοκ που εκδηλώνεται ως μεταβολική οξέωση στον νεογνό για αυτό είναι απαραίτητη η διατήρηση της βατότητας του με έγχυση ενδοφλέβιας προσταγλανδίνης E1. Η πλειονότητα των νεογνών με διακοπτόμενο αορτικό τόξο διαγιγνώσκονται στην νεογνική ηλικία εντός δύο εβδομάδων από την γέννηση λόγω της έναρξης συμπτωματολογίας από την σύγκλιση του αρτηριακού πόρου. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις όπου δεν συγκλείεται αυτόματα ο βοτάλλειος πόρος ή η κυκλοφορία εξισορροπείται μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, είναι δυνατόν η διάγνωση να καθυστερεί ως την παιδική ηλικία. (Suntratonpirat *et al.*, 2015) Το νεογνό παρουσιάζει δυσκολία στην σίτιση, λήθαργο, ταχύπνοια ,αναπνευστική δυσχέρεια, ανουρία, κυάνωση στο κάτω μέρος του σώματος λόγω υποάρδευσης της κατιούσας αορτής όταν ο βοτάλλειος πόρος οδεύει προς σύγκλιση. Άλλη εκδήλωση αποτελεί η ανθεκτική υπέρταση η οποία εκδηλώνεται σε μεγαλύτερη ηλικία. (Murphy *et al.*, 2019) Βιβλιογραφικά έχει

αναφερθεί περιστατικό με τύπο Β διακοπτόμενου αορτικού τόξου το οποίο παρουσίασε Horner's σύνδρομο με πτώση βλεφάρου, μύση και μειωμένη εφίδρωση στην αριστερή πλευρά του προσώπου λόγω πίεσης του συμπαθητικού πλέγματος από την διόγκωση τμήματος της αορτής. (Beeresh *et al.*, 2013) Στις επιπλοκές κατατάσσεται η δημιουργία μικροανευρυσμάτων κατά μήκος των αγγείων, η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια. (Stolf *et al.*, 2013; Sakellaridis *et al.*, 2010; Patel, Maldjian and Lonoulos, 2015) Η κλινική εικόνα θρόμβωσης της αορτής μοιάζει με εκείνη του διακοπτόμενου αορτικού τόξου οπότε θα πρέπει να τίθεται στην διαφορική διάγνωση. (Neal, Mattishent and Reynolds, 2013)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

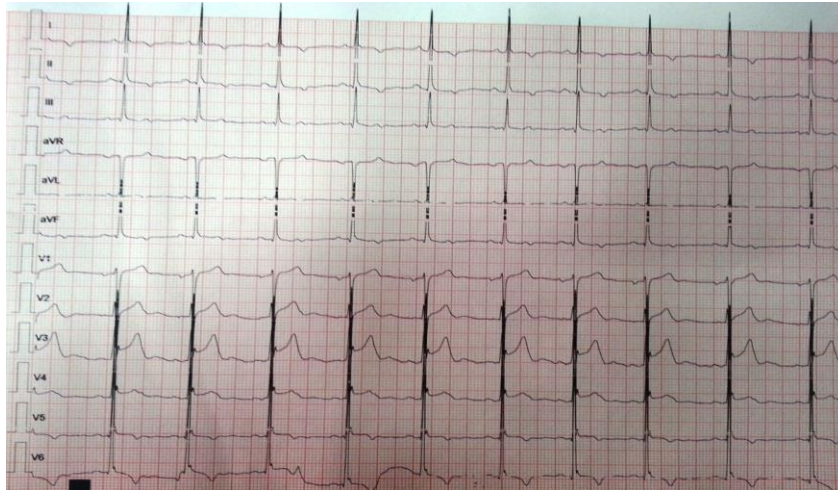
Στην περίπτωση διακοπτόμενου αορτικού τόξου διαπιστώνεται η κυάνωση στο κάτω μέρος του σώματος και σε περιοχές του άνω σώματος που εξαρτώνται από τον τύπο του διακοπτόμενου αορτικού τόξου. Επιπλέον είναι δυνατόν να υπάρχει διαφορά αρτηριακής πίεσης μεταξύ του δεξιού άνω άκρου που αιματώνεται από την δεξιά υποκλείδιο αρτηρία σε σχέση με τα κάτω άκρα τα οποία αιματώνονται από την κατιούσα αορτή και συνεπώς από την δεξιά κοιλία. Ο διαδερμικός κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο διαφέρει μεταξύ δεξιού άνω άκρου και κάτω άκρων, καθώς είναι μεγαλύτερος στο δεξί άνω άκρο με την προϋπόθεση ότι δεν συνυπάρχει μετάθεση των μεγάλων αγγείων. Σε αυτή την περίπτωση ο διαδερμικός κορεσμός στο αριστερό άνω άκρο είναι μεγαλύτερος. Οι περιφερικές σφύξεις μπορεί να μην ψηλαφώνται. Ακροαστικά σε περίπτωση ατρησίας της αορτικής βαλβίδας ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης, επίσης είναι ακουστό συστολικό φύσημα προώθησης με ένταση 2/6 λόγω της αύξησης της πνευμονικής κυκλοφορίας, σε περίπτωση μεσοκοιλιακής επικοινωνίας είναι ακουστό ολοσυστολικό φύσημα. Ψηλαφητικά μπορεί να διαπιστώνεται ηπατομεγαλία σε περιπτώσεις στάσης του αίματος. (Hu *et al.*, 2017)

Εργαστηριακός έλεγχος:

Η λήψη αερίων αίματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση καθώς είναι ενδεικτική της μεταβολικής οξέωσης η οποία είναι εκδήλωση του καρδιογενούς σοκ.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι εμφανής η υπερτροφία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας και ανωμαλίες στο διάστημα ST-T.

**Εικόνα:**

Ηλεκτροκαρδιογράφημα με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με ψηλά R και διαταραχές στο ST-T διάστημα. (Beeresh *et al.*, 2013)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος μπορεί να διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και η πνευμονική αιμάτωση μπορεί να είναι αυξημένη. Η σκιά του αορτικού τόξου απουσιάζει. (Davis *et al.*, 2013; Patel, Maldjian and Lovoulos, 2015)

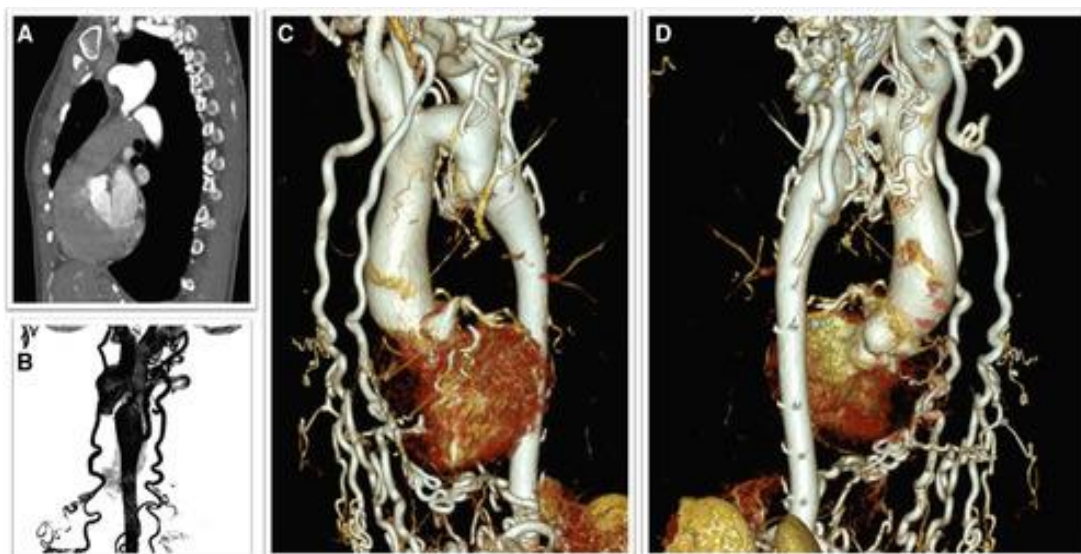
Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιείται για την διάγνωση του τύπου της ασυνέχειας του αορτικού τόξου, για τον εντοπισμό της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, της ατρησίας της αορτικής βαλβίδας ή της στένωσης πέριξ της αορτικής βαλβίδας (υποαορτική ή υπεραορτική). Σε άλλες περιπτώσεις η αορτική βαλβίδα μπορεί να απεικονίζεται δίπτυχη. Επιπρόσθετα ο υπέρηχος απεικονίζει την κάθετη πορεία της ανιούσας αορτής και βοηθά στην απεικόνιση των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας καθώς εκείνη παρουσιάζει διεύρυνση σε σχέση με την αριστερή κοιλία, ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να διαπιστώνεται υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η προσφορά του έγχρωμου Doppler έγκειται στην απεικόνιση των αιματικών ροών και στην διάκρισή τους σε φλεβικές ή αρτηριακές ροές. Ωστόσο η χρήση υπερήχου δυσχεραίνει την διάγνωση του διακοπτόμενου αορτικού τόξου καθώς είναι δύσκολη η διαφορική της διάγνωση από την στένωση της αορτής με υποπλαστικό τόξο. (Vriend, Lam and Mulder, 2004; Davis *et al.*, 2013; Sakellaridis *et al.*, 2010) Η αγγειογραφία είναι η μέθοδος που θέτει την οριστική διάγνωση καθώς απεικονίζονται οι δύο τυφλές άκρες της ανιούσας και κατιούσας αορτής και το πλήρες δίκτυο των αγγείων της αορτής. (Patel, Maldjian and Lovoulos, 2015)

Μαγνητική και αξονική τομογραφία/αγγειογραφία καρδιάς:

Λόγω της πολυπλοκότητας της ανατομίας των αγγείων στην περίπτωση διακοπτόμενου αορτικού τόξου είναι δυνατόν να χρειαστεί μαγνητική ή αξονική τομογραφία καρδιάς ώστε να αναπαρασταθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια και λεπτομέρεια η συγγενής καρδιοπάθεια σε συνδυασμό με τις συνοδές βλάβες. Πραγματοποιούνται πολλαπλές τομές οι οποίες σε συνδυασμό με τις πληροφορίες

που αποκτώνται από τον υπέρηχο χρησιμοποιούνται για τον προεγχειρητικό έλεγχο και σχεδιασμό. (Sakellaridis *et al.*, 2010; Patel, Maldjian and Lovoulos, 2015; Dillman *et al.*, 2008)



Εικόνα: A) οβελιαία τομή αξονικής τομογραφίας διακοπτόμενου αορτικού τόξου, B) αξονική αγγειογραφία διακοπτόμενου αορτικού τόξου, C)D) αξονική αγγειογραφία 3d απεικόνισης υψηλής ευκρίνειας στην οποία απεικονίζεται ο τύπος A1 διακοπτόμενου αορτικού τόξου καθώς και η έκταση της παράπλευρης κυκλοφορίας που δημιουργήθηκε για την κάλυψη των αναγκών των ιστών. (Carlomagno *et al.*, 2021)

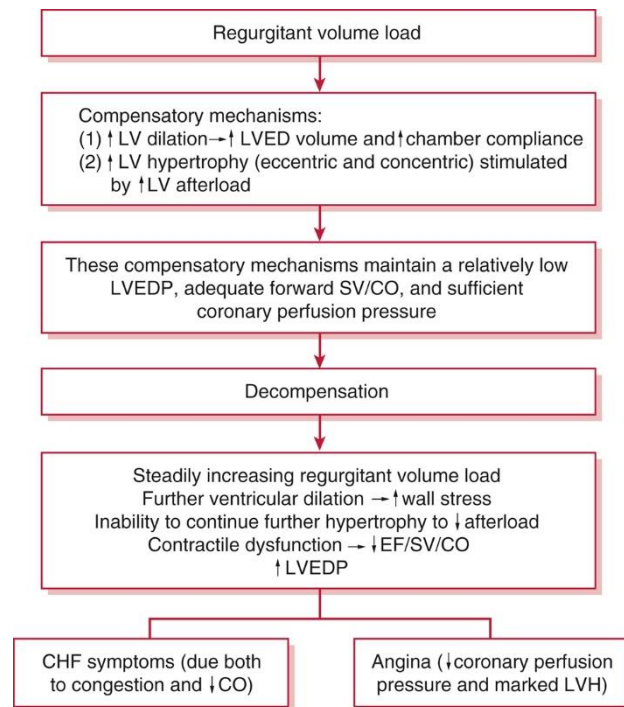
4.4.3 Βλάβες ανεπάρκειας βαλβίδων

4.4.3.1 Ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας

Ανατομική περιγραφή:

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας οφείλεται στην αδυναμία των γλωχίνων της βαλβίδας να κλείσουν με αποτέλεσμα την παλίνδρομη κίνηση του αίματος προς την αριστερά κοιλία κατά την διαστολική φάση της καρδιάς. (Bekeredjian and Grayburn, 2005)

Παθοφυσιολογία:



Εικόνα: CHF-congestive heart failure, CO-cardiac output, EF-ejection fraction, LV-left ventricle, LVED-left ventricular end-diastolic, LVEDP-left ventricular end-diastolic pressure, LVH-left ventricular hypertrophy, SV-stroke volume
(https://www.unboundmedicine.com/washingtonmanual/view/Washington-Manual-of-Medical-Therapeutics/602529/all/Aortic_Regurgitatio)

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας παθοφυσιολογικά διακρίνεται σε οξεία και χρόνια μορφή. Ωστόσο στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής θα δοθεί έμφαση στην χρόνια ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας καθώς αυτή προκαλείται είτε από δομικές εκ γενετής ανωμαλίες της αορτικής βαλβίδας (στις γλωχίνες όπως μονόπτυχη, δίπτυχη, τετράπτυχη βαλβίδα/στον αορτικό δακτύλιο/στην ρίζα της αορτής) είτε στα πλαίσια συνδρόμων όπως το Turner, Ehlers-Danlos και το Marfan. (Akinseye, Pathak and Ibebuogu, 2018; Enriquez-Sarano and Tajik, 2004; Sachdev *et al.*, 2008)

Στην χρόνια ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας ποσότητα αίματος ανάλογα με την υποκείμενη βλάβη παλινδρομεί εντός της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου σύμφωνα με τον νόμο Laplace που συνοδεύεται αρχικά από έκκεντρη υπερτροφία του αριστερού μυοκαρδίου στην οποία τα μυοϊνίδια επιμηκύνονται λόγω της σε σειρά σύνδεσης των σαρκομεριδίων με σταδιακή διάταση της αριστερής κοιλότητας (αυξημένο προφορτίο) με στόχο την αύξηση του όγκου παλμού. Οι αλλαγές αυτές στοχεύουν στην διατήρηση των φυσιολογικών πιέσεων στην αριστερά κοιλία (LVEDP) την στιγμή που ο όγκος του αίματος που καλείται να διαχειριστεί αυξάνεται. Με την πάροδο του χρόνου η ποσότητα του παλινδρομού αίματος αυξάνεται καθώς η νόσος προοδεύει με αποτέλεσμα να αυξάνεται και ο όγκος παλμού, το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση της συστολικής πίεσης και μείωση της διαστολικής πίεσης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης παλμού. Η μείωση της διαστολικής πίεσης επηρεάζει την στεφανιαία κυκλοφορία. Τελικά όμως ο συνεχώς αυξανόμενος τελοδιαστολικός όγκος οδηγεί τον μηχανισμό αντιρρόπησης

των πιέσεων σε αποτυχία με αποτέλεσμα η ίνωση του μυοκαρδίου να εγκαθίσταται με άμεσο αντίκτυπο στην ευενδοτότητα του μυοκαρδίου ώστε τελικά η αριστερά κοιλία αποτυγχάνει να διαχειριστεί το αυξημένο προφορτίο με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι τελοδιαστολικές πιέσεις και να εγκαθιδρύεται καρδιακή ανεπάρκεια. (Flint *et al.*, 2019; Ricci, 1982; Ross and McCullagh, 1972; Starling *et al.*, 1991; Nitenberg *et al.*, 1988; Borer *et al.*, 2002; Bekeredjian and Grayburn, 2005; Babu, Kymes and Carpenter Fryer, 2003)

Γενετική αιτιολογία:

Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας συνδέεται με τα σύνδρομα Loeys-Dietz, Marfan, Ehlers-danlos, Turner, Osteogenesis imperfecta καθώς και με σύνδρομα μικροελλειμάτων όπως 19p13.12, 2p15p16.1, 9q31.1q31.3. Τέλος συσχετίζεται με την νεογνική μορφή του Alpha-mannosidosis συνδρόμου.

(<https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0001659>)

Κλινική εικόνα:

Τα συμπτώματα της χρόνιας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας στα παιδιά περιλαμβάνουν τον βήχα, την δύσπνοια μετά από εξάσκηση (λόγω παροδικού πνευμονικού οιδήματος), το αίσθημα παλμών λόγω της αύξησης των όγκων παλμού, τα συγκοπτικά επεισόδια, το αίσθημα αδυναμίας και την θωρακαλγία λόγω μείωσης της διαστολικής πίεσης η οποία επηρεάζει την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Η χρονική εγκατάσταση των συμπτωμάτων αυτών ποικίλλει ανάλογα με την βαρύτητα και το είδος της υφιστάμενης βλάβης. Οι ασθενείς μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί για μακρό χρονικό διάστημα πριν την εκδήλωση των παραπάνω συμπτωμάτων. Επιπλέον είναι δυνατή μεταξύ των συμπτωμάτων να εγκατασταθούν καρδιακές αρρυθμίες. Τα συμπτώματα εμφανίζονται καθώς η νόσος οδηγεί σε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια η οποία οδηγεί σε αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία, το γεγονός αυτό με την σειρά του οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπτώματα της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν ηπατομεγαλία που μπορεί να οδηγεί σε άλγος στο δεξί υποχόνδριο, περιφερικά οίδημα, ορθόπνοια λόγω της ανακατανομής των υγρών κατά την κατάκλιση του ασθενούς. (Saura *et al.*, 2008)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Είναι σημαντική η λήψη ιατρικού ιστορικού και η φυσική εξέταση ώστε να είναι εφικτή η ορθή διάγνωση.

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς είναι ακουστό ένα πρώιμο *decrecendo* (προοδευτικά μειούμενο σε ένταση) διαστολικό φύσημα που ακούγεται εντονότερα στο 3^ο- 4^ο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά παραστερνικά στο σημείο του

Erb's. Το φύσημα αυτό αυξάνεται σε ένταση στις περιπτώσεις αύξησης του μεταφορτίου της καρδιάς όπως στο βαθύ κάθισμα. Η πίεση παλμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης) αυξάνεται, ωστόσο σε περίπτωση που η πίεση παλμού μειωθεί τότε έχει εγκατασταθεί καρδιακή ανεπάρκεια. Η ακρόαση του κορυφαίου σφυγμού που φυσιολογικά είναι ακουστός στο 5^ο μεσοπλεύριο διάστημα στην μεσοκλειδική γραμμή είναι δυνατόν να μετατοπιστεί πλάγια και οπίσθια λόγω της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Καθώς η ανεπάρκεια είναι σοβαρότερη, τόσο πιο σύντομο είναι το φύσημα διότι απαιτείται λιγότερος χρόνος για την εξισορρόπηση των πιέσεων. Είναι δυνατόν να είναι ακουστό το μεσο-συστολικό φύσημα Austin Flint στην κορυφή της καρδιάς το οποίο δημιουργείται από την πρόσκρουση του παλινδρομού αίματος στην μιτροειδή βαλβίδα. Τα περιφερικά σημεία της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας προκύπτουν λόγω της πίεσης παλμού και του αυξημένου όγκου παλμού. Πιο συγκεκριμένα αναγνωρίζεται ο σφυγμός του Corrigan ή χορός των καρωτίδων, ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει την ψηλάφηση υπερδυναμικών σφυγμών ειδικότερα στο άνω μέρος του σώματος όπως παραδείγματος χάρις στις καρωτίδες αρτηρίες, στις κροταφικές αρτηρίες. Έπειτα είναι δυνατόν να συνυπάρχει το σημείο DeMusset στο οποίο διαπιστώνεται απότομη κίνηση της κεφαλής σε κάθε καρδιακό παλμό λόγω των έντονων σφύξεων στις καρωτίδες. Στη συνέχεια είναι δυνατόν να διαπιστώνεται ο σφυγμός water-hammer, στις περιφερικές αρτηρίες ο σφυγμός παρουσιάζει άνοδο η οποία συνοδεύεται από απότομη πτώση. Επιπρόσθετα μπορεί να βρεθεί δικόρυφος σφυγμός στον οποίο κορυφώνεται διπλά ο συστολικός αρτηριακός σφυγμός. Άλλο σημείο αποτελεί το Hill κατά το οποίο η συστολική πίεση της ιγνυακής αρτηρίας μπορεί να υπερτερεί έως και 60mmHg από την αντίστοιχη της βραχιονίου αρτηρίας, αποτελεί το πιο ευαίσθητο σημείο για την διάγνωση της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας. Το σημείο Becker αναφέρεται στην διαπίστωση των σφύξεων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς όπως φαίνονται κατά την διάρκεια της βυθοσκόπησης. Το σημείο Muller αφορά τις ορατές σφύξεις στην σταφυλή. Το σημείο Duroziez στο οποίο κατά την άσκηση πίεσης στο εγγύς τμήμα της μηριαίας αρτηρίας διαπιστώνεται συστολικό φύσημα σε αυτήν ενώ σε περίπτωση άσκησης πίεσης στο άπω τμήμα της διαπιστώνεται διαστολικό φύσημα. Το σημείο Quincke αφορά την παρουσία ορατών σφύξεων των τριχοειδικών αγγείων των ονύχων κατά την συμπίεση τους. Ο Κρότος πιστολιού ή το σημείο Traube αναφέρεται στην ύπαρξη συστολικών και διαστολικών ήχων κατά την ακρόαση της μηριαίας αρτηρίας. Τέλος τα σημεία Rosenbach και Gerhardt αφορούν σφύξεις του ήπατος και σπληνός αντίστοιχα. (Rahko, 1991)

Σταδιακά όταν εγκατασταθεί καρδιακή ανεπάρκεια τα σημεία της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας αμβλύνονται και στην θέση αυτών μπορεί να παρουσιαστεί

ελάττωση της πίεσης παλμού, ο S4 καρδιακός τόνος ο οποίος παράγεται λόγω σοβαρής υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας που παρεμποδίζει την πλήρωση της κατά την φάση της διαστολής των κοιλιών (απώλεια ευενδοτότητας) και ο S3 καρδιακός τόνος ο οποίος εμφανίζεται όταν η αριστερά κοιλία έχει διαταθεί αρκετά ώστε να γεμίζει πρώιμα διαστολικά. (Bekeredjian and Grayburn, 2005)

Mild aortic regurgitation



Severe aortic regurgitation



Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα παρουσιάζει ευρήματα σε περιπτώσεις σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας με αυτά να περιλαμβάνουν τις μη ειδικές διαταραχές του διαστήματος ST-T, τον αριστερό άξονα, τα κύματα Q στις απαγωγές V4,V5,V6 και υψηλά δυναμικά.

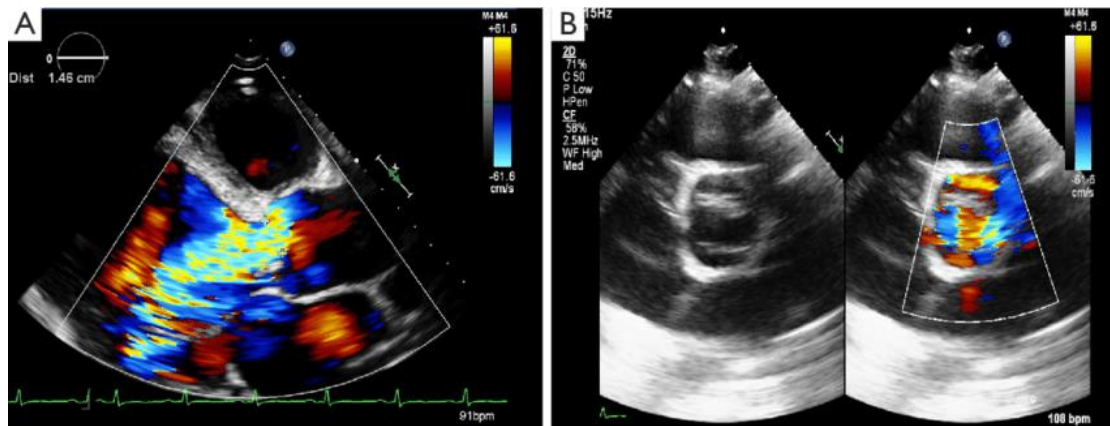
Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος είναι δυνατόν να εμφανιστεί η καρδιομεγαλία λόγω της χρόνιας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας. Σε περιπτώσεις οξείας απορρύθμισης της χρόνιας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας είναι δυνατόν να παρουσιαστεί εικόνα πνευμονικού οιδήματος.

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο εκλογής όχι μόνο για την διάγνωση της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας αλλά και της σοβαρότητας αυτής. Η απεικόνιση με την βοήθεια του έγχρωμου Doppler καθιστά ορατή την κίνηση του παλινδρομούντος αίματος εντός της αριστεράς κοιλίας. Με την βοήθεια του υπερήχου μπορεί να απεικονιστεί η ανατομία της αορτικής βαλβίδας (της αορτικής ρίζας, των γλωχινών της και του δακτυλίου) και η διαπίστωση τυχόν εκ γενετής ανωμαλίας όπως η διγλώχινα βαλβίδα, σε συνδυασμό με την απεικόνιση της μορφολογίας και της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας για την διαπίστωση του βαθμού αναδιαμόρφωσης της. Για την κατάταξη της χρόνιας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας χρησιμοποιούνται υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα όπως η δομή της αορτικής βαλβίδας, ποσοτικοί παράμετροι doppler, η διάμετρος του πίδακα παλινδρομούντος αίματος στον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας, η ανάστροφη ροή αίματος στην κατιούσα αορτή κατά τη διάρκεια της διαστολής, ο χρόνος υποδιπλασιασμού της πίεσης, η πυκνότητα και η σύγκλιση του πίδακα αίματος. Πιο συγκεκριμένα, ο χρόνος υποδιπλασιασμού της πίεσης της αορτικής ανεπάρκειας υπολογίζεται με την βοήθεια του Doppler όταν ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι

>500msec τότε επικρατεί ήπια αορτική ανεπάρκεια , ο χρόνος υποδιπλασιασμού 500-220msec εκφράζει μέτρια αορτική ανεπάρκεια και τέλος ο χρόνος <220msec αποτελεί ένδειξη σοβαρής ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας. Το εύρος του πίδακα παλινδρόμησης προς τον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (vena contracta) εφόσον είναι λιγότερο από 0,3cm θεωρείται ήπια ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, 0,3-0,6cm θεωρείται μέτρια ενώ εάν είναι >0,6cm είναι σοβαρή ανεπάρκεια. Το μέγεθος του πίδακα ανεπάρκειας αναφέρεται στον λόγο της διαμέτρου του πίδακα παλινδρομούντος αίματος κάτω από την αορτική βαλβίδα προς την διάμετρο του όγκου αίματος που εκρέει από την αριστερά κοιλία , όπου η αναλογία κάτω από 25% αντιστοιχεί σε ήπια ανεπάρκεια, 25-45% σε μέτρια ανεπάρκεια ενώ από 46-64% αντιστοιχεί σε μετρίου προς σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια και τέλος >65% αναφέρεται σε σοβαρή ανεπάρκεια. Ο όγκος του παλινδρομούντος αίματος ανά χτύπο είναι δυνατόν να υπολογιστεί από την διαφορά μεταξύ του όγκου παλμού διαμέσου της ανεπαρκούς βαλβίδας και μιας φυσιολογικής αορτικής βαλβίδας ή από την διαφορά μεταξύ του εξωθούντος όγκου αίματος σε σχέση με τον όγκο αίματος που εισέρχεται στην αριστερή κοιλία διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας, ώστε όγκος <30ml να θεωρείται ήπια ανεπάρκεια, 30-44ml μέτρια ανεπάρκεια, 45-59ml μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια και >60ml σοβαρή ανεπάρκεια. Η επιφάνεια του δραστικού στομίου παλινδρόμησης μετράται με την μέθοδο εγγύς ισοταχούς επιφάνειας και θεωρείται βασική παράμετρος εκτίμησης της βαρύτητας της ανεπάρκειας, απεικονίζεται παραστερνικά κατά τον μακρύ ή βραχύ άξονα ώστε επιφάνεια μικρότερη από 0,1cm² εκφράζει ήπια ανεπάρκεια, 0,1-0,19cm² μετρίου βαθμού ανεπάρκεια, 0,2-0,29cm² μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια και τέλος, >0,3cm² υποδηλώνει σοβαρή ανεπάρκεια. Τέλος μπορεί να υπολογιστεί η αιματική ροή στην κατιούσα αορτή κατά την διάρκεια της διαστολής, σε αυτήν την περίπτωση ως σοβαρή ανεπάρκεια ορίζεται η τελοδιαστολική ταχύτητα >20cm/sec. Στην πορεία της νόσου όταν έχει εγκατασταθεί ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, η υπερηχοκαρδιογραφία βοηθά στην εκτίμηση του βαθμού πνευμονικής υπέρτασης. Η διενέργεια δυναμικού υπερηχοκαρδιογραφήματος είναι σε θέση να αποκαλύψει συμπτώματα τα οποία οι ασθενείς υποεκτιμούν. (Zoghbi *et al.*, 2003; Nishimura *et al.*, 2014; Perry *et al.*, 1987; Taylor *et al.*, 1990; Tribouilloy *et al.*, 2000; Willett *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 1996; Grayburn *et al.*, 1987; Teague *et al.*, 1986; Bekeredjian and Grayburn, 2005)



Εικόνα: α) Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση σε παραστερνική μακρού άξονα λήψη που φαίνεται σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, **β)** παραστερνική κατά τον βραχύ άξονα λήψη που φαίνεται η διγλώχινα αορτική βαλβίδα και το παλινδρομούν αίμα προς την αριστερά κοιλία. (Singh *et al.*, 2017)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός με αορτογραφία χρησιμοποιείται για την ακριβή μέτρηση των πιέσεων που αναπτύσσονται στα καρδιακά διαμερίσματα. Επιπλέον χρησιμοποιείται σκιαγραφικό και εκτιμάται το ποσοστό σκιαγράφησης, επομένως είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η βαρύτητα της ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα, το σκιαγραφικό εγχέεται στην αορτική ρίζα και εκτιμάται το ποσοστό παλινδρόμησης του εντός της αριστεράς κοιλίας, σε περίπτωση ήπιας ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας παρατηρείται μικρή ποσότητα σκιαγραφικού εντός της αριστεράς κοιλίας κατά την διαστολή η οποία απομακρύνεται στην συστολή, σε μέτριου βαθμού ανεπάρκεια η ποσότητα του σκιαγραφικού που οδηγείται στην αριστερή κοιλία είναι μεγαλύτερη, ωστόσο η έντασή του είναι μικρότερη από εκείνη της αορτής, σε μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια σκιαγραφείται όλη η αριστερά κοιλία κατά την διάρκεια της διαστολής με ίσης έντασης σήμα με την αορτή, τέλος στην σοβαρή ανεπάρκεια η σκιαγράφηση της αριστεράς κοιλίας είναι πλήρης με ένταση σήματος μεγαλύτερο από της αορτής. Σε περιπτώσεις προγραμματισμού χειρουργικής αντιμετώπισης διερευνάται η συμμετοχή των στεφανιαίων αγγείων ακόμα και εάν δεν υπάρχουν συμπτώματα όπως η στηθάγχη, οπότε διενεργείται στεφανιαία αγγειογραφία. (Croft *et al.*, 1984; Bekeredjian and Grayburn, 2005)

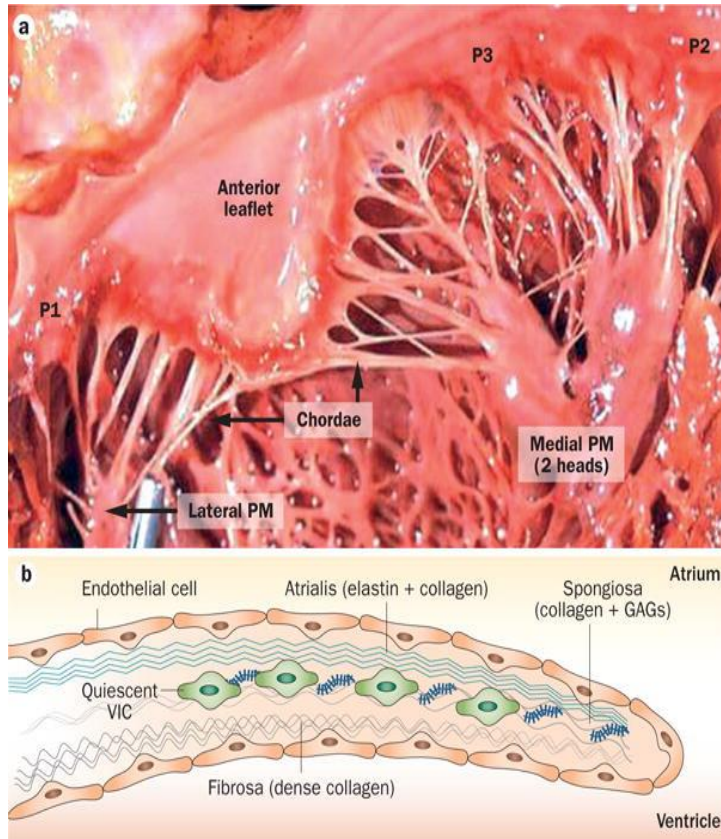
4.4.3.2 Πρόπτωση Μιτροειδούς βαλβίδας (mitral valve prolapse)

Επιδημιολογία:

Ο επιπολασμός της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας υπολογίζεται στο 2,4% του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον η νόσος αυτή φαίνεται να προτιμά περισσότερο τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. (Freed *et al.*, 1999; Procacci *et al.*, 1976; Darsee *et al.*, 1979)

Ανατομική περιγραφή

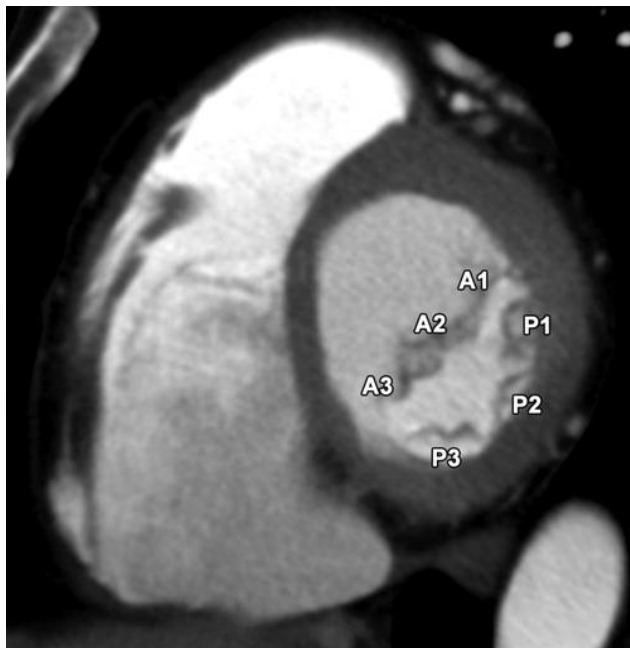
Ως πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας ορίζεται η προς τα άνω μετατόπιση των γλωχινών της περισσότερο από 2mm εντός του αριστερού κόλπου κατά την διάρκεια της συστολής των κοιλιών. (Freed *et al.*, 1999; Guven *et al.*, 2008)



Εικόνα: Απεικόνιση της δομής της μιτροειδούς βαλβίδας: a) η μιτροειδής βαλβίδα αποτελείται από δύο γλωχίνες, την πρόσθια γλωχίνα (anterior leaflet) και την οπίσθια γλωχίνα (posterior leaflet) που αποτελείται από την P1, P2 και P3. Επίσης απεικονίζονται οι τενόντιες χορδές (chordae) και οι θηλοειδείς μύες (lateral PM και medial PM with two heads)

b) ιστολογική απεικόνιση της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία αποτελείται από κολλαγόνο (fibrosa) στην πλευρά προς την κοιλία και κολλαγόνο με γλυκοσαμινογλυκάνες (spongiosa) στο ελεύθερο άκρο της γλωχίνας.

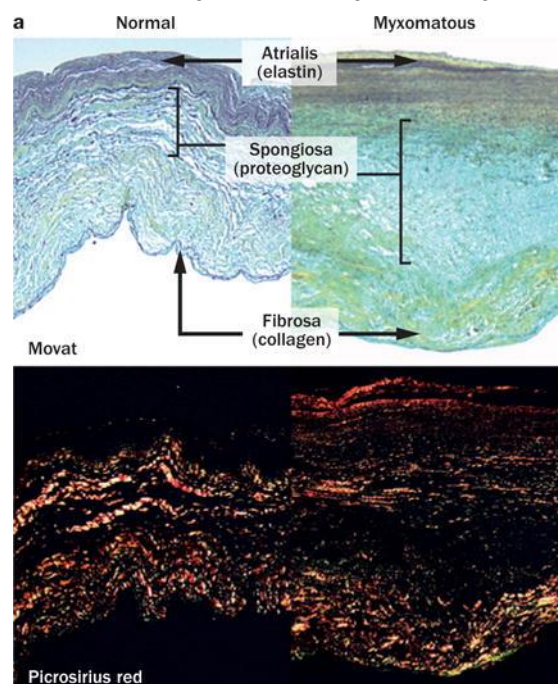
(Levine Robert, Jerosch-Herold and Hajjar Roger, 2018)



Εικόνα: Απεικόνιση των δύο γλωχινών μιας φυσιολογικής μιτροειδούς βαλβίδας, που αποτελείται από την πρόσθια γλωχίνα που μπορεί να διαιρεθεί στα A1, A2, A3 τμήματα και την οπίσθια γλωχίνα η οποία διαιρείται στα τμήματα P1, P2, P3. (Morris *et al.*, 2010)

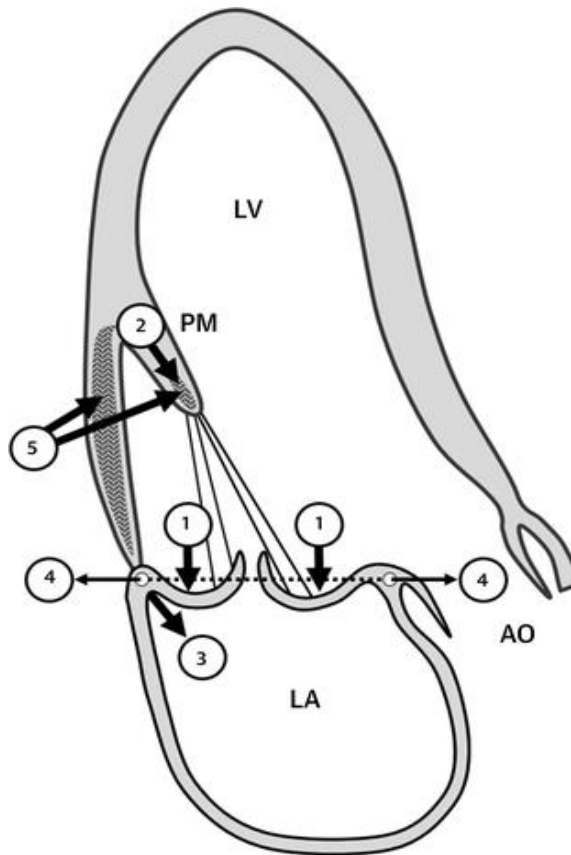
Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας σε μεγάλο ποσοστό προκύπτει λόγω μυξηματώδους εκφύλισης των γλωχινών της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ανατομική αποδιοργάνωση της βαλβίδας ώστε να καταλήγει κάποια

από τις δύο γλωχίνες να προβάλλει εντός του αριστερού κόλπου κατά την διάρκεια της συστολής των κοιλιών. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παλινδρόμηση του αίματος εντός του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα την αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση. Η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας είναι συνώνυμη με την παλινδρόμηση αίματος και μπορεί να δημιουργηθεί δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η ανατομική αποδιοργάνωση της βαλβίδας αυτής καθαυτής όπως προαναφέρθηκε και ο δεύτερος μηχανισμός οφείλεται στην καταστροφή των τενόντιων χορδών που συγκρατούν τις πτυχές λόγω μηχανικών παραγόντων με αποτέλεσμα η ελεύθερη πτυχή να παραπαίει κατά την διάρκεια της συστολής. (Gabbay and Yosefy, 2010; Jeresaty, Edwards and Chawla, 1985; Dellling and Vasan, 2014) Σημαντική μνεία πρέπει να γίνει στην νόσο Barlow καθώς σε αρκετές περιπτώσεις χρησιμοποιείται ως συνώνυμο της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, ωστόσο οι δύο αυτές καταστάσεις δεν είναι ταυτόσημες λόγω του ότι η νόσος Barlow αναφέρεται σε εκτενή μυξωματώδη εκφύλιση των δύο γλωχινών οι οποίες εν τέλει υπερτρέφονται και προβάλλουν εντός του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα στο φάσμα της σοβαρότητας νόσου που μπορεί να προκαλέσει η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας να αντιπροσωπεύει την σοβαρή νόσο.



Εικόνα: Ιστολογική απεικόνιση της μυξωματώδους εκφύλισης της μιτροειδούς βαλβίδας: απώλεια αρχιτεκτονικής δομής στρωμάτων της βαλβίδας. (Levine Robert, Jeresch-Herold and Hajjar Roger, 2018)

Παθοφυσιολογία:



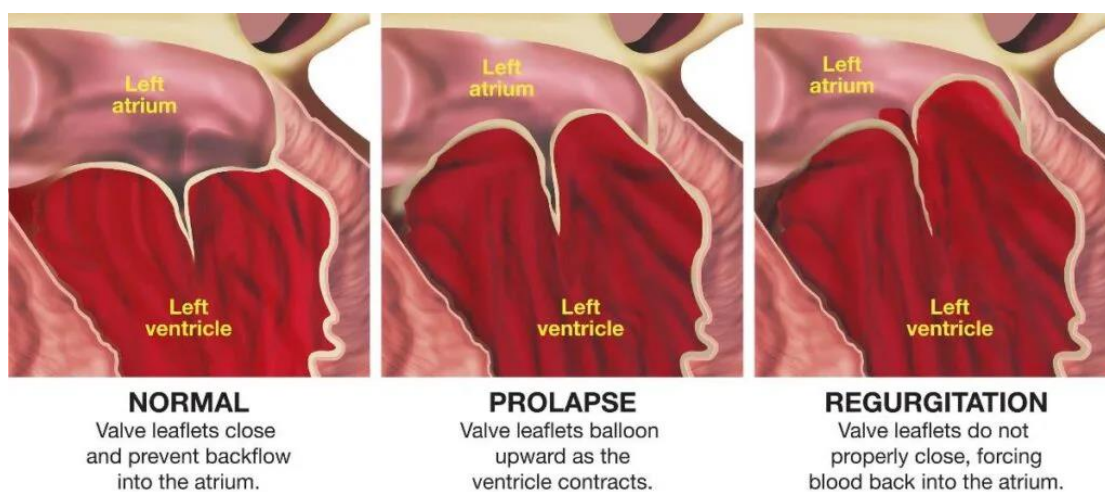
Εικόνα: Απεικόνιση των μηχανικών παραγόντων που οδηγούν σε ίνωση το μυοκαρδιακό τοίχωμα όταν συνυπάρχει πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας.

1. Οι γλωχίνες της μιτροειδούς βαλβίδας παρουσιάζουν πρόπτωση λόγω μυξωματώδους εκφύλισης
2. Οι μυξωματώδεις γλωχίνες ασκούν μεγαλύτερη δύναμη στους θηλοειδείς μύες μέσω των τενόντιων χορδών
3. Ομοίως ασκούν μεγαλύτερη έλξη στο μυοκαρδιακό τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας
4. Η κατάσταση επιδεινώνεται από την πιθανή ταυτόχρονη ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας
5. Με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται η ίνωση του μυοκαρδιακού τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας.

LA=left atrium, AO=aorta, LV=left ventricle , PM=papillary muscle From Carpentier A. Carpentier's reconstructive valve surgery. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2010;

Η πρωτοπαθής παθοφυσιολογική βλάβη αποτελεί η μυξωματώδης εκφύλιση των πτυχών της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία έχει ως αποτέλεσμα να μην συμπλησιάζουν με ακρίβεια κατά την φάση της συστολής των κοιλιών με αποτέλεσμα να επιτρέπουν στο αίμα να κινείται διαμέσου των εκφυλισμένων πτυχών μεταξύ των δύο διαμερισμάτων της καρδιάς σε όλες τις φάσεις λειτουργίας της. Σταδιακά λοιπόν η αριστερά κοιλία επιφορτίζεται λόγω των μηχανικών παραγόντων που αναφέρονται στην εικόνα σε συνδυασμό με την αυξημένη ποσότητα αίματος που καλείται να διαχειριστεί. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αναδιαμόρφωση της δομής του μυοκαρδίου αρχικά με υπερτροφία (λόγω αύξησης του όγκου αίματος που καλείται να διαχειριστεί-frank starling Μηχανισμός) και έπειτα με την δημιουργία ινωτικών στοιχείων. Ωστόσο οι ινωτικές περιοχές επεμβαίνουν στην φυσιολογική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας ακόμα περισσότερο προκαλώντας μείωση του όγκου παλμού και διάταση των τοιχωμάτων της με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Επιπλέον οι περιοχές αυτές ευοδώνουν την δημιουργία αρρυθμιών που μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Το ινωτικό μυοκάρδιο δυσχεραίνει σε σημαντικό βαθμό την διαστολική και συστολική λειτουργία της καρδιάς, ώσπου η καρδιακή ανεπάρκεια αρχίζει να εγκαθίσταται. Με την βοήθεια του PET scanning έχει αποδειχθεί ότι οι ινωτικές περιοχές παρουσιάζουν υψηλό μεταβολισμό συνηγορώντας στην ύπαρξη φλεγμονώδους αντίδρασης στο μυοκαρδιακό τοίχωμα.

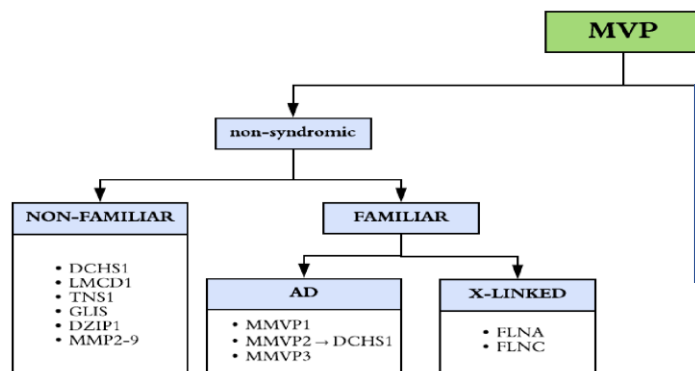
Στη συνέχεια λόγω της ποσότητας του αίματος που παλινδρομεί διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας στον αριστερό κόλπο, εκείνος υπερτρέφεται σε μια προσπάθεια να καταφέρει να διαχειριστεί την επιπλέον ποσότητα αίματος. Ωστόσο επειδή το καρδιαγγειακό σύστημα είναι συνδεδεμένο κατά σειρά οι αυξημένες πιέσεις του αριστερού κόλπου επιφορτίζουν τις πνευμονικές αρτηρίες με αποτέλεσμα την εγκατάσταση πνευμονικής υπέρτασης. Τέλος υπάρχει πιθανότητα οξείας εγκατάστασης ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας σε περίπτωση που κάποια γλωχίνα αποσυνδεθεί από τον θηλοειδή μυ που την συγκρατεί λόγω απότομης ρήξης των τενόντιων χορδών. (Levine Robert, Jerosch-Herold and Hajjar Roger, 2018; Imbrie-Moore *et al.*, 2021; Basso *et al.*, 2019; Miller *et al.*, 2020; Gaasch and Meyer, 2008; Torigoe *et al.*, 2012)



Εικόνα: Συγκριτική απεικόνιση της φυσιολογικής μιτροειδούς βαλβίδας της οποίας οι γλωχίνες κλείνουν στέρεα και αποτρέπουν την προς τα πίσω ροή του αίματος. Στην πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας οι γλωχίνες κινούνται προς τον αριστερό κόλπο καθώς η αριστερά κοιλία συστέλλεται, ωστόσο κλείνουν και αποτρέπουν την ροή αίματος διαμέσου αυτής. Στην ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας οι γλωχίνες δεν κλείνουν στέρεα με αποτέλεσμα κατά την συστολή των κοιλιών το αίμα να προωθείται στον αριστερό κόλπο.

<https://www.childheartspecialist.com/london/mitral-valve-prolapse/>

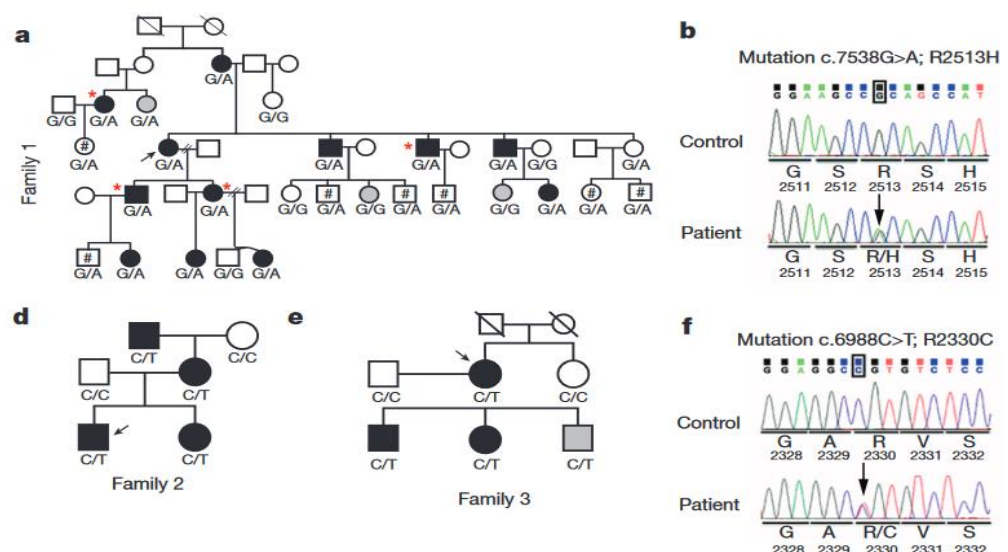
Γενετική αιτιολογία:



Εικόνα: Γραφική απεικόνιση των γονιδίων που ευθύνονται για την μη συνδρομική πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. (Guicciardi *et al.*, 2022)

Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας έχει συσχετιστεί εδώ και πολλά χρόνια με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομησης με ποικίλη διεισδυτικότητα εξαρτώμενη από το φύλο ή ηλικία, με αποτέλεσμα τα συμπτώματα να παρουσιάζουν εξαιρετικά μεγάλη ετερογένεια. (Delling and Vasan, 2014) Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο συσχετίστηκε σε τέσσερα γενεαλογικά δένδρα με την περιοχή 16p11.2-12.1 στην οποία βρίσκεται ο γενετικός τόπος MMVP-1. (Disse *et al.*, 1999; Grau *et al.*, 2007) Επιπλέον το γονίδιο DCHS1 (dachous cadherin-related 1) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p15 και έχει ανευρεθεί ότι σε τρεις οικογένειες οι οποίες δεν συνδέονται μεταξύ τους παράγεται ο φαινότυπος της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας ο οποίος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο λόγω δύο παρανοηματικών (missense) μεταλλάξεων. Στην πρώτη περίπτωση υπάρχει η αντικατάσταση της γουανίνης στην θέση 7538 από αδενίνη στο γονίδιο αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 2513 από την ιστιδίνη (R2513H). Στην δεύτερη περίπτωση η παρανοηματική αντικατάσταση της κυτοσίνης στην θέση 6988 από θυμίνη στο προαναφερθέν γονίδιο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης στην θέση 2330 σε κυστεΐνη. (Durst *et al.*, 2015) Το γονίδιο DZIP1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q32 και σε μια οικογένεια έχει συσχετιστεί με την πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Ειδικότερα η αντικατάσταση της γουανίνης από την θυμίνη στο εξώνιο 5 του γονιδίου αυτού οδηγεί σε αντικατάσταση της σερίνης στην θέση 24 από αργινίνη ή της σερίνης στην θέση 70 από αργινίνη σε μια υψηλά συντηρημένη περιοχή. (Toomer *et al.*, 2019) Τα γονίδια TNS1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q35 και LMCD1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p25.3, εμπλέκονται στην διαδικασία του σχηματισμού βαλβίδων κατά συνέπεια μεταλλάξεις σε αυτά σχετίζονται με την πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. (Morningstar *et al.*, 2021) Επιπρόσθετα το γονίδιο SPTBN1 το οποίο κωδικοποιεί την β2-spectrin παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του κυτταροσκελετού, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις σε αυτό να οδηγούν σε πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. (Lim *et al.*, 2014) Το γονίδιο ALPK3 που βρίσκεται στο

χρωμόσωμα 15q25.3, το BAG3 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q26.11 και το RBM20 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q25.2 συσχετίζονται με την εμφάνιση τόσο της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας όσο και της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας. (Herkert *et al.*, 2020; Brauch *et al.*, 2009) Άλλα γονίδια που οι μεταλλάξεις τους οδηγούν σε πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας είναι τα FBN1 επί συνδρόμου Marfan, TGFBR1, TGFBR2 επί συνδρόμου Loeys-Dietz. Το γονίδιο FLNA κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική φωσφοπρωτεΐνη φιλαμίνη-A και οι μεταλλάξεις σε αυτό οδηγούν σε remodeling των πτυχών της μιτροειδούς βαλβίδας, μάλιστα θεωρείται ότι συνδέεται με την Χ-συνδεόμενη μορφή της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας. (LaHaye, Lincoln and Garg, 2014) Είχε γίνει προσπάθεια συσχέτισης της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας με τα HLA αντιγόνα HLA-Bw35, HLA-A3 καθώς και του συνδυασμού των δύο σε 34 ασθενείς με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας με τα ποσοστά να κυμαίνονται σε 47.1%, 38.2% και 26.7% αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη με Αφροαμερικανούς ασθενείς που φέρουν την εν λόγω συγγενή καρδιοπάθεια τα ποσοστά για HLA-Bw35 κυμαίνεται στο 72,5% ενώ στα controls το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 38,6%. Οι παραπάνω μελέτες πρέπει να αξιολογούνται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς κατά την δημοσίευσή τους η υπερηχοκαρδιογραφία δύο διαστάσεων δεν είχε αναπτυχθεί. (Grau *et al.*, 2007) Η Χ-εξαρτώμενη μυξωματώδης βαλβιδική δυστροφία οφείλεται σε μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα Xq28 σε μια περιοχή 2.5-Mb, πιο συγκεκριμένα οι παρανοηματικές μεταλλάξεις P637Q, G288R και V711D στο γονίδιο που κωδικοποιεί την φιλαμίνη-A οδηγούν σε νόσο τόσο θηλυκά όσο και αρσενικά άτομα. Επομένως η φιλαμίνη-A παίζει σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι του TGF-β. (Delling and Vasan, 2014)



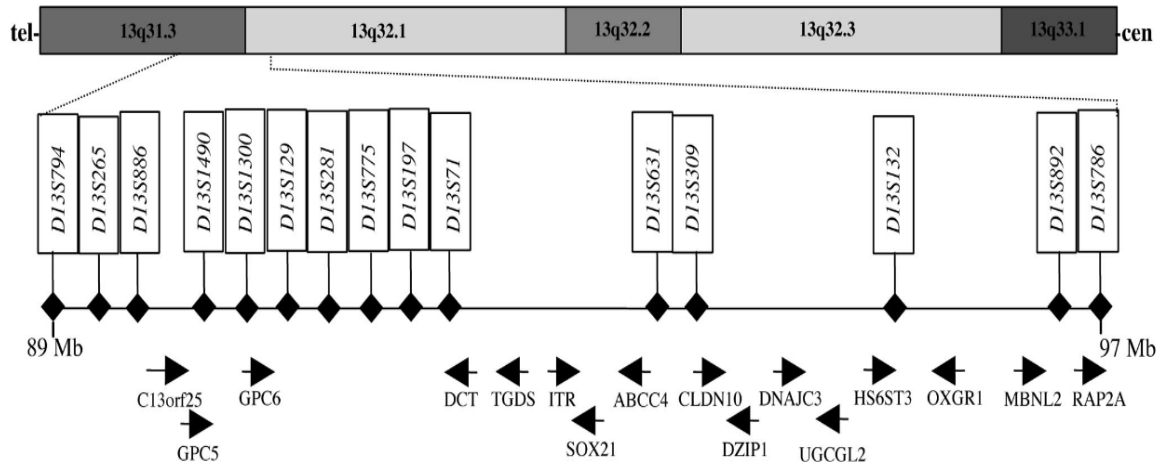
Εικόνα: α) Απεικόνιση γενεαλογικού δένδρου που σχετίζεται με το χρωμόσωμα 11 που φέρει την μετάλλαξη c.7538G.A (R2513H) στο γονίδιο DCCHS1.

b) αλληλουχία c.7538G.A (R2513H)

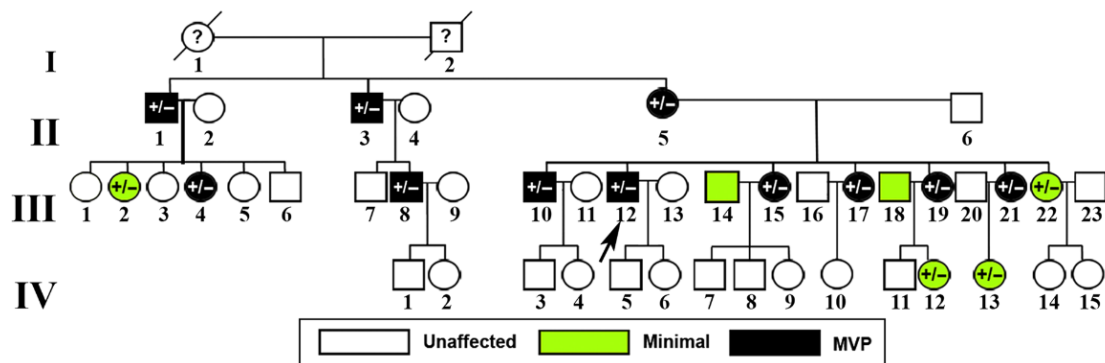
d) Γενεαλογικά δένδρα δύο οικογενειών με γονότυπο c.6988C.T (p.R2330C)

f) αλληλουχία c.6988C.T (p.R2330C)

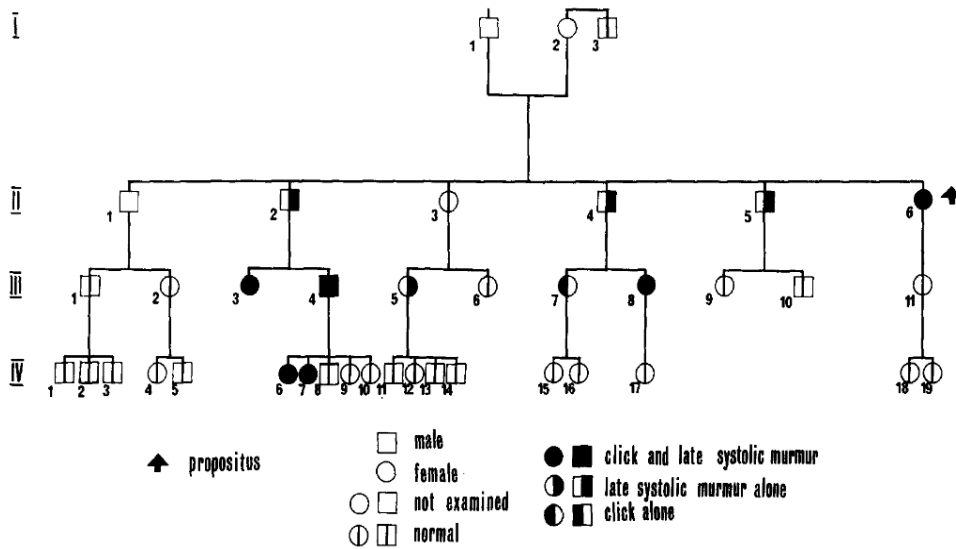
(Durst *et al.*, 2015)



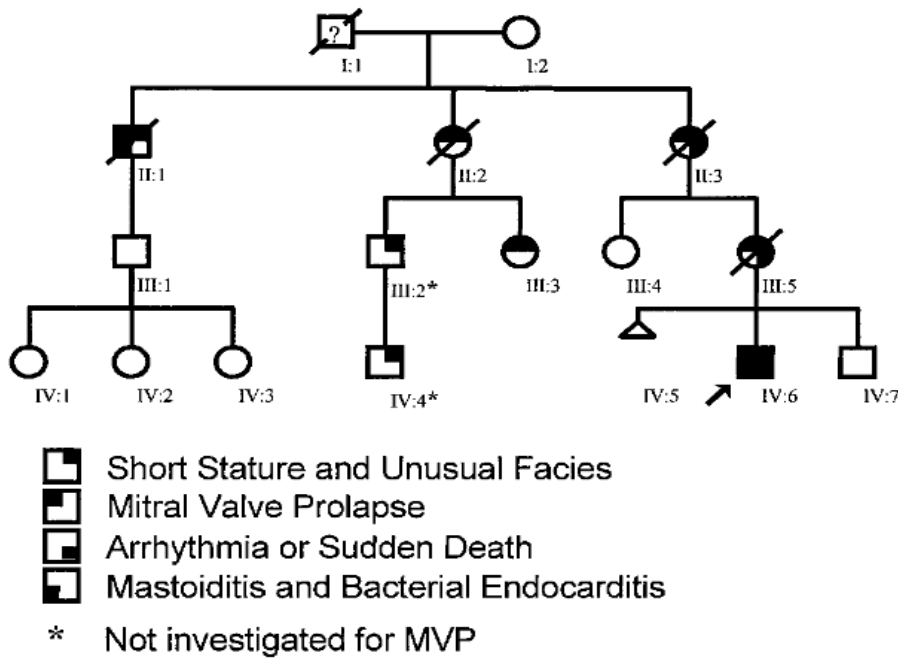
Εικόνα: Απεικόνιση της περιοχής MMVP3 στο χρωμόσωμα 13 σε μετάγραφο ανθρώπου. Η περιοχή ενδιαφέροντος βρίσκεται ανάμεσα σε 13q31.3-q32.1 μεγέθους 8.2Mb. (Nesta *et al.*, 2005)



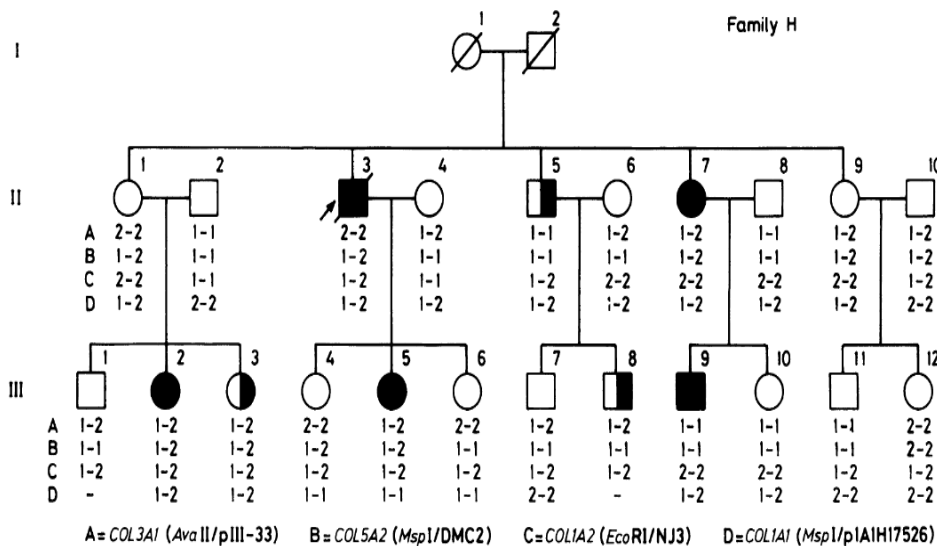
Εικόνα: Απεικόνιση γενεαλογικού δένδρου οικογένειας με αυτοσωμικά επικρατή πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. (Toomer *et al.*, 2019) Το πράσινο χρώμα αφορά επικράτηση ήπιων συμπτωμάτων στα άτομα που φέρουν την συγγενή καρδιοπάθεια.



Εικόνα:
Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με πρόπτωση της οπίσθιας πτυχής της μιτροειδούς βαλβίδας με πιθανό αυτοσωμικό επικρατή πρότυπο κληρονομησης. (Hunt and Sloman, 1969)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με σύνδρομο που συνδυάζει πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, χαρακτηριστικό προσωπείο, κοντό ανάστημα, λοιμώδης μαστοειδίτιδα, ξαφνικό θάνατο και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο. (James, Aftimos and Skinner, 2003)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με φαινότυπο πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Επίσης αναγράφονται οι γονότυποι των γονιδίων κολλαγόνου που ερευνάται η εμπλοκή τους στην αιτιολογία της πρόπτωσης. (Henney *et al.*, 1989)

Κλινική εικόνα:

Η παρουσία συμπτωμάτων στην πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας δεν είναι βέβαιη ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή παλινδρόμηση αίματος διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας. Ωστόσο η απουσία συμπτωμάτων δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη νόσου, καθώς στην προκειμένη περίπτωση η τελική διάγνωση της νόσου τίθεται απεικονιστικά, ωστόσο η παρουσία συμπτωμάτων μπορεί να προσανατολίσει κλινικά τον θεράποντα ιατρό. Μεταξύ των πιθανών συμπτωμάτων είναι η στηθάγχη, η δύσπνοια, τα συγκοπτικά επεισόδια, το αίσθημα παλμών, αλλαγές στην μορφολογία του θωρακικού κλωβού και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος. (Salomon, Shah and Heinle, 1975) Στις επιπλοκές της νόσου ανήκουν οι αρρυθμίες που μπορεί να προέλθουν τόσο από τους κόλπους όσο και από τις κοιλίες και παρουσιάζονται συχνότερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν έκτοπες συστολές. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις οι κοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Ο μηχανισμός δημιουργίας των αρρυθμιών έχει ως υπόστρωμα την μυξωματώδη εκφύλιση των γλωχινών σε συνδυασμό με τις μηχανικές επιπλοκές αυτής της εκφύλισης στην ροή του αίματος διαμέσου της βαλβίδας. Το υπόστρωμα αυτό λοιπόν οδηγεί σε ίνωση το μυοκαρδιακό τοίχωμα είτε των κόλπων είτε των κοιλιών με αποτέλεσμα ο ιστός Purkinje που βρίσκεται σε αυτές τις περιοχές να είναι πρόσφορο έδαφος για την ευόδωση αρρυθμιών. (Kavey *et al.*, 1984) Άλλη επιπλοκή αποτελεί η ενδοκαρδίτιδα καθώς παιδιά με πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν την εν λόγω επιπλοκή κάποια στιγμή στη ζωή τους. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί και αυτή επιπλοκή της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας και ειδικότερα της ανεπάρκειας της βαλβίδας καθώς η ίνωση του μυοκαρδιακού τοιχώματος σε συνδυασμό με την υπερδυναμική αιματική ροή εντός της αριστεράς κοιλίας δημιουργούν το υπόστρωμα για

παθοφυσιολογικές μεταβολές που ευοδώνουν την εγκατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας. (Avierinos *et al.*, 2002; Morshedi-Meibodi *et al.*, 2004; Basso *et al.*, 2019; Miller Marc *et al.*, 2018; Hayek, Gring and Griffin, 2005; McKee *et al.*, 1971)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Ακρόαση:

Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας ακροαστικά διαπιστώνεται με την ύπαρξη ενός μεσοσυστολικού κλικ ακουστό στην κορυφή της καρδιάς. Η παλινδρόμηση αίματος μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας στην περίπτωση ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας είναι ακουστή ως συστολικό φύσημα ακουστό μετά το μεσοσυστολικό κλικ ή ολοσυστολικό φύσημα. (Barlow and Pocock, 1963; Barron, Manrose and Liebson, 1988)

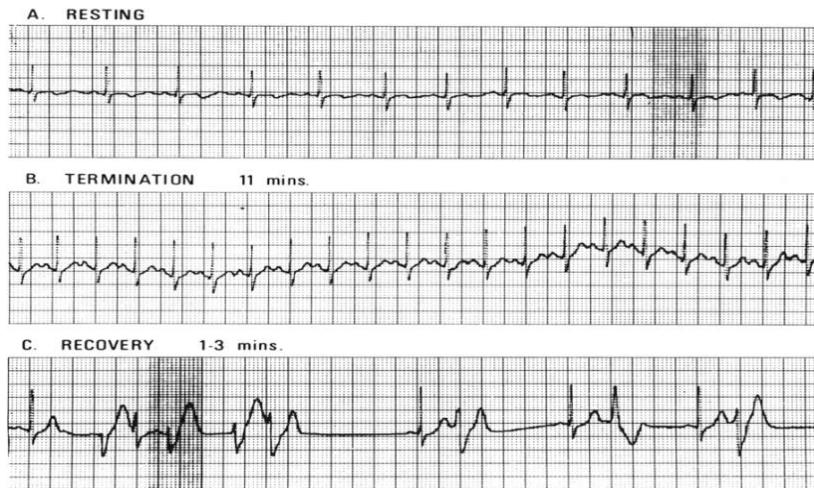


Εικόνα: Απεικόνιση του χρονικού σημείου που είναι ακουστό το μεσοσυστολικό κλικ καθώς είναι κινητό ανάλογα με τον όγκο της αριστεράς κοιλίας έτσι ακούγεται νωρίτερα όταν μεγαλώνει ο όγκος της όπως στο βαθύ κάθισμα και αργότερα σε περίπτωση που μειώνεται ο όγκος της όπως στην περίπτωση που κάποιος σηκωθεί όρθιος. Σε περίπτωση πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας το οποίο ακολουθείται από φύσημα (απεικόνιση με γκρι γραμμές) ακουστό μόνο σε περίπτωση συνύπαρξης ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.

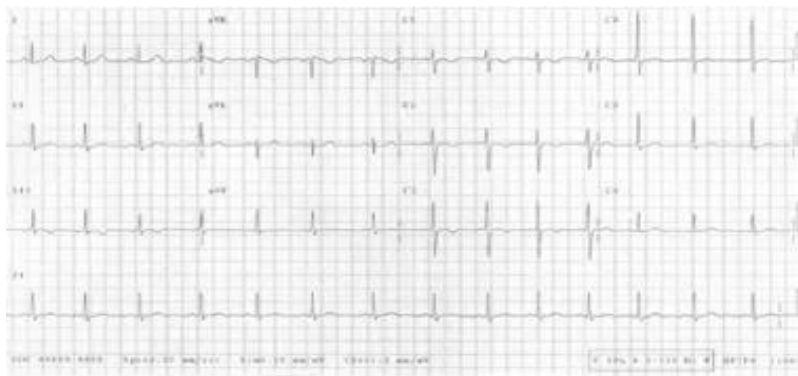
<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/mitral-valve-prolapse>

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στα παιδιά δείχνει αρνητικοποίηση των T στις απαγωγές II, III, aVf, V5 και V6. Οι αρρυθμίες είναι δυνατόν να εκκληθούν είτε στην ηρεμία είτε κατά την διάρκεια της άσκησης και περιλαμβάνουν πρώιμες κοιλιακές ή κολπικές συστολές, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία καθώς όπως εξηγήθηκε παραπάνω οι ασθενείς αυτοί διαθέτουν επιπλέον μονοπάτια αγωγής στο αριστερό μυοκάρδιο λόγω ίνωσης. Η διενέργεια Holter ρυθμού θεωρείται σημαντική σε σοβαρές περιπτώσεις καθώς μπορεί να εντοπίσει πιθανές αρρυθμίες ή έκτοπες συστολές οι οποίες εάν παραμείνουν αδιάγνωστες μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. (Han *et al.*, 2018)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή σε ένα 11 ετών κορίτσι που δεν παρουσίαζε συμπτώματα. Στην ηρεμία η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή είναι φυσιολογική. Κατά την διάρκεια της δοκιμασίας με διάδρομο ο ρυθμός εξακολουθεί να παραμένει φλεβοκομβικός. Ωστόσο 1-3 λεπτά κατά την ξεκούραση παρουσιάστηκαν έκτακτες κοιλιακές συστολές. (Kavey *et al.*, 1984)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα παιδιού στο οποίο απεικονίζονται αρνητικά T σε III και aVf. (https://emedicine.medscape.com/article/890425-workup?icd=login_success_email_match_norm)

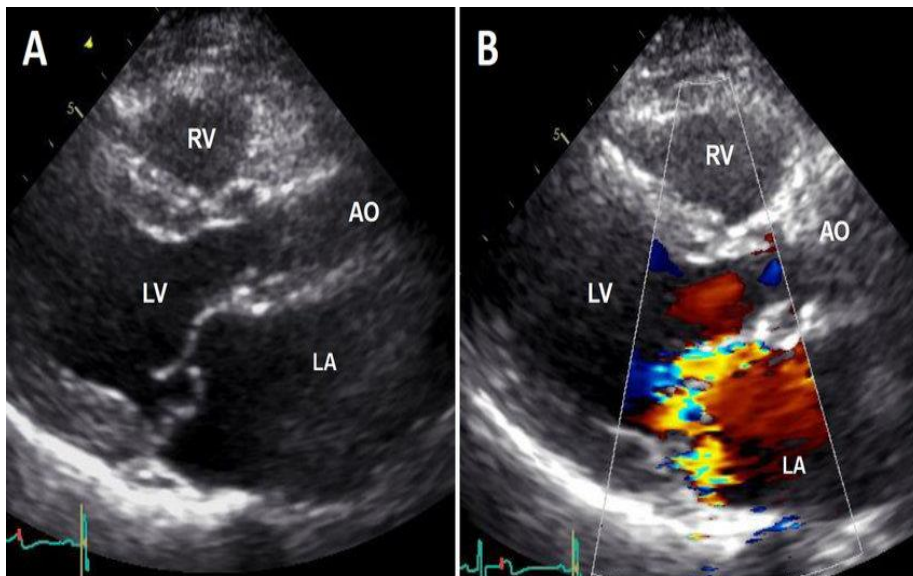
Ακτινογραφία θώρακος:

Ακτινογραφικά ευρήματα είναι εμφανή μόνο σε περίπτωση συνύπαρξης ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας καθώς τότε μόνο εγκαθίστανται παθοφυσιολογικές μεταβολές στην καρδιά. Πιο συγκεκριμένα είναι εμφανής η διόγκωση της αριστεράς κοιλίας ως ευθυσιασμός του αριστερού καρδιακού χείλους ή ως διπλή παρυφή. Επιπλέον ανυψώνεται ο αριστερός κύριος βρόγχος και είναι εμφανής η αυξημένη αιμάτωση των άνω πνευμονικών πεδίων λόγω πνευμονικής υπέρτασης. Σε μεταγενέστερο στάδιο είναι εμφανής και η αύξηση του μεγέθους της αριστερής κοιλίας λόγω αύξησης του όγκου παλμού. Τελικά εμφανίζονται σημεία καρδιακής ανεπάρκειας όπως το πνευμονικό οίδημα, η καρδιομεγαλία και πλευριτική συλλογή. (Gaillard F *et al.*, 2012)

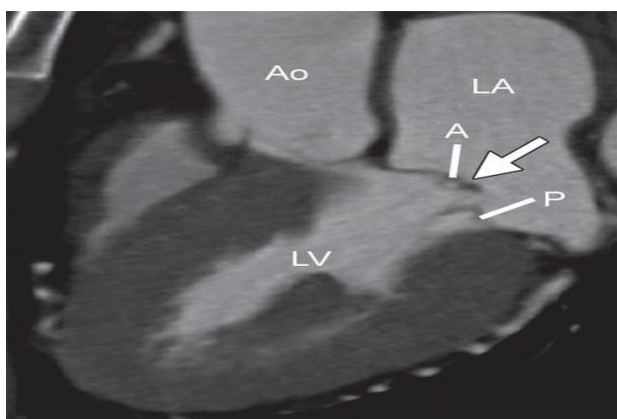
Υπερηχοκαρδιογραφία:

Στην πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής καθώς μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια την δομή της μιτροειδούς βαλβίδας όπως διόγκωση των γλωχινών της (στην κλασική μορφή της νόσου η πάχυνση είναι >5mm ενώ στην άτυπη μορφή είναι <5mm), παράδοση κινητικότητα των γλωχίνων, πιθανή αποκόλληση των γλωχινών από τις τενόντιες χορδές. Με βάση τον ορισμό για να τεθεί η διάγνωση της πρόπτωσης της μιτροειδούς θα πρέπει υπερηχογραφικά να διαπιστωθεί η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας

περισσότερο από 2mm από το επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου προς την πλευρά του αριστερού κόλπου με την βοήθεια της απεικόνισης κατά τον επιμήκη άξονα. Είναι δυνατόν να απεικονιστεί η αποκόλληση του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας από το μυοκαρδιακό τοίχωμα με την βοήθεια της διαθωρακικής παραστερνικής επιμήκους άξονα τομής η οποία καθιστά φανερή την αποκόλληση κατά την συστολή της καρδιάς. Τέλος με την βοήθεια του Doppler είναι δυνατόν να απεικονιστεί η παλινδρόμηση του αίματος σε περίπτωση ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας προς τον αριστερό κόλπο κατά την διάρκεια συστολής της αριστεράς κοιλίας. Η καρδιακή MRI προσφέρει υψηλή ανάλυση και ακρίβεια λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας της, επιπροσθέτως μπορεί να εκτιμήσει το ακριβές ποσοστό της ίνωσης της αριστεράς κοιλίας με την βοήθεια σκιαγραφικού. (Devereux, 1995; Tarkiainen *et al.*, 2016)



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση A) πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας προς τα πίσω, B) παλινδρόμηση αίματος διαμέσου της μιτροειδούς βαλβίδας λόγω ανεπάρκειας. Τομές επιμήκους άξονα 2D διαθωρακικής υπερηχοκαρδιογραφίας. (Delling *et al.*, 2014)



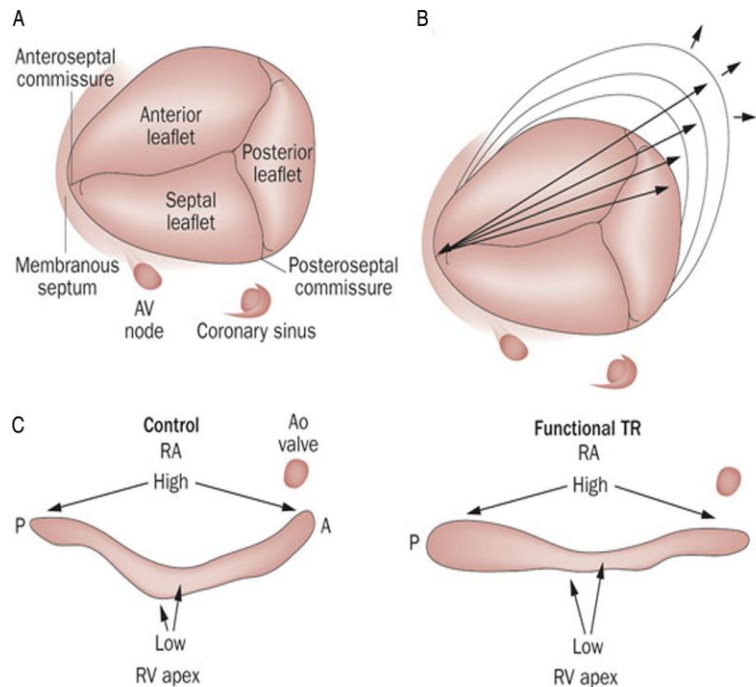
Εικόνα: MRI καρδιάς στην οποία απεικονίζεται η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας.
 A : anterior leaflet (πρόσθια γλωχίνα)
 P : posterior leaflet (οπίσθια γλωχίνα)
 Ao: αορτή
 LA: left atrium
 LV: left ventricle (Koo *et al.*, 2014)

4.4.3.3 Ανεπάρκεια τριγλώχινας βαλβίδας (tricuspid regurgitation)

Επιδημιολογία:

Ο επιπολασμός της μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας κυμαίνεται στο 0,8%. Οι γυναίκες παρουσιάζουν 4,3 φορές μεγαλύτερο επιπολασμό σε σχέση με τους άνδρες. (Singh *et al.*, 1999)

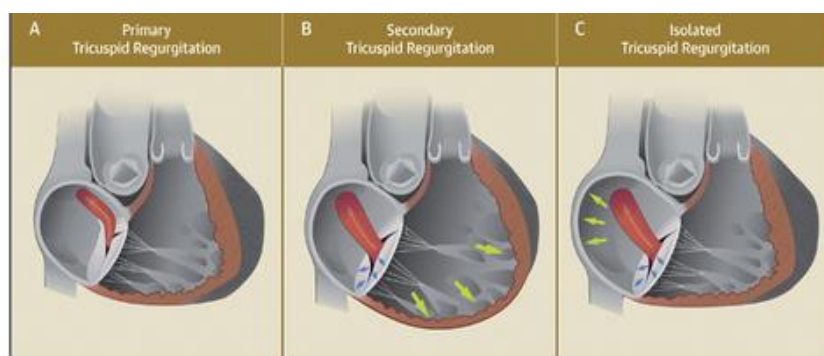
Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: A) Απεικόνιση της ανατομίας της τριγλώχινας βαλβίδας anterior leaflet= πρόσθια γλωχίνα, posterior leaflet=οπίσθια γλωχίνα, septal leaflet=διαφραγματική γλωχίνα, coronary sinus=στεφανιαίος κόλπος, AV node= κολπικοκοιλιακός κόμβος B) μεταβολή του σχήματος της βαλβίδας σε περίπτωση δευτεροπαθούς ανεπάρκειας της βαλβίδας, C) Φυσιολογικό ελλειπτικό σχήμα της βαλβίδας με τα υψηλότερα σημεία να βρίσκονται στην προσθιοπίσθια διάμετρο. Σε περίπτωση όμως διάτασης του δακτυλίου λόγω διάτασης της δεξιάς κοιλίας παρατηρείται επιπέδωση του τρισιδιάστατου σχήματος της βαλβίδας η οποία ευθείάζεται. (Shinn and Schaff, 2013; Tornos Mas, Rodríguez-Palomares and Antunes, 2015)

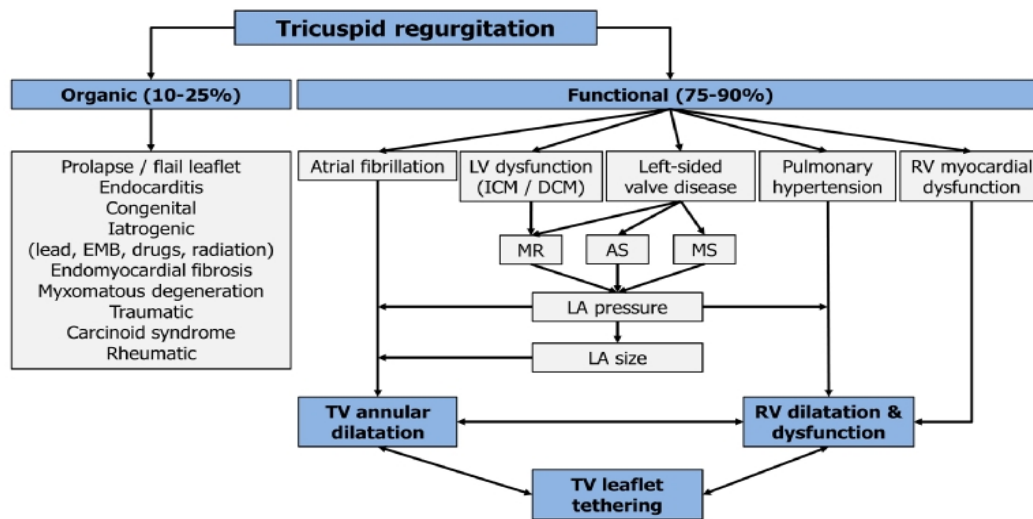
Η τριγλώχινα βαλβίδα αποτελείται από τον δακτύλιο στον οποίο προσφύονται οι γλωχίνες οι οποίες σε αριθμό ποικίλλουν από 2 έως 9, οι γλωχίνες υποστηρίζονται από τις τενόντιες χορδές οι οποίες με την σειρά τους προσφύονται στους θηλοειδείς μύες των οποίων ο αριθμός επίσης ποικίλλει από 2 έως 9 και η λειτουργία τους είναι να συστέλλονται πριν την συστολή της δεξιάς κοιλίας ώστε να συμπλησιάζουν οι γλωχίνες και να αποτρέπεται η παλινδρόμηση αίματος δια του στομίου της βαλβίδας. Ανατομικά βρίσκεται μεταξύ του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας και η επιφάνεια της κυμαίνεται μεταξύ 4-6cm² με διάμετρο 27-29mm με αποτέλεσμα να θεωρείται η μεγαλύτερη βαλβίδα, επιπλέον ο δακτύλιος της βαλβίδας στον χώρο αποκτά ελλειπτικό σχήμα . Μπορεί να ταξινομηθεί σε πρωτοπαθή όταν η βλάβη βρίσκεται στην ανατομία της βαλβίδας η οποία μπορεί να οφείλεται σε συγγενή ή επίκτητη αίτια, δευτεροπαθή ή λειτουργική (functional) όταν η ανεπάρκεια προκύπτει από την αυξημένη πίεση εντός της δεξιάς κοιλίας λόγω πνευμονικής υπέρτασης που προκύπτει από νόσο της αριστερής καρδιάς που οδηγεί σε διάταση του βαλβιδικού δακτυλίου και τέλος στην μεμονωμένη μορφή στην οποία εντάσσονται οι περιπτώσεις που δεν εμπίπτουν ούτε στην πρωτοπαθή ούτε στην δευτεροπαθή μορφή. Η συγγενής μορφή της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας οφείλεται είτε σε δομικές ανωμαλίες των γλωχίνων της βαλβίδας, του δακτυλίου της βαλβίδας ή του

συστήματος υποστήριξης των γλωχινών δηλαδή των τενόντιων χορδών και των θηλοειδών μυών, είτε σε πρόπτωση της τριγλώχινας βαλβίδας, είτε σε δυσπλασία της βαλβίδας βαθμού I έως III, είτε σε ανώμαλο αριθμό γλωχινών καθώς όπως προαναφέρθηκε ο αριθμός αυτός ποικίλλει από 2 έως 9, είτε σε ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με ακέραιο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, είτε σε ανωμαλίες δημιουργίας του ενδοκαρδιακού προσκεφαλαίου, είτε στην Ebstein ανωμαλία, είτε σε γενετικά σύνδρομα όπως το Marfan. Ένα σπάνιο γενετικό αίτιο ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας είναι η σχιστία της πρόσθιας γλωχίνας η οποία σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να συσχετιστεί με ανώμαλη σύμπτυξη των ενδοκαρδιακών προσκεφαλαίων. Τα επίκτητα αίτια της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας είναι το καρκινοειδές σύνδρομο, η ενδοκαρδίτιδα, ο ρευματικός πυρετός και ο τραυματισμός. Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας λόγω της ανωμαλίας Ebstein αποτελεί την συνηθέστερη γενετική συνθήκη. Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα την παλινδρόμηση αίματος από την δεξιά κοιλία στον δεξιό κόλπο κατά την διάρκεια της συστολής της δεξιάς κοιλίας. (Aktas *et al.*, 2004; Xanthos, Dalivigkas and Ekmektzoglou, 2011; Rogers and Bolling, 2009; Eichhorn *et al.*, 1992; Mutlak *et al.*, 2007; Tornos Mas, Rodríguez-Palomares and Antunes, 2015; Shiina *et al.*, 1984; Fukuda *et al.*, 2006)



Εικόνα: Απεικόνιση των τύπων της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας. Α) πρωτοπαθής τύπος που οφείλεται σε παθολογία της βαλβίδας, Β) δευτεροπαθής τύπος όπου απεικονίζεται η διάταση της δεξιάς κοιλίας, C) μεμονωμένος τύπος. (Prihadi Edgard *et al.*, 2019)

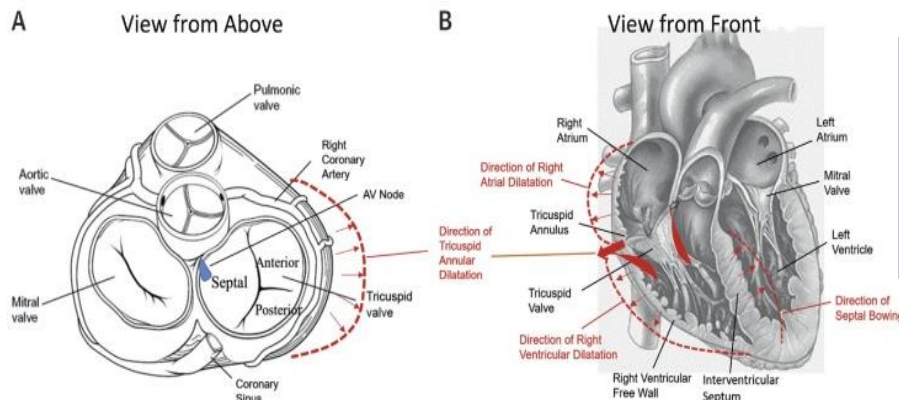
Prihadi, E.A. et al. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12(3):491-9.



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση των αιτιών που προκαλούν ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας. Organic- πρωτοπαθής, functional-δευτεροπαθής, AS: aortic stenosis; DCM: dilated cardiomyopathy, EMB- endomyocardial biopsy, ICM- ischaemic cardiomyopathy, LA -left atrial, LV-left ventricular, MR-mitral regurgitation, MS-mitral stenosis, RV-right ventricular, TV-tricuspid valve

(<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Treatment-options-for-severe-functional-tricuspid-regurgitation-indications-techniques-and-current-challenges>)

Παθοφυσιολογία:



Εικόνα: Απεικόνιση της παθοφυσιολογίας της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας με κόκκινα γράμματα. (Dahou *et al.*, 2019)

Dahou, A. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2019;12(3):458-68.

Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα την διάταση του δεξιού κόλπου λόγω του αίματος που παλινδρομεί και την σταδιακή διάταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας λόγω της αύξησης του όγκου αίματος που αυτή καλείται να διαχειριστεί. Σταδιακά η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και η ικανότητά της να γεμίζει με αίμα διαταράσσεται με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται δεξιά καρδιακή

ανεπάρκεια. Η διάταση του δεξιού κόλπου έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία αρρυθμιών όπως η κολπική μαρμαρυγή, η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και ο κολπικός πτερυγισμός. Κατά την διάρκεια της εισπνοής η παλινδρόμηση αίματος χειροτερεύει καθώς αυξάνεται το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας με συνέπεια να αυξάνεται η διάμετρος του δακτυλίου της βαλβίδας και επομένως η ποσότητα αίματος που παλινδρομεί. (Louie *et al.*, 1992; Williams *et al.*, 1996) (Frater, 2001; Topilsky *et al.*, 2010)

Γενετική αιτιολογία:

Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας σχετίζεται με την ύπαρξη του 15q overgrowth συνδρόμου και του συνδρόμου μικροελλειμάτων 16p11.2-p12.2.

(<https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0005180>)

Κλινική εικόνα:

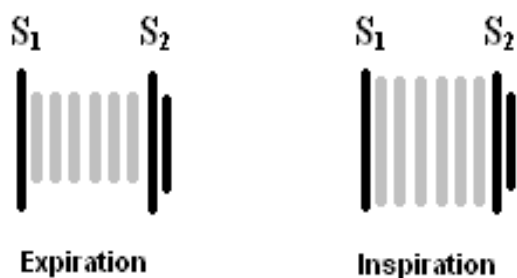
Στις περισσότερες περιπτώσεις η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας δεν παράγει συμπτώματα και σημεία. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται μετέπειτα και σχετίζονται με την δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που αυτή προκαλεί όπως δύσπνοια στην προσπάθεια λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής, ηπατομεγαλία με συνέπεια άλγος δεξιού υποχονδρίου, ορθόπνοια, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, ασκίτης και περιφερικό οίδημα ανά σάρκα. Επιπρόσθετα μπορεί να παρουσιαστούν αρρυθμίες λόγω διάτασης του δεξιού κόλπου όπως η κολπική μαρμαρυγή και ο κολπικός πτερυγισμός. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρείται κατά την διάρκεια της συστολής προβολή των οφθαλμών (Naylor, 1995) και κισώδεις φλέβες που εμφανίζουν παλμό. (Hollins and Engeset, 1989) Στις επιπλοκές της νόσου ανήκει η ενδοκαρδίτιδα, η θρομβοεμβολική νόσος και η καρδιακή κίρρωση του ήπατος. (Mulla S, Asuka E, Bora V, *et al.*, 2022)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Ακρόαση:

Ακροαστικά η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας είναι ακουστή ως ολοσυστολικό φύσημα υψηλής έντασης στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας (τέταρτο μεσοπλευρίο διάστημα παραστερνικά) με αντανάκλαση προς τα δεξιά, του οποίου η ένταση ενισχύεται κατά την διάρκεια της εισπνοής. Το φαινόμενο αυτής της αύξησης της έντασης είναι γνωστό ως σημείο Carvallo. Το φύσημα αυτό γίνεται εντονότερο όταν ο ασθενής είναι όρθιος ή στέκεται με την βοήθεια του κώδωνα του στηθοσκοπίου ενώ είναι χαμηλότερης έντασης στην εκπνοή ή κατά την διάρκεια του χειρισμού Valsava. Επίσης είναι δυνατή η ακρόαση φυσημάτος στις σφαγίτιδες φλέβες στον τράχηλο. (Amidi *et al.*, 1986)



Εικόνα: Απεικόνιση ολοσυστολικού φυσήματος με αύξηση της έντασης του κατά την διάρκεια της εισπνοής (σημείο Carvallo).

(<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/tricuspid-regurgitation>)

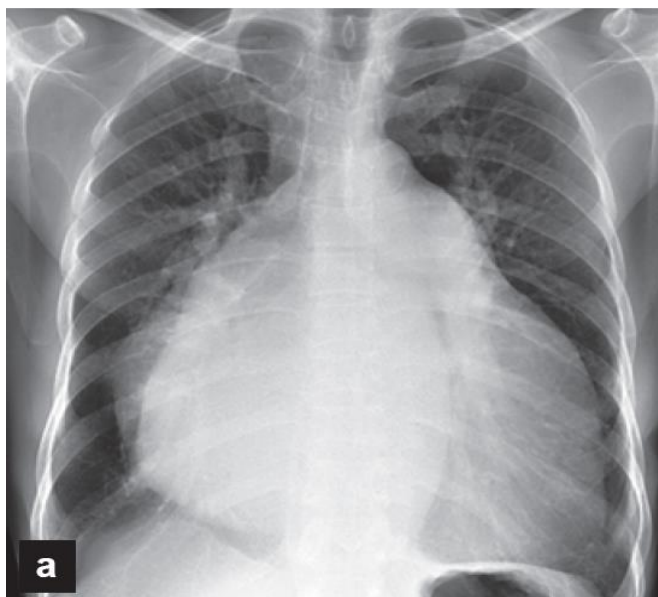
Η ψηλάφηση ροΐζου είναι πιθανή αριστερά παραστερνικά. Η ύπαρξη τρίτου καρδιακού τόνου είναι δυνατή λόγω δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας που οδηγείται σε ανεπάρκεια. Είναι δυνατόν ψηλαφώντας το δεξιό υποχόνδριο να είναι αισθητός σφυγμός στο δεξιό υποχόνδριο λόγω της εκσεσημασμένης ηπατικής διόγκωσης λόγω της στάσης του αίματος. Επιπλέον, η παρουσία οιδήματος που αφήνει εντύπωμα είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί ψηλαφητικά. Άλλα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας μπορούν να εντοπιστούν με την ψηλάφηση όπως το σημείο του ασκίτη ο οποίος μπορεί να διαπιστωθεί ψηλαφητικά με την επίκρουση και την αναζήτηση των σχετικών σημείων του όπως το σημείο του επιπλέοντος πάγου, το σημείο της αντιτυπίας. Το σημείο Lancisi το οποίο είναι ορατό στην σφαγίτιδα φλέβα όπου είναι παρόντα τα μεγάλα κύματα V λόγω της παλινδρόμησης αίματος διαμέσου της τριγλώχινας βαλβίδας κατά την διάρκεια της συστολής. Στην εισπνοή η αυξημένη φλεβική επιστροφή έχει ως αποτέλεσμα την διάταση των σφαγιτίδων φλεβών, γνωστό το σημείο ως Kussmaul.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι δυνατόν να αποκαλύψει την διάταση του δεξιού κόλπου με τα ψηλά P (πνευμονικά P). Επίσης η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας γίνεται έκδηλη με τα ψηλά R στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές όπως η V1 και V2. Τέλος το ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να αποκαλύψει τις αρρυθμίες όπως την κολπική μαρμαρυγή και τον κολπικό πτερυγισμό. Για αυτόν τον σκοπό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το 24ωρο Holter ρυθμού καθώς κατά την διάρκεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος οι αρρυθμίες μπορεί να μην εκδηλωθούν. Σε περίπτωση δευτεροπαθούς αιτιολογίας ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας παρατηρείται δεξιά στροφή του άξονα σε συνδυασμό με τα πνευμονικά P.

Ακτινογραφία θώρακος:

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι άνευ ευρημάτων. Ωστόσο μπορεί να αναδείξει την διάταση του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας, με αποτέλεσμα την αύξηση των ορίων της καρδιάς. Τέλος μπορεί να παρατηρηθεί υπεζωκοτική συλλογή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και ανύψωση των διαφραγμάτων λόγω ασκίτη. Τέλος είναι δυνατόν να είναι εμφανής η διόγκωση της αζύγου και της κάτω κοίλης φλέβας. (Lancellotti *et al.*, 2013)

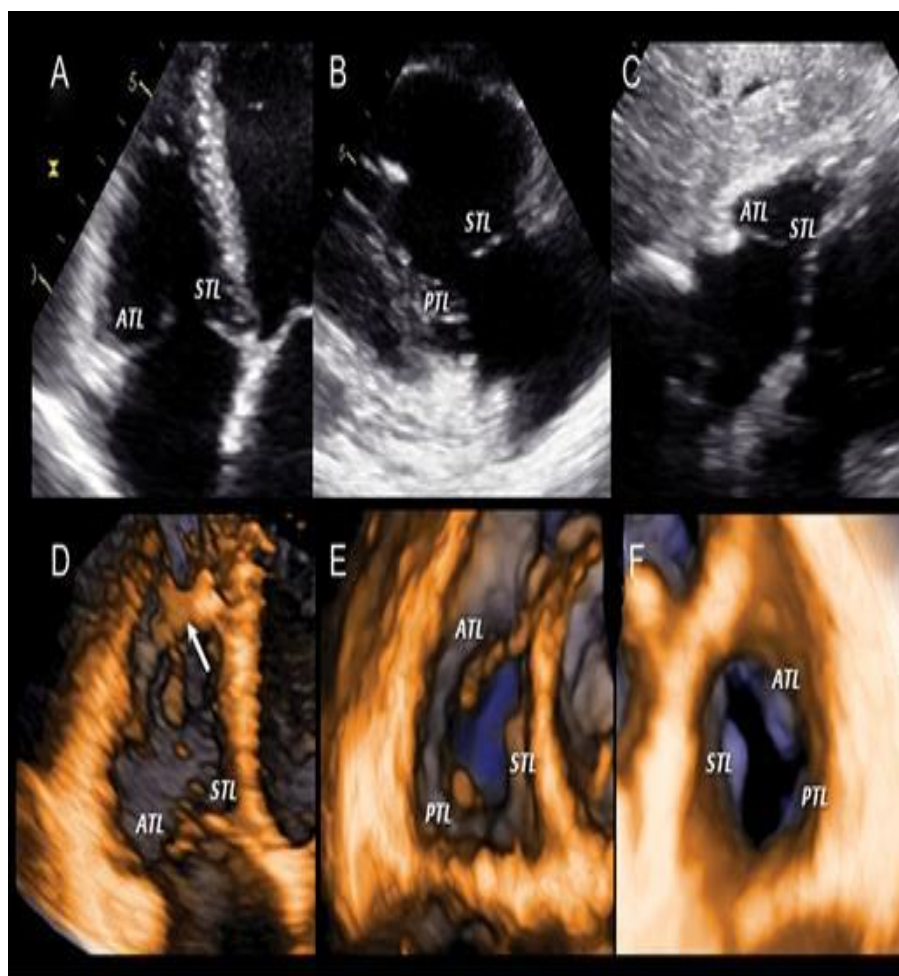


Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας στην οποία φαίνεται η εκσεσημασμένη καρδιομεγαλία και η διάταση του δεξιού κόλπου. (Mohanap N et al, 2018)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής όσον αφορά την απεικόνιση της ανεπαρκούς τριγλώχινας βαλβίδας, την εντόπιση τυχόν συνοδών ανωμαλιών που επηρεάζουν την λειτουργία της δεξιάς καρδιάς όπως η πνευμονική υπέρταση ή η παθολογία της μιτροειδούς βαλβίδας, την διάγνωση της υποκείμενης βλάβης που οδήγησε σε ανεπάρκεια την βαλβίδα και την εκτίμηση της βαρύτητας της ανεπάρκειας με την βοήθεια του Doppler και την ταξινόμησή της σε ήπια, μέτρια και σοβαρή. Συγκεκριμένα η απεικόνιση με την βοήθεια 2D της αποτυχίας κατάλληλου συμπλησιασμού των πτυχών της βαλβίδας, της πιθανής διάτασης του δακτυλίου της βαλβίδας, της παλινδρόμησης της αιματικής ροής προς την κάτω κοίλη φλέβα και της παράδοξης κινητικότητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά την διαστολή λόγω της παραμονής όγκου αίματος εντός της δεξιάς κοιλίας βοηθούν στην διάγνωση της συγγενούς καρδιοπάθειας. Επιπρόσθετα η απεικόνιση του πίδακα αίματος που παλινδρομεί μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας με την βοήθεια του spectral and colour flow Doppler βοηθά στην εκτίμηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας και της συστολικής πνευμονικής αρτηριακής πίεσης όπου με την βοήθεια της εξίσωσης Bernoulli εκτιμάται η κλίση πίεσης. (Shah and Raney, 2008) Θεωρείται δύσκολη η ταυτόχρονη εκτίμηση όλων των γλωχινών της βαλβίδας και της συνεργασίας τους μεταξύ τους, για αυτό τον λόγο επιστρατεύεται η χρήση πολλαπλών λήψεων όπως ο επιμήκης άξονας, ο βραχύς άξονας, οι υποπλεύριες λήψεις και η κορυφαία λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων. (Tornos Mas, Rodríguez-Palomares and Antunes, 2015; Lancellotti *et al.*, 2013) Αξιοσημείωτο είναι ότι η βαρύτητα της ανεπάρκειας ποικίλλει κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, πιο συγκεκριμένα κατά την εισπνοή η δεξιά κοιλία αυξάνεται σε μέγεθος με

αποτέλεσμα ο δακτύλιος της βαλβίδας να διατείνεται οπότε οι γλωχίνες αποτυγχάνουν να συμπλησιάσουν, οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα το στόμιο της βαλβίδας να διευρύνεται άρα η ταχύτητα του αίματος που παλινδρομεί να μειώνεται. (Torilsky *et al.*, 2010) Ειδικότερα έχει διαπιστωθεί μεταβολή της ταχύτητας του αίματος διαμέσου της βαλβίδας $>0,6\text{m/s}$ ή ίσο με την τιμή αυτή από τον Mutlak *et al* , γεγονός που θέτει την διάγνωση της ανεπάρκειας με ειδικότητα 94% και ευαισθησία 66%. (Mutlak *et al.*, 2013) Η λειτουργία Doppler μπορεί να υπολογίσει την σοβαρότητα της ανεπάρκειας, την συστολική πίεση στην δεξιά κοιλία, και την διαφορά πίεσης μεταξύ των καρδιακών διαμερισμάτων. (Rivera *et al.*, 1993) Σημαντικό ρόλο στον διαχωρισμό μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ανεπάρκειας της βαλβίδας έχει η μέτρηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας όπου τιμές άνω των 55 mmHg συνηγορεί υπέρ δευτεροπαθούς αιτιολογίας ενώ τιμές κάτω των 40mmHg υπέρ πρωτοπαθούς αιτιολογίας. (Waller *et al.*, 1986; Zoghbi *et al.*, 2003; Sugimoto *et al.*, 1999; Badano *et al.*, 2009; Muraru *et al.*, 2011; Lang *et al.*, 2012; Badano, Muraru and Enriquez-Sarano, 2013)



Εικόνα:

Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση με την βοήθεια 2D(A-C) και 3D(D-F).

A) κορυφαίο παράθυρο τεσσάρων κοιλοτήτων , B) απεικόνιση δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων , C) υποπλευρικό παράθυρο δεξιών κοιλοτήτων , D) στην 3D είναι ευκολότερη η απεικόνιση των γλωχινών της βαλβίδας, των τενόντιων χορδών και των θηλοειδών μυών, E) λήψη τριγλώχινας βαλβίδας από την δεξιά κοιλία όπου φαίνονται οι 3 γλωχίνες της , F) λήψη τριγλώχινας βαλβίδας από τον δεξιό κόλπο. Όπου ATL=anterior tricuspid leaflet, STL=septal tricuspid leaflet , PTL=posterior tricuspid leaflet.(Badano, Muraru and Enriquez-Sarano, 2013)

Stage	Definition	Valve Hemodynamics	Hemodynamic Consequences	Clinical Symptoms and Presentation
B	Progressive TR	Central jet <50% RA Vena contracta width <0.7 cm ERO <0.40 cm ² Regurgitant volume <45 mL	None	None
C	Asymptomatic severe TR	Central jet ≥50% RA Vena contracta width ≥0.7 cm ERO ≥0.40 cm ² Regurgitant volume ≥45 mL Dense continuous wave signal with triangular shape Hepatic vein systolic flow reversal	Dilated RV and RA Elevated RA with "c-V" wave	Elevated venous pressure No symptoms
D	Symptomatic severe TR	Central jet ≥50% RA Vena contracta width ≥0.7 cm ERO ≥0.40 cm ² Regurgitant volume ≥45 mL Dense continuous wave signal with triangular shape Hepatic vein systolic flow reversal	Dilated RV and RA Elevated RA with "c-V" wave	Elevated venous pressure Dyspnea on exertion, fatigue, ascites, edema

Εικόνα: Στον πίνακα αναφέρονται τα στάδια της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας τα οποία διαχωρίζονται σε Β-εξελισσόμενη ανεπάρκεια, C - ασυμπτωματική σοβαρή ανεπάρκεια, D - συμπτωματική σοβαρή ανεπάρκεια. Όπου ERO=effective regurgitant orifice, RV-right ventricle, RA- right atrium. (Otto *et al.*, 2021)

Multi-modality Imaging for Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity	Relative Utility of Each Imaging Modality				
	Parameters	Echocardiography (TTE or TEE)		Cardiac Magnetic Resonance	Computed Tomography Angiography
		2D/Doppler	3D/Color		
<p>Echocardiography Tricuspid Valve Morphology Pulsed and Continuous Wave Doppler Criteria Color Doppler Criteria (2D and 3D) Effective Regurgitant Orifice Area</p> <p>Cardiac Magnetic Resonance Regurgitant Volume Right Heart dimensions Vena caval size TV Annular Dimensions Right Heart Volumes and Function Complete Vascular Assessment</p> <p>Computed Tomography Anatomic Regurgitant Orifice Area</p>	Structural Parameters				
	TV Morphology	+++	+++	++	++
	RV and RA size	++	+++	+++	+++
	SVC and IVC Size	+++ (proximal cavae only)	+++	+++	+++
	Comprehensive vascular assessment	-	-	+++	+++
	Semi-Quantitative parameters				
	Jet Area	+++	+++	++	-
	Vena Contracta Width	+++	+++	++	-
	Vena Contracta Area	-	+++	++	-
	Anatomic Orifice Area	-	+	++	+++
	Quantitative Parameters				
	Effective Regurgitant Orifice Area	++ (PISA and Doppler SV)	- (see VCA)	-	-
	Regurgitant Volume	++ (PISA and Doppler SV)	++ (from VCA)	++	-

Εικόνα:

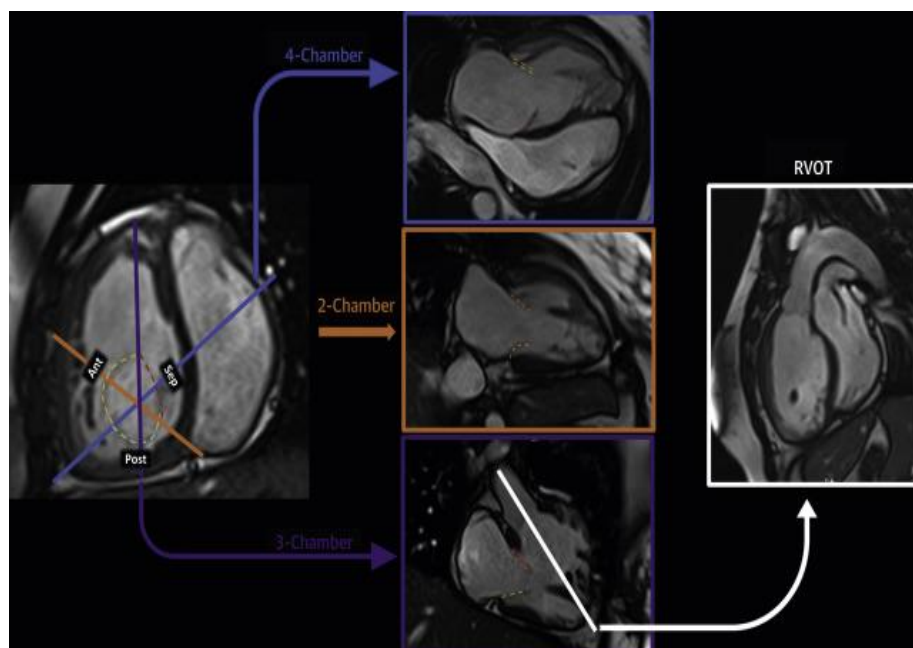
Εκτίμηση της βαρύτητας της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας με την βοήθεια της υπερηχοκαρδιογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς και της αξονικής τομογραφίας. (Hahn *et al.*, 2019)

lahn, R.T. et al. *J Am Coll Cardiol Img.* 2019;12(3):469-90.

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς:

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για ακριβέστερη εκτίμηση του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας και κόλπου καθώς και την λειτουργικότητας των καρδιακών διαμερισμάτων κατά τις φάσεις της συστολής και διαστολής. Προτιμάται σε περιπτώσεις όπου τα υπερηχοκαρδιογραφικά παράθυρα αποτυγχάνουν να προσδώσουν την λεπτομέρεια

που απαιτείται καθώς η μαγνητική τομογραφία προσφέρει εκπληκτική λεπτομέρεια σε όλα τα επίπεδα απεικόνισης της καρδιάς. (Anwar *et al.*, 2007)



Εικόνα:

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς των τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων που χρησιμοποιούνται ώστε να εκτιμηθεί η τριγλώχινα βαλβίδα και οι δεξιές κοιλοότητες. (Hahn *et al.*, 2019)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός αποτελεί χρήσιμη μέθοδος εκτίμησης των ακριβών πιέσεων που αναπτύσσονται ειδικά στην πνευμονική κυκλοφορία και την σφαγίτιδα φλέβα. Έπειτα είναι χρήσιμο να μετρηθεί η διαστολική πίεση των διαμερισμάτων της δεξιάς καρδιάς. Επιπρόσθετα χρησιμοποιείται προεγχειρητικά ώστε να εκτιμηθεί η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων. (Nishimura and Carabello, 2012; Hahn, 2020; Lurz *et al.*, 2020; Ha *et al.*, 2000)

4.4.3.4 Ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας (pulmonary regurgitation)

Επιδημιολογία:

Η συγγενής ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί μια σπάνια οντότητα. (Saji *et al.*, 2022)

Ανατομική περιγραφή:

Ως ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας ορίζεται η παλίνδρομη ροή του αίματος από την πνευμονική αρτηρία προς την δεξιά κοιλία μέσω της πνευμονικής βαλβίδας κατά την φάση της διαστολής. Τα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν την ανεπάρκεια είναι πληθώρα: η πνευμονική υπέρταση, η διατακτική καρδιομυοπάθεια, ο ρευματικός πυρετός, η αυτοανοσία, η ιατρογενής όπως μετά από χρήση Swan-Ganz καθετήρα, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η μετεγχειρητική επιπλοκή λόγω διόρθωσης της τετραλογίας του Fallot. Ωστόσο στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθεί η εκ γενετής μορφή της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. Η πνευμονική βαλβίδα αποτελείται από τρεις πτυχές και ο ρόλος της είναι να διακόπτει την αιματική ροή από την πνευμονική αρτηρία προς την δεξιά κοιλία κατά την διάρκεια της διαστολής. Η πνευμονική

βαλβίδα παρουσιάζει ανεπάρκεια είτε λόγω διάτασης του δακτυλίου που μπορεί να συμβαίνει λόγω συνυπάρχουσας παθολογίας όπως συνδρόμου Marfan, είτε λόγω συγγενούς ανωμαλίας της ανατομίας των πτυχών της βαλβίδας είτε λόγω πλήρους απουσίας της βαλβίδας. (Murphy *et al.*, 1993; Nollert *et al.*, 1997; Poon and Menahem, 2003; Hamza, Ortiz and Bonomo, 2004)

Παθοφυσιολογία:

Η ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας επιβαρύνει την λειτουργία της δεξιάς κοιλίας η οποία καλείται να διαχειριστεί αυξημένο όγκο αίματος και να τον προωθήσει προς την πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα αρχικά να υπερτρέφεται με έκκεντρο τρόπο καθώς τα σαρκομερίδια κατατάσσονται σε σειρές με στόχο να διατηρηθεί σταθερή η καρδιακή παροχή. Ωστόσο με την πάροδο του χρόνου επέρχεται συστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας λόγω ίνωσης με αποτέλεσμα να διατείνεται και τελικά να εγκαθίσταται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Στο στάδιο αυτό η δεξιά καρδιά αδυνατεί να συντηρήσει την απαραίτητη καρδιακή παροχή. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της παράδοξης κίνησης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά την διάρκεια της διαστολής. Η πρόγνωση αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας εξαρτάται από την σοβαρότητα της υποκείμενης βλάβης της βαλβίδας, τον βαθμό επιδείνωσης της παλινδρόμησης του αίματος και την ικανότητα της δεξιάς κοιλίας να ανταπεξέρχεται στο αυξημένο έργο. Η συγγενής απουσία της πνευμονικής βαλβίδας αποτελεί την σοβαρότερη μορφή η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί σύντομα μετά την γέννηση χειρουργικά οδηγεί σε θάνατο τον ασθενή που την φέρει. (Kuehne *et al.*, 2003; Frigiola *et al.*, 2004; Schwartz *et al.*, 2012; Davlourous *et al.*, 2002; Chaturvedi and Redington, 2007; El-Harasis *et al.*, 2018)

Κλινική εικόνα:

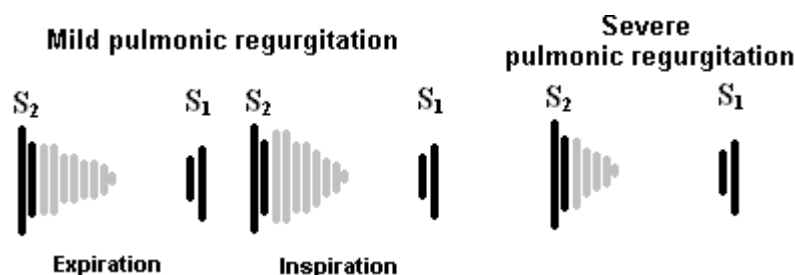
Τα αρχικά συμπτώματα της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας αρχίζουν να εμφανίζονται όταν η δεξιά κοιλία αρχίζει να δυσλειτουργεί λόγω αδυναμίας διαχείρισης του επιπλέον όγκου αίματος που παλινδρομεί προς αυτήν και αυτά περιλαμβάνουν την δύσπνοια στην προσπάθεια και το αίσθημα αδυναμίας καθώς η καρδιακή παροχή προς την συστηματική κυκλοφορία μειώνεται εφόσον το αίμα λιμνάζει στην δεξιά καρδιά. Η ηλικία έναρξης συμπτωμάτων ανάλογα με την υποκείμενη αιτία ποικίλλει, για παράδειγμα σε περίπτωση πλήρους απουσίας της πνευμονικής βαλβίδας τα συμπτώματα παρουσιάζονται σύντομα μετά την γέννηση. Σταδιακά επικρατούν κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες, συγκοπτικά επεισόδια, θρομβοεμβολικά επεισόδια και αίσθημα παλμών. Λόγω της συσσώρευσης αίματος στην δεξιά καρδιά στα πλαίσια δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρούνται συμπτώματα όπως ηπατοσπληνομεγαλία, διάταση σφαγίτιδων φλεβών, στηθάγχη,

περιφερικά οιδήματα και ασκίτης. Τελικά μπορεί να επέλθει αιφνίδιος καρδιακός θάνατος λόγω των αρρυθμιών. (Gatzoulis *et al.*, 2000; Hickey *et al.*, 2009; Chaturvedi and Redington, 2007; Kondo *et al.*, 1995; Wessel *et al.*, 1980; Gatzoulis *et al.*, 1995)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς ακούγεται πρώιμο decrescendo διαστολικό φύσημα στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας στο δεύτερο μεσοπλευρίο διάστημα αριστερά παραστερνικά. Η ένταση του φυσήματος αυξάνεται κατά την εισπνοή και το βαθύ κάθισμα ενώ μειώνεται στην εκπνοή και τον χειρισμό Valsava. Σε σοβαρή ανεπάρκεια ακούγεται επιπλέον συστολικό φύσημα εξώθησης που είναι ακουστό άνω αριστερά παραστερνικά λόγω της αύξησης του όγκου παλμού και τρίτος ή τέταρτος καρδιακός τόνος. Επιπρόσθετα ψηλαφάται καρδιακός ροίζος αριστερά παραστερνικά. Η πίεση εντός της σφαγίτιδας φλέβας είναι αυξημένη με αποτέλεσμα να διαπιστώνεται κύμα A. Ωστόσο σε περίπτωση που συνυπάρχει ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας διαπιστώνεται κύμα V. Εάν απουσιάζει η πνευμονική βαλβίδα τότε η πνευμονική συνιστώσα του δεύτερου καρδιακού τόνου δεν είναι ακουστή. (Chaturvedi and Redington, 2007)



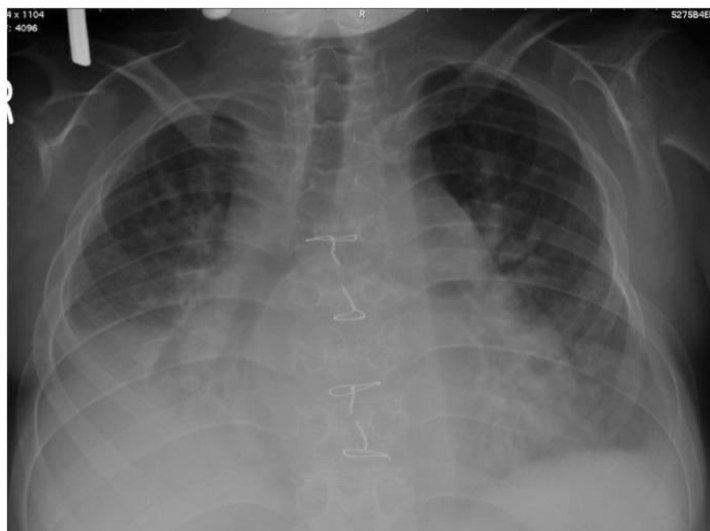
Εικόνα: Απεικόνιση του φυσήματος της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. Η ένταση του αυξάνεται στην εισπνοή και μειώνεται στην εκπνοή. (<https://www.healio.com/cardiology/learn-the-heart/cardiology-review/topic-reviews/pulmonic-valve-regurgitation>)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ασθενούς με ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας χρησιμοποιείται επικουρικά στην διάγνωση. Διαπιστώνεται υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με ψηλά R στις προκάρδιες απαγωγές όπως V1. Επιπλέον μπορεί να διαπιστωθεί δεξιά στροφή του άξονα, ατελής αποκλεισμός του δεξιού σκέλους, υπερτροφία του δεξιού κόλπου. Θεωρείται δόκιμο να πραγματοποιηθεί ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την διάρκεια στρες επαγόμενου από την άσκηση ώστε να αποκαλυφθούν κοιλιακές αρρυθμίες οι οποίες θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιφνίδιο θάνατο. Επιπλέον για τον ίδιο σκοπό δόκιμο θεωρείται η διενέργεια 24ωρου Holter ρυθμού. (Kobayashi *et al.*, 1984; Fukushima *et al.*, 1989)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος φαίνεται η δεξιά κοιλία αυξημένων διαστάσεων σε συνδυασμό με διόγκωση του πνευμονικού κώνου όπως και των πνευμονικών αρτηριών.

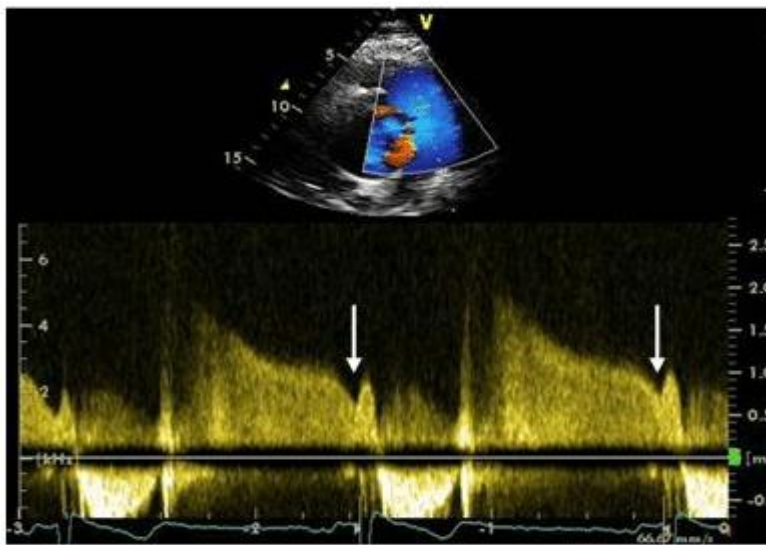


Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος ανεπάρκειας πνευμονικής βαλβίδας στα πλαίσια συνδρόμου Noonan.
(Kadoya *et al.*, 2018)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι η μέθοδος εκλογής για την διάγνωση της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας και την διαπίστωση των αιτιών που την προκαλούν. Η σοβαρότητα της ανεπάρκειας εκτιμάται με βάση την διάμετρο του πίδακα αίματος που παλινδρομεί, την πυκνότητα αίματος και την επιβράδυνση της ταχύτητας, για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι παραστερνικές λήψεις κατά τον μακρύ και βραχύ άξονα. Επιπρόσθετα με την μέθοδο αυτή μπορεί να μετρηθούν οι πιέσεις που αναπτύσσονται στα καρδιακά διαμερίσματα και στην πνευμονική κυκλοφορία ώστε να διαπιστωθεί πιθανή πνευμονική υπέρταση. Ειδικότερα η συστολική και διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας η οποία μετράται με την βοήθεια pulsed-wave και continuous-wave Doppler και της τροποποιημένης εξίσωσης Bernoulli, είναι σημαντικός δείκτης της κατάστασης της καρδιάς. Η μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας προκύπτει από το άθροισμα της πίεσης που αναπτύσσεται στον δεξί κόλπο και την μετατροπή της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας του παλινδρομούντος αίματος σε πίεση. Διαπιστώνεται η υπερτροφία ή διάταση της δεξιάς κοιλίας. Κατά την διάρκεια της διαστολής λόγω του αυξημένου όγκου παλμού που καλείται να διαχειριστεί η δεξιά κοιλία, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα απεικονίζεται να κινείται με μη φυσιολογικό τρόπο. Επιπρόσθετα απεικονίζεται η ακριβής ανωμαλία της πνευμονικής βαλβίδας. Πιο συγκεκριμένα σε περίπτωση απουσίας της πνευμονικής βαλβίδας δεν απεικονίζεται καμιά δομή στην θέση της, μπορούν να απεικονιστούν οι πτυχές της βαλβίδας και πιθανές παραλλαγές της με περισσότερες ή λιγότερες γλωχίνες καθώς και ο δακτύλιος της βαλβίδας με πιθανή διάταση. Με την βοήθεια του Doppler μπορεί να απεικονιστεί ο πίδακας αίματος που

παλινδρομεί προς την δεξιά κοιλία, η ποσότητα του αίματος που παλινδρομεί και η ταχύτητα της κίνησης. Το color flow Doppler είναι η μέθοδος που προτιμάται για την απεικόνιση του πίδακα αίματος, σε ήπια ανεπάρκεια ο πίδακας έχει μικρή διάμετρο και προβάλλει στο κέντρο, σε μέτριου προς σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια ο πίδακας μεγαλώνει σε διάμετρο και φαίνεται να προβάλλει εντός της δεξιάς κοιλίας, σε απουσία της βαλβίδας δεν απεικονίζεται πίδακας καθώς η ροή του αίματος είναι ελεύθερη προς και από την δεξιά κοιλία. Σε περίπτωση που ο πίδακας αίματος που παλινδρομεί είναι μεγαλύτερος από το 50% της στεφάνης της πνευμονικής βαλβίδας τότε η ανεπάρκεια θεωρείται σοβαρή. (Ristow *et al.*, 2005; Ristow *et al.*, 2007; Zoghbi *et al.*, 2003; Renella *et al.*, 2010; Ansari, 1991; Rudski *et al.*, 2010)



Εικόνα: Υπερηχογραφική απεικόνιση με την χρήση συνεχούς κύματος υπερήχων Doppler στην οποία φαίνεται η ανεπάρκεια της πνευμονικής βαλβίδας σε ασθενή με φυσιολογική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας. Τα βέλη δείχνουν την πτώση της ταχύτητας του αίματος. (Ginghină *et al.*, 2009)

Parameter	Mild	Moderate	Severe
Pulmonic valve	Normal	Normal or abnormal	Abnormal
RV size	Normal	Normal or dilated	Dilated
Jet size by color Doppler*	Thin (usually <10 mm in length) with a narrow origin	Intermediate	Usually large, with a wide origin; may be brief in duration
Jet density and deceleration rate – CW	Soft; Slow deceleration	Dense; variable deceleration	Dense; steep deceleration, early termination of diastolic flow
$RVOT_{VTI}$		↑↑	↑↑↑
$LVOT_{VTI}$ (PW)	↑		

Εικόνα: Πίνακας που περιέχει τα κριτήρια σταδιοποίησης της βαρύτητας της ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. (Prabhu, 2009)

*At a Nyquist limit of 50-60 cm/s Adapted from: Masani N, Wharton G, Allen

Μαγνητική και αξονική τομογραφία καρδιάς:

Αυτές οι απεικονιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται σε μετρίου ή σοβαρού βαθμού ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας ώστε να προσδιοριστεί η λειτουργία και το μέγεθος των κοιλιών με μεγαλύτερη ακρίβεια και λεπτομέρεια. Επιπρόσθετα αναπαρίσταται η ακριβής αιτία ανεπάρκειας της πνευμονικής βαλβίδας. Τέλος

εκτιμάται η εξέλιξη της ανεπάρκειας με την πάροδο του χρόνου. (Knauth *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2004)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμοποιείται εφόσον δεν έχουν ληφθεί οι απαραίτητες πληροφορίες με τις μη επεμβατικές μεθόδους. Πιο συγκεκριμένα η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς καθώς με την βοήθεια της μπορούν να μετρηθούν οι πιέσεις των καρδιακών διαμερισμάτων και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Επίσης εκτιμάται η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων προεγχειρητικά. (Rommel, Yadav and Stouffer, 2018)

4.4.4 Ανωμαλίες σύνδεσης τμημάτων:

Η περιγραφή της ανατομίας αρχίζει με την περιγραφή της σπλαχνικής συμμετρίας με την φυσιολογική θέση σπλάχνων να ονομάζεται situs solitus. Η αντίθετη κατοπτρική θέση των σπλάχνων ονομάζεται situs inversus. Η ενδιάμεση θέση των σπλάχνων ονομάζεται situs ambiguus (σύνδρομο ισομέρειας), η δεξιά ισομέρεια παρουσιάζει ασπληνία ενώ η αριστερή ισομέρεια παρουσιάζει πολυσπληνία. Επιπλέον είναι σημαντική η περιγραφή της διάταξης των κοιλιών μεταξύ τους:

1. d-Looping όταν η δεξιά κοιλία βρίσκεται δεξιά και εμπροσθεν της αριστερής
2. l-Looping όταν η δεξιά κοιλία βρίσκεται αριστερά και εμπροσθεν της αριστερής

Έπειτα είναι σημαντική η αναφορά αντίστοιχων ή αναντίστοιχων συνδέσεων μεταξύ των φλεβών με τους αντίστοιχους κόλπους (δεξιός κόλπος-κοίλη φλέβα, αριστερός κόλπος-πνευμονικές φλέβες), των κόλπων με τις κοιλίες (δεξιός κόλπος με δεξιά κοιλία, αριστερός κόλπος με αριστερά κοιλία) και των αρτηριών με τις αντίστοιχες κοιλίες (δεξιά κοιλία με πνευμονική αρτηρία, αριστερά κοιλία με αορτή).

Επιπλέον αναφέρεται και η διάταξη των αγγείων μεταξύ τους. Τέλος κρίσιμης σημασίας θεωρείται η γνώση της κατεύθυνσης της αιματικής ροής σε περίπτωση αναντίστοιχων συνδέσεων.

Οι σημαντικότερες ανωμαλίες σύνδεσης του καρδιαγγειακού συστήματος είναι οι ακόλουθες:

4.4.4.1 Ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών(APVR)

Επιδημιολογία:

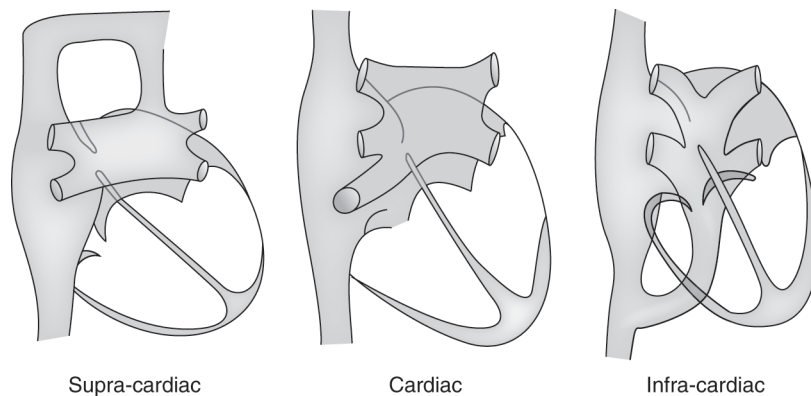
Η ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών ανήκει στην κατηγορία των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών και διακρίνεται σε ολική και μερική ανάλογα με τον αριθμό των πνευμονικών φλεβών που εκβάλλουν λανθασμένα. Αφορά το 1% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. Ο επιπολασμός της ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών είναι περίπου 7 περιστατικά ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις

με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 18:23.(Correa-Villaseñor *et al.*, 1991; Egbe *et al.*, 2014) Η επίπτωση της ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών είναι περίπου 1 ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Reller *et al.*, 2008; Hoffman and Kaplan, 2002) Η επίπτωση της μερικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών είναι 0,7% του συνόλου του πληθυσμού και αποτελεί τυχαίο εύρημα. (Healey, 1952; Garduno *et al.*, 1999)

Ανατομική περιγραφή:

Στην φυσιολογική καρδιά οι πνευμονικές φλέβες που μεταφέρουν το οξυγονωμένο αίμα στην συστηματική κυκλοφορία είναι τέσσερις, δύο δεξιές και δύο αριστερές, οι οποίες εκβάλλουν στο οπίσθιο τοίχωμα της καρδιάς στον αριστερό κόλπο. Ωστόσο στην ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών επικρατεί η αναντίστοιχη φλεβοκολπική σύνδεση των πνευμονικών φλεβών οι οποίες αντί να εκβάλλουν στον αριστερό κόλπο, συνδέονται με την δεξιά κυκλοφορία. Αυτή η συγγενής καρδιοπάθεια παρουσιάζει κυμαινόμενη βαρύτητα ανάλογα με τον αριθμό των πνευμονικών φλεβών που λανθασμένα εκβάλλουν στον δεξιό κόλπο και την ύπαρξη ή όχι παρακώλυσης της πνευμονικής κυκλοφορίας. Συνεπώς διακρίνεται σε ολική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών στην οποία το σύνολο των πνευμονικών φλεβών εκβάλλουν λανθασμένα και μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών στην οποία μία ή περισσότερες πνευμονικές φλέβες εκβάλλει/ουν στον δεξιό κόλπο. Το γεγονός ότι το οξυγονωμένο αίμα εισέρχεται στην φλεβική κυκλοφορία αντί για την συστηματική καθιστά αναγκαία την παραμονή ανοιχτού ωοειδούς τρήματος ή μεσοκολπικής επικοινωνίας, ώστε οι δύο κυκλοφορίες να παραμείνουν σε σειρά συνδεδεμένες και όχι παράλληλα για την ικανοποίηση των αναγκών της συστηματικής κυκλοφορίας. Η ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών διακρίνεται σε τρεις τύπους σε υπερκαρδιακή, καρδιακή και υποκαρδιακή ανάλογα με την θέση του σημείου εκβολής των πνευμονικών φλεβών στην δεξιά κυκλοφορία η οποία συμβαίνει είτε μέσω μιας κοινής κάθετης φλέβας είτε μέσω της κάθε πνευμονικής φλέβας ξεχωριστά. Στην υπερκαρδιακή ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών (τύπος I) συνδέεται το σημείο εκβολής των πνευμονικών φλεβών με την άνω κοίλη φλέβα ή την ανώνυμη φλέβα ή την άζυγο φλέβα. Στην καρδιακή ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών (τύπος II) το σημείο εκβολής των πνευμονικών φλεβών συνδέεται με τον στεφανιαίο κόλπο ή απευθείας με τον δεξιό κόλπο. Στην υποκαρδιακή ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών (τύπος III) υπάρχει μια κάθετη φλέβα που συνδέει το σημείο εκβολής των πνευμονικών φλεβών με την πυλαία φλέβα ή την ηπατική φλέβα ή την κάτω κοίλη φλέβα υποδιαφραγματικά. Είναι δυνατόν οι δεξιές και αριστερές πνευμονικές φλέβες να εκβάλλουν με διαφορετικό τρόπο στην δεξιά κυκλοφορία (τύπος IV- ανάμειξη

συνδέσεων). Σε οποιοδήποτε τύπο εκβολής είναι δυνατόν να υπάρχει εμπόδιο στην κυκλοφορία του αίματος, ωστόσο στον υποδιαφραγματικό τύπο συναντάται συχνότερα λόγω της πολύπλοκης πορείας κάτωθεν του διαφράγματος. Σε περίπτωση παρεμπόδισης της κυκλοφορίας είναι απαραίτητη η χειρουργική αποκατάσταση. (Kandathil and Chamarchy, 2018; Craig, Darling and Rothney, 1957; Seale *et al.*, 2010) Στην μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών μια παραλλαγή η οποία ονομάζεται σύνδρομο Scimitar αποτελεί μια οντότητα στην οποία ο δεξιός πνεύμονας παροχετεύεται από τις δεξιές πνευμονικές φλέβες αποκλειστικά, αυτές με την σειρά τους παροχετεύονται στην κάτω κοίλη φλέβα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη υποπλαστικών τμημάτων δεξιού πνεύμονα και την σταδιακή ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. (Gao *et al.*, 1993; Wang *et al.*, 2018) Η συχνότερη μορφή μερικής εκβολής των πνευμονικών φλεβών αφορά την εκβολή της άνω δεξιάς πνευμονικής φλέβας στον δεξιό κόλπο ή την άνω κοίλη φλέβα και συνδυάζεται με μεσοκοιλιακή επικοινωνία τύπου φλεβικού κόλπου.



Εικόνα: Απεικόνιση των τριών τύπων της ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών. TAPVC: total anomalous pulmonary veins connection (Khan, 2018)

Παθοφυσιολογία:

Από άποψη παθοφυσιολογίας η ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών έχει ως αποτέλεσμα αριστεροδεξιά διαφυγή καθώς το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει πάλι στον δεξιό κόλπο αντί να οδηγείται στην αριστερή κυκλοφορία και εκ νέου στην πνευμονική κυκλοφορία. Η ύπαρξη μεσοκοιλιακής επικοινωνίας είναι αναγκαία για την επιβίωση ώστε το αίμα από τον δεξιό κόλπο να οδηγείται στον αριστερό κόλπο διαμέσου της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας με δεξιοαριστερή διαφυγή και από εκεί στην συστηματική κυκλοφορία. Λόγω της σταδιακής υπερφόρτωσης του όγκου που καλείται να διαχειριστεί ο δεξιός κόλπος και η δεξιά κοιλία, σε περίπτωση μη παρεμπόδισης της πνευμονικής κυκλοφορίας, σταδιακά με την πάροδο του χρόνου εγκαθίσταται πνευμονική υπέρταση και ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς, όμως όχι τόσο σοβαρή και ταχεία όπως στην περίπτωση παρεμπόδισης της πνευμονικής κυκλοφορίας. Επομένως σε περίπτωση παρεμπόδισης της πνευμονικής κυκλοφορίας που συμβαίνει συχνότερα στον υποδιαφραγματικό τύπο ο όγκος αίματος που επιστρέφει είναι μειωμένος οπότε εμφανίζεται πνευμονικό οίδημα καθώς

το αίμα συσσωρεύεται στα πνευμονικά αγγεία και έπειτα, πνευμονική υπέρταση, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς ταχέως. Στις δύο περιπτώσεις παρουσιάζεται υπερτροφία τόσο του δεξιού κόλπου όσο και της δεξιάς κοιλίας και έπειτα διάταση των τοιχωμάτων αυτής. (Arulselvam, Kalis and Al Amer, 2018) Στην μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών σημαντικό ρόλο παίζει ο αριθμός των πνευμονικών φλεβών που επηρεάζονται, με την επικρατούσα άποψη να εκφράζει ότι η συμμετοχή άνω του 50% των πνευμονικών φλεβών είναι κλινικά σημαντική. Επιπρόσθετα παίζουν ρόλο οι αντιστάσεις των αγγείων και η ενδοτικότητα των καρδιακών διαμερισμάτων. (Van Praagh *et al.*, 1995)

Κλινική εικόνα:

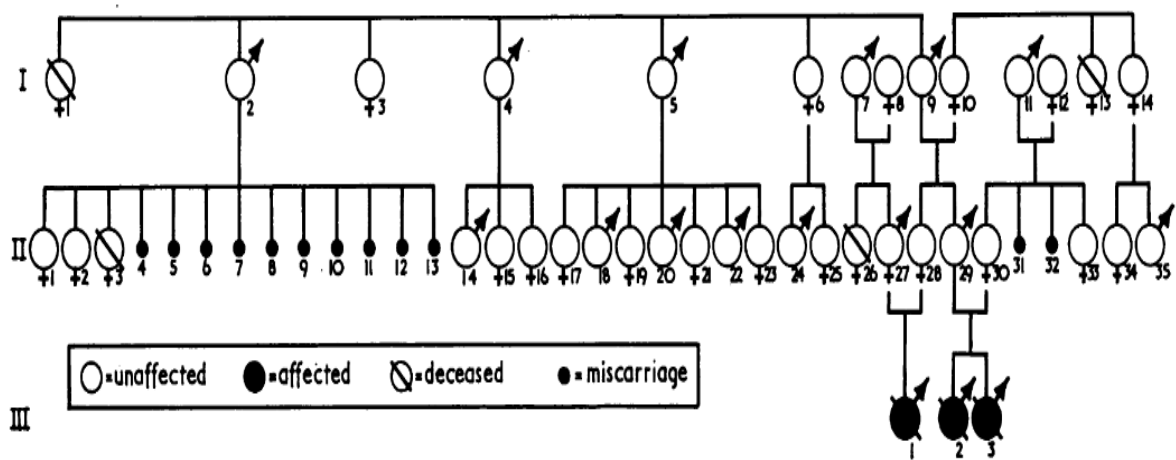
Ανάλογα με την βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας και την παρουσία εμποδίου κατά μήκος της πνευμονικής κυκλοφορίας, η κλινική εικόνα ποικίλλει από ήπια κυάνωση και ταχύπνοια έως συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και νεογνικό θάνατο εφόσον δεν αντιμετωπιστεί ταχέως. Στον υποδιαφραγματικό τύπο ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών και σε κάποιες περιπτώσεις υπερκαρδιακού τύπου που συνυπάρχει παρεμπόδιση της πνευμονικής κυκλοφορίας εγκαθίστανται πνευμονικό οίδημα ανθεκτικό στην οξυγονοθεραπεία που εκδηλώνεται με αναπνευστική δυσχέρεια και εκσεσημασμένη κυάνωση εντός περίπου 24-36 ωρών από την γέννηση. Στην περίπτωση αυτή ο θάνατος μπορεί να επέλθει σύντομα έως τον πρώτο μήνα ζωής εφόσον δεν αντιμετωπιστεί. Αντίθετα οι άλλοι δύο τύποι αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας περιλαμβάνουν απουσία συμπτωμάτων έως ήπια συμπτώματα κυρίως καρδιακής ανεπάρκειας με περιφερικά οιδήματα, ασκίτη, διάταση των σφαγίτιδων φλεβών και ηπατομεγαλία. Η κλινική εικόνα της μερικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών ποικίλλει ανάλογα με την έκταση της αριστεροδεξιάς διαφυγής. Επομένως οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί σε περιπτώσεις ήπιας διαφυγής διαμέσου της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, ενώ σε περιπτώσεις μέτριας διαφυγής τα συμπτώματα παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία με συμπτώματα όπως η δύσπνοια ή καταβολή δυνάμεων και σταδιακά στην ενηλικίωση αναπτύσσεται καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με σύνδρομο Scimitar είναι πιθανό να πάσχουν από συχνές πνευμονίες και αιμοπτύσεις, επιπλέον όσο μικρότερη είναι η ηλικία της πρωτοδιάγνωσης τόσο σοβαρότερη είναι η συμπτωματολογία και φτωχότερη η πρόγνωση. Επιπλέον συμπτώματα που απαντώνται στο σύνδρομο αυτό είναι η δύσπνοια, η αδυναμία σίτισης, η κυάνωση, ο λήθαργος και η καθυστέρηση της ανάπτυξης. (Gao *et al.*, 1993; Najm *et al.*, 1996; Huddleston *et al.*, 1999) Τέλος λόγω διάτασης του δεξιού κόλπου είναι δυνατόν να δημιουργηθούν επιπλοκές με κυριότερες τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες όπως

υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κολπικός πτερυγισμός και κολπική μαρμαρυγή. (Li *et al.*, 2019; Karamliou *et al.*, 2007)

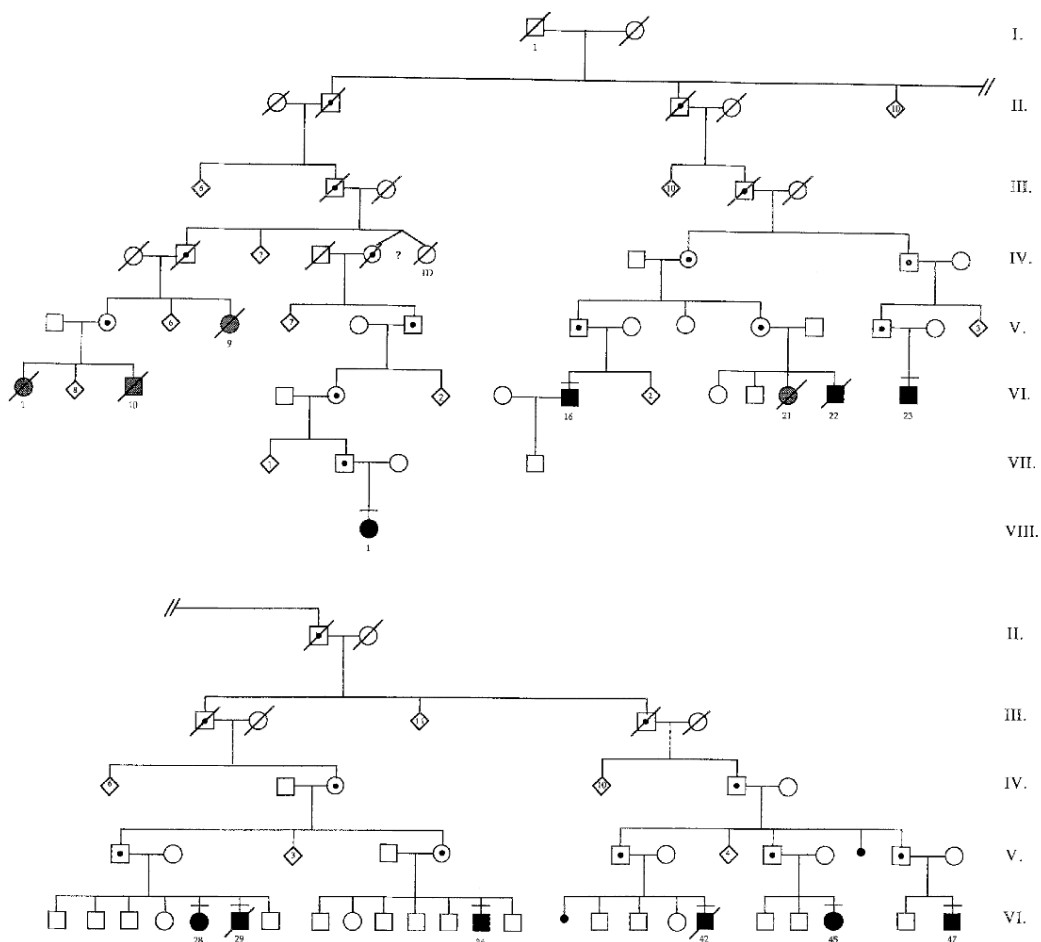
Γενετική αιτιολογία:

Η μερική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών συναντάται στο σύνδρομο Turner όπως προαναφέρθηκε. (Gutmark-Little *et al.*, 2012) Η ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών συναντάται συχνά σε ασθενείς με σύνδρομο ετεροταξίας με ασπληνία ή πολυσπληνία. (Gathman and Nadas, 1970) Το γονίδιο CLTCL1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.21, το CST3 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20p11.21, το GXYLT1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q12, το HMGA2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q14.3, το SNAI1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20q13.13, το VAV2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9q34.2 και το ZDHH8 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.21, συσχετίζονται με την συγγενή αυτή καρδιοπάθεια όπως απεδείχθη με την βοήθεια της αλληλούχησης επόμενης γενεάς. (Shi *et al.*, 2018) Η περιοχή TAPVR1 είναι μεγέθους 2.48-Mb στο χρωμόσωμα 4q12 και κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο με μειωμένη διεισδυτικότητα και ποικίλη εκφραστικότητα και προκαλεί ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών. (Bleyl *et al.*, 1994) Ο εντοπισμός των γονιδίων μπορεί να γίνει με την βοήθεια πάνελ που θα συμπεριλαμβάνει τις περιοχές ενδιαφέροντος ενώ η περιοχή στο χρωμόσωμα 4q12 μπορεί να εντοπιστεί με την βοήθεια του μοριακού καρυότυπου. Έχει περιγραφεί μια οικογένεια στην οποία ο πατέρας και η κόρη πάσχουν από σύνδρομο Scimitar, με τον πατέρα να είναι ασυμπτωματικός με δεξιοκαρδία ενώ η κόρη πέραν της δεξιοκαρδίας παρουσίασε σοβαρή πνευμονική υπέρταση, υποπλασία του δεξιού πνεύμονα και συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού. (Neill *et al.*, 1960) Επιπρόσθετα έχει περιγραφεί μια αδερφή και ένας αδερφός με τον υποδιαφραγματικό τύπο της ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών. (Le Tan *et al.*, 1968) Το γενεαλογικό δένδρο της παρακάτω εικόνας απεικονίζει μια οικογένεια στην οποία εμφανίστηκαν τρία περιστατικά ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών σε δύο αδερφούς και έναν μητρικό πρώτο εξάδερφο, οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι μπορεί να οφείλεται σε μικρή μετατόπιση γενετικού υλικού ή μονήρες αυτοσωμικά επικρατές γονίδιο σε συνδυασμό με το φαινόμενο επίστασης. (Paz and Castilla, 1971) Σε άλλη οικογένεια πάσχουν τρία ζευγάρια αδερφών με ποικίλου τύπου ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών. (Solymar, Sabel and Zetterqvist, 1987) Σε μια οικογένεια ο πατέρας και τα δύο παιδιά (αγόρι και κορίτσι) φέρουν την συγγενή καρδιοπάθεια, με αποτέλεσμα να θεωρείται ότι αυτή κληρονομείται με αυτοσωμικά επικρατές πρότυπο κληρονόμησης. Η υπεύθυνη μετάλλαξη θεωρείται ότι κληρονομήθηκε από τον πατρικό παππού. (Raisher, Downton and Grant, 1991) Στο δεύτερο γενεαλογικό δένδρο μιας μεγάλης

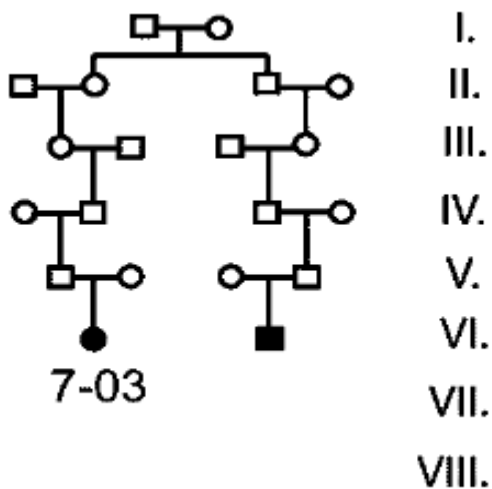
οικογένειας από την Utah-Idaho διαπιστώνεται η σποραδική εμφάνιση περιστατικών ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών που πιθανολογείται ότι οφείλεται σε αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομησης με ποικίλη εκφραστικότητα και μειωμένη διεισδυτικότητα. Η υπεύθυνη περιοχή που ονομάζεται TAPVR1 βρίσκεται σε 30-cM interval στο χρωμόσωμα 4p13-q12. (Bleyl *et al.*, 1994) Σε μια οικογένεια με καταγωγή από την Σκωτία στην VI γενεά βρέθηκαν δύο περιστατικά ολικής ανώμαλης εκβολής πνευμονικών φλεβών, επιπλέον διερευνήθηκε η πιθανότητα συγγένειας μεταξύ αυτής της οικογένειας και της οικογένειας από την Utah. Ωστόσο δεν διαπιστώθηκε συγγένεια με βάση την σύγκριση των απλοτύπων-γονοτύπων. (Bleyl *et al.*, 2006)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας όπου δύο αδερφοί και ο μητρικός πρώτος εξάδελφος φέρουν ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών. (Paz and Castilla, 1971)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας από την Utah-Idaho στην οποία εμφανίζεται η ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών. Το γκρι χρώμα σημαίνει ότι δεν είναι σίγουρο ότι τα άτομα αυτά πάσχουν από την συγγενή καρδιοπάθεια. Η γραμμή δείχνει ότι τα άτομα αυτά εξετάστηκαν από τους συγγραφείς της μελέτης. (Bleyl *et al.*, 1994)



Εικόνα: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με καταγωγή από την Σκωτία. (Bleyl *et al.*, 2006)

Διαγνωστική προσέγγιση:
Φυσική εξέταση:

Στην περίπτωση ολικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών χωρίς παρεμπόδιση της πνευμονικής κυκλοφορίας η ήπια κυάνωση μπορεί να διαπιστωθεί με την βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας. (Gathman and Nadas, 1970) Στην ακρόαση της καρδιάς διαπιστώνεται διχασμός του δεύτερου καρδιακού τόνου με αύξηση της έντασης του πνευμονικού στοιχείου λόγω της αύξησης του όγκου αίματος που καλείται να διαχειριστεί η δεξιά κοιλία. Διαπιστώνεται συστολικό καρδιακό φύσημα εξώθησης κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς έντασης 2-3/6 αριστερά παραστερνικά εξαιτίας της αύξησης του όγκου παλμού που κινείται διαμέσου της πνευμονικής βαλβίδας. Επιπρόσθετα είναι δυνατό να διαπιστωθεί υπερδυναμικό προκάρδιο. Λόγω της αυξημένης ποσότητας αίματος που καλείται να διαχειριστεί η δεξιά καρδιά είναι δυνατόν να διαπιστωθεί στην εστία ακρόασης της τριγλώχινας βαλβίδας ακουστό φύσημα. Στην περίπτωση υποκαρδιακού τύπου ανώμαλης εκβολής πνευμονικών φλεβών το ήπαρ μπορεί να ψηλαφάται διογκωμένο λόγω αυξημένης ποσότητας αίματος που καταλήγει στην πυλαία κυκλοφορία. Τα παιδιά χωρίς παρεμπόδιση της πνευμονικής κυκλοφορίας εμφανίζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη τους και καθυστερημένη εμφάνιση της κυάνωσης. Σε περιπτώσεις υπερκαρδιακής επικοινωνίας έχει αναφερθεί ανάστροφη κυάνωση του άνω μέρους του σώματος και φυσιολογική χροιά δέρματος στο κάτω μέρος καθώς η αναστόμωση προβάλλει στην άνω κοίλη φλέβα και από εκεί περνά στον βοτάλλειο πόρο και στη συνέχεια στην κατιούσα αορτή. (Yar *et al.*, 2009) Τα κλινικά σημεία της μερικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών εξαρτώνται από τον αριθμό των πνευμονικών φλεβών που συμμετέχουν, με την σημειολογία να κυμαίνεται από μηδαμινή έως αυτή της ολικής ανώμαλης εκβολής πνευμονικών φλεβών.

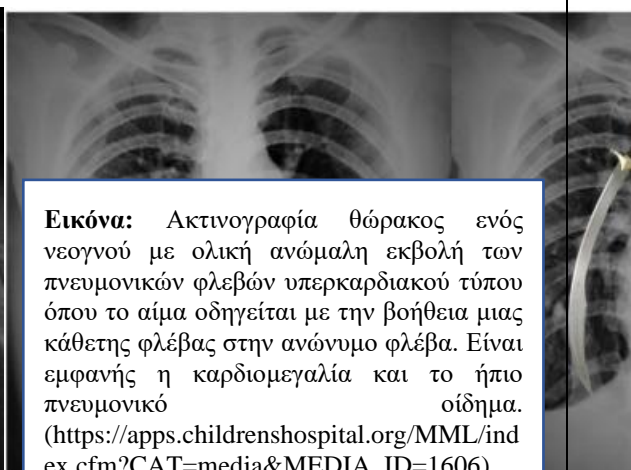
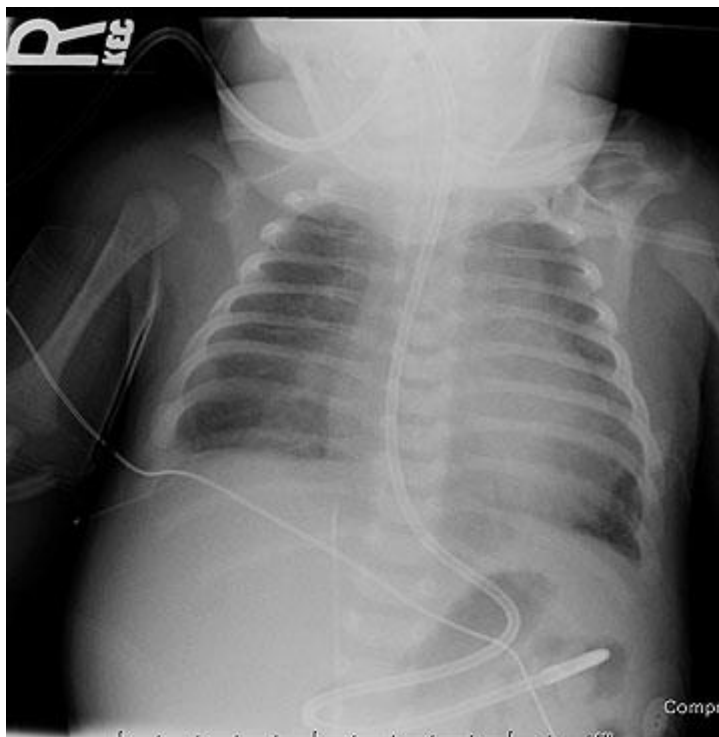
Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώνονται ευρήματα υπερτροφίας δεξιού κόλπου με παρουσία οξύαιχμων κυμάτων P (πνευμονικά P) και προτύπου rR ή rSR , υπετροφίας της δεξιάς κοιλίας με υψηλά R στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1, V2, V3R, and V4R) και βαθιά S στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές (V5 and V6) και καθώς και δεξιά στροφή του άξονα. Το πρότυπο qR υποδεικνύει υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας που οφείλεται σε αύξηση του όγκου που καλείται να διαχειριστεί η δεξιά κοιλία. Παρόλα αυτά τα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος θεωρούνται μη ειδικά για την διάγνωση της ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών.



Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακος σε περίπτωση μη παρακώλυσης της πνευμονικής κυκλοφορίας διαπιστώνεται καρδιά φυσιολογικών ή ηπίως αυξημένων διαστάσεων, καθώς οι όγκοι αίματος που καλείται να διαχειριστεί είναι φυσιολογικοί. Ωστόσο σε περίπτωση παρακώλυσης της πνευμονικής κυκλοφορίας διαπιστώνεται αυξημένη πνευμονική αιμάτωση που εκδηλώνεται με την εμφάνιση των γραμμών Kerley B σε συνδυασμό με μεγαλοκαρδία. Η πορεία των αγγείων που συνδέουν το σημείο εκβολής των πνευμονικών φλεβών με την δεξιά κυκλοφορία μπορεί να φαίνονται στην ακτινογραφία θώρακα και να δημιουργούν σκιάσεις, ειδικά στον υπερκαρδιακό τύπο στον οποίο η καρδιακή σκιά λαμβάνει σχήμα χιονάνθρωπου (σαν τον αριθμό 8). Στο σύνδρομο Scimitar η φλέβα που παροχετεύεται στην κάτω κοίλη φλέβα εμφανίζεται στην ακτινογραφία θώρακος και ομοιάζει σαν σπαθί (scimitar στην Τουρκία). Οι ανώμαλες αναστομώσεις των αγγείων είναι δυνατόν να προκαλούν και διεύρυνση του μεσοθωρακίου.

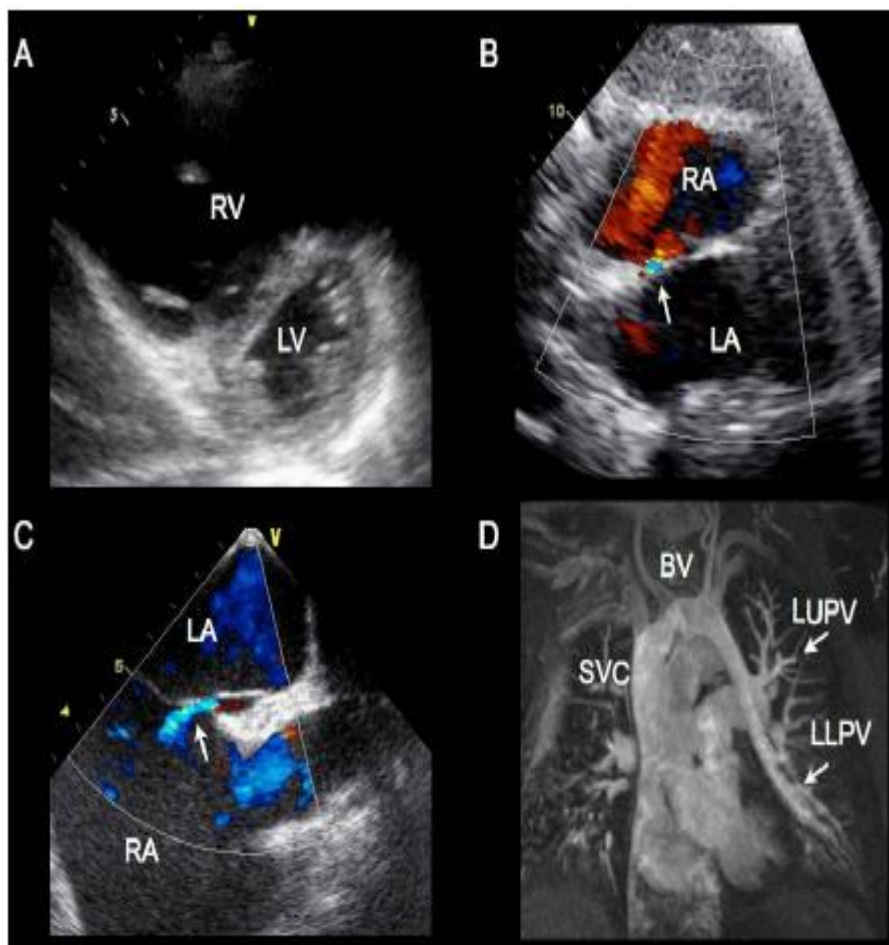


Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός νεογνού με ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών υπερκαρδιακού τύπου όπου το αίμα οδηγείται με την βοήθεια μιας κάθετης φλέβας στην ανώνυμο φλέβα. Είναι εμφανής η καρδιομεγαλία και το ήπιο πνευμονικό οίδημα. (https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1606)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της ανώμαλης εκβολής των

πνευμονικών φλεβών. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιούνται κορυφαίες και υποπλεύριες λήψεις των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων για την απεικόνιση των σημείων εκβολής των τεσσάρων πνευμονικών φλεβών και επομένως την διάκριση των τύπων αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας. Επιπρόσθετα μπορεί να απεικονιστούν οι κάθετες φλέβες και οι συνδέσεις τους. Με την βοήθεια του Doppler είναι δυνατόν να απεικονιστεί η ροή του αίματος διαμέσου του ωοειδούς τρήματος ή της μεσοκολπικής επικοινωνίας και να εκτιμηθεί το μέγεθος αυτών όπως και η πιθανότητα να παρουσιάζουν περιοριστικό πρότυπο. Οι δεξιές καρδιακές κοιλότητες εμφανίζονται διευρυμένες λόγω των αυξημένων πιέσεων που καλούνται να διαχειριστούν. Επίσης οι άνω, κάτω κοίλη φλέβα, η ανώνυμος φλέβα, η άζυγος φλέβα, ο στεφανιαίος κόλπος, η ηπατική φλέβα και η πυλαία φλέβα παρουσιάζονται διευρυμένες. Είναι απαραίτητη η χρήση Spectral Doppler ώστε να απεικονισθεί τυχόν εμπόδιο στην ροή των πνευμονικών φλεβών. Η μέτρηση της πίεσης που αναπτύσσεται στην πνευμονική αρτηρία είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της πιθανότητας εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης. (van der Velde *et al.*, 1991; Al-Ahmari *et al.*, 2003)



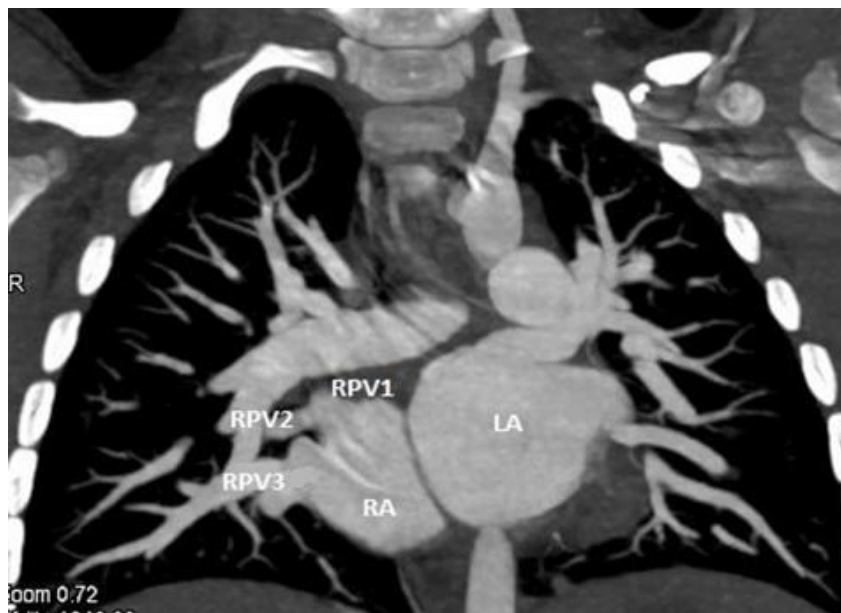
Εικόνα: A) παραστερνική κατά τον βραχύ άξονα υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση στην οποία φαίνεται η αύξηση του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με την αριστερή, B) υποξοφοειδική λήψη στην οποία απεικονίζεται η διαφυγή αίματος διαμέσου του ανοιχτού ωοειδούς τρήματος με την βοήθεια του color Doppler, C) ομοίως με B αλλά διαφορετική λήψη D) μαγνητική τομογραφία καρδιάς στην οποία απεικονίζεται η μερική ανώμαλη εκβολή των δύο αριστερών πνευμονικών φλεβών στην ανώνυμο φλέβα και την άνω κοίλη φλέβα. RV right ventricle, LV left ventricle, RA right atrium, LA left atrium, SVC superior vena cava, BV brachiocephalic vein, LUPV left upper pulmonary vein, LLPV left lower pulmonary vein (Nepomuceno *et al.*, 2011)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Η άνοδος του κορεσμού του αίματος σε O₂ στην φλεβική οδό είναι ενδεικτική αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας λόγω της ανάμιξης των δύο κυκλοφοριών. Επιπλέον η χρήση ακτινοσκιερούς ουσίας στην αγγειοκαρδιογραφία θα απεικονίσει την ακριβή ανατομία των πνευμονικών αγγείων. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται επίσης για την διαπίστωση παρεμπόδισης της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Καρδιακή MRI και CT:

Οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιούνται για την ακριβή και λεπτομερή απεικόνιση της ανατομίας των πνευμονικών φλεβών και των κάθετων φλεβών σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικους, καθώς η αύξηση του σωματικού βάρους δημιουργεί εμπόδιο στην υπερηχοκαρδιογραφία. Είναι δυνατόν να γίνει χρήση σκιαγραφικού όπως το γαδολίνιο για την ακριβέστερη και λεπτομερέστερη απεικόνιση των πνευμονικών φλεβών. Στην περίπτωση της μερικής ανώμαλης εκβολής των πνευμονικών φλεβών εμφανίζεται το σημείο που ομοιάζει με σπασμένο δαχτυλίδι, καθώς φυσιολογικά υπάρχει ένα δαχτυλίδι λίπους που περικλείει την άνω κοίλη φλέβα και σπάει μόνο στο σημείο ένωσης της με την άζυγο φλέβα, ωστόσο το δαχτυλίδι αυτό στους ασθενείς σπάει σε ένα επιπλέον σημείο, εκείνο της εισόδου της ανώμαλης φλέβας σε αυτήν. Επιπρόσθετα χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι αυτοί προεγχειρητικά. (Kim *et al.*, 2000; Choe *et al.*, 1994; Shen *et al.*, 2013; Festa *et al.*, 2006; Prasad *et al.*, 2004; Ferrari *et al.*, 2001; Riesenkampff *et al.*, 2009)



Εικόνα: στεφανιαία λήψη όπου η δεξιά άνω πνευμονική φλέβα και η δεξιά μέση πνευμονική φλέβα εκβάλλουν στην άνω πλευρά του δεξιού κόλπου, η δεξιά κάτω πνευμονική φλέβα εκβάλλει στην κάτω πλευρά του δεξιού κόλπου. (Nepomuceno *et al.*, 2011)

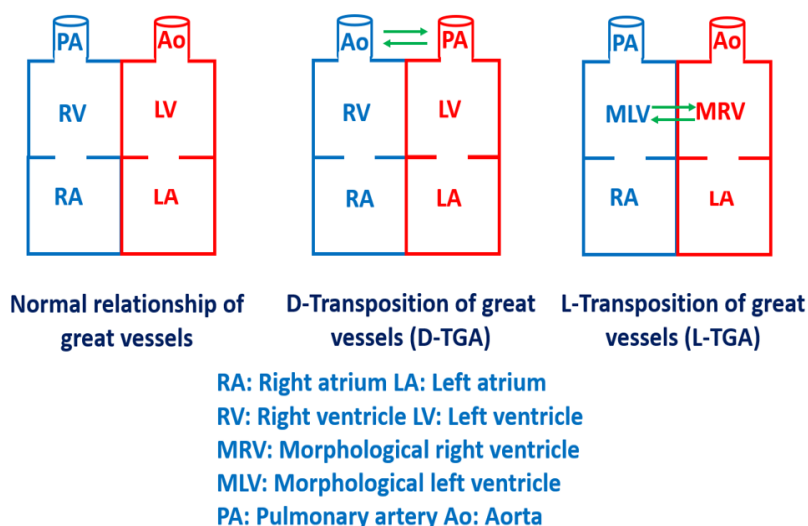
4.4.4.2 Πλήρης μετάθεση μεγάλων αρτηριών(D-TGA)

Επίπτωση:

Η πλήρης μετάθεση των μεγάλων αρτηριών ανήκει στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και μάλιστα αποτελεί την συνηθέστερη κυανωτική συγγενή

καρδιοπάθεια με ποσοστό 20%. Επιπλέον αποτελεί το 5-7% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. Η επίπτωση της πλήρους μετάθεσης των μεγάλων αρτηριών είναι 1 στις 3.500-5.000 ζωντανές γεννήσεις. Τα αγόρια προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τα κορίτσια με αναλογία A/K=2/1.(Rao, 2009; 'Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001,' 2006; Reller *et al.*, 2008)

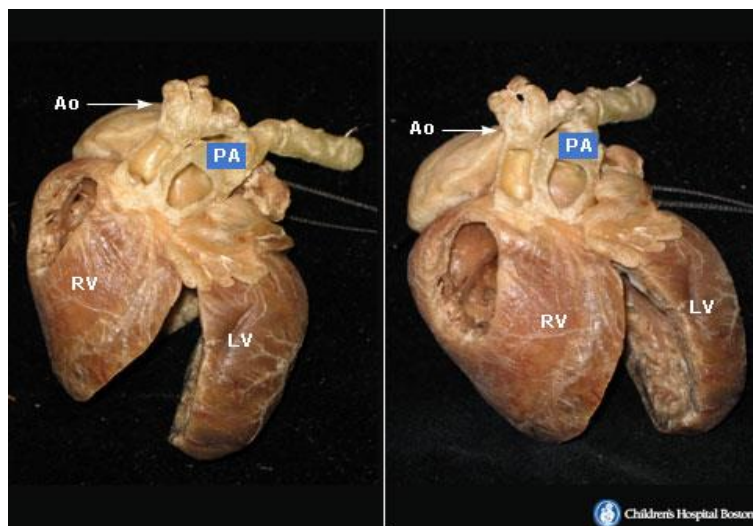
Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Σύγκριση της ανατομίας στην φυσιολογική καρδιά, στην πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων και την διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων. (<https://johnsonfrancis.org/professional/transposition-of-great-arteries/>)

Η αποτυχία ορθούς σπειροειδούς διαίρεσης του κοινού αρτηριακού κορμού με τέτοιο τρόπο ώστε η αορτή να συνδέεται με την δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία να συνδέεται με την αριστερή κοιλία ονομάζεται *πλήρης μετάθεση μεγάλων αρτηριών*. Η σχετική θέση της αορτής είναι πρόσθια και δεξιά της πνευμονικής αρτηρίας. Κατά συνέπεια στην πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων παρατηρούνται αναντίστοιχες κοιλιοαρτηριακές συνδέσεις. Ωστόσο σε αντίθεση με την διορθωμένη μετάθεση αγγείων οι κόλπο-κοιλιακές συνδέσεις είναι αντίστοιχες. Η παρουσία επιπλέον ανωμαλιών όπως η μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος καθορίζουν την βαρύτητα της συμπτωματολογίας και την χρονική στιγμή εκδήλωσης των συμπτωμάτων. Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία συναντάται σε ποσοστό 50% και συχνά συνδυάζεται με επιπλέον ανωμαλίες όπως η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, η στένωση του ισθμού της αορτής, το διακεκομμένο αορτικό τόξο, οι διαταραχές της μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας. Οι συνηθέστεροι υπότυποι που παρατηρούνται είναι η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών με ακέραιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μετάθεση των μεγάλων αρτηριών με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και παρεμπόδιση του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, και τέλος, η μετάθεση των μεγάλων αγγείων με μεσοκοιλιακή επικοινωνία χωρίς στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Ο περιορισμός του χώρου εξόδου της

αριστεράς κοιλίας εμφανίζεται σε ποσοστό 25% και είναι είτε ανατομικής αρχής λόγω ατρησία ή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας είτε παθοφυσιολογικής αρχής καθώς οι αυξημένες πιέσεις εντός της δεξιάς κοιλίας, η οποία υποστηρίζει την συστηματική κυκλοφορία, οδηγούν σε παρέκκλιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς την αριστερή κοιλία με αποτέλεσμα να αποφράσσεται ο χώρος εξόδου της. (Moene, Oppenheimer-Dekker and Bartelings, 1983) Η στεφανιαία κυκλοφορία παρουσιάζει παραλλαγές με την συχνότερη που συναντάται να είναι η έκφυση της αριστερής περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Επιπλέον μπορεί να υπάρχει μονήρης δεξιά στεφανιαία αρτηρία, μονήρης αριστερά στεφανιαία αρτηρία και μετάθεση της έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών. (Warnes, 2006a; de la Cruz *et al.*, 1981; Moene, Oppenheimer-Dekker and Bartelings, 1983; Wernovsky and Sanders, 1993)



Εικόνα: Παθολογοανατομικό παρασκεύασμα καρδιάς με πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων όπου φαίνεται η πρόσθια θέση της αορτής σε σχέση με την πνευμονική αρτηρία και η έκφυση της αορτής από την δεξιά κοιλία ενώ της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερά κοιλία. (https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1356&OK)

Παθοφυσιολογία:

Η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία στην πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων είναι παράλληλα συνδεδεμένες. Το οξυγονωμένο αίμα μέσω των πνευμονικών αρτηριών εισέρχεται στην αριστερά κοιλία ωστόσο καταλήγει πάλι στην πνευμονική κυκλοφορία για αιμάτωση ενώ το μη οξυγονωμένο αίμα από την δεξιά κοιλία οδηγείται στην αορτή και από εκεί στην συστηματική κυκλοφορία. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε θάνατο το νεογνό εκτός και αν γίνει εξωτερική παρέμβαση για να παραμείνουν βατά το ωοειδές τρήμα ή ο βοτάλλειος πόρος που θα εξασφαλίσουν την ανάμειξη του φλεβικού αίματος το οποίο είναι πτωχό σε O₂ και θρεπτικά συστατικά με το αρτηριακό αίμα που είναι πλούσιο σε αυτά. Η επικοινωνία μεταξύ των δύο παράλληλων κυκλοφοριών μπορεί να είναι είτε ενδοκαρδιακά μέσω μεσοκοιλιακής ή μεσοκοιλιακής επικοινωνίας είτε εξωκαρδιακά μέσω του ανοιχτού βοτάλλειου πόρου ή αναστομώσεων μεταξύ πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας. Τόσο η δεξιά όσο και η αριστερή κοιλία επιβαρύνονται λειτουργικά καθώς το έργο που

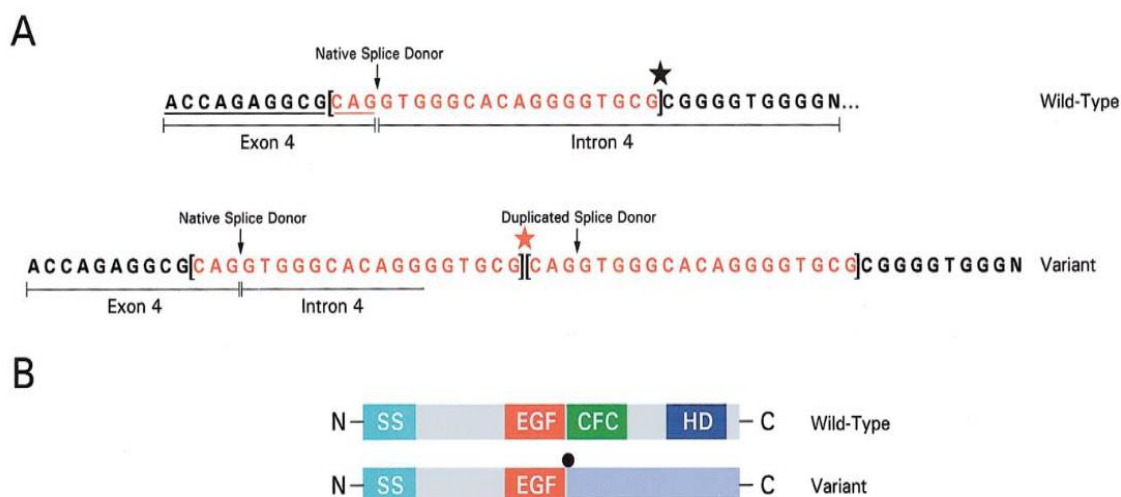
επιφορτίζονται δεν τους αναλογεί με αποτέλεσμα προοδευτικά να εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια.

Γενετική αιτιολογία:

Η πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων συσχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο growth differentiation factor-1 (GDF1) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13, το mediator complex subunit 13-like (MED13L) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q24.21 και το CFC1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2, ωστόσο αφορούν μικρό αριθμό περιπτώσεων. Σε ένα βρέφος με ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αγγείων ως αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο ετεροταξίας-2, αναγνωρίστηκε μια περιοχή διπλασιασμού 20bp στο εξώνιο 4 (περιοχή δότη ματίσματος) που αφορά το γονίδιο CFC1. Ως αποτέλεσμα οποιοδήποτε σημείο αναγνώρισης από τα δύο μπορεί να αλληλεπιδράσει με το σωματίο ματίσματος γεγονός που οδηγεί σε εξαφάνιση την CFC περιοχή και το C τελικό άκρο από το προκύπτον προϊόν όπως φαίνεται παρακάτω στην εικόνα. Γενικότερα έχει αναγνωριστεί ο ρόλος του γονιδίου CFC1 στον σχηματισμό του αρτηριακού κορμού, ειδικότερα το προϊόν αυτού παίζει σημαντικό ρόλο στην μεταφορά μηνυμάτων σχετικά με την δημιουργία της καρδιάς. Η ανάλυση 86 ασθενών που φέρουν συγγενείς καρδιοπάθειες οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αρτηριών όπως και η διπλέξοδος δεξιά κοιλία ανήκουν στο φάσμα των συνδρόμων ετεροταξίας και συνδέονται με το γονίδιο CFC1. Το γεγονός ότι κατέστη δυνατή η σύνδεση του συνδρόμου ετεροταξίας με αυτές τις συγγενείς καρδιοπάθειες μέσω ενός γονιδίου θεωρείται εξαιρετικά σημαντικό και ελπιδοφόρο για την μελλοντική έρευνα. (Goldmuntz *et al.*, 2002) Το CFC1 ενεργοποιείται σε συνεργασία με το GDF1 με στόχο να ενεργοποιηθούν οι μεμβρανικοί υποδοχείς ActRI και ActRIIB. Επομένως το γονίδιο GDF1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13 θεωρείται υποψήφιο για πρόκληση συγγενών καρδιοπαθειών. Πιο συγκεκριμένα η μετάλλαξη C227X, που αναφέρεται σε ετερόζυγη αντικατάσταση της κυστεΐνης στην θέση 227 από κωδικόνιο τερματισμού οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό και επομένως έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών αγγείων. (Karkera *et al.*, 2007) Σε μια ανάλυση 408 ασθενών με ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αγγείων τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα των ασθενών με d-TGA σε ποσοστό 0,27% ή αλλιώς ένας αδερφός από τους 369 είχε σύνδρομο αριστερής υποπλαστικής καρδιάς, σε ποσοστό 0,29% ή αλλιώς ένας πατέρας είχε l-TGA με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία και πνευμονική στένωση. Στην ομάδα με l-TGA σε ποσοστό 2% ή αλλιώς ένας αδερφός είχε ανοιχτό βοτάλλειο πόρο. Στην ομάδα με σύνθετη TGA σε ποσοστό 1,4% ή αλλιώς δύο αδέρφια είχαν συγγενή καρδιοπάθεια (ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, d-TGA), σε ποσοστό 1,54% ή δύο

γονείς είχαν συγγενή καρδιοπάθεια (αορτική στένωση, μεσοκαρδία με διακοπή της κάτω κοίλης φλέβας), τέσσερις συγγενείς δευτέρου βαθμού έφεραν μεσοκοιλιακή επικοινωνία (δύο από αυτούς), μεσοκολπική επικοινωνία(ένας από αυτούς) και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας(ένας από αυτούς). Στην ομάδα με ασπληνία και ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αγγείων σε ποσοστό 2% δηλαδή ένας αδερφός έφερε συγγενή καρδιοπάθεια όπως και δύο τρίτου βαθμού συγγενείς. (Becker *et al.*, 1996)

Ένα νέο γονίδιο που ονομάζεται PROSIT240 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q24 που ανήκει στην οικογένεια TRAP η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη μέσω επίδρασης σε πυρηνικούς υποδοχείς καθώς και σε γονίδια όπως το p53. Μια μελέτη συμπεριέλαβε 97 ασθενείς με d-TGA για έλεγχο μεταλλάξεων στο γονίδιο PROSIT240 και τα ευρήματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. Σε μία οικογένεια από τον Λίβανο παραλλαγές στο γονίδιο ZIC3 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xq26.3 συνδυάζει προβλήματα ετεροταξίας με ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αρτηριών, πιο συγκεκριμένα η αντικατάσταση της αδενίνης από θυμίνη στην θέση 1741 που οδηγεί σε αντικατάσταση της λυσίνης από πρόωρο τερματισμό οδηγεί στον σχηματισμό μιας πρωτεΐνης που διατηρεί κάποιου βαθμού ενεργότητα γεγονός που εξηγεί τον περιορισμένο βαθμό ανωμαλιών που παρουσιάζονται. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζει μειωμένη διεισδυτικότητα με αποτέλεσμα να ανιχνεύεται στην οικογένεια σε τρεις γυναίκες φορές και σε ένα μητρικό θείο που δεν παρουσίαζε συμπτώματα. (Mégarbané *et al.*, 2000) Σε μια οικογένεια όπου ο αδερφός έφερε ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αρτηριών, πολυσπληνία, μονήρης κοιλία και ατρησία πνευμονικής βαλβίδας ενώ η αδερφή έφερε ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αρτηριών, ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας, ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας και ασπληνία διαπιστώθηκε αντικατάσταση της θυμίνης από γουανίνη στην θέση 763 με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της τρυπτοφάνης από γλυκίνη στην θέση 255 W255G σε μια υψηλώς συντηρημένη περιοχή που οδηγεί σε μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης και μειωμένη μεταγραφική δραστηριότητα. Την παραλλαγή αυτή έφερε η μητέρα η οποία ήταν υγιής και η έκφραση στην κόρη οφείλεται σε απενεργοποίηση του X χρωμόσωματος που ήταν φυσιολογικό. (Chhin *et al.*, 2007) Σε ποσοστό 90% συναντάται ως μεμονωμένο εύρημα και δεν συνδέεται με γενετικά νοσήματα ή άλλες συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς. (Becker *et al.*, 1996; Muncke *et*



Εικόνα: Α) Σε ασθενή που φέρει ολική ανώμαλη εκβολή των μεγάλων αγγείων απεικονίζεται ο διπλασιασμός 20bp της περιοχής δότης ματίσματος στο εξώνιο 4, το αστεράκι δείχνει το σημείο έναρξης του διπλασιασμού. Β) Απεικόνιση πρωτεϊνικών προϊόντων γονιδίου άγριου τύπου και παραλλαγής.

ss→ signal peptide sequence,

conserved EGF-like domain,

conserved-CFC domain,

hd→ hydrophobic domain

(Goldmuntz *et al.*, 2002)

Type of Variation/Specific Variation		Patients (n=97)		Controls	
		Variant Frequency, n (%)	No. of Controls	Frequency, n (%)	
Intronic variations					
IVS5+41C>T	Intron 5	1 (1.03)	100	0 (0)	
IVS5-27A>C	Intron 5	19 (19.59)	100	22 (22.00)	
IVS19+22T>C	Intron 19	1 (1.03)	100	0 (0)	
IVS21-40A>G	Intron 21	24 (24.74)	6	2 (33.3)	
IVS26-42G>C	Intron 26	1 (1.03)	68	3 (4.41)	
IVS27-8C>T	Intron 27	1 (1.03)	100	6 (6.00)	
Silent mutations					
948G>A (Lys316Lys)	Exon 7	1 (1.03)	6	1 (16.66)	
1563C>T (Ser521Ser)	Exon 10-1	1 (1.03)	68	0 (0)	
1773G>A (Gln591Gln)	Exon 10-2	25 (25.77)	6	2 (33.33)	
3070T>C (Leu1024Leu)	Exon 17-1	25 (25.77)	6	2 (33.33)	
5928T>C (Thr1976Thr)	Exon 27	23 (23.71)	68	20 (28.99)	
6354C>T (Pro2118Pro)	Exon 29	10 (10.31)	6	1 (16.66)	
Missense mutations					
2056A>C (Lys686Gln)	Exon 11	1 (1.03)	200	1 (0.50)	
752A>G (Glu251Gly)	Exon 6	1 (1.03)	200	0 (0)	
5615G>A (Arg1872His)	Exon 25	1 (1.03)	200	0 (0)	
6068A>G (Asp2023Gly)	Exon 28	1 (1.03)	200	0 (0)	

Εικόνα: Σύνοψη των παραλλαγών που αφορούν το PROSIT240 γονίδιο και σχετίζονται με την εμφάνιση ολικής ανώμαλης εκβολής των μεγάλων αρτηριών. (Muncke *et al.*, 2003)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα του ασθενούς που φέρει πλήρη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις συνοδές ανατομικές ανωμαλίες και το ποσοστό ανάμιξης των δύο κυκλοφοριών. Πιο συγκεκριμένα στην μετάθεση των μεγάλων αγγείων με ακέραιο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα στην οποία πρακτικά δεν διαπιστώνεται επικοινωνία μεταξύ των δύο παράλληλων κυκλοφοριών αμέσως μετά την γέννηση διαπιστώνεται κυάνωση λόγω υποξαιμίας και ταχύπνοια σε μια προσπάθεια αντιρρόπησης ενώ ταχέως εγκαθίσταται μεταβολική οξέωση. Εάν δεν ληφθούν άμεσα μέτρα τότε γρήγορα εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια εντός της πρώτης εβδομάδας ζωής και επέρχεται ο θάνατος. Σε περίπτωση που υπάρχει κάποιου είδους σημαντική ενδοκαρδιακή ή εξωκαρδιακή επικοινωνία που εξασφαλίζει ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών τότε η κυάνωση είναι λιγότερη σοβαρή και παρουσιάζεται κατά την προσπάθεια όπως στην σίτιση ή το κλάμα. Σε περιπτώσεις μεγάλης μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε ηλικία 3-4 εβδομάδων ζωής είναι δυνατόν να εγκατασταθεί καρδιακή ανεπάρκεια η οποία είναι δυνατόν να εκδηλωθεί ως σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, η πνευμονική υπέρταση, η ισχαιμία της στεφανιαίας κυκλοφορίας και η υπερβαλβιδική στένωση της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας. (Oster *et al.*, 2016; Gatzoulis *et al.*, 2000)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης αναγνωρίζεται έντονος και μονήρης καρδιακός τόνος, λόγω της πρόσθιας θέσης της αορτικής βαλβίδας, κατά την σύγκλιση της οποίας παράγεται εντονότερος ήχος σε σχέση με την σύγκλιση της πνευμονικής βαλβίδας η οποία έχει οπίσθια θέση. Ακροαστικά είναι δυνατόν να υπάρχει πανσυστολικό φύσημα στην περίπτωση που υπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Η επισκόπηση του ασθενούς αποκαλύπτει την κυάνωση η οποία διαπιστώνεται με την βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας σε άνω και κάτω άκρα. Στην περίπτωση που συνυπάρχει διακεκομμένο αορτικό τόξο ή στένωση του ισθμού της αορτής τότε η ψηλάφηση των μηριαίων αρτηριών αποκαλύπτει μειωμένης έντασης σφυγμό. (Van Praagh, Geva and Kreutzer, 1989)

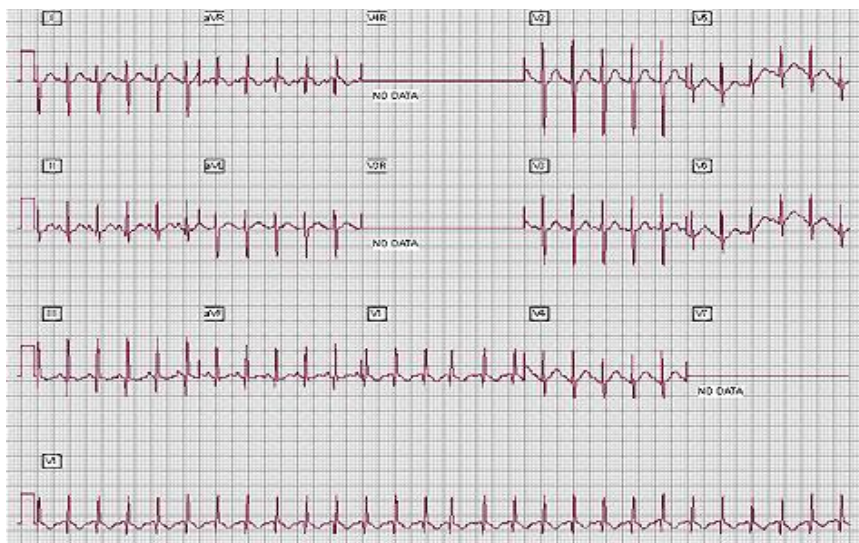
Αέρια αίματος:

Είναι χρήσιμο να ληφθούν αέρια αίματος από τον ασθενή ώστε να διαπιστωθούν μεταβολές όπως η μεταβολική οξέωση.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώνεται η δεξιά στροφή του άξονα με θετικό QRS σε II, III, aVF και αρνητικό QRS σε I και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με ψηλά R

στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές και βαθιά S στις V5, V6. Το 24ωρο Holter ρυθμού είναι χρήσιμο για την διάγνωση τυχόν αρρυθμιών.



Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός νεογνού 3 ημερών με πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων στο οποίο παρατηρείται η δεξιά στροφή του άξονα και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας ευρήματα συμβατά με την ηλικία του νεογνού.

(https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1352)

Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και σχήμα καρδιάς <<εν είδει πλαγιαστού αυγού>>. Ωστόσο στα νεογνά είναι δυνατόν αυτή η εικόνα να συγκαλυφθεί λόγω της προβολής του θύμου αδένος. Επιπλέον μπορεί να διαπιστωθεί αυξημένη αιμάτωση των πνευμονικών πεδίων.



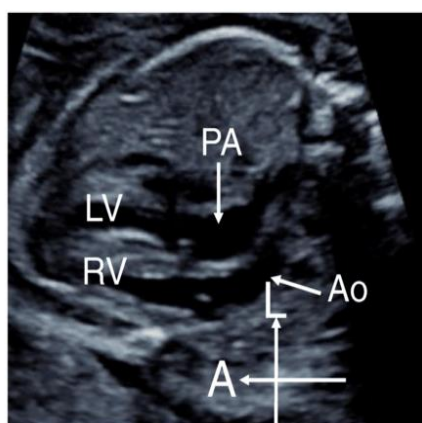
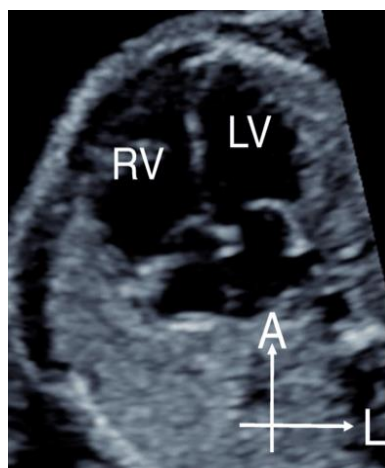
Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακα ενός νεογνού ηλικίας 1 ημέρας στην οποία φαίνεται καρδιομεγαλία ήπιου βαθμού με σχήμα καρδιάς εν είδει πλαγιαστού αυγού.

(https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CAT=media&MEDIA_ID=1355)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ακριβή και λεπτομερή διάγνωση όχι μόνο της υποκείμενης ανωμαλίας αλλά και πιθανών δορυφόρων ανωμαλιών όπως η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος. Είναι απαραίτητο να απεικονισθούν οι κολποκοιλιακές και κοιλιοαρτηριακές συνδέσεις για την ορθή διάγνωση της συγγενούς καρδιοπάθειας. Η πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων είναι εμφανής στην παραστερνική λήψη κατά τον μακρύ άξονα

όπου είναι ορατή η έκφυση της πνευμονικής αρτηρίας οπίσθια. Επίσης η σχετική θέση της αορτής με την πνευμονική αρτηρία είναι εμφανής στην παραστερνική κατά τον βραχύ άξονα λήψη. Η στεφανιαία κυκλοφορία είναι απαραίτητο να απεικονισθεί καθώς η πλήρης μετάθεση των μεγάλων αγγείων συνδυάζεται με ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία. Η μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία πρέπει όχι μόνο να απεικονισθεί αλλά και με την βοήθεια του Doppler να φανεί η διαμεσοκολπική ή διαμεσοκοιλιακή ροή καθώς και να εξεταστεί η πιθανότητα περιοριστικής επικοινωνίας με τον έλεγχο δημιουργίας πιθανού πίδακα αίματος.



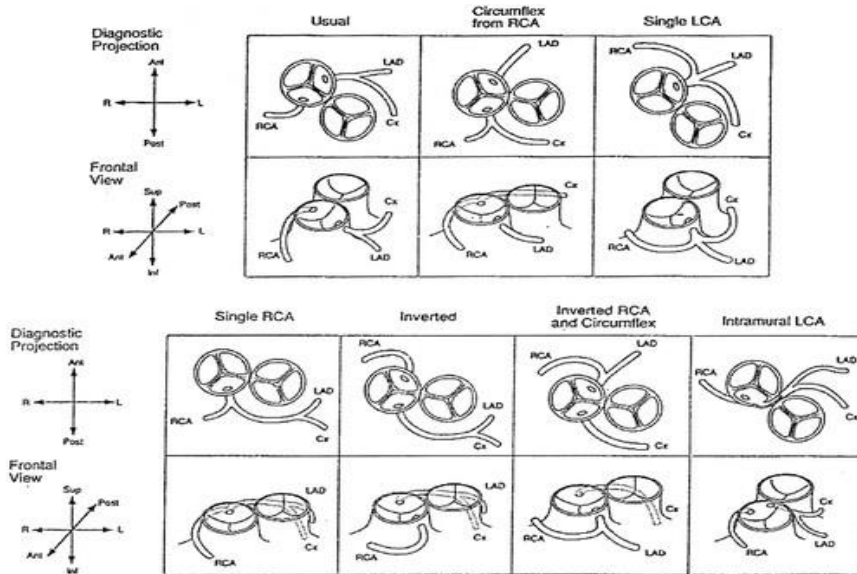
Εικόνα:

Για την διάγνωση της πλήρους μετάθεσης των μεγάλων αγγείων απαιτούνται και οι δύο υπερηχοκαρδιογραφικές απεικονίσεις:

α) απεικόνιση των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων όπου φαίνονται οι ορθές κολποκοιλιακές συνδέσεις, β) η έκφυση της αορτής είναι από την δεξιά κοιλία ενώ της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερή κοιλία.

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός δεν είναι απαραίτητος για την διάγνωση της μετάθεσης των μεγάλων αρτηριών. Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την ακριβή εκτίμηση της ανατομίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας και των σημείων εκφύσεων των στεφανιαίων αγγείων καθώς η υπερηχοκαρδιογραφία δεν δύναται να προσφέρει την απαιτούμενη λεπτομέρεια. Επιπρόσθετα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επεμβατική διεύρυνση της αριστεροδεξιάς διαφυγής με την βοήθεια μπαλονιού ώστε να εξασφαλιστεί αρκετή ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών. (Gopalakrishnan, Krishnamoorthy and Sivasubramonian, 2019)



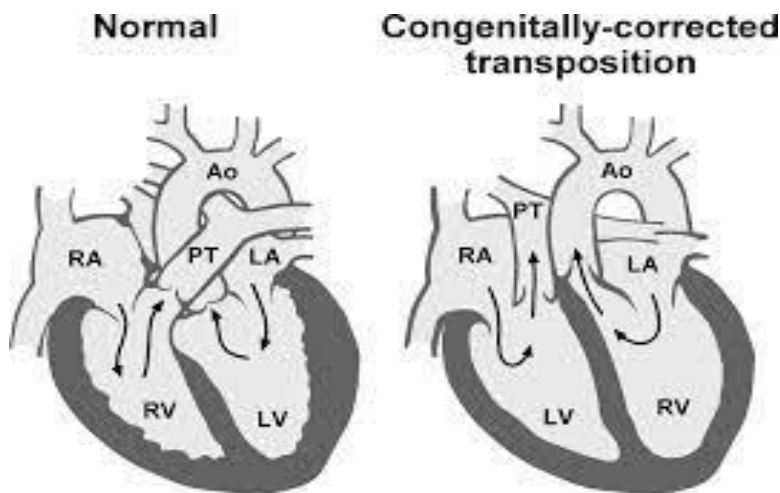
Εικόνα: Απεικόνιση των πιθανών τύπων ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων που μπορεί να βρεθεί σε άτομο με πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων. Μεταξύ των τύπων συναντάται η αριστερά περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία, η μονήρης αριστερή στεφανιαία αρτηρία, η μονήρης δεξιά στεφανιαία αρτηρία, η αναστροφή των σημείων έκφυσης και το προς τα έσω σημείο έκφυσης της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. (Wernovsky and Sanders, 1993)

4.4.4.3 Διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών (L-TGA):

Επιδημιολογία:

Η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αρτηριών αφορά το 0,5% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών γεγονός που την καθιστά αρκετά σπάνια. Η επίπτωση είναι περίπου 1 ανά 33.000 ζωντανές γεννήσεις. (Gillette, 1998; Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011; Ferencz *et al.*, 1985) Ανήκει στις ακυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, κατά συνέπεια δεν προβάλλει με κυάνωση εκτός και αν συνοδεύεται από επιπλέον ανωμαλίες που εκείνες προκαλούν κυάνωση.

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Σχηματική απεικόνιση της διορθωμένης μετάθεσης των μεγάλων αγγείων σε σχέση με την φυσιολογική καρδιά. Η αορτή συνδέεται με την μορφολογικά όμοια δεξιά κοιλία ενώ η πνευμονική αρτηρία συνδέεται με την μορφολογικά όμοια αριστερά κοιλία. Ο δεξιός κόλπος συνδέεται με την μορφολογικά όμοια αριστερά κοιλία ενώ ο αριστερός κόλπος συνδέεται με την μορφολογικά όμοια δεξιά κοιλία. (Warnes, 2006a)

Η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων περιλαμβάνει πρώτον, την αναντίστοιχη σύνδεση των κόλπων με τις κοιλίες, με τον δεξιό κόλπο να συνδέεται στα δεξιά με μια κοιλία που μορφολογικά ομοιάζει με την αριστερά κοιλία και τον αριστερό κόλπο να συνδέεται στα αριστερά με μια κοιλία που μορφολογικά ομοιάζει με την δεξιά κοιλία, η οποία αναλαμβάνει τον ρόλο της συστηματικής αντλίας γεγονός

που επηρεάζει αρνητικά την μελλοντική πρόγνωση. Δεύτερον περιλαμβάνει την αναντιστοιχία κοιλιοαρτηριακών συνδέσεων με την δεξιά κοιλία να συνδέεται με την αορτή και την αριστερή κοιλία με την πνευμονική αρτηρία. Επομένως στην διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων η κυκλοφορία είναι ορθή παρά τις αναντίστοιχες συνδέσεις και κατ' επέκταση ανήκει στις ακυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες. Η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων ονομάζεται L-tga διότι η δεξιά κοιλία βρίσκεται πρόσθια και στα αριστερά της πνευμονικής αρτηρίας. Εμβρυολογικά η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων μπορεί να προκύψει πρώτον από την αποτυχία της περιστροφής της καρδιακής αγκύλης προς τα δεξιά με αποτέλεσμα την κολποκοιλιακή αναντιστοιχία με την δεξιά κοιλία να βρίσκεται στα αριστερά της αριστερής κοιλίας και δεύτερον αποτυγχάνει η κατά 180^ο του αορτοπνευμονικού διαφράγματος με αποτέλεσμα την κοιλιοαρτηριακή αναντιστοιχία. Κατά συνέπεια στην L-TGA ο εμβρυϊκός καρδιακός σωλήνας περιστρέφεται προς τα αριστερά(leftward or left)

Ο φλεβοκόμβος δεν επηρεάζεται από την συγγενή καρδιοπάθεια, ωστόσο λόγω ανάστροφης θέσης των κοιλιών το ερεθισματοαγωγό σύστημα αποτυγχάνει να μεταδώσει το σήμα στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας και συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου. Ιστολογικά πέραν του κολποκοιλιακού κόμβου είναι δυνατόν να υπάρχει επιπλέον κολποκοιλιακός κόμβος με εντόπιση στον δεξιό κόλπο ο οποίος συνδέεται με ένα ερεθισματοαγωγό σύστημα που διασχίζει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα εξ δεξιών. (Schiebler *et al.*, 1961) Η πλειονότητα των περιπτώσεων (>90%) παρουσιάζει συνοδές ανατομικές ανωμαλίες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανωμαλία Ebstein, στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, ανωμαλίες της τριγλώχινας βαλβίδας, στένωση του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας και σύνδρομο ετεροταξίας. (Hornung *et al.*, 1999; Anderson *et al.*, 1978) Όσον αφορά τα στεφανιαία αγγεία αυτά εκφύονται από έναν ή δύο αορτικούς κόλπους και η στεφανιαία αρτηρία που βρίσκεται στα δεξιά μορφολογικά θα ομοιάζει στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία ενώ η στεφανιαία αρτηρία που βρίσκεται προς τα αριστερά μορφολογικά θα ομοιάζει στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Σε κάποιες περιπτώσεις τα στεφανιαία αγγεία μπορεί να παγιδευτούν στο μυοκάρδιο ή στο λίπος. (Dabizzi *et al.*, 1988)

Παθοφυσιολογία:

Στην διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων το μη οξυγονωμένο αίμα οδηγείται από τον δεξιό κόλπο στην αριστερή κοιλία μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας και από εκεί στην πνευμονική αρτηρία προς οξυγόνωση και ακολούθως το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό

κόλπο, έπειτα ρέει προς την δεξιά κοιλία μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας για να καταλήξει στην αορτή. Αυτού του τύπου η μετάθεση των αγγείων ονομάζεται διορθωμένη καθώς η αντίστροφη σύνδεση των κοιλιών με τους κόλπους δεν έχει αιμοδυναμική επίπτωση και δεν επηρεάζει την φυσιολογία της κυκλοφορίας. Η αορτή βρίσκεται πρόσθια και προς τα αριστερά σε σχέση με την πνευμονική αρτηρία. (Hornung *et al.*, 1999; Warnes, 2006a)

Γενετική αιτιολογία:

Η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων εμφανίζεται με συχνότητα 2,6-5,2% σε αδέρφια μεταξύ οικογενειών που παρουσιάζουν την εν λόγω συγγενή καρδιοπάθεια. (Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011) Σε αρκετές περιπτώσεις συναντάται διαγραφή της περιοχής 22q11 η οποία συνδέεται με διαταραχές των πνευμονικών αρτηριών και του αορτικού τόξου, αλλά όχι με πλήρη μετάθεση των αγγείων. (Goldmuntz *et al.*, 1998) Ωστόσο σε γενικές γραμμές η εμφάνιση της θεωρείται σποραδική.

Κλινική εικόνα:

Η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων εξαρτάται από την ύπαρξη επιπλέον ανωμαλιών. Στην περίπτωση που η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων είναι η αποκλειστική βλάβη τότε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός έως ότου η δεξιά κοιλία επιφορτιστεί λειτουργικά λόγω του ρόλου της ως συστηματική αντλία με αποτέλεσμα να εγκατασταθεί καρδιακή ανεπάρκεια ή κάποιοι είδους αρρυθμία. Κατά συνέπεια καθώς ο ασθενής μεταπίπτει από την παιδική στην ενήλικη ζωή επικρατούν τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο σε περίπτωση που η τριγλώχινια βαλβίδα, η οποία βρίσκεται στον μορφολογικά αριστερό κόλπο, παρουσιάσει ανεπάρκεια τότε επιταχύνεται η εγκατάσταση της καρδιακής ανεπάρκειας. Στην συμπτωματολογία περιλαμβάνεται το αίσθημα παλμών που δημιουργείται από την κολπική μαρμαρυγή ή την κοιλιακή ταχυκαρδία και η πιθανή στηθάγχη που μπορεί να εμφανιστεί λόγω μονήρους στεφανιαίας αρτηρίας η οποία αδυνατεί να καλύψει τις ανάγκες του μυοκαρδίου. (Friedberg and Nadas, 1970; Cardell, 1956; Santiago Sigifredo *et al.*, 2021) Κατά την διάρκεια της άσκησης η δεξιά κοιλία η οποία βρίσκεται στην θέση της αριστερής αποτυγχάνει να υποστηρίξει τις αυξημένες απαιτήσεις της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς η αριστερά κοιλία διαθέτει τα μυοκύτταρά της διατεταγμένα ελικοειδώς με αποτέλεσμα να μπορεί να ανταπεξέρχεται στις αυξημένες απαιτήσεις της συστολής-διαστολής μέσω της περιστροφικής κίνησης των ελικοειδώς διατεταγμένων μυοκυττάρων της. (Shapiro and Rademakers, 1997; Peterson *et al.*, 1988; Graham *et al.*, 2000)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Εργαστηριακός έλεγχος:

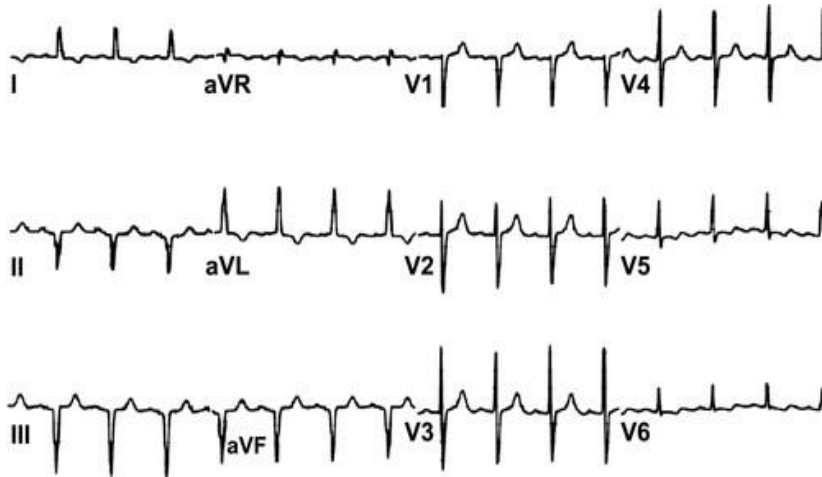
Η κυάνωση οδηγεί αντιρροπιστικά σε αύξηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων που παράγονται από τον μυελό με αποτέλεσμα την αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Επιπρόσθετα στον εργαστηριακό έλεγχο πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οι δείκτες ένδειξης της νεφρικής λειτουργίας όπως η ουρία και η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ και η πήξη του αίματος.

Φυσική εξέταση:

Η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων όπως προαναφέρθηκε μπορεί να συνυπάρχει με επιπλέον ανατομικές ανωμαλίες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ακουστό ολοσυστολικό φύσημα με μέγιστη ένταση στο τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα παραστερνικά. Επιπλέον στην περίπτωση στένωσης της πνευμονικής βαλβίδας δημιουργείται κυάνωση η οποία μπορεί να διαγνωσθεί με την βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας και το συστολικό φύσημα εξώθησης είναι καλύτερα ακουστό στην εστία ακρόασης της πνευμονικής βαλβίδας. Ακροαστικά ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι δυνατός σε ένταση και μονήρης καθώς η θέση της αορτής είναι πρόσθια και αριστερά της πνευμονικής αρτηρίας. Ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι ψηλαφητός σαν ροίζος αριστερά παραστερνικά. Σε περίπτωση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού διαπιστώνεται βραδυκαρδία. Σε περίπτωση μεγάλης αριστεροδεξιάς διαφυγής διαπιστώνεται υπερδυναμικό προκάρδιο. Με την πάροδο των ετών εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της επιφόρτισης της δεξιάς κοιλίας με τον ρόλο της συστηματικής αντλίας, η οποία επιταχύνεται από την ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας ή την ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Presbitero *et al.*, 1995)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

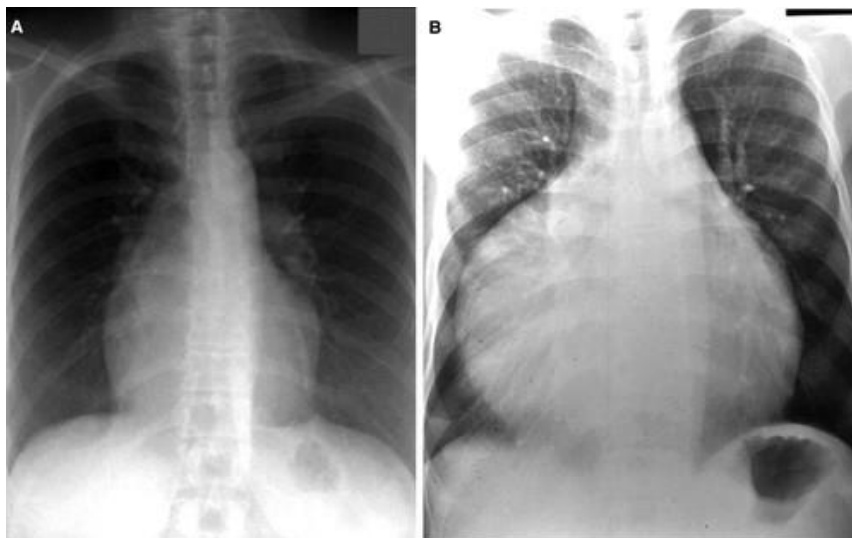
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων μπορεί να αποκαλύψει τον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και την κοιλιακή ταχυκαρδία, λόγω αυτών κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια 24ωρου Holter ρυθμού. Στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές διαπιστώνονται κύματα Q λόγω της ανάστροφης θέσης των κοιλιών με αποτέλεσμα το ερέθισμα να μεταφέρεται από δεξιά προς τα αριστερά καθώς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα εκπολώνεται με αντίθετη κατεύθυνση, κατά συνέπεια δεν υπάρχουν Q κύματα στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. Επιπρόσθετα σε αυτήν την συγγενή καρδιοπάθεια συναντάται αρκετά συχνά το σύνδρομο Wolf-Parkinson-White. (Presbitero *et al.*, 1995; Duster *et al.*, 1985)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός ασθενούς με διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων όπου φαίνονται τα Q κύματα στις απαγωγές II, III αλλά όχι στις αριστερές προκάρδιες V5 και V6. (Warnes, 2006a)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος η καρδιακή σιλουέτα βρίσκεται πιο κεντρικά στο 25% των περιπτώσεων ή προς τα δεξιά. Σε περιπτώσεις μεγάλης αριστεροδεξιάς διαφυγής διαπιστώνεται καρδιομεγαλία. Στην δεξιά παρυφή της καρδιάς δεν είναι ορατή η πορεία της ανιούσας αορτής, ενώ στην αριστερή πλευρά δεν είναι ορατό το πνευμονικό στέλεχος λόγω της δεξιάς και οπίσθιας πορείας της πνευμονικής αρτηρίας. Στο αριστερό άνω άκρο του μεσοθωρακίου προβάλλει λόγω της θέσης της αορτής. (Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011)

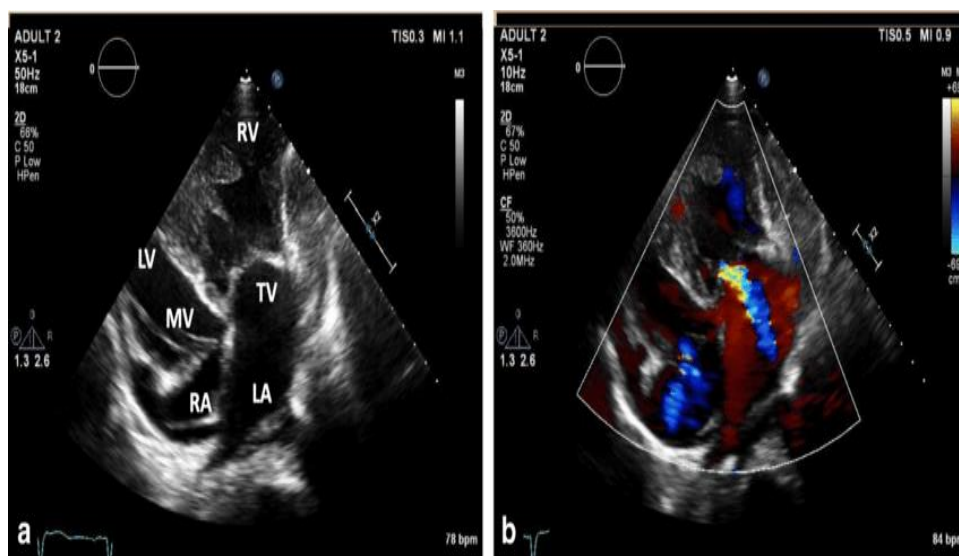


Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος A) στην αριστερή παρυφή της καρδιάς δεν φαίνεται η αορτή και η θέση της καρδιάς μοιάζει πιο κάθετη σε σχέση με την φυσιολογική καρδιά, B) διαπιστώνεται δεξιοκαρδία αλλά η γαστρική φυσαλίδα είναι στα αριστερά οπότε τίθεται η διάγνωση της διορθωμένης μετάθεσης των μεγάλων αγγείων. Η καρδιομεγαλία που διαπιστώνεται οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ανεπάρκειας της τριγλώχινιας βαλβίδας. (Warnes, 2006b)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της διορθωμένης μετάθεσης των μεγάλων αγγείων όπως και των συνοδών ανωμαλιών που πιθανά συνυπάρχουν. Πιο συγκεκριμένα με την μέθοδο αυτή απεικονίζεται η μορφολογικά δεξιά κοιλία προς τα αριστερά να συνδέεται με την αορτή ενώ η μορφολογικά αριστερή κοιλία προς τα δεξιά να συνδέεται με την πνευμονική αρτηρία με την βοήθεια λήψεων κατά τον βραχύ άξονα ή κορυφαίες λήψεις των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων. Οι συνδέσεις των αγγείων με τα καρδιακά διαμερίσματα , οι

μεταξύ τους σχέσεις και οι καρδιακές βαλβίδες είναι απαραίτητο να απεικονισθούν για την πλήρη και τεκμηριωμένη διάγνωση. Συχνά η τριγλώχινα βαλβίδα είναι σε κατωφερέστερη θέση σε σχέση με την μιτροειδή βαλβίδα προς την κορυφή της καρδιάς λόγω της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα, η κορυφή της καρδιάς είναι χρήσιμο να απεικονισθεί χρησιμοποιώντας υποπλευρίες λήψεις ώστε να αποκλειστεί πιθανή μεσοκαρδία ή δεξιοκαρδία, που συχνά συναντώνται σε αυτήν την συγγενή καρδιοπάθεια. Στην λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων κατά τον μακρύ άξονα είναι δυνατόν να φανεί η ινώδης συνέχιση των γλωχινών της μιτροειδούς και πνευμονικής βαλβίδας. (Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011)



Εικόνα:

α) Υπερηχογραφική απεικόνιση, λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων όπου φαίνεται η κατωφερέστερη θέση της τριγλώχινας βαλβίδας προς την κορυφή της καρδιάς, β) Doppler απεικόνιση της μέτρησης προς σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας (Moore and Osman, 2018)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός είναι χρήσιμη μέθοδος για την ακριβέστερη εκτίμηση των πιέσεων και των ροών που αναπτύσσονται εντός των καρδιακών κοιλοτήτων και των συνδεδεμένων αγγείων δηλαδή της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας. Επίσης θεωρείται απαραίτητη μέθοδος για την ακριβή εκτίμηση της ανατομίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας καθώς η διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων συχνά συνοδεύεται από ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λήψη απόφασης σχετικά με την χειρουργική προσέγγιση του ασθενούς. (Dabizzi *et al.*, 1988) Η ανεπάρκεια των βαλβίδων επιβεβαιώνεται με τον καρδιακό καθετηριασμό. (Dyer and Graham, 2003; Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011)

CT και MRI καρδιάς:

Οι μέθοδοι αυτοί χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η απεικόνιση με μεγαλύτερη ευκρίνεια και λεπτομέρεια. Επιπλέον οι μέθοδοι αυτοί προσφέρουν καλύτερη εκτίμηση της λειτουργίας των κοιλιών, των όγκων που

καλούνται να διαχειριστούν, των διαστάσεων των κοιλιών καθώς και η λειτουργία των βαλβίδων. (Wallis, Debich-Spicer and Anderson, 2011)

4.4.5 Συνδυασμοί Ανατομικών Ανωμαλιών

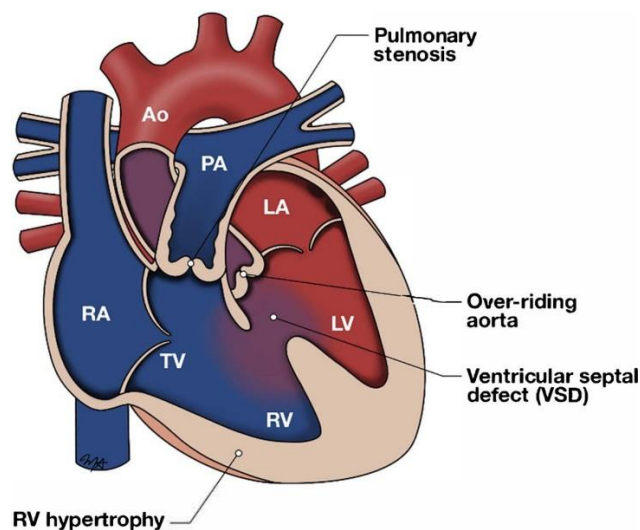
Αυτή η ομάδα συγγενών καρδιοπαθειών συνδυάζουν έναν ή περισσότερους τύπους ανατομικών ανωμαλιών (αναντίστοιχες συνδέσεις, στενωτικές βλάβες, επικοινωνίες). Ωστόσο είναι σημαντική η εντόπιση της προεξάρχουσας ανωμαλίας και της βαρύτητας των επιμέρους ανατομικών ανωμαλιών.

4.4.5.1 Τετραλογία Fallot (Tetralogy of Fallot)

Επιδημιολογία:

Η τετραλογία Fallot ανήκει στην κατηγορία των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών. Αποτελεί την συχνότερη συγγενή καρδιοπάθεια αντιπροσωπεύοντας το 7-10% του συνόλου αυτών. Τα αγόρια επηρεάζονται σε ίδιο βαθμό με τα κορίτσια. Συναντάται σε 3-5 ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της τετραλογίας Fallot στην ίδια οικογένεια είναι περίπου 3%. ('Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001,' 2006; Reller *et al.*, 2008; 'Report of the New England Regional Infant Cardiac Program,' 1980)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Απεικόνιση των κύριων ανατομικών ανωμαλιών που συναντώνται στην τετραλογία Fallot. (Ali, 2022)

Η τετραλογία του Fallot συνιστά την ακόλουθη τετράδα ανατομικών ανωμαλιών:

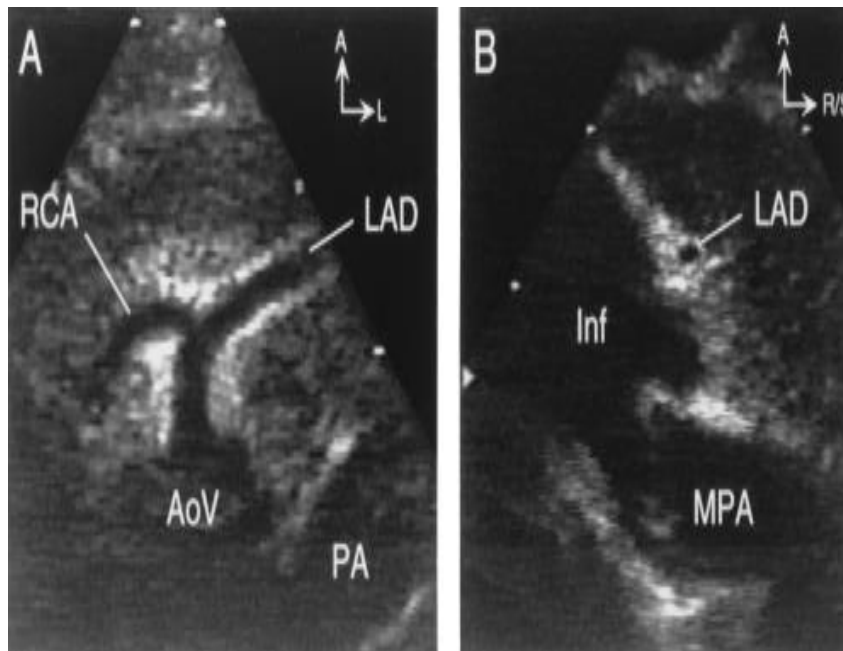
1. **Στένωση της πνευμονικής βαλβίδας και του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας** σαν πρωταρχική βλάβη
2. **Μεσοκοιλιακή επικοινωνία κάτω από την αορτική βαλβίδα** σαν πρωταρχική βλάβη η οποία συχνά προκύπτει από λανθασμένη ευθυγράμμιση του κωνικού διαφράγματος το οποίο είναι μετατοπισμένο πρόσθια με αποτέλεσμα να

αποφράσσει τον χώρο εξόδου και να επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη των δομών της πνευμονικής βαλβίδας, της πνευμονικής αρτηρίας και των κλάδων της.

3. **Εφίπτευση της αορτής πάνω από την μεσοκοιλιακή επικοινωνία** σαν δευτερεύουσα βλάβη, η αορτή βρίσκεται προς τα δεξιά παρά προς την μεριά της αριστεράς κοιλίας.

4. **Υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας** σαν δευτερεύουσα βλάβη

Οι παραπάνω βλάβες έχουν ως εμβρυολογικό έναυσμα την ανώμαλη σύνδεση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος του χώρου εξόδου της κοιλίας με το υπόλοιπο μεσοκοιλιακό διάφραγμα με αποτέλεσμα να δημιουργείται η μεσοκοιλιακή επικοινωνία (η οποία είναι περιμεμβρανώδους τύπου και μπορεί να επεκταθεί ως το μυϊκό διάφραγμα) και η πρόσθια παρεκτόπιση του κωνικού διαφράγματος με συνέπεια την στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. (Oppenheimer-Dekker *et al.*, 1985) Η στένωση της πνευμονικής βαλβίδας η οποία μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο της βαλβίδας, υποβαλβιδικά ή υπερβαλβιδικά οδηγεί σε υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας λόγω αύξησης των πιέσεων που αναπτύσσονται ώστε το αίμα να περάσει διαμέσου του στενωτικού σημείου. Στο 25% των ασθενών συνυπάρχει δεξιά αορτικό τόξο και στο 15% των ασθενών συνυπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή ανοιχτό ωοειδές τρήμα οπότε στις περιπτώσεις αυτές η συγγενής καρδιοπάθεια ονομάζεται πενταλογία του Fallot. Άλλες συνυπάρχουσες ανωμαλίες αποτελούν οι παραλλαγές στην ανατομία των στεφανιαίων αγγείων, η στένωση των πνευμονικών αγγείων, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η επιπλέον μυώδους τύπου μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις τετραλογίας Fallot με σημαντική στένωση των πνευμονικών αγγείων είναι δυνατόν να σχηματιστούν αναστομωτικά αγγεία με έκφυση από αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας όπως η κατιούσα αορτή, οι έσω μαστικές αρτηρίες και άλλες. Η συχνότερη παραλλαγή της στεφανιαίας κυκλοφορίας που συναντάται στο 5% των ασθενών με τετραλογία Fallot είναι η έκφυση του αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία η οποία ανευρίσκεται με την βοήθεια του καρδιακού καθετηριασμού και θεωρείται σημαντική για την λήψη απόφασης σχετικά με την χειρουργική προσέγγιση. (Dabizzi *et al.*, 1980; Baker and Macartney, 2002; Hugh, Gutgesell and Clark, 2001) (Diaz-Frias J,2022)



Εικόνα:

Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση της έκφυσης του αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου(LAD) από την δεξιά στεφανιαία αρτηρία(RCA) A) λήψη παραστερνικά βραχέος άξονα, B) σχετική θέση του αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου σε σχέση με τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας(inf). MPA: main pulmonary artery, AoV: aortic valve. (Need *et al.*, 2000)

Παθοφυσιολογία:

Η παθοφυσιολογία της νόσου εξαρτάται από τον βαθμό απόφραξης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Το αίμα θα ακολουθήσει το μονοπάτι κατά το οποίο συναντά την λιγότερη αντίσταση. Επομένως, σε περίπτωση σημαντικής απόφραξης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, η αιματική ροή κατευθύνεται από την δεξιά προς την αριστερή κοιλία μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και επομένως εγκαθιδρύεται δεξιοαριστερή διαφυγή με επίπτωση στον κορεσμό του αίματος σε O₂ που αρδεύει την συστηματική κυκλοφορία (κυάνωση). Ωστόσο σε περίπτωση που η απόφραξη του χώρου εξόδου είναι ηπιότερη, η διαφυγή αίματος είναι από αριστερά προς τα δεξιά με αποτέλεσμα να απουσιάζει η κυάνωση από την κλινική εικόνα. Τα επεισόδια κυάνωσης οφείλονται στην πτώση των αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας ή στην άνοδο των πνευμονικών αντιστάσεων, τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε δεξιοαριστερή διαφυγή στο επίπεδο της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και κατά συνέπεια πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Για αυτό τον λόγο τα παιδιά κάθονται οκλαδόν ώστε να αυξηθούν οι συστηματικές αντιστάσεις (μηριαίες αρτηρίες) και επομένως να ανακουφιστούν από την συμπτωματολογία. Το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η προοδευτικότητα της, δηλαδή μια ακυανωτική μορφή της τετραλογίας Fallot μπορεί να εξελιχθεί σε κυανωτική με την πάροδο του χρόνου. (Diaz-Frias J, 2022)

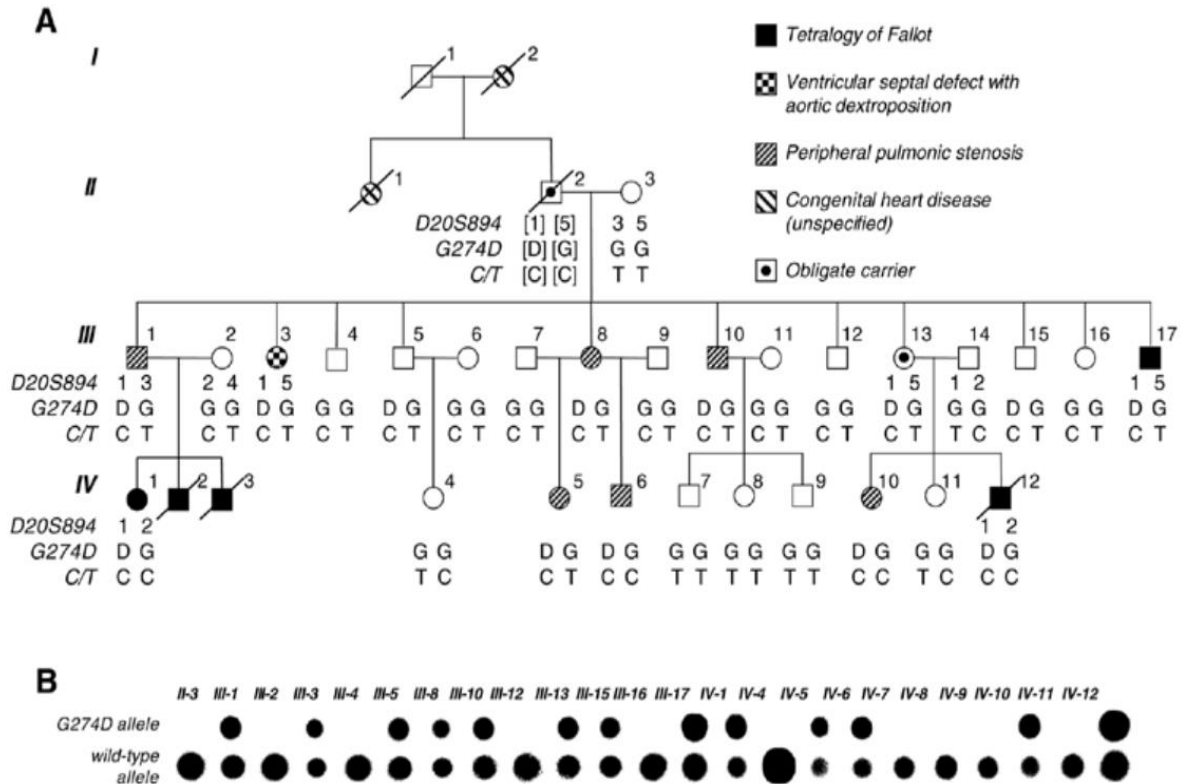
Γενετική αιτιολογία:

Η τετραλογία Fallot εμβρυολογικά οφείλεται σε μερική απώλεια της νευρικής ακρολοφίας. Σε ποσοστό 15% συνδυάζεται με αρκετά σύνδρομα όπως τρισωμία 21, 18, 13, Alagille, DiGeorge και άλλα που έχουν προαναφερθεί. (Bauer *et al.*, 2010; Kessler-Icekson *et al.*, 2002) Όσον αφορά τα γονίδια που εμπλέκονται στο εν λόγω

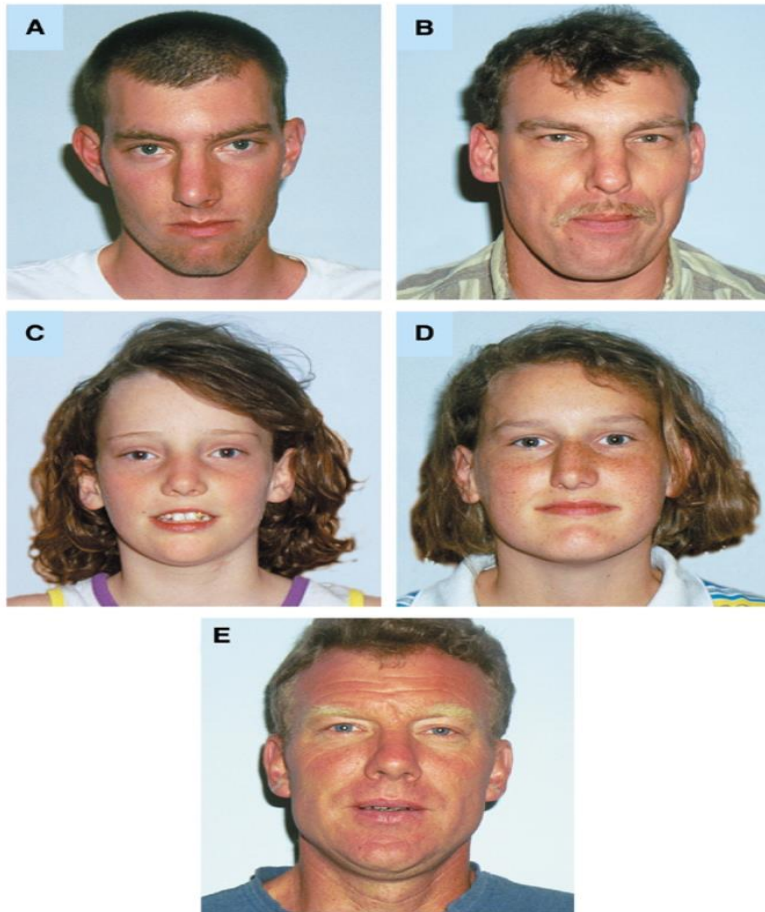
σύνδρομο έχουν διαπιστωθεί μεταλλάξεις στο NKX2-5 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35.1, στο GATA4 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8p23.1, στο ZFPM2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q23.1, στο MTHFR που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p36.22, στο GATA6 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q11.2, στο JAG1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20p12.2, στο TBX1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11.21 και στο TAB2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q25.1. (Goldmuntz, Geiger and Benson, 2001) (Marinho *et al.*, 2009) Επιπρόσθετα στις μη συνδρομικές μορφές της συγγενούς καρδιοπάθειας κατατάσσονται οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων στις περιοχές 1q21.1, 3p25.1, 7p21.3 και 22q11.2. (Greenway *et al.*, 2009; Bailliard and Anderson, 2009) Έχει ανευρεθεί η παρουσία της τετραλογίας Fallot με απουσία πνευμονικής βαλβίδας σε περίπτωση διπλασιασμού του χρωμοσώματος 9p με διαγραφή του 9q34.3. (Tansatit *et al.*, 2006) Μια μετάλλαξη στην οποία η γουανίνη στην θέση 219 αντικαθίσταται από αδενίνη στο εξώνιο 3 του γονιδίου ISLET1 ανευρέθη σε έναν ασθενή με τετραλογία Fallot, ωστόσο *in vitro* δεν απεδείχθη η παθογονικότητα της μετάλλαξης καθώς δεν επηρέασε το μετάγραφο με αποτέλεσμα να θεωρηθεί καλοήθης παραλλαγή. (De Luca *et al.*, 2011) Σε ασθενή με τετραλογία Fallot ανευρέθηκε μια παραλλαγή όπου η γουανίνη στην θέση 1632 αντικαθίσταται από αδενίνη στο γονίδιο ZFPM2/FOG2. (De Luca *et al.*, 2011) Στο γονίδιο NKX2.5 μια μη συνώνυμη αλλαγή όπου η κυτοσίνη στην θέση 73 αντικαθίσταται από την θυμίνη με αποτέλεσμα η αργινίνη στην θέση 25 να αντικαθίσταται από κυστεΐνη σε δύο άτομα με τετραλογία Fallot τα οποία δεν είχαν συγγένεια μεταξύ τους. (De Luca *et al.*, 2011) Η ίδια μετάλλαξη ευρέθη σε έναν ασθενή με τετραλογία Fallot στο ίδιο γονίδιο, επιπλέον έφερε δύο μικρότερες μυώδεις μεσοκοιλιακές επικοινωνίες και περιφερική στένωση των ήδη μικρών περιφερικών πνευμονικών αρτηριών. (Benson *et al.*, 1999) Σε μια οικογένεια με ιστορικό συγγενών καρδιοπαθειών ανήκει ένας ασθενής με τετραλογία Fallot ο οποίος φέρει ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο GATA4, πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε αντικατάσταση της γουανίνης στην θέση 1273 από αδενίνη με αποτέλεσμα την αντικατάσταση του ασπαρτικού οξέος στην θέση 425 ασπαραγίνη (D425N). (Tomita-Mitchell *et al.*, 2007) Μια ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο ZFPM2 που οδηγεί σε αντικατάσταση της σερίνης στην θέση 257 από γλυκίνη (S657G) λόγω αντικατάστασης της αδενίνης στην θέση 1968 από γουανίνη. (Pizzuti *et al.*, 2003b) Στο γονίδιο GATA4 ανευρέθηκε μια μετάλλαξη αντικατάστασης της κυτοσίνης στην θέση 1220 από αδενίνη με αποτέλεσμα η προλίνη να αντικαθίσταται από γλυκίνη στην θέση 407 (P407Q) σε ένα βρέφος 3 μηνών από την Κίνα. (Zhang *et al.*, 2008) Μια ετερόζυγη μετάλλαξη σε ένα 11χρονο αγόρι από την Κίνα, η προσθήκη τριών ζευγών βάσεων (354insGCC) οδήγησε στην προσθήκη της αλανίνης σε μια υψηλά συντηρημένη περιοχή. (Zhang *et al.*, 2008) Μια ετερόζυγη

μετάλλαξη στο γονίδιο GATA4 οδήγησε σε αντικατάσταση της προλίνης στην θέση 163 από σερίνη σε ασθενή με καταγωγή από την Κίνα που έφερε τετραλογία Fallot. (Peng *et al.*, 2010) Μια ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο ZFPM2 σε ασθενή με τετραλογία Fallot οδήγησε σε αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από γλυκίνη στην θέση 30. (Pizzuti *et al.*, 2003a) Μια ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο GATA6 αντικατάστασης της κυτοσίνης στην θέση 799 από γουανίνη έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της λευκίνης από βαλίνη στην θέση 198. Την μετάλλαξη αυτή έφερε η Ισπανή μητέρα που δεν είχε συγγενή καρδιοπάθεια και το παιδί που έπασχε από τετραλογία Fallot. (Maitra *et al.*, 2010) Μια ετερόζυγη μετάλλαξη αντικατάστασης της γουανίνης στην θέση 551 από αδενίνη έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της σερίνης στην θέση 184 από ασπαραγίνη σε μια υψηλά συντηρημένη περιοχή. Ο πατέρας έφερε την μετάλλαξη αυτή χωρίς να πάσχει ενώ το αγόρι έπασχε από τετραλογία Fallot. (Lin *et al.*, 2010) Σε μια ασθενή με καταγωγή από Τουρκία που έφερε τετραλογία Fallot ανευρέθη ετερόζυγος διπλασιασμός 30 ζευγών βάσεων στο γονίδιο TBX1 με αποτέλεσμα να υπάρχει μειωμένη μεταγραφική δραστηριότητα και συγκέντρωση της πρωτεΐνης. (Rauch *et al.*, 2010) Σε μια μεγάλη μελέτη φάνηκε ότι η πιθανότητα επανεμφάνιση της τετραλογίας Fallot μεταξύ αδερφών είναι περίπου 1% και μεταβιβάζεται σε ποσοστό 54%. (Boon, Farmer and Roberts, 1972) Σε μια οικογένεια όπου δύο αδερφές έφεραν τετραλογία Fallot με ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας φάνηκε ότι μεταβιβάστηκε με αυτοσωμικά υπολειπόμενο τρόπο κληρονομησης. Οι ηλικίες διάγνωσης ήταν 9 και 8 ετών ενώ τα συμπτώματα εμφανίστηκαν σε ηλικίες 1 και 2 ετών αντίστοιχα, Οι γονείς κατάγονταν από τον Λίβανο και ήταν πρώτα ξαδέρφια. (Der Kaloustian *et al.*, 1985) Σε μια οικογένεια όπου υπήρχαν τέσσερα περιστατικά με τετραλογία Fallot με δεξί αορτικό τόξο σε τρεις γενιές υπήρχε δυσκολία στην ανεύρεση προτύπου κληρονομησης, ωστόσο πιθανολογείται το υπεύθυνο γονίδιο να είναι επικρατές με χαμηλή διεισδυτικότητα. (Friedberg, 1974) Επιπρόσθετα σε μια άλλη οικογένεια εμφανίζονταν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως κλινοδακτυλία πέμπτου δακτύλου, έντονα μάτια, ευρύ μέτωπο σε συνδυασμό με τετραλογία Fallot την οποία έφεραν τρία άτομα όπως φαίνεται στην εικόνα 6. (Jones and Waldman, 1985) Σε ασθενή με τετραλογία Fallot με σπόνδυλο δίκην πεταλούδας που διαπιστώθηκε σε ακτινογραφία θώρακος, γενετικά απεδείχθη διαγραφή της περιοχής 20p12 και κατ' επέκταση του γονιδίου JAG1. (Krantz *et al.*, 1999) Το γονίδιο JAG1 κωδικοποιεί έναν υψηλά συντηρημένο προσδέτη της οικογένειας πρωτεϊνών Notch, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια σήμανση, με αποτέλεσμα ο ρόλος του να είναι κρίσιμος στην ανάπτυξη της καρδιάς. Το JAG1 αποτελείται από 26 εξώνια με μήκος >26kb γενωμικού DNA με προϊόν μια πρωτεΐνη με μήκος 1218 αμινοξέα. Σε μια οικογένεια που αρκετά μέλη της

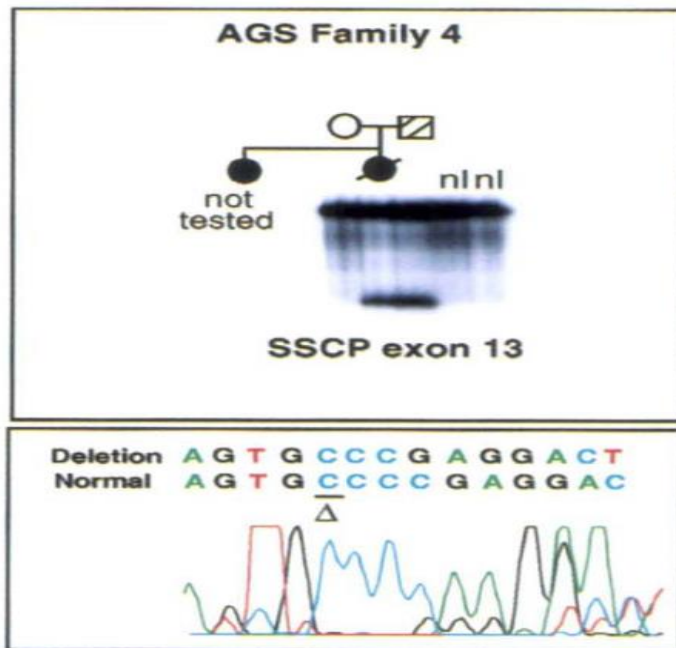
παρουσίαζαν τετραλογία Fallot αυτοσωμικά επικρατούς χαρακτήρα με μειωμένη διεισδυτικότητα ταυτοποιήθηκε μια παρανοηματική μετάλλαξη όπου η γλυκίνη αντικαθίσταται στην θέση 247 από ασπαρτικό οξύ (G247D). Την μετάλλαξη αυτή έφεραν έντεκα άτομα εκ των οποίων τα εννέα παρουσίαζαν τετραλογία Fallot με όλο το φάσμα των επιμέρους χαρακτηριστικών (πνευμονική στένωση, απουσία πνευμονικής βαλβίδας, πνευμονική ατρησία). Επιπλέον και οι έντεκα έφεραν χαρακτηριστικά προσωπεία με βλεφαρικές σχισμές στενές με προς τα άνω φορά, τετράγωνο τόξο οδοντοφυΐας, εξέχουσα μύτη, έντονο πιγούνι και εξέχοντα ζυγωματικά όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα 2. Πιθανολογείται μετάλλαξη απώλειας ή προσθήκης λειτουργίας στο γονίδιο Jag1. (Eldadah *et al.*, 2001) Σε μια οικογένεια με σύνδρομο Alagille ανευρέθει μια διαγραφή ενός ζεύγους βάσεων (2066C) στο εξώνιο 13 με αποτέλεσμα ο πατέρας να φέρει φύσημα στην ακρόαση της καρδιάς και χαρακτηριστικό προσωπείο ενώ η κόρη να φέρει τετραλογία Fallot. (Li *et al.*, 1997b) Σε μια οικογένεια, έντεκα άτομα είχαν συγγενείς καρδιοπάθειες με τρεις εξ αυτών να είναι διαπιστωμένα τετραλογία Fallot ωστόσο δεν βρέθηκε υπεύθυνη γενετική συνιστώσα που να εξηγεί την συσσώρευση των περιστατικών αυτών καθώς αρκετά εξ αυτών διαπιστώθηκαν στην αυτοψία μετά τον θάνατο τους. (Pitt, 1962) Σε μια οικογένεια όπου οι γονείς δεν ήταν συγγενείς προέκυψαν τρία παιδιά, ένα κορίτσι και δύο αγόρια, από τα πέντε συνολικά με τετραλογία Fallot γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη ενός γονιδίου που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. (Pankau, Siekmeyer and Stoffregen, 1990) Το γονίδιο VEGF θεωρείται ότι εμπλέκεται στον σχηματισμό της τετραλογίας Fallot. Πιο συγκεκριμένα έχουν βρεθεί SNP's στην κεντρική αλληλουχία και στον υποκινητή του γονιδίου VEGF. (Lambrechts *et al.*, 2005) Σε μια οικογένεια έφεραν τετραλογία Fallot τρία από τα τέσσερα αδέρφια καθώς και η κόρη μιας μητρικής ξαδέρφης, στην εν λόγω περίπτωση πιθανολογείται αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο κληρονόμησης. (Pacileo, Musewe and Calabrò, 1992) Έχει αναφερθεί μια περίπτωση όπου η μητέρα είχε τετραλογία Fallot χωρίς πνευμονική βαλβίδα και η κόρη είχε τετραλογία Fallot με δυσπλαστική/υποπλαστική βαλβίδα και αγενεσία της τραχείας τύπου III με αποτέλεσμα να πιθανολογείται ότι πρόκειται για ξεχωριστό σύνδρομο με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα. (Hirt-Armon, Pober and Holmes, 1996) Τέλος έχουν ανευρεθεί σπάνιες παραλλαγές αριθμού αντιγράφων στο γονίδιο PLXNA2 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q32.2 και έχει συσχετιστεί με την παρουσία της τετραλογίας Fallot. (Silversides *et al.*, 2012)



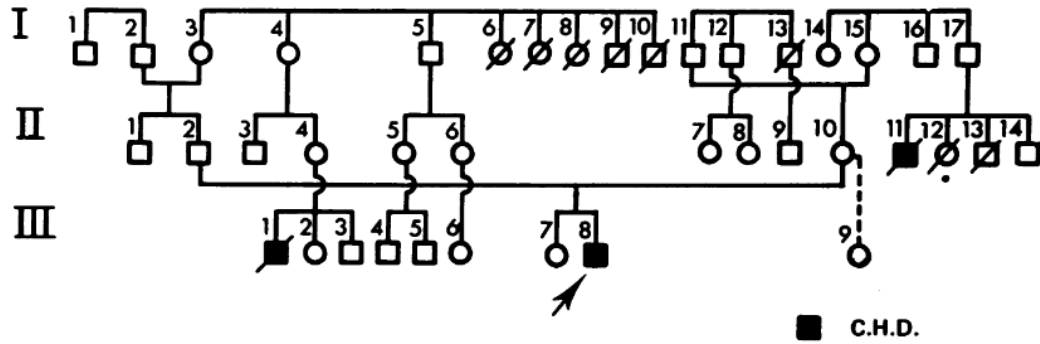
Εικόνα 1: Α) Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας με τετραλογία Fallot στο οποίο απεικονίζονται τέσσερις γενιές. Στα αριστερά καταγράφονται οι απλότυποι που φέρουν τα μέλη: D20S894 (1,2,3,4,5), η ύπαρξη γλυκίνης ή ασπαρτικού οξέος στο σημείο παραλλαγής (G247D) που εμφανίζεται ανεξάρτητα από την σοβαρότητα της συγγενούς καρδιοπάθειας, η ύπαρξη κυτοσίνης ή θυμιδίνης στην θέση 746 του γονιδίου JAG1 που αποτελεί διμορφισμός χωρίς αντίκτυπο άνωθεν του σημείου μετάλλαξης. Β) Το γενωμικό DNA από το κάθε μέλος του γενεαλογικού δένδρου που αναγράφεται επάνω υβριδίστηκε με ακολουθίες σημασμένες ειδικά για την μετάλλαξη G247D και την ακολουθία άγριου τύπου. (Eldadah *et al.*, 2001)



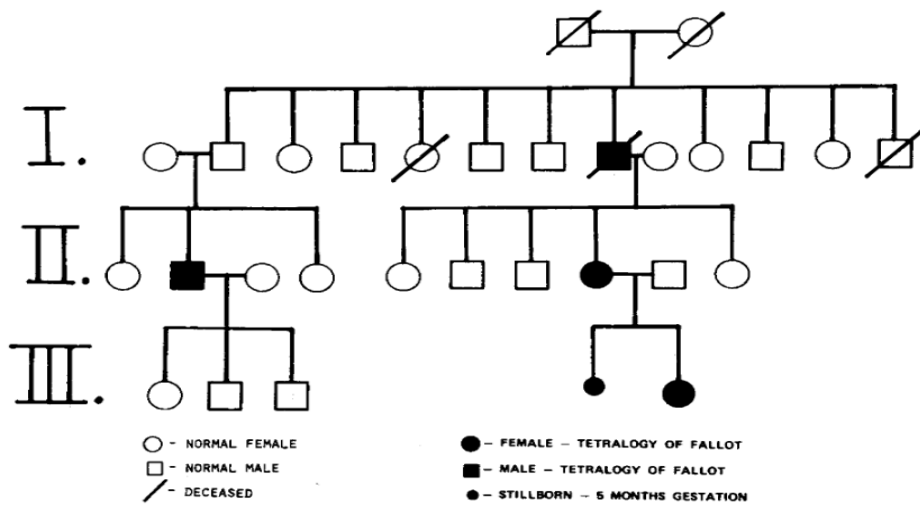
Εικόνα 2: Χαρακτηριστικά προσώπου των ατόμων που φέρουν την μετάλλαξη G247D. (Eldadah *et al.*, 2001)



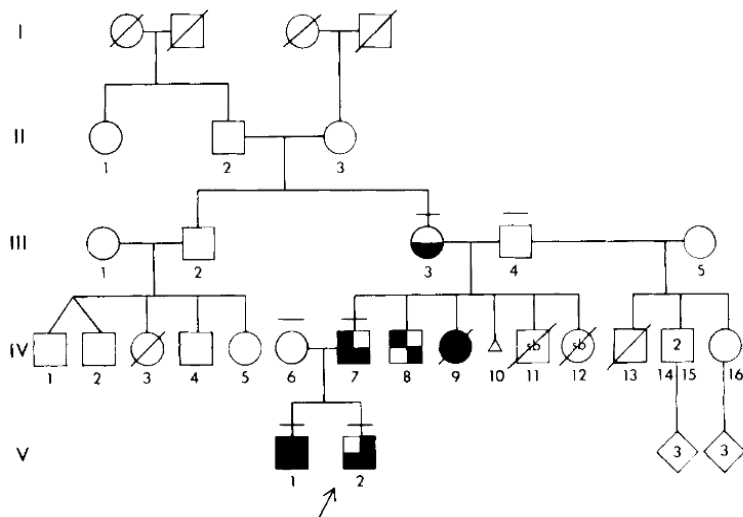
Εικόνα 3: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας όπου η κόρη φέρει τετραλογία Fallot και ο πατέρας φέρει ηπιότερο φαινότυπο λόγω διαγραφής 2066C. (Li *et al.*, 1997b)



Εικόνα 4: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας στο οποίο ο II-11 πέθανε σε ηλικία 6 μηνών και έφερε τετραλογία Fallot μεταξύ άλλων. Η αδερφή του II-12 γεννήθηκε νεκρή και ο αδερφός II-13 πέθανε λόγω λοίμωξης. (Boon, Farmer and Roberts, 1972)

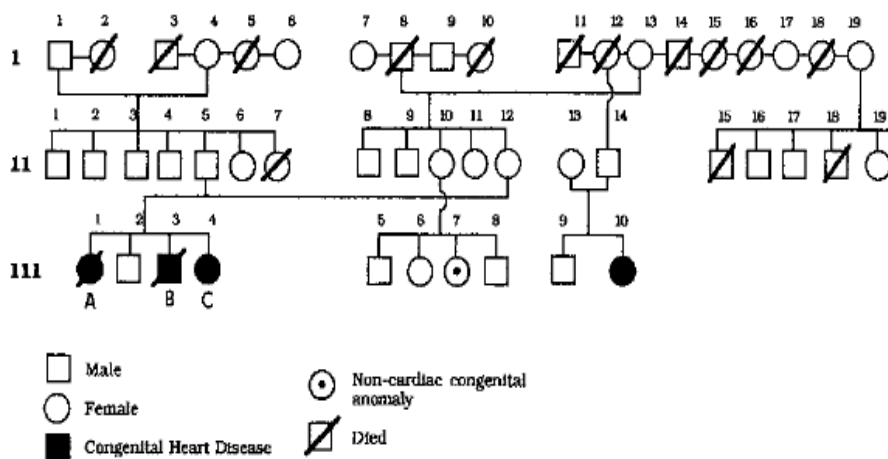


Εικόνα 5: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας όπου τέσσερα μέλη της έχουν τετραλογία Fallot με δεξί αορτικό τόξο. (Friedberg, 1974)



Εικόνα 6: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας όπου εμφανίζονται συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και τετραλογία Fallot στις γενεές III,IV,V. (Jones and Waldman, 1985)

Fig. 1. Pedigree. sb, stillborn. ▧, preauricular pits; ▨, tetralogy of Fallot; ▩, fifth finger clinodactyly; ▪, characteristic facies.



Εικόνα 7: Γενεαλογικό δένδρο οικογένειας στο οποίο τρία αδέρφια φέρουν τετραλογία Fallot καθώς και η κόρη μιας ξαδέρφης. (Pacileo, Musewe and Calabrò, 1992)

Κλινική εικόνα:

Ο βαθμός στένωσης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας είναι ο παράγοντας που επηρεάζει την βαρύτητα και την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων (από την νεογνική ηλικία έως την πρώιμη παιδική). Το προεξάρχον σύμπτωμα είναι η κυάνωση λόγω υποξαιμίας (η οποία προκαλείται λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής) η οποία παρουσιάζεται με την μορφή υπερκυανωτικών επεισοδίων που συνοδεύονται από ταχύπνοια τα οποία πρωτοεμφανίζονται στην νεογνική ή βρεφική ηλικία και υποχωρούν στην ηλικία των 4-5 ετών, με μεγαλύτερη συχνότητα στην ηλικία των 2-4 μηνών και προοδευτικό χαρακτήρα. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να εκλυθούν από οποιοδήποτε συμβάν το οποίο οδηγεί σε δεξιοαριστερή διαφυγή όπως η σίτιση, η κένωση, το κλάμα, η γυμναστική, το εμπύρετο, η υποογκαιμία και ο πόνος. Πιο συγκεκριμένα, νεογνά με σοβαρή στένωση του χώρου εξόδου δεξιάς κοιλίας παρουσιάζουν κυάνωση αμέσως μετά την γέννηση τους, βρέφη με μέτρια στένωση παρουσιάζουν κυάνωση αργότερα καθώς η στένωση προοδευτικά χειροτερεύει ή επιδεινώνεται με δραστηριότητες που οδηγούν σε δεξιοαριστερή διαφυγή, τέλος βρέφη με ήπια στένωση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας παρουσιάζουν κατευθείαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Πρακτικά σε σοβαρές περιπτώσεις εκδηλώνονται υπερκυανωτικά επεισόδια στην νεογνική ηλικία που ακολουθούνται από νωθρότητα ενώ σε ηπιότερες περιπτώσεις η συμπτωματολογία ξεκινά στην βρεφική ηλικία με προεξάρχον σύμπτωμα την κυάνωση και σταδιακή προσθήκη στη συμπτωματολογία πληκτροδακτυλίας και πολυερυθραιμίας, καθώς αυτά απαιτούν περισσότερο χρόνο για να εγκατασταθούν. Εάν η υποξική κρίση παραταθεί αρκετά τότε μπορεί να προκληθεί απώλεια συνείδησης, σπασμοί, εγκεφαλική βλάβη και θάνατος. Επιπλέον κατά την διάρκεια της σίτισης τα βρέφη μπορεί να παρουσιάσουν δύσπνοια και παρατηρείται καθυστέρηση της ανάπτυξης τους. Σε μεγαλύτερες ηλικίες τα παιδιά κάθονται οκλαδόν καθώς με τον τρόπο αυτό μειώνεται η δεξιοαριστερή

διαφυγή λόγω αύξησης των αντιστάσεων στις μηνιαίες αρτηρίες με συνέπεια να ανακουφίζονται. Στις επιπλοκές ανήκουν ο σχηματισμός εγκεφαλικών αποστημάτων, η μεταφορά εμβόλων στην συστηματική κυκλοφορία, η υποξεία λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς λόγω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας οι πιέσεις στα δύο διαμερίσματα εξισώνονται. (Kothari, 1992; van Roekens and Zuckerberg, 1995) (Diaz-Frias J,2022)

Διαγνωστική προσέγγιση:

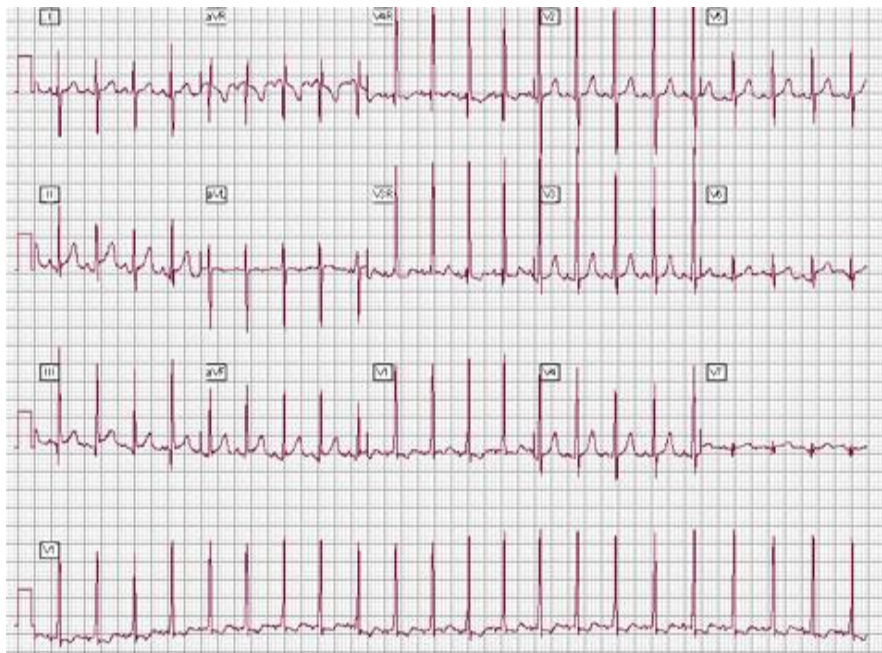
Η λήψη ιστορικού σε συνδυασμό με την κλινική εξέταση προσανατολίζουν προς την ορθή διάγνωση με την βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, της ακτινογραφίας θώρακα και της υπερηχοκαρδιογραφίας. Μπορεί να διενεργηθεί αιματολογικός έλεγχος στον οποίο διαπιστώνεται η πολυερυθραιμία και έλεγχος παραγόντων πήξεως (PT, aPTT, αιμοπετάλια).

Φυσική εξέταση:

Κατά την ακρόαση της καρδιάς διαπιστώνεται παρουσία εμμένοντος φυσήματος crescendo-decrescendo αριστερά παραστερνικά λόγω στένωσης στην πνευμονική βαλβίδα, το οποίο μπορεί να είναι ακουστό στην ράχη. Η ένταση του φυσήματος είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον βαθμό της στένωσης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, όσο μεγαλύτερη είναι η στένωση τόσο μικρότερη είναι η αιματική ροή διαμέσου αυτής με αποτέλεσμα η ένταση του φυσήματος να μειώνεται καθώς το αίμα βρίσκει διέξοδο διαμέσου της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Ειδικότερα κατά την διάρκεια των υπερκυανωτικών επεισοδίων, το φύσημα είναι δυνατόν να εξαφανιστεί λόγω της σημαντικά μειωμένης αιματικής ροής προς τον χώρο εξόδου εξαιτίας της αύξησης της δεξιοαριστερής διαφυγής. Επιπλέον είναι δυνατόν να ακούγεται ένα πρώιμο συστολικό κλικ αριστερά παραστερνικά λόγω αιματικής ροής στην ανιούσα αορτή. Ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης καθώς είναι ακουστή μόνο η κίνηση της αορτικής βαλβίδας. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται ταχύπνοια και πληκτροδακτυλία. Η κυάνωση είναι ευκολότερο να διαπιστωθεί παρατηρώντας τα νύχια και τα χείλη. (Diaz-Frias J,2022)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώνεται ατελής (ευρύ δικόρυφο έπαρμα rSR στην V1 και ευρύ S στην V6) ή πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους. Επιπρόσθετα υπάρχουν ευρήματα συμβατά με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (ψηλά κύματα R στις πρόσθιες απαγωγές) και διάταση του αριστερού κόλπου. Μπορεί να βρεθεί ψηλό κύμα T στην V1 το οποίο θεωρείται παθολογικό από την ηλικία των 7 ημερών έως την ηλικία των 10 ετών και qR πρότυπο στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές. (Diaz-Frias J,2022)



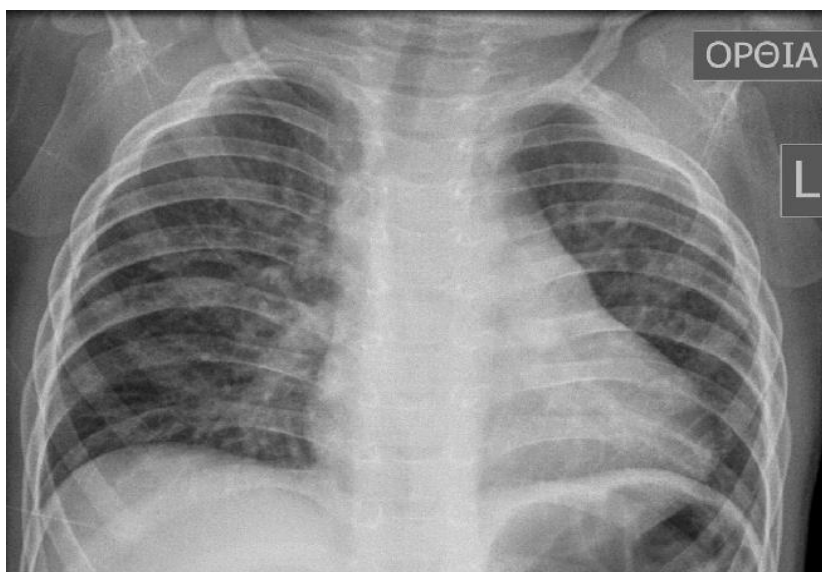
Εικόνα:

Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός βρέφους 3,5 μηνών με τετραλογία του Fallot με δεξιά στροφή του άξονα και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας.

(https://apps.childrenshospital.org/MML/index.cfm?CA T=media&MEDIA_ID=1807)

Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακα η εικόνα της καρδιάς παρουσιάζεται δίκην ξυλοπέδλου λόγω της μετατόπισης της κορυφής της καρδιάς προς τα άνω εξαιτίας της υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας. Επιπρόσθετα μπορεί να διαπιστωθεί ελάττωση της πνευμονικής αιμάτωσης λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής. (Diaz-Frias J,2022)



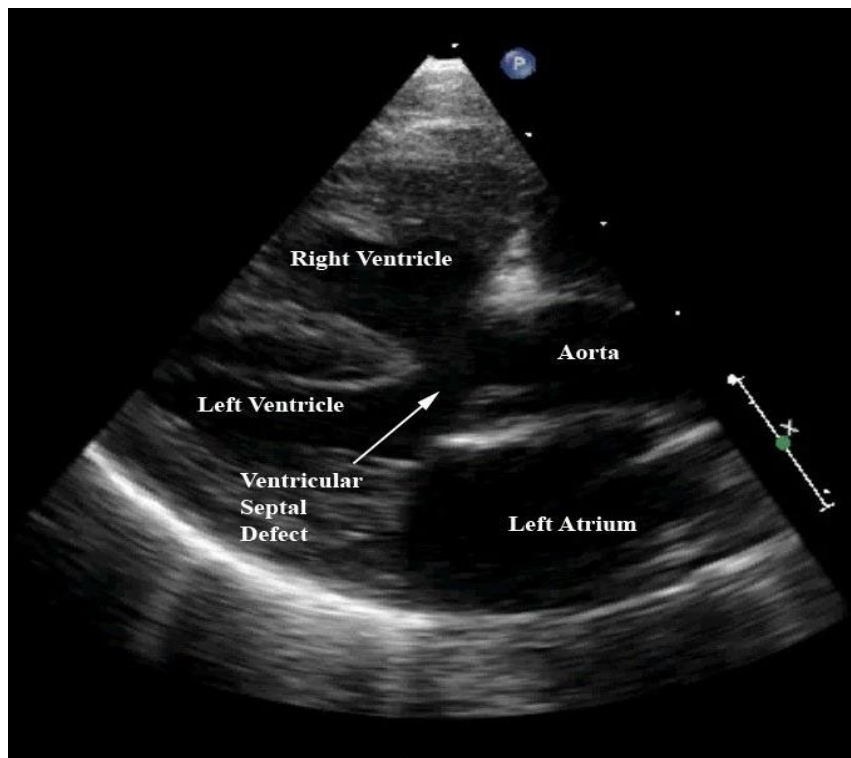
Εικόνα:

Ακτινογραφία θώρακος ενός αγοριού ηλικίας 16 μηνών όπου διαπιστώνεται η προς τα άνω μετατόπιση της κορυφής της καρδιάς. (Chatzis *et al.*, 2017)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των πρωταρχικών και δευτερευουσών βλαβών όπως και την σοβαρότητα αυτών. Μια υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη προκειμένου να θεωρηθεί πλήρης θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο για τον τύπο και τον αριθμό των μεσοκοιλιακών επικοινωνιών, την εκτίμηση της στένωσης του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας, την ανατομία και θέση του αορτικού τόξου, την ανατομία των στεφανιαίων αγγείων όπως

και την απεικόνιση τυχόν επιπρόσθετων ανωμαλιών. Στην παραστερνική τομή κατά τον μακρύ άξονα και στις κορυφαίες τομές απεικονίζεται η περιμεμβρανώδης μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η εφίπτευση της αορτής. Αντίθετα στην παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα απεικονίζεται η πνευμονική βαλβίδα, η πνευμονική αρτηρία και οι κλάδοι της καθώς και ο τύπος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Οι υποπλεύριες λήψεις βοηθούν στην απεικόνιση της ανατομικής σχέσης μεταξύ της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Στις τομές κατά τον βραχύ και μακρύ άξονα αξιολογείται η έκφυση των στεφανιαίων αρτηριών, καθώς η θέση τους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην χειρουργική επιδιόρθωση της τετραλογίας Fallot. Στην λήψη βραχέος και μακρού άξονα στην υπερστερνική εντομή είναι ορατή η θέση του αορτικού τόξου, η πιθανή παρουσία αναστομωτικών αγγείων μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας και τέλος, η παρουσία ανοιχτού βοτάλλειου πόρου. Με την βοήθεια του Doppler είναι δυνατόν να υπολογιστεί η διαφορά πιέσεων στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα η μέγιστη ταχύτητα που αναπτύσσεται στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας(V) όπως μετράται με το Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εξίσωση $DP = 4V^2$ ώστε να υπολογιστεί η μέγιστη διαφορά πίεση μεταξύ της δεξιάς κοιλίας και της πνευμονικής αρτηρίας. (McLeod *et al.*, 2018; Berry *et al.*, 1988; Caldwell and Ensing, 1989; Jureidini, Appleton and Nouri, 1989; Houston *et al.*, 1986) (Diaz-Frias J,2022)



Εικόνα:

Υπερηχοκαρδιογραφική παραστερνική λήψη κατά τον μακρύ άξονα όπου είναι εμφανής η μεσοκοιλιακή επικοινωνία(ventricular septal defect) μέσω της οποίας επικοινωνεί η δεξιά(right ventricle) με την αριστερή κοιλία(left ventricle), η εφίπτευση της αορτής(aorta), ή υπερτροφία του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας. (Bailliard and Anderson, 2009)

Καρδιακός καθετηριασμός:

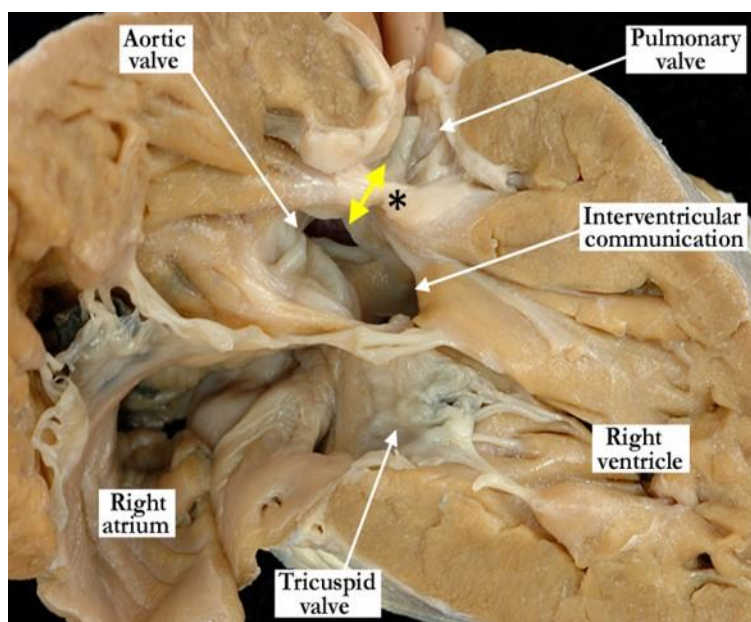
Ως επεμβατική μέθοδος προσφέρει ακόμα μεγαλύτερη λεπτομέρεια στην απεικόνιση της ανατομίας των υποκείμενων ανωμαλιών, του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και της αιμάτωσης της καρδιάς δηλαδή των στεφανιαίων αγγείων. Πιο συγκεκριμένα μπορεί με λεπτομέρεια να αναπαρασταθεί η έκφυση των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός σημαντικό στην απόφαση χειρουργικής προσέγγισης του ασθενούς. Τέλος σε περιπτώσεις σοβαρής στένωσης είναι δυνατόν να απεικονιστούν τα αναστομωτικά αγγεία που σχηματίζονται μεταξύ αορτής και πνευμονικής κυκλοφορίας. Η μέθοδος αυτή δεν χρησιμοποιείται σε ρουτίνα παρά μόνο σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού ρίσκου. Με την μέτρηση κορεσμών εκτιμάται το μέγεθος της δεξιοαριστερής διαφυγής. (Dabizzi *et al.*, 1980) (Diaz-Frias J,2022)

4.4.5.2 Διπλέξοδος δεξιά κοιλία

Επιδημιολογία:

Η επίπτωση της νόσου είναι 1 ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. Επιπλέον αφορά περίπου το 2% όλων των συγγενών καρδιοπαθειών. (Shuler, Black and Jerrell, 2013)

Ανατομική περιγραφή:

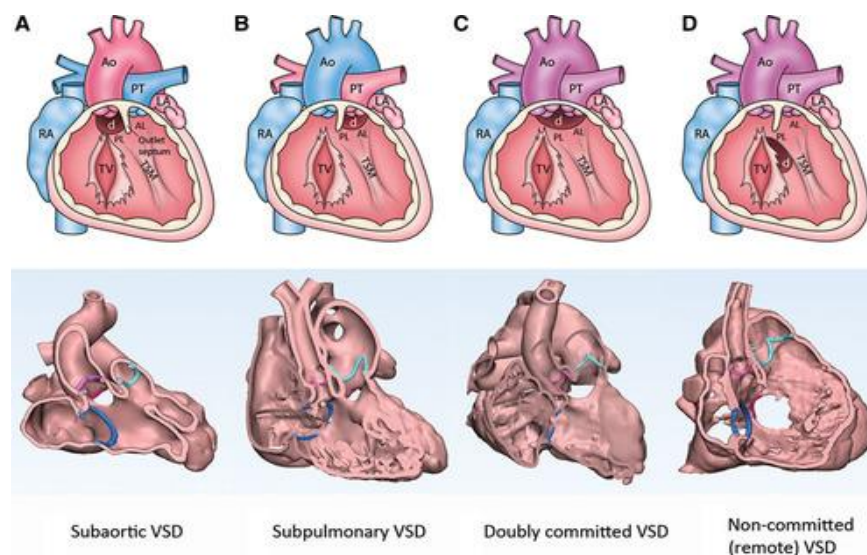


Εικόνα: Ανατομικό παρασκεύασμα διπλέξοδου δεξιάς κοιλίας στο οποίο είναι εμφανής η έκφυση της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας από την δεξιά κοιλία. Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι τύπου doubly committed και το διάφραγμα εξόδου είναι ιώδες με αποτέλεσμα να συνυπάρχει στένωση της πνευμονικής αρτηρίας. (<https://ipccc.net/01-01-17-07-13-02-double-outlet-right-ventricle-with-doubly-committed-ventricular-septal-defect-pulmonary-stenosis/>)

Η διπλέξοδος δεξιά κοιλία αποτελεί μια μορφή κοιλιοαρτηριακής σύνδεσης στην οποία η αορτή και η πνευμονική αρτηρία πλήρως ή κυρίως εκφύονται από την μορφολογικά δεξιά κοιλία (αρκεί το 50% κάθε αγγείου να εκφύεται από αυτήν). (Dewi and Perdhana, 2022) (Ebadi *et al.*, 2017; Anderson, McCarthy and Cook, 2001) Παθολογοανατομικά η διπλέξοδος δεξιά κοιλία συναντάται ως αποκλειστικό εύρημα σε λιγότερο από το 50% των περιστατικών. Επομένως στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνδυάζεται με μεσοκοιλιακή επικοινωνία είτε περιοριστικού είτε μη περιοριστικού τύπου με εντόπιση υποαορτική, υποπνευμονική, doubly-committed

(σπανιότερα) και non-committed όπως φαίνεται και στην εικόνα και σπανιότερα με μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Τα μεγάλα αγγεία είναι δυνατόν να έχουν τις ακόλουθες θέσεις: στο 64% των περιπτώσεων η αορτή είναι δεξιά και δίπλα στην πνευμονική αρτηρία με αποτέλεσμα η παθοφυσιολογία να μοιάζει με εκείνη της τετραλογίας Fallot, στο 26% των περιπτώσεων η αορτή εκφύεται πρόσθια και δεξιά της πνευμονικής αρτηρίας με αποτέλεσμα να μοιάζει παθοφυσιολογικά με την πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων, στο 7% των περιπτώσεων η αορτή βρίσκεται πρόσθια και αριστερά της πνευμονικής αρτηρία μοιάζοντας σε διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων και τέλος μόνο στο 3% των περιπτώσεων η σχετική θέση των μεγάλων αγγείων είναι φυσιολογική με την αορτή να βρίσκεται οπίσθια και δεξιά της πνευμονικής αρτηρίας με αποτέλεσμα να μοιάζει με την παθοφυσιολογία της απλής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Στις μισές περιπτώσεις συναντάται στένωση της πνευμονικής αρτηρίας και εφίππευση της αορτής με αποτέλεσμα η παθοφυσιολογία να παραπέμπει σε τετραλογία του Fallot. Η στένωση της αορτικής βαλβίδας ή υποβαλβιδικά συναντάται σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις η εφίππευση της αορτής είναι τόσο εκσεσημασμένη που ουσιαστικά εκφύεται από την δεξιά κοιλία μαζί με την πνευμονική αρτηρία. Μπορεί να συνυπάρχει στένωση του ισθμού της αορτής ή διακεκομμένο αορτικό τόξο. Επιπρόσθετα είναι δυνατόν να συνυπάρχουν ανωμαλίες της αριστερής κοιλίας όπως στένωση ή ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας με αποτέλεσμα την υποπλασία της αριστεράς κοιλίας η οποία συνυπάρχει με ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία και περιοριστικού τύπου μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Αντίστοιχες ανωμαλίες της δεξιάς κοιλίας περιλαμβάνουν την στένωση ή ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας και την παρουσία της ανωμαλίας Ebstein. Η περίπτωση της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας με υποπνευμονική μεσοκοιλιακή επικοινωνία συναντάται συχνότερα, ονομάζεται ανωμαλία Taussig-Bing όπου η πνευμονική αρτηρία συνδέεται με τον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας και συνυπάρχει υποαορτική στένωση οπότε η παθοφυσιολογία παραπέμπει σε αυτήν της μετάθεσης των μεγάλων αγγείων με μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Στην περίπτωση διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας με non committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία θεωρείται απαραίτητο η μεσοκοιλιακή επικοινωνία να βρίσκεται σε απόσταση ίση με την διάμετρο της αορτικής βαλβίδας μακριά από τον χώρο εξόδου της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας χωρίς να συνυπάρχει μετάθεση των μεγάλων αγγείων. Η περίπτωση της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας με doubly-committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία συναντάται σπανιότερα και δεν συνοδεύεται από μετάθεση των μεγάλων αρτηριών. Έπειτα στην διπλέξοδο δεξιά κοιλία συναντώνται ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων οι οποίες συναντώνται συχνότερα σε περίπτωση μετάθεσης των μεγάλων αγγείων. Τέλος, παρατηρούνται

ανωμαλίες στο σύστημα μετάδοσης της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς καθώς η μεσοκοιλιακή επικοινωνία μετατοπίζει τα μονοπάτια ηλεκτρικής αγωγιμότητας όπως τις ίνες His και Purkinje. (Anderson, 2013; Lev *et al.*, 1972; Soto *et al.*, 1980; Yim *et al.*, 2018; Niezen *et al.*, 1999)



Εικόνα:
 Απεικόνιση των τύπων της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας που συναντάται στην διπλέξοδο δεξιά κοιλία, A) υποαορτική μεσοκοιλιακή επικοινωνία, B) υποπνευμονική μεσοκοιλιακή επικοινωνία, C) doubly committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία, D) non committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία.
 (Lev *et al.*, 1972)

Παθοφυσιολογία:

Στην διπλέξοδο δεξιά κοιλία η παθοφυσιολογία εξαρτάται από την μερική σχέση των μεγάλων αγγείων με αποτέλεσμα να προκύπτουν τέσσερις φαινότυποι: φαινότυπος μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, φαινότυπος τετραλογίας Fallot, φαινότυπος πλήρους μετάθεσης των μεγάλων αγγείων και φαινότυπος διορθωμένης μετάθεσης των μεγάλων αγγείων. Λόγω της έκφυσης της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας από την δεξιά κοιλία υπάρχει ανάμιξη μεταξύ οξυγονωμένου και μη αίματος, ωστόσο το ποσοστό ανάμιξης εξαρτάται από τον τύπο και την θέση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε συνδυασμό με την ύπαρξη στένωσης στην πνευμονική αρτηρία. Στον υποαορτικό τύπο μεσοκοιλιακής επικοινωνίας το οξυγονωμένο αίμα που επιστρέφει μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο οδηγείται στην αριστερά κοιλία και μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας φθάνει στην δεξιά κοιλία όπου οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω της αορτής. Οι συστολικές πιέσεις που αναπτύσσονται τόσο στις κοιλίες όσο και στην αορτή με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι ίσες με αποτέλεσμα η ποσότητα αίματος που οδηγείται στην συστηματική σε σχέση με την πνευμονική κυκλοφορία να εξαρτάται από τις πιέσεις του πνευμονικού δένδρου. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Όμως σε περίπτωση στένωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας λόγω του εμποδίου ροής προς την πνευμονική αρτηρία, ποσότητα μη οξυγονωμένου αίματος οδηγείται στην συστηματική κυκλοφορία καθώς βρίσκει διέξοδο μέσω της αορτής. Η παθοφυσιολογία αυτή παραπέμπει σε αυτήν της

τετραλογίας Fallot. Στον υποπνευμονικό τύπο μεσοκοιλιακής επικοινωνίας το οξυγονωμένο αίμα οδηγείται μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας στην πνευμονική αρτηρία ενώ το μη οξυγονωμένο αίμα οδηγείται από την δεξιά κοιλία στην αορτή. Οι πνευμονικές αντιστάσεις καθορίζουν την αιματική ροή ωστόσο λόγω υποαορτικής στένωσης η αυξημένη αιματική ροή προς την πνευμονική κυκλοφορία έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση πνευμονικής υπέρτασης (σύνδρομο Eisenmenger). Στην non committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία οι αιματικές ροές εξαρτώνται από τις αντιστάσεις της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας ενώ ο κορεσμός σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά εξαρτάται από το ποσοστό ανάμιξης των δύο κυκλοφοριών. Στην doubly committed μεσοκοιλιακή επικοινωνία τα μεγάλα αγγεία μοιράζονται τον χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας, ταυτόχρονα οι αντιστάσεις που αναπτύσσονται σε συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία καθορίζουν την αιματική ροή σε καθεμία από αυτές ενώ το ποσοστό ανάμιξης των δυο κυκλοφοριών καθορίζει τον κορεσμό του αίματος σε οξυγόνο. Στις περιπτώσεις στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας δεν εγκαθίσταται πνευμονική υπέρταση καθώς η ποσότητα αίματος που οδηγείται στην πνευμονική κυκλοφορία είναι περιορισμένη.

Γενετική αιτιολογία:

Η διπλέξοδος δεξιά κοιλία εμβρυολογικά οφείλεται σε διαταραχές κατά την ανάπτυξη του αρτηριακού κορμού που εξαρτάται από την νευρική ακρολοφία, κατά την διάρκεια των 3-4 εβδομάδων ζωής. Η νευρική ακρολοφία είναι κρίσιμης σημασίας, γεγονός που αποδεικνύεται καθώς σε περίπτωση πλήρους απώλειας της προκύπτει κοινός αρτηριακός κορμός ενώ σε περίπτωση μικρότερης έκτασης απώλειας τότε προκύπτει διπλέξοδος δεξιά κοιλία. Η απώλεια της νευρικής ακρολοφίας επηρεάζει την ανάπτυξη του θύμου αδένου, του θυροειδούς και παραθυροειδών αδένων με αποτέλεσμα η κατάσταση αυτή να ομοιάζει με το σύνδρομο DiGeorge (διαγραφή 22q11). (Kirby and Waldo, 1990; Goldmuntz *et al.*, 1993) Όπως προαναφέρθηκε η διπλέξοδος δεξιά κοιλία συνδυάζεται με σύνδρομα όπως τρισωμία 13, 18, CHARGE, Kabuki και τετρασωμία 8p. Τα γονίδια που εμπλέκονται με τον σχηματισμό της συγγενούς καρδιοπάθειας είναι το NKX2.5 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q35.1, NPHP4 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p36.31 και το ZFPM2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8q23.1. (French *et al.*, 2012) Πιο συγκεκριμένα η αντικατάσταση της αδενίνης στην θέση 89 από γουανίνη οδηγεί σε αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος από γλυκίνη στην θέση 30 βρέθηκε σε ασθενή με DORV αλλά όχι στα controls. Στο ίδιο γονίδιο η αντικατάσταση της αδενίνης στην θέση 679 από γουανίνη έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της ισολευκίνης στην θέση 227 από βαλίνη στην πρωτεΐνη σε ασθενή με DORV. (De Luca *et al.*, 2011) Στο χρωμόσωμα 8q23 ανευρέθει μια de novo ισοζυγισμένη μετάθεση t(8; 18)(q22;q21) η οποία επηρεάζει το

γονίδιο ZFPM2 σε έναν ασθενή με σύνδρομο Langer-Giedion syndrome, ο οποίος έφερε DORV. (Tan *et al.*, 2012) Επιπρόσθετα σε περίπτωση μεταλλάξεων στα γονίδια που ελέγχουν την ανάπτυξη της καρδιάς όπως το GDF1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13.11 και το CFC1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q21.2 προκύπτει διπλέξοδος δεξιά κοιλία. (Obler *et al.*, 2008)



Εικόνα: 1) Ο καρυότυπος ασθενούς με ισοζυγισμένη μετάθεση $t(8;18)(q22;q21)$ όπου τα βέλη υποδεικνύουν τα χρωμοσώματα. (Tan *et al.*, 2012)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας εξαρτάται από την σχετική θέση των μεγάλων αγγείων και την παρουσία ή μη στένωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας. Τα συμπτώματα παρουσιάζονται συνηθέστερα τις πρώτες εβδομάδες ζωής του νεογνού που φέρει αυτήν την συγγενή καρδιοπάθεια. Η παρουσία σοβαρής πνευμονικής στένωσης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικής εικόνας παρόμοιας με την τετραλογία Fallot ενώ η παρουσία ήπιας πνευμονικής στένωσης οδηγεί σε ήπιου βαθμού κυάνωση. Σε περίπτωση απουσίας της πνευμονικής στένωσης και υποαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας οι ασθενείς παρουσιάζονται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονική υπέρταση λόγω αυξημένης αιματικής ροής προς τους πνεύμονες στις 3-6 εβδομάδες ζωής ενώ παρουσιάζουν ήπιου βαθμού κυάνωση. Η παρουσία υποπνευμονικής στένωσης χωρίς πνευμονική στένωση οδηγεί σε εκδήλωση κυάνωσης και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στις πρώτες εβδομάδες ζωής. Σε ασθενείς με παρουσία doubly committed μεσοκοιλιακής επικοινωνίας διαπιστώνεται ήπιου βαθμού κυάνωση και συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας όπως ηπατομεγαλία, στασιμότητα ανάπτυξης, ταχύπνοια.

(<https://emedicine.medscape.com/article/896082-workup#c7>)

Διαγνωστική Προσέγγιση:

Φυσική εξέταση:

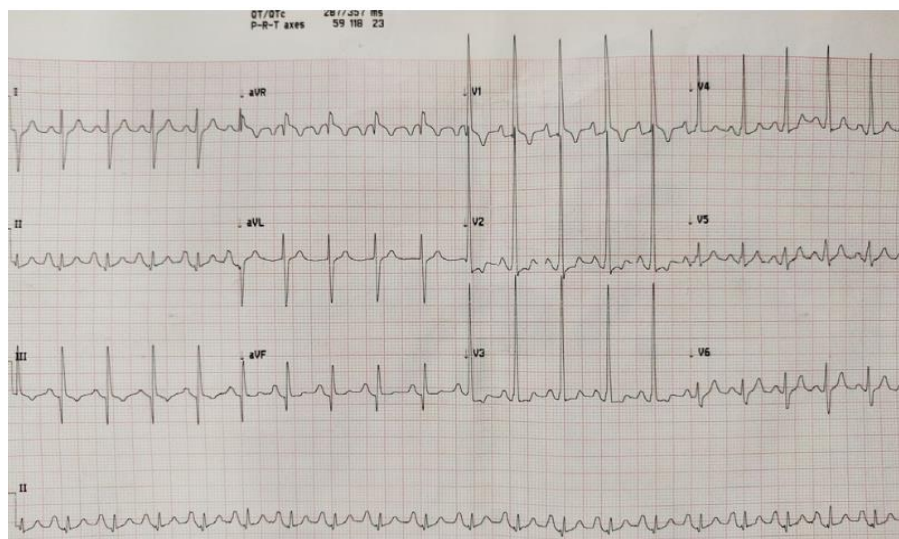
Σε παρουσία πνευμονικής στένωσης κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς διαπιστώνεται μονήρης δεύτερος καρδιακός τόνος και συστολικό φύσημα. Σε περίπτωση υποαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας χωρίς στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς είναι ακουστό ολοσυστολικό φύσημα και έντονο το πνευμονικό στοιχείο του δεύτερου καρδιακού τόνου, επιπρόσθετα μπορεί να υπάρχει ψηλαφητός ροίζος. Όταν η πνευμονική υπέρταση επικρατήσει τότε το συστολικό φύσημα ενισχύεται με αύξηση της έντασης του δεύτερου καρδιακού τόνου. Εάν υπάρχει υποαορτική μεσοκοιλιακή επικοινωνία με στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας διαπιστώνεται ολοσυστολικό φύσημα λόγω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και συστολικό φύσημα εξώθησης λόγω της στένωσης. Η υποπνευμονική μεσοκοιλιακή επικοινωνία χωρίς στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας εκδηλώνεται ακροαστικά με την παρουσία συστολικού φυσήματος και ενίσχυσης της πνευμονικής συνιστώσας του δεύτερου καρδιακού τόνου.

(<https://emedicine.medscape.com/article/896082-workup#c7>)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα λειτουργεί επικουρικά στην διαδικασία της διάγνωσης της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας. Σε αυτό διαπιστώνεται συχνότερα η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με ψηλά QRS στην V1 σε συνδυασμό με ψηλά S στην V6 και η δεξιά στροφή του άξονα με θετικά QRS σε II,III, aVf σε συνδυασμό με αρνητικό QRS στην I. Επίσης εφόσον η μεσοκοιλιακή επικοινωνία είναι περιοριστικού τύπου τότε σταδιακά εγκαθίσταται υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με ψηλά κύματα S στην V1 σε συνδυασμό με ψηλά QRS σε V5,V6. Ο δεξιός κόλπος είναι διατεταμένος με αποτέλεσμα να εμφανίζονται υψηλά πνευμονικά P στις απαγωγές II,III, aVf , V1, V2. Λόγω της μετατόπισης δεματίου του His οπίσθια της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας παρατηρείται αριστερά στροφή του άξονα σε περιπτώσεις κολποκοιλιακής επικοινωνίας. Έπειτα στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπάρχει φλεβοκομβικός ρυθμός. Μπορεί να διαπιστωθεί παράταση του διαστήματος PR. Στην περίπτωση υποαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας χωρίς στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας διαπιστώνεται -30° έως -170° του άξονα QRS με διάταση του αριστερού κόλπου και υπερτροφία των δύο κοιλιών, με πιθανό πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Σε περίπτωση υποαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας με στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας διαπιστώνεται δεξιά στροφή του άξονα, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και διάταση του δεξιού κόλπου. Στην περίπτωση υποπνευμονικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας χωρίς στένωση της πνευμονικής αρτηρίας παρατηρείται

επίσης δεξιά στροφή του άξονα με υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και διάταση του δεξιού κόλπου.



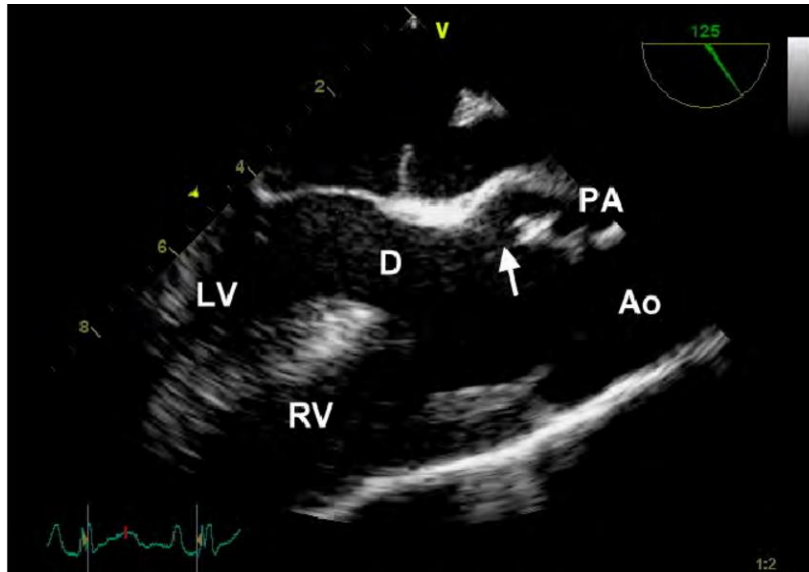
Εικόνα:
Ηλεκτροκαρδιογράφημα στο οποίο διαπιστώνεται η δεξιά στροφή του άξονα, υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και διάταση του δεξιού κόλπου. (Sheokand *et al.*, 2021)

Ακτινογραφία θώρακος:

Η ακτινογραφία θώρακος δεν αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας, ωστόσο λειτουργεί επικουρικά στο να τεθεί η τελική διάγνωση. Σε περίπτωση υποπνευμονικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας χωρίς στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας επικρατεί η καρδιομεγαλία και η αυξημένη αγγείωση των πνευμόνων. Σε περίπτωση πνευμονικής στένωσης η αγγείωση των πνευμόνων εμφανίζεται μειωμένη και απουσιάζει η καρδιομεγαλία. Εφόσον εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση, η περιφερική πνευμονική αγγείωση είναι αυξημένη ενώ οι εγγύς αρτηρίες εμφανίζονται διατεταμένες.

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της διπλεξόδου δεξιάς κοιλίας. Οι παραστερνικές λήψεις κατά τον μακρύ ή βραχύ άξονα απεικονίζουν τον βαθμό έκφυσης του κάθε αγγείου από την δεξιά κοιλία και την σχετική θέση των αγγείων μεταξύ τους. Είναι σημαντικό με την βοήθεια πολλαπλών λήψεων να απεικονισθεί το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, να εντοπισθεί το σημείο της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, το είδος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας που δύναται να είναι περιοριστικού ή μη περιοριστικού τύπου όπως και η σχέση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας με τις κολποκοιλιακές βαλβίδες. Επιπρόσθετα, η υπερηχοκαρδιογραφία βοηθά στην εντόπιση δορυφόρων ανωμαλιών όπως στένωση του ισθμού της αορτής, διακεκομμένο αορτικό τόξο, ανεπάρκεια βαλβίδων και άλλες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπερηχοκαρδιογραφία προσφέρει τις απαραίτητες πληροφορίες για τον σχεδιασμό της χειρουργικής αντιμετώπισης. (Mahle *et al.*, 2008)



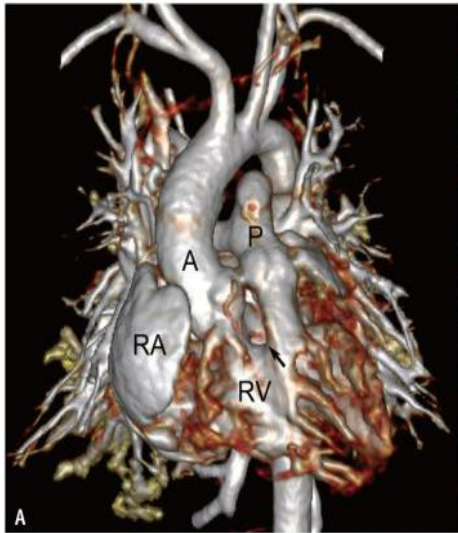
Εικόνα: Υπερηχοκαρδιογραφική λήψη κατά τον μακρύ άξονα στην οποία φαίνεται η έκφυση της αορτής και πνευμονικής αρτηρίας από την δεξιά κοιλία, η ευρεία μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η στένωση της πνευμονικής αρτηρίας(βέλος).
LV-left ventricle, RV- right ventricle, Ao- aorta, D- ventricular septal defect, PA-pulmonary artery (Wang and Huang 2012)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός αποτελεί επεμβατική μέθοδο η οποία χρησιμοποιείται για την ακριβή μέτρηση των πιέσεων που αναπτύσσονται στις δύο κοιλίες. Επίσης μετριέται η διαφορά πιέσεων διαμέσου της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και ελέγχεται η πιθανότητα παρουσίας περιοριστικού τύπου μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Εκτιμώνται οι πιέσεις που αναπτύσσονται στην πνευμονική κυκλοφορία και μπορεί να τεθεί η διάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης με βάση τις προκύπτουσες αναπτυσσόμενες πιέσεις. Η ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών και το ποσοστό κατά το οποίο συμβαίνει διαπιστώνεται με την βοήθεια της μεθόδου αυτής. Ανατομικά εκτιμάται η σχετική θέση των αγγείων, η στεφανιαία κυκλοφορία και το αορτικό τόξο. (<https://emedicine.medscape.com/article/896082-workup#c7>)

Μαγνητική τομογραφία/Αξονική τομογραφία καρδιάς:

Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται καθώς προσφέρουν μεγαλύτερη ευκρίνεια, λεπτομέρεια στην απεικόνιση και ακρίβεια. Συνήθως επιλέγονται μετά την υπερηχοκαρδιογραφία εφόσον εκείνη δεν έχει καταφέρει να προσφέρει τις απαραίτητες πληροφορίες. Ιδιαίτερα χρήσιμες αποδεικνύονται στην απεικόνιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας προεγχειρητικά για την υποβοήθηση σχεδιασμού της χειρουργικής επέμβασης. Επιπρόσθετα η 3D μαγνητική τομογραφία καρδιάς προσφέρει ακριβή απεικόνιση της σχετικής θέσης των αγγείων μεταξύ τους. Ωστόσο η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς έχουν περιορισμούς στον παιδιατρικό πληθυσμό καθώς απαιτεί γενική αναισθησία. Αντίθετα η αξονική τομογραφία καρδιάς είναι συντομότερη οπότε προτιμάται έναντι της μαγνητικής. (Yu *et al.*, 2013; Yoo *et al.*, 2016; Niezen *et al.*, 1999; Beekmana *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2008; Dydynski *et al.*, 2016; Priya *et al.*, 2019)



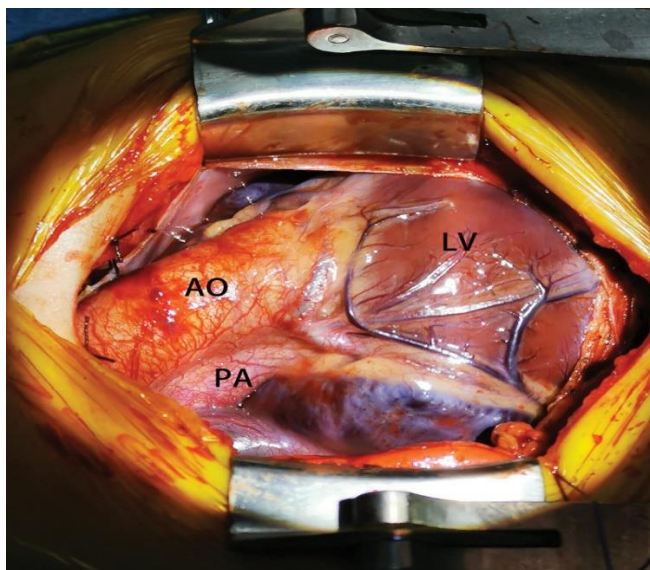
Εικόνα:
 Λήψεις αξονικής τομογραφίας σε 5 ημερών άρρεν νεογνού οι οποίες δείχνουν την έκφυση της πνευμονικής αρτηρίας και του 50% της αορτής εξολοκλήρου από την δεξιά κοιλία. Συνυπάρχει υποαορτική μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Το διάφραγμα εξόδου συμπίπτει με το όριο της υποαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας (Goo, 2021)
 A-ascending aorta, RA-right atrium, P-pulmonary artery, RV- right ventricle

4.4.5.3 Διπλέξοδος αριστερά κοιλία

Επιδημιολογία:

Ο επιπολασμός της διπλεξόδου αριστεράς κοιλίας είναι περίπου 5 ανά 100.000 ζωντανές γεννήσεις. Επομένως πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια συγγενή καρδιοπάθεια που αφορά το 1% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. (Sunder, Mohanty and Sahoo, 2019) Η ύπαρξη αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας για πολλά έτη αμφισβητούνταν καθώς λόγω της δυσκολίας να τεθεί η διάγνωση με απεικονιστικές μεθόδους παρέμεινε στην αφάνεια. Ωστόσο μετά από την διαπίστωση της κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή αυτοψιών αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή οντότητα. (Anderson *et al.*, 1974; Menon and Hagler, 2008)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Περιεχειρητική εικόνα της καρδιάς στην οποία φαίνεται η έκφυση της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερά κοιλία. Επίσης η σχετική θέση της αορτής είναι πρόσθια και δεξιά της πνευμονικής αρτηρίας.
 (Lefkowitz, 2022)

Η διπλέξοδος αριστερά κοιλία αποτελεί μια μορφή κοιλιοαρτηριακής σύνδεσης στην οποία η αορτή και η πνευμονική αρτηρία εκφύονται πλήρως ή κυρίως από την

μορφολογικά αριστερά κοιλία. Επίσης ισχύει ο κανόνας του 50% σύμφωνα με τον οποίο το 50% του κάθε αγγείου πρέπει να εκφύεται από την αριστερά κοιλία. Είναι δυνατόν να συνυπάρχουν επιπλέον συγγενείς ανωμαλίες όπως η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκολπική επικοινωνία, η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας με συνεπαγόμενη υποπλασία της δεξιάς κοιλίας, ο ανοιχτός βοτάλλειος πόρος, η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, η στένωση του ισθμού της αορτής, το διακεκομμένο αορτικό τόξο, η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, και η στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η διπλέξοδος αριστερά κοιλία διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία συνυπάρχει μετάθεση των μεγάλων αγγείων (D-TGA) με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και αριστερή μετατόπιση της ανιούσας αορτής, στην δεύτερη κατηγορία τα μεγάλα αγγεία βρίσκονται στην φυσιολογική τους θέση με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και αριστερή μετατόπιση της πνευμονικής αρτηρίας, τέλος στην τρίτη κατηγορία που απαντάται μόνο στο 10% των ασθενών διαπιστώνεται διορθωμένη μετάθεση των μεγάλων αγγείων(L-TGA). Γενικά η αορτή συχνότερα βρίσκεται προς τα δεξιά της πνευμονικής αρτηρίας είτε πρόσθια είτε οπίσθια αυτής χωρίς να αποκλείεται να βρίσκεται αριστερά της. Ο τύπος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας μπορεί να είναι υποαορτικός ή υποπνευμονικός ή doubly committed. Επιπρόσθετα η στένωση της πνευμονικής κυκλοφορίας συνυπάρχει σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων, γεγονός που εμποδίζει την άνοδο των πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα να καθυστερείτε η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να μην υπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Anderson *et al.*, 1974; Menon and Hagler, 2008; Bharati *et al.*, 1978; Paul *et al.*, 1970a; Imai-Compton *et al.*, 2010; Tchervenkov, Walters and Chu, 2000; Alifu *et al.*, 2022)

Παθοφυσιολογία:

Στην διπλέξοδο αριστερά κοιλία η αριστερά κοιλία καλείται να διαχειριστεί αυξημένο όγκο αίματος που τον προωθεί τόσο στην συστηματική κυκλοφορία μέσω της αορτής όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Η μεσοκοιλιακή επικοινωνία εξασφαλίζει την είσοδο του μη οξυγονωμένου αίματος που επιστρέφει στον δεξιό κόλπο και έπειτα στην δεξιά κοιλία, στην αριστερά κοιλία ώστε να οδηγηθεί στην πνευμονική αρτηρία για οξυγόνωση. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία τότε η δεξιά κοιλία είναι υποπλαστική και είναι απαραίτητο να υπάρχει μεσοκολπική επικοινωνία για την διοχέτευση του αίματος. Σε περίπτωση διακεκομμένου αρτηριακού τόξου είναι απαραίτητη η ύπαρξη ανοιχτού βοταλλείου πόρου ώστε το αίμα να διοχετεύεται στην συστηματική κυκλοφορία. Η αριστερά κοιλία υπερτρέφεται, λόγω του αυξημένου όγκου αίματος που καλείται να διαχειριστεί. Σταδιακά λόγω των αυξημένων αναγκών του υπερτροφικού μυοκαρδίου

σε αίμα εγκαθίσταται ίνωση και επέρχεται διάταση της αριστεράς κοιλίας με συστολική και διαστολική δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται καρδιακή ανεπάρκεια. Όσον αφορά την πνευμονική κυκλοφορία, η στένωση σε οποιοδήποτε σημείο της πνευμονικής κυκλοφορίας δρα προστατευτικά εναντίον της πνευμονικής υπέρτασης καθώς η στένωση περιορίζει το αίμα που οδηγείται στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα να μην αυξάνονται οι πιέσεις αυτής. Ωστόσο σε περίπτωση μη στένωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας, αυξημένη ποσότητα αίματος οδηγείται σε αυτήν καθώς τα στόμια της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας εκφύονται σε κοντινή απόσταση με αποτέλεσμα την σταδιακή επικράτηση του συνδρόμου Eisenmenger. Εκ των πραγμάτων συμβαίνει ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών με αποτέλεσμα ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο να είναι όμοιος στην αορτή και στην πνευμονική αρτηρία σε ποικίλο βαθμό ανάλογα με την συνύπαρξη στένωσης της πνευμονικής αρτηρίας, το γεγονός αυτό οδηγεί στην εκδήλωση κυάνωσης ποικίλης βαρύτητας.

Γενετική αιτιολογία:

Η διπλέξοδος αριστερά κοιλία θεωρείται σποραδική νόσος. Εμβρυολογικά έχουν αναπτυχθεί θεωρίες σχετικά με τον μηχανισμό δημιουργίας αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας όπως η μετατόπιση του αρτηριακού κορμού προς τα αριστερά, η λανθασμένη ευθυγράμμιση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε υποαορτικό επίπεδο, η διαταραγμένη απορρόφηση του υποπνευμονικού και υποαορτικού κώνου και η ανώμαλη ανάπτυξη του κώνου. (Anderson *et al.*, 1974; Männer, Seidl and Steding, 1997) Τέλος έχει ανευρεθεί σε σύνδρομο όπως η πενταλογία του Cantrell. (Thamboo and L. Chan, 2005)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της διπλεξόδου αριστεράς κοιλίας. Σε περίπτωση που συνυπάρχει μετάθεση των μεγάλων αγγείων η κυάνωση επικρατεί. Τα γενικά συμπτώματα είναι η δύσπνοια, η ταχύπνοια και η στασιμότητα ανάπτυξης. Στις επιπλοκές αυτής τις συγγενούς καρδιοπάθειας περιλαμβάνονται η καρδιακή ανεπάρκεια, η θρόμβωση της αορτής λόγω της επικοινωνίας των δύο κυκλοφοριών, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι συχνές πνευμονίες, η πνευμονική υπέρταση, η πληκτροδακτυλία και οι αρρυθμίες. (Anderson *et al.*, 1974; Alifu *et al.*, 2022; Sunder, Mohanty and Sahoo, 2019; Männer, Seidl and Steding, 1997)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Αιματολογικές Εξετάσεις:

Στις εξετάσεις αίματος μπορεί να διαπιστωθεί πολυκυτταραιμία λόγω αντίδρασης του μυελού στην ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών που έχει ως αποτέλεσμα το μη

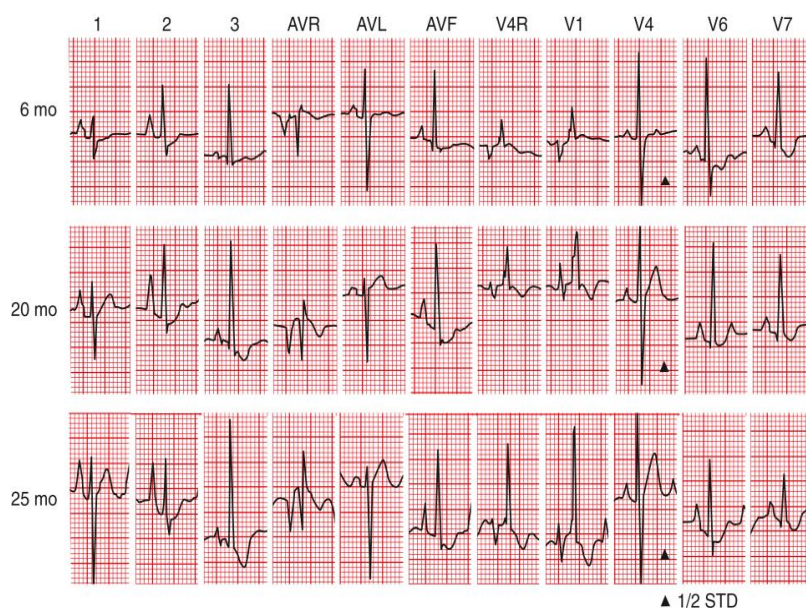
οξυγονωμένο αίμα να μεταφέρεται στην συστηματική κυκλοφορία. (Anderson *et al.*, 1974)

Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης ασθενούς με διπλέξοδο αριστερά κοιλία διαπιστώνεται μονήρης δεύτερος καρδιακός τόνος και συστολικό φύσημα εξώθησης 2-3/6. (Anderson *et al.*, 1974)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα φαίνεται ο φυσιολογικός φλεβοκομβικός ρυθμός και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Σταδιακά με την πάροδο του χρόνου εγκαθίσταται υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. (Paul *et al.*, 1970b)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογραφήματα ασθενούς σε ηλικία 6,20 και 25 μηνών με διπλέξοδο αριστερά κοιλία στο οποίο φαίνεται ο φλεβοκομβικός ρυθμός (p πριν τα QRS) και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ψηλά R σε αριστερές προκάρδιες, AvL, I) και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας που σταδιακά εγκαθίσταται και φαίνεται σε ηλικία 25 μηνών με ψηλά R σε V1 και βαθιά S σε αριστερές προκάρδιες. Τέλος, διαπιστώνεται διάταση του δεξιού κόλπου με την ύπαρξη των πνευμονικών P. (Paul *et al.*, 1970b)

Ακτινογραφία θώρακος:

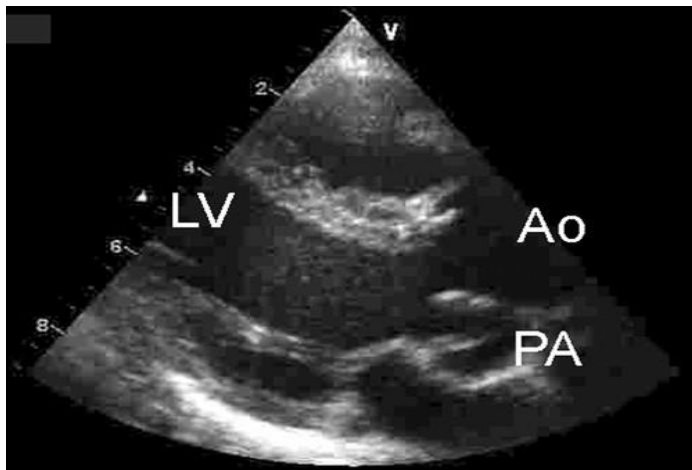
Η ακτινογραφία θώρακος σε ασθενή με διπλέξοδο αριστερά κοιλία και πνευμονική στένωση δείχνει φυσιολογικού μεγέθους καρδιά και μειωμένη αιματική ροή προς τους πνεύμονες. Αντίθετα σε περίπτωση απουσίας της πνευμονικής στένωσης διαπιστώνεται καρδιομεγαλία και αυξημένη αιματική ροή προς τους πνεύμονες. (Anderson *et al.*, 1974; Lilje *et al.*, 2007)



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός βρέφους 6 μηνών στην οποία φαίνεται το διάμεσο οίδημα και η καρδιομεγαλία. (https://applications.emro.who.int/imemrf/Anaesth_Pain_Intensive_Care/Anaesth_Pain_Intensive_Care_2016_20_supp_165_167.pdf)

Υπερηχοκαρδιογραφία και Μαγνητική τομογραφία καρδιάς:

Η υπερηχοκαρδιογραφία σε συνδυασμό με την μαγνητική ή αξονική τομογραφία θέτουν την διάγνωση μέσω της απεικόνισης της έκφυσης των μεγάλων αγγείων από την αριστερά κοιλία. Επιπρόσθετα οι μέθοδοι αυτοί αναπαριστούν τις συγγενείς ανωμαλίες που συνυπάρχουν πέραν της κύριας συγγενούς καρδιοπάθειας. Με την βοήθεια του Doppler απεικονίζεται η αιματική ροή από αριστερά προς τα δεξιά μέσω της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας και διαπιστώνεται εάν είναι περιοριστικού ή μη περιοριστικού τύπου. (Galal, Hatle and Al Halees, 1999; Lilje *et al.*, 2007) Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων για την διαπίστωση της έκφυσης και της πορείας αυτών προκειμένου να προγραμματιστεί η κατάλληλη χειρουργική αντιμετώπιση. (Sagray *et al.*, 2019)



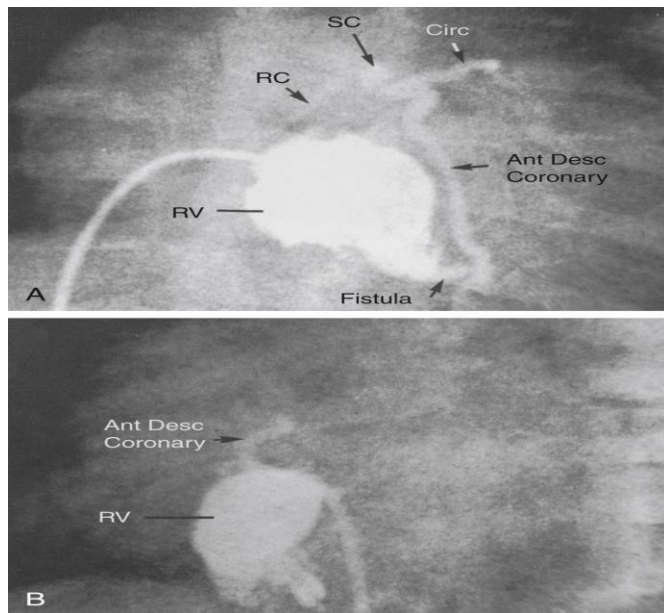
Εικόνα: Υπερηχογραφική λήψη κατά τον μακρύ άξονα παραστερνικά στην οποία φαίνεται η κοινή έκφυση της αορτής (Ao) και της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερά κοιλία. (Lilje *et al.*, 2007)



Εικόνα: Αξονική τομογραφία καρδιάς στο οβελιαίο επίπεδο όπου φαίνεται η έκφυση της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερά κοιλία. Η σχετική θέση της αορτής είναι πρόσθια της πνευμονικής αρτηρίας. (Alifu *et al.*, 2022)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμοποιείται εφόσον υπάρχουν αμφιβολίες ως προς την διάγνωση με τις παραπάνω μεθόδους. Αναπαρίσταται η έκφυση της πνευμονικής αρτηρίας από την αριστερά κοιλία και το είδος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Μετρούνται οι πιέσεις που αναπτύσσονται στις δύο κοιλίες ώστε να εκτιμηθεί η πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης σε περίπτωση μη στένωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας. Επιπρόσθετα μετρούνται οι κορεσμοί του αίματος σε οξυγόνο στην αριστερά κοιλία, αορτή και πνευμονική αρτηρία και διαπιστώνεται όμοιος κορεσμός οξυγόνου. Το εύρημα αυτό θέτει την διάγνωση της διπλεξόδου αριστεράς κοιλίας και επομένως βοηθά στην διαφορική διάγνωση αυτής της οντότητας από την τετραλογία Fallot που συχνά μπορεί να τεθεί λανθασμένη ως διάγνωση. Τέλος διαπιστώνεται με ακρίβεια η ανατομία των στεφανιαίων αγγείων, η οποία είναι μείζονος σημασίας στον προγραμματισμό της χειρουργικής αντιμετώπισης. (Anderson *et al.*, 1974; Lilje *et al.*, 2007; Sagray *et al.*, 2019)



Εικόνα: Αγγειογραφία καρδιάς σε ασθενή με διπλέξοδο αριστερά κοιλία. Α) προσθιοπίσθια λήψη Β) αριστερά πλάγια λήψη. Στις δύο λήψεις φαίνεται η μικρών διαστάσεων δεξιά κοιλία χωρίς να υπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία, είναι ορατό συρίγγιο(fistula) που ενώνει την κορυφή της δεξιάς κοιλίας (RV) με τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της στεφανιαίας αρτηρίας(ant desc coronary). Το σκιαγραφικό κινήθηκε προς τα άνω στο μονήρες δεξιό στεφανιαίο στόμιο(SC), την δεξιά στεφανιαία αρτηρία(RC) και την αριστερή περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία(Circ). (Paul *et al.*, 1970b)

4.4.5.4 Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή Επικοινωνία

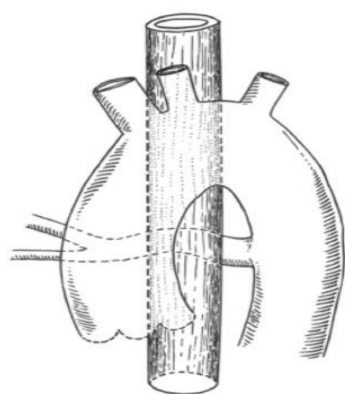
Επιδημιολογία:

Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία αποτελεί μια μορφή κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας η οποία συνιστά το 3% του συνόλου των συγγενών καρδιοπαθειών. Ο επιπολασμός της είναι περίπου 0,7 περιστατικά ανά 10.000 ζωντανές γεννήσεις. (Hoffman and Kaplan, 2002; Marelli *et al.*, 2007)

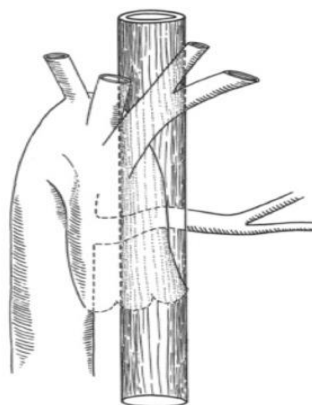
Ανατομική περιγραφή:

Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία δεν είναι ξεκάθαρο αν είναι ξεχωριστή οντότητα ή εάν πρόκειται για την σοβαρότερη μορφή της τετραλογίας Fallot. Ωστόσο, στην περίπτωση της τετραλογίας Fallot η πνευμονική βαλβίδα παρουσιάζει στένωση γεγονός που αποτελεί μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο. Επίσης, στην περίπτωση της ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία υπάρχουν αναστομωτικά αγγεία μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι δύο συγγενείς αυτές καρδιοπάθειες αποτελούν αυτοτελείς οντότητες. Η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται από ατελή σχηματισμό των δεξιών διαμερισμάτων της καρδιάς με συνοδά ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία και εφίππευση της αορτής, επιπλέον είναι δυνατόν να συνυπάρχουν επιπλέον ανωμαλίες όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία (για παράδειγμα ανοιχτό ωοειδές τρήμα) ή δευτερογενής τύπος μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Σε αντίθεση με την ατρησία πνευμονικής βαλβίδας χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία, σε αυτήν την συγγενή καρδιοπάθεια σπάνια παρουσιάζονται συρίγγια μεταξύ δεξιάς κοιλίας και στεφανιαίων αγγείων καθώς η πίεση εντός της δεξιάς κοιλίας δεν αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό λόγω της παρουσίας της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Επιπρόσθετα

αντιρροπιστικά είναι δυνατόν να υπερτραφεί η δεξιά κοιλία και ο δεξιός κόλπος λόγω της ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας, αντίθετα ο αριστερός κόλπος και η αριστερά κοιλία στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι φυσιολογικά. (Presnell *et al.*, 2015; Collison *et al.*, 2008) Σε ποικίλο βαθμό μπορεί να είναι υπαρκτή η εφίππευση της αορτής με τέτοιο τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται η παροχή αίματος όχι μόνο στην συστηματική κυκλοφορία αλλά και στην πνευμονική κυκλοφορία διαμέσου του ανοιχτού αρτηριακού πόρου. Τέλος, ο βαθμός ατρησίας της πνευμονικής βαλβίδας μπορεί να ποικίλλει από τελείως ατρητική που δεν επιτρέπει αιματική ροή έως ατρητική με κάποιου βαθμού αιματική ροή διαμέσου αυτής, εκτός από την πνευμονική βαλβίδα είναι δυνατόν να επηρεάζεται και τμήμα της πνευμονικής αρτηρίας με αποτέλεσμα η κλινική εικόνα να χειροτερεύει όσο πιο εκτεταμένη είναι η συγγενής βλάβη. (Sana *et al.*, 2023) Οι δεξιές με τις αριστερές πνευμονικές αρτηρίες είναι δυνατόν είτε να επικοινωνούν είτε να μην επικοινωνούν. Το αορτικό τόξο είναι δυνατόν να είναι δεξιά ή αριστερά.



Left Aortic Arch



Right Aortic Arch

Εικόνα: Απεικόνιση των κύριων αναστομωτικών αγγείων που εκφύονται από την κατιούσα αορτή σε περίπτωση δεξιού ή αριστερού αορτικού τόξου και η θέση τους σε σχέση με τον οισοφάγο. (Mainwaring, Patrick and Hanley, 2019)

Παθοφυσιολογία:

Η ατρητική πνευμονική βαλβίδα εμποδίζει πλήρως την ροή του μη οξυγονωμένου αίματος προς την πνευμονική κυκλοφορία. Ωστόσο η μεσοκοιλιακή επικοινωνία εξασφαλίζει την ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών και παρέχει διέξοδο στο μη οξυγονωμένο αίμα προς την αριστερά κοιλία. Η πνευμονική κυκλοφορία λοιπόν εξασφαλίζεται με δύο εναλλακτικούς πιθανούς τρόπους είτε μέσω του βατού βοτάλλειου πόρου είτε μέσω αναστομωτικών αγγείων τα οποία εκφύονται από πολλαπλά σημεία όπως η θωρακική αορτή, η κοιλιακή αορτή, οι μεσοπλευρίες αρτηρίες, οι υποκλείδιες αρτηρίες και οι έσω μαστικές αρτηρίες, ωστόσο τα αγγεία αυτά σε σημαντικό ποσοστό (περίπου 60%) παρουσιάζουν ποικίλου βαθμού στένωση είτε στην έκφυση τους από την αορτή είτε στην πρόσφυσή τους. Είναι δυνατόν να εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση σε περίπτωση που η αιμάτωση της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι μεγάλη λόγω της αυξημένης ροής αίματος διαμέσου

του βοταλλείου πόρου ή μέσω των πολλαπλών αναστομωτικών αρτηριών με αποτέλεσμα να υπερφορτώνεται σε όγκο η αριστερά κοιλία και να υπάρχει η πιθανότητα εγκατάστασης καρδιακής ανεπάρκειας. Επεξηγηματικά ο αριθμός των αναστομωτικών αγγείων είναι αντιστρόφως ανάλογος της ροής του αίματος διαμέσου του βοταλλείου πόρου.(Liao *et al.*, 1985; Hanley, 2006; Rabinovitch *et al.*, 1981)(Sana *et al.*,2023)

Γενετική αιτιολογία:

Η ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας με μεσοκοιλιακή επικοινωνία συνδέεται συχνά με σύνδρομα όπως το VACTERL, DiGeorge, Alagille, velocardiofacial, τρισωμία 21 όπως προαναφέρθηκε. Από άποψη γονιδίων έχουν ανευρεθεί με την βοήθεια της αλληλούχησης επόμενης γενεάς τα γονίδια DNAH10 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12q24.31, DST που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p12.1, FAT1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4q35.2, HMCN1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q25.3-q31.1, HNRNPC που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q11.2, TEP1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14q11.2 και TYK2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13.2 των οποίων οι μεταλλάξεις θεωρείται ότι συσχετίζονται με την εκδήλωση της συγκεκριμένης συγγενούς καρδιοπάθειας. (Shi *et al.*, 2020) Έχει ανευρεθεί η ύπαρξη της τετραλογίας Fallot με ατρησία της πνευμονικής βαλβίδας σε ασθενείς με διάμεση διαγραφή στην χρωμοσωμική περιοχή 16q21-q22.1 ή διαγραφή στην περιοχή 22q11.2 που περιέχει τα γονίδια TBX1, CRKL και ERK2. (Yamamoto *et al.*, 2008; Momma, 2010) Η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια έχει ανευρεθεί σε έναν πατέρα και τον γιο του, ενώ δεν υπάρχουν προηγούμενες αναφορές για οικογενή εμφάνιση, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. (DiChiara *et al.*, 1980)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα και κατ' επέκταση η ηλικία στην οποία εκδηλώνονται τα πρώτα συμπτώματα ποικίλλει ανάλογα με τον λόγο της πνευμονικής αιματικής ροής προς την συστηματική και των συνοδών ανωμαλιών. Πιο συγκεκριμένα στην πλειονότητα των περιπτώσεων η συμπτωματολογία εκδηλώνεται στην νεογνική-βρεφική περίοδο καθώς ο βοτάλλειος πόρος συγκλείεται, σε σπανιότερες περιπτώσεις εμφανίζονται απευθείας οι επιπλοκές κατά την παιδική ηλικία χωρίς να προεξάρχει κάποιο σύμπτωμα πριν, αυτό συμβαίνει κυρίως σε παιδιά με ανοιχτό βοτάλλειο πόρο και εκτεταμένο δίκτυο αναστομωτικών αγγείων. Η κεντρική κυάνωση παρουσιάζεται αμέσως μετά την γέννηση με εντόπιση κυρίως περιοφθαλμικά και περιστοματικά, ο βαθμός της εξαρτάται από τον βαθμό βατότητας του βοταλλείου πόρου, λόγω δεξιοαριστερής διαφυγής. Σε περιπτώσεις με εκτεταμένο δίκτυο αναστομώσεων δεν παρουσιάζεται κυάνωση με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται απευθείας καρδιακή

ανεπάρκεια λόγω αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί δύσπνοια είτε κατά την ηρεμία είτε κατά την προσπάθεια όπως κατά την διάρκεια του κλάματος ή του θηλασμού. Το νεογνό παρουσιάζει ευκόλως εκλυόμενη κόπωση με δυσκολία στον θηλασμό και απώλεια μυϊκού τόνου. Σε μεγαλύτερα παιδιά μπορεί να παρουσιαστούν επεισόδια δύσπνοιας. Η αιμόπτυση λόγω ραγέντος αναστομωτικού αγγείου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Οι επιπλοκές της συγγενούς αυτής καρδιοπάθειας οι οποίες όπως προαναφέρθηκε μπορεί να πρωτοεμφανιστούν στην παιδική ηλικία ως το μοναδικό σύμπτωμα, περιλαμβάνουν την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πνευμονικής υπέρτασης η οποία εμφανίζεται με συμπτώματα όπως πληκτροδακτυλία, ηπατομεγαλία, περιφερικά οιδήματα, την ερυθροκυττάρωση λόγω της υποξίας που διαδράμει για χρόνια, την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα που εμφανίζεται λόγω της τυρβώδους ροής του αίματος και του τραυματισμού που προκαλείται από αυτήν και τον σχηματισμό εγκεφαλικών αποστημάτων ή την παρουσία εμβόλων στην εγκεφαλική κυκλοφορία λόγω της ανάμιξης των δύο κυκλοφοριών. Η ανάπτυξη των παιδιών αυτή παρουσιάζει καθυστέρηση. (Sana et al,2023)

Διαγνωστική προσέγγιση:

Η επισκόπηση του ασθενούς αποκαλύπτει το σύμπτωμα της κεντρικής κυάνωσης που ισοδυναμεί με τον μπλε χρωματισμό γύρω από τους οφθαλμούς και τα χείλη.

Ακρόαση:

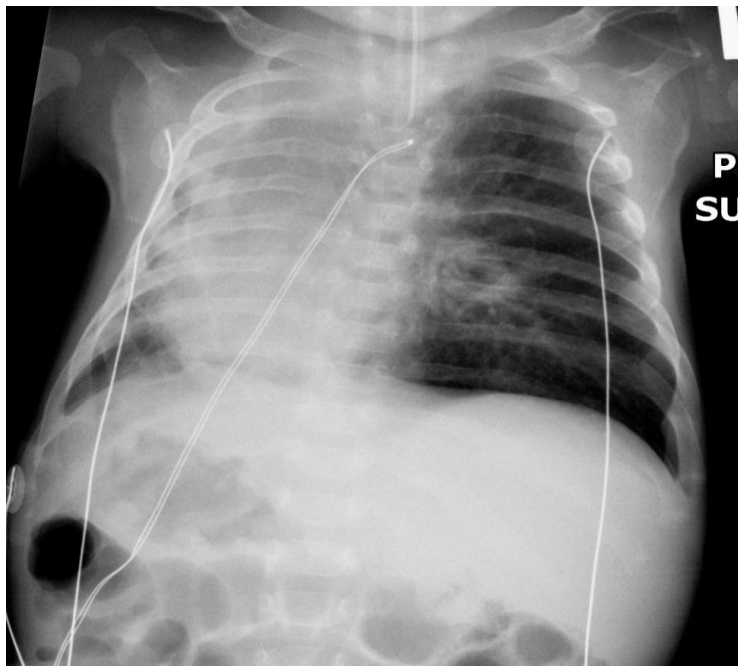
Κατά την διάρκεια της ακρόασης είναι ακουστό ένα συνεχές φύσημα με επέκταση στην ράχη και την μασχάλη λόγω της αιματικής ροής διαμέσου των αναστομωτικών αγγείων. Ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι μονήρης λόγω της απουσίας κίνησης της ατρητικής βαλβίδας. Σε περίπτωση ανοιχτού βοταλλείου πόρου, η τυρβώδης ροή του αίματος διαμέσου αυτού είναι αντιληπτή ως συνεχές φύσημα στο 2^ο -3^ο μεσοπλεύριο διάστημα αριστερά. Οι περιφερικοί παλμοί είναι ψηλαφητοί σε αυτά τα νεογνά. (Sana et al,2023)

Παλμική οξυμετρία:

Η χρήση του διαδερμικού οξύμετρου έχει σημαντική θέση στην διάγνωση όλων των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών καθώς η ανάμιξη των δύο κυκλοφοριών οδηγεί σε πτώση του μετρούμενου κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο όπως μετράτε σε άνω και κάτω άκρο. Σε περίπτωση ανεύρεσης ποσοστού 85-90% τότε η αναστομωτική κυκλοφορία είναι καλώς ανεπτυγμένη και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης. Μπορεί να ληφθεί και αέριο αίματος στο οποίο είναι εμφανής η υποξαιμία που δεν διορθώνεται με χορήγηση οξυγόνου. (Sana et al,2023)

Ακτινογραφία θώρακα:

Στην ακτινογραφία θώρακα είναι εμφανής η καρδιομεγαλία, η μειωμένη αιμάτωση των πνευμόνων και η απουσία της σκιάς της πνευμονικής αρτηρίας. Επιπρόσθετα η σκιά των αναστομωτικών αγγείων είναι ετερογενής και σε μεγάλο ποσοστό το αορτικό τόξο προβάλλει προς τα δεξιά. Σε περίπτωση ελάχιστων αναστομωτικών αγγείων τα πνευμονικά πεδία είναι ολιγαιμικά, ενώ σε περίπτωση εκτεταμένου δικτύου αναστομωτικών αγγείων προεξάρχει η υπεραιμία. (Sana et al,2023)



Εικόνα: Στην ακτινογραφία θώρακος ενός βρέφους 3 μηνών με δεξιοκαρδία και ήπαρ στην αριστερή κοιλία, είναι εμφανής η καρδιομεγαλία και η αυξημένη αιμάτωση του αριστερού πνεύμονα. (<https://radiopaedia.org/cases/pulmonary-atresia-with-ventricular-septal-defect-and-situs-inversus-totalis>)

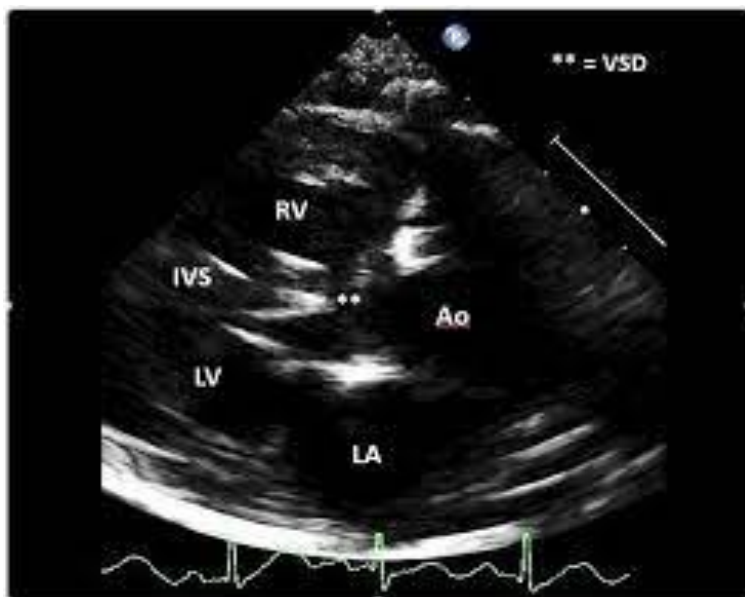
Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα δείχνει την δεξιά στροφή του άξονα η οποία αναγνωρίζεται με το θετικό έπαρμα QRS στις απαγωγές II, III και aVF σε συνδυασμό με αρνητικό έπαρμα QRS στην απαγωγή I, την υπερτροφία του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας που αναγνωρίζεται με την παρουσία οξυκόρυφων επαυμάτων P (πνευμονικά P).

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση και τον εντοπισμό επιμέρους ανωμαλιών. Πιο συγκεκριμένα από ανατομικής άποψης απεικονίζεται η ατρητική πνευμονική βαλβίδα, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία εάν συνυπάρχει και τα αναστομωτικά αγγεία. Είναι δυνατόν να μετρηθεί η κλίση πίεσης διαμέσου των βαλβίδων, όπως και το κλάσμα εξώθησης. Στον επιμήκη άξονα παραστερνικά είναι ορατή η αορτική βαλβίδα η οποία είναι δυνατόν να εφίππευει την μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Το υπερστερνικό παράθυρο μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τις πνευμονικές αρτηρίες, την βατότητά τους και την επικοινωνία τους, στην ίδια λήψη μπορεί να απεικονιστεί ο βοτάλλειος πόρος. Τέλος είναι δυνατόν να απεικονιστεί η αιματική ροή στην

πνευμονική κυκλοφορία με την βοήθεια του Doppler color flow mapping. (Sana et al,2023)



Εικόνα:

Παραστερνική υπερηχοκαρδιογραφική λήψη μακρού άξονα δύο διαστάσεων στην οποία είναι εμφανής η μεσοκοιλιακή επικοινωνία(VSD) και η εφίππευση της αορτής (Ao) σε αυτήν. IVS μεσοκοιλιακό διάφραγμα, RV δεξιά κοιλία, LV αριστερά κοιλία, LA αριστερός κόλπος. (Ganigara et al.,

Καρδιακός καθετηριασμός:

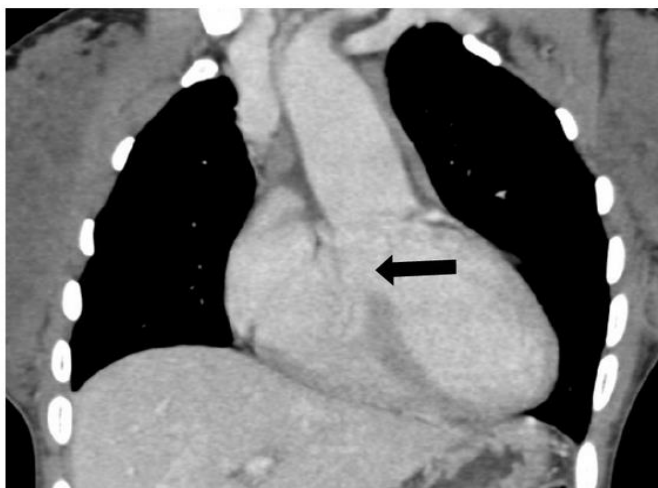
Η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη για την εκτίμηση της αιμάτωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας, την μέτρηση των ακριβών πιέσεων που αναπτύσσονται στα καρδιακά διαμερίσματα και ειδικότερα εντός της δεξιάς κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα με την χρήση της μεθόδου αυτής είναι δυνατόν να απεικονιστεί με ακρίβεια το δίκτυο των αναστομωτικών αγγείων όπως και η ανατομία των πνευμονικών αρτηριών. Επιπλέον που η μετρούμενη πίεση εντός των αναστομωτικών αγγείων είναι μεγαλύτερη από 20-25mmHg τότε είναι υπαρκτή η πνευμονική υπέρταση. Τέλος σε περίπτωση μερικώς ατρητικής πνευμονικής βαλβίδας είναι δυνατόν να μετρηθεί η κλίση πίεσης διαμέσου αυτής. (Malhotra and Hanley, 2009)



Εικόνα: Αγγειογραφία στην οποία είναι εμφανές ένα αναστομωτικό αγγείο το οποίο είναι στενωτικό στην πορεία του. (Mainwaring, Patrick and Hanley,

Αξονική τομογραφία καρδιά(CTA):

Η αξονική τομογραφία καρδιάς χρησιμοποιείται για την ακριβή απεικόνιση της ανατομίας της πνευμονικής κυκλοφορίας η οποία οδηγεί στην απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά την αξονική τομογραφία και πριν το χειρουργείο διενεργείται ο καρδιακός καθετηριασμός. (Lin *et al.*, 2012) Αντίθετα η μαγνητική τομογραφία καρδιάς δεν είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ανατομίας της πνευμονικής κυκλοφορίας. (Geva *et al.*, 2002b)



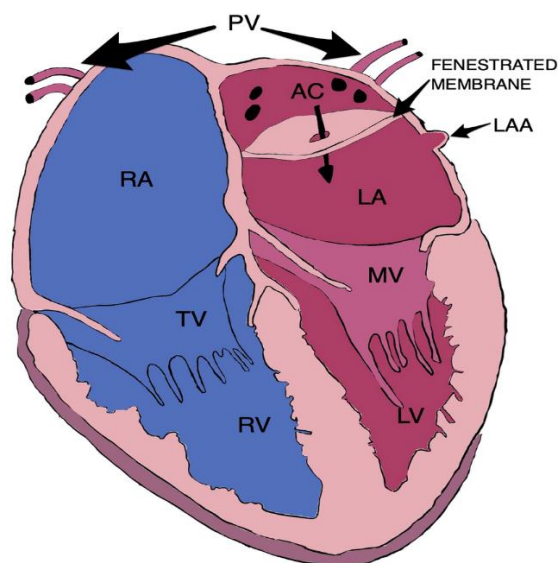
Εικόνα: Στεφανιαία τομή αξονικής τομογραφίας καρδιάς στην οποία φαίνεται η μεσοκοιλιακή επικοινωνία την οποία εφίππευει η αορτή. (Kulkarni *et al.*, 2014)

4.4.5.5 Τρίκολλη καρδιά (Cor triatriatum)

Επιδημιολογία:

Η τρίκολλη καρδιά ή καρδιά με τρεις κόλπους αποτελεί μια σπάνια συγγενή καρδιοπάθεια που αφορά λιγότερο από το 0,1% των συγγενών καρδιοπαθειών. (Talner, 1998) Η ονομασία αυτή χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1905 από τον Borst. (Borst, 1905) Η επίπτωση είναι ίδια σε άρρενα και θήλεα άτομα. (Nassar and Hamdan, 2011) Η υπερηχοκαρδιογραφική επίπτωση αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας είναι περίπου 1 ανά 10.000. (Thakrar *et al.*, 2007)

Ανατομική περιγραφή:



Εικόνα: Απεικόνιση του cor triatriatum sinister όπου φαίνεται το διάφραγμα που χωρίζει τον αριστερό κόλπο σε άνω και κάτω τμήμα. Το διάφραγμα φέρει μη περιοριστικό τρήμα. Στο άνω τμήμα εκβάλλουν οι πνευμονικές φλέβες. Fenestrated membrane: διάφραγμα με τρήμα, LAA: left atrial appendage, LA: left atrium, AC: accessory chamber, MV: mitral valve, LV: left ventricle, PV: pulmonary veins, RA: right atrium, TV: tricuspid valve, RV: right ventricle (Mashadi, Narasimhan and Said, 2022)

Η τρίκολπη καρδιά προκύπτει από την παρουσία ενός διαφράγματος που χωρίζει είτε τον δεξιό κόλπο είτε τον αριστερό κόλπο σε δύο διαμερίσματα που ονομάζονται επιπλέον κόλπος και αληθής κόλπος, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τρεις κόλποι. Το διάφραγμα που διχοτομεί τον εκάστοτε κόλπο είναι ινομυώδες με οριζόντιο ή κάθετο προσανατολισμό και σχήμα χωνιού ή ταινίας. Συχνότερα αφορά τον αριστερό κόλπο και ονομάζεται *cor triatriatum sinister*, σε σπανιότερες περιπτώσεις αφορά τον δεξιό κόλπο και ονομάζεται *cor triatriatum dexter*. Στην περίπτωση *cor triatriatum sinister* το άνω τμήμα άνωθεν του διαφράγματος συνδέεται με τις πνευμονικές φλέβες ενώ το κάτω τμήμα προσφύεται σε μια επέκταση της αριστεράς κοιλίας με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η κίνηση αίματος διαμέσου της κολποκοιλιακής μιτροειδούς βαλβίδας. (Niwayama, 1960) Κατά συνέπεια η αιματική ροή από τις πνευμονικές φλέβες προς την αριστερά κοιλία παρεμποδίζεται σε δύο επίπεδα, στο επίπεδο του διαφράγματος και στο επίπεδο που το αίμα εισέρχεται στην αριστερά κοιλία. Η ταξινόμηση αυτής της συγγενούς καρδιοπάθειας βασίζεται στον αριθμό και το μέγεθος των επικοινωνιών που υπάρχουν στην ινομυώδη μεμβράνη. Στην κατηγορία I δεν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των δύο διαμερισμάτων του κόλπου με αποτέλεσμα ο επιπλέον κόλπος να ενώνεται με την δίπλα κόλπο ή να εκβάλλει σε αυτόν κάποιο αγγείο όπως μια πνευμονική φλέβα σε περίπτωση *cor triatriatum sinister*, στην κατηγορία II βρίσκεται μια ή μικρός αριθμός επικοινωνιών μεταξύ των δύο διαμερισμάτων του κόλπου και τέλος, στην κατηγορία III τα δύο διαμερίσματα επικοινωνούν με μια μεγάλη επικοινωνία μεταξύ τους. (Loeffler, 1949) Το *cor triatriatum dexter* δημιουργείται λόγω παραμονής της δεξιάς βαλβίδας του φλεβώδους κόλπου και έτσι σχηματίζεται το διάφραγμα που χωρίζει τον δεξιό κόλπο σε δύο διαμερίσματα, το άνω που δέχεται το αίμα από τις κοίλες φλέβες και το κάτω που βρίσκεται σε επαφή με την τριγλώχινα βαλβίδα και την δεξιά προέκταση της δεξιάς κοιλίας. Σε ποσοστό 50% οι δύο μορφές της τρίκολπης καρδιάς συνδυάζονται με συγγενείς ανωμαλίες όπως η μεσοκολπική επικοινωνία, η ανώμαλη πνευμονική φλεβική επιστροφή, η δίπτυχη αορτική βαλβίδα, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, το κοινό κολποκοιλιακό κανάλι, η στένωση του ισθμού της αορτής, η διπλέξοδος δεξιά κοιλία, η τετραλογία Fallot, και η μετάθεση των μεγάλων αγγείων. (Jha and Makhija, 2017; Nassar and Hamdan, 2011; Griffith, 1903; Anderson, 1992; Richardson *et al.*, 1981; Jennings and Innes, 1977; Aliyu and Ibrahim, 2018; Geggel *et al.*, 1987; Vaideeswar *et al.*, 2008; Ito *et al.*, 2001; Imatsu, Pikir and Nugraha, 2021)

Παθοφυσιολογία:

Στην περίπτωση του *cor triatriatum sinister* η πρόσφυση του κάτω τμήματος του διαφράγματος στην επέκταση της αριστεράς κοιλίας έχει ως αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται σε ποικίλο βαθμό η αιματική ροή προς την αριστερά κοιλία ανάλογα

και με το εάν το διάφραγμα είναι περιοριστικό καθώς στο άνω τμήμα εκβάλλουν οι πνευμονικές φλέβες. Ωστόσο υπάρχει πιθανότητα να μην εκβάλλει το σύνολο των πνευμονικών φλεβών στο άνω τμήμα του αριστερού κόλπου με αποτέλεσμα να μην είναι τόσο έντονα τα αποφρακτικά φαινόμενα. Γενικά όμως το *cor triatriatum sinister* αποτελεί μια μορφή απόφραξης της αριστεράς κυκλοφορίας και κατ' επέκταση εκδηλώνονται η συμπτωματολογία πνευμονικής υπέρτασης. Ο συνδυασμός των παραπάνω γεγονότων δημιουργεί κλίση πίεσης διαμέσου του διαφράγματος με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και σταδιακά να εγκαθίσταται πνευμονική υπέρταση. Αντίθετα στην περίπτωση του *cor triatriatum dexter* είναι δυνατόν να προκληθεί υποπλασία της δεξιάς κοιλίας λόγω της παρεμπόδισης της δεξιάς κυκλοφορίας κατά την εμβρυική περίοδο.

Γενετική αιτιολογία:

Η αριστερή τρίκολπη καρδιά εμβρυολογικά προκύπτει από την αποτυχία απορρόφησης της κοινής πνευμονικής φλέβας η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες απορροφάται στον αριστερό κόλπο. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην δημιουργία του διαφράγματος το οποίο χωρίζει τον αριστερό κόλπο σε δύο διαμερίσματα. Μέχρι στιγμής δεν έχουν ανευρεθεί γενετικοί παράγοντες που να σχετίζονται με αυτή την συγγενή καρδιοπάθεια. (Ather, Meredith and Siddiqui, 2023) Η δεξιά τρίκολπη καρδιά σχηματίζεται κατά την διάρκεια της εμβρυογένεσης καθώς συντήκονται η δεξιά επέκταση του φλεβώδους κόλπου με τον δεξί κόλπο με αποτέλεσμα η βαλβίδα του φλεβώδους κόλπου να διαχωρίζει τον δεξί κόλπο σε δύο διαμερίσματα σχηματίζοντας το δίκτυο Chiari, το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες σταδιακά υποστρέφει και αντικαθίσταται άνωθεν από την *crista terminalis* και την ευσταχιανή βαλβίδα της κάτω κοίλης φλέβας, κάτωθεν από την βαλβίδα του στεφανιαίου κόλπου. (Hansing, Young and Rowe, 1972) Μεταλλάξεις στο γονίδιο *HYAL2* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p21.31 και κωδικοποιεί την υαλουρονιδάση 2 σχετίζεται με αριστερή τρίκολπη καρδιά και σχιστία υπερώας/χειλέων. (Muggenthaler *et al.*, 2017) Ωστόσο δεν υπάρχουν γνωστές γενετικές μεταλλάξεις που να σχετίζονται με την συγκεκριμένη συγγενή καρδιοπάθεια. (Ather *et al.*, 2022)

Κλινική εικόνα:

Η κλινική εικόνα της τρίκολπης αριστερής καρδιάς ποικίλλει ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκει. Πιο συγκεκριμένα στην κατηγορία III είναι δυνατόν να μην υπάρχουν καθόλου συμπτώματα στην νεογνική και παιδική ηλικία με αποτέλεσμα η διάγνωση να τίθεται στην ενήλικη ζωή όταν επασβεστώνεται το στόμιο που ενώνει τα δύο διαμερίσματα. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εκδήλωση απόφραξης μεταξύ των δύο κόλπων ώστε να δημιουργείται κλίση πίεσης με συμπτωματολογία που ομοιάζει με την στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας όπως

δύσπνοια στην προσπάθεια, ορθόπνοια, πνευμονικό οίδημα και αιμόπτυση. (Slight *et al.*, 2005; Davlourous *et al.*, 2011; Bai *et al.*, 2010) Αντίθετα στην κατηγορία I και II παρουσιάζονται συμπτώματα κατά την νεογνική και παιδική ηλικία καθώς η επικοινωνία ή οι επικοινωνίες είναι περιοριστικού τύπου και δεν επαρκούν για την εξίσωση της πίεσης μεταξύ των δύο τμημάτων με αποτέλεσμα να δημιουργείται διαφορά πίεσης και η πνευμονική κυκλοφορία να κατακρατά αίμα με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται πνευμονική υπέρταση. (Yozgat *et al.*, 2020) Το γεγονός αυτό δημιουργεί δύσπνοια στο νεογνό ή το παιδί που φέρει την συγγενή καρδιοπάθεια ,με αποτέλεσμα όσο μικρότερη να είναι η επικοινωνία τόσο νωρίτερα να εμφανίζονται τα συμπτώματα και τόσο μεγαλύτερη να είναι η βαρύτητα αυτών. (Humpl *et al.*, 2010) Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών σε περίπτωση εγκατάστασης αρρυθμιών, στασιμότητα ανάπτυξης, επεισόδια προσωρινού αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης από το οξυγόνο, ταχυκαρδία λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, συχνές πνευμονίες, βήχα, συριγμός, σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης. Το cor triatriatum dexter εκδηλώνεται με παρόμοια συμπτώματα της ανωμαλίας Ebstein και επομένως η διαφοροδιάγνωση με βάση την κλινική εικόνα είναι δύσκολη. (Nassar and Hamdan, 2011) Στο cor triatriatum dexter η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τον αριθμό και το μέγεθος των τμημάτων του διαφράγματος από απουσία συμπτωμάτων έως συμπτώματα στένωσης της τριγλώχινας βαλβίδας. Στις επιπλοκές της τρίκολπης αριστερής και δεξιάς καρδιάς περιλαμβάνονται οι κολπικές αρρυθμίες λόγω διάτασης του κόλπου που φέρει το διάφραγμα, το καρδιογενές σοκ και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια λόγω κολπικής μαρμαρυγής. (Spengos, Gialafos and Vassilopoulou, 2008) (León *et al.*, 2018) (Vayngortin, Rosenfeld and Mansour, 2019) Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την τελική επιπλοκή τόσο του cor triatriatum sinister όσο και του cor triatriatum dexter και περιλαμβάνει ηπατοσπληνομεγαλία, ασκίτη, διατεταμένες σφαγίτιδες φλέβες και περιφερικά οίδημα. Οι αρρυθμίες που παρουσιάζονται είναι ο κολπικός πτερυγισμός, η κολπική ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή. (Ather *et al.*, 2022) (Yozgat *et al.*, 2020; Okada *et al.*, 2021)

Διαγνωστική προσέγγιση:

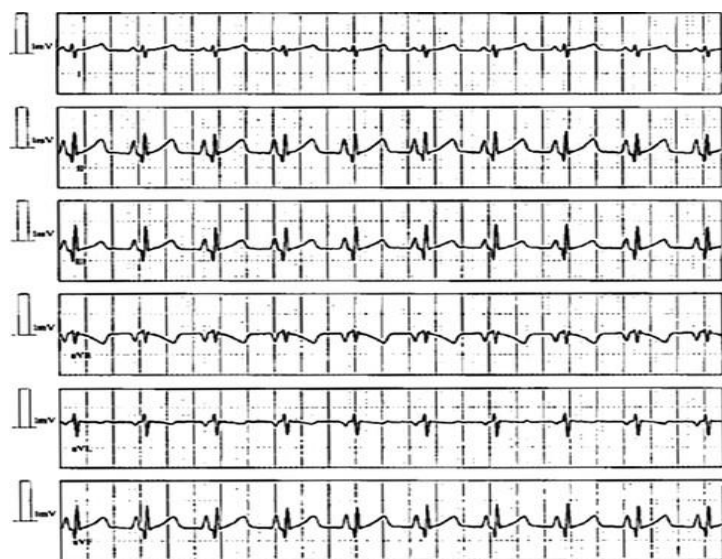
Φυσική εξέταση:

Κατά την διάρκεια της ακρόασης της καρδιάς ασθενούς με cor triatriatum sinister είναι ακουστό διαστολικό φύσημα του οποίου η ένταση αυξάνεται όσο στενότερη είναι η επικοινωνία μεταξύ των δύο διαμερισμάτων. Εφόσον εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση τότε ο δεύτερος καρδιακός τόνος είναι εντονότερος λόγω της αύξησης της έντασης της πνευμονικής συνιστώσας. (Nassar and Hamdan, 2011) Στην ακρόαση των πνευμόνων είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν τρίζοντες στις βάσεις

αμφοτερόπλευρα λόγω εξαγγείωσης υγρού στους πνεύμονες και πλευριτική συλλογή με δίδρωμα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. (Ather et al,2022)

Ηλεκτροκαρδιογράφημα:

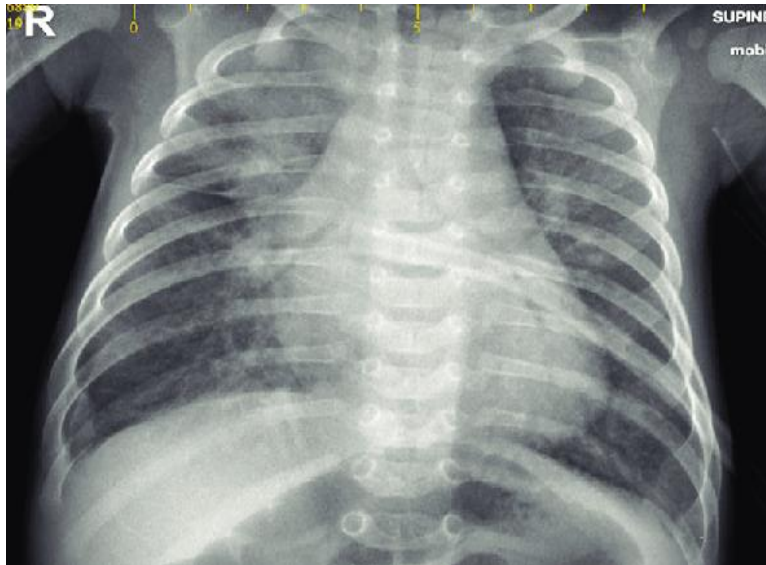
Το ηλεκτροκαρδιογράφημα σε περίπτωση cor triatriatum sinister είναι φυσιολογικό, ωστόσο όταν εγκατασταθεί πνευμονική υπέρταση τότε διαπιστώνεται υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, δεξιά στροφή του άξονα σε συνδυασμό με πρότυπο S1Q3. Επιπρόσθετα σε περίπτωση εγκατάστασης αρρυθμιών τότε είναι δόκιμο να πραγματοποιηθεί 24ωρο Holter ρυθμού για την διαπίστωση της κολπικής μαρμαρυγής ή κολπικής ταχυκαρδίας. (Nassar and Hamdan, 2011; Narayanapillai, 2016) (Ather et al,2022)



Εικόνα: Ηλεκτροκαρδιογράφημα ενός βρέφους 4 μηνών με cor triatriatum dexter στο οποίο είναι εμφανής η υπερτροφία του δεξιού κόλπου με την παρουσία των υψηλών πνευμονικών P. (Barrea *et al.*, 2009)

Ακτινογραφία θώρακος:

Στην ακτινογραφία θώρακος είναι ορατή η συμφόρηση των πνευμονικών πεδίων με ορατές γραμμές Kerley B-lines λόγω πνευμονικής υπέρτασης. Ταυτόχρονα απουσιάζει η διάταση της αριστεράς κοιλίας η οποία συναντάται στην περίπτωση στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας σε περίπτωση cor triatriatum sinister. (Narayanapillai, 2016) Σε περίπτωση εγκατάστασης πνευμονικού οιδήματος παρατηρείται η εικόνα ground-glass. Τα πνευμονικά αγγεία προβάλλουν και μπορεί να παρατηρηθεί καρδιομεγαλία σε περίπτωση εγκατάστασης καρδιακής ανεπάρκειας. (Ather et al,2022) Οι διαστάσεις του κόλπου που φέρει το διάφραγμα απεικονίζεται διευρυσμένος.



Εικόνα: Ακτινογραφία θώρακος ενός βρέφους 2 μηνών με cor triatriatum sinisterum στην οποία απεικονίζεται η αυξημένη αιμάτωση των πνευμόνων και η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. (Sabri *et al.*, 2021)

Υπερηχοκαρδιογραφία:

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της τρίκολπης καρδιάς καθώς και των συνοδών ανωμαλιών που μπορεί να συνυπάρχουν. Πιο συγκεκριμένα στην λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων απεικονίζεται το λεπτό διάφραγμα που διχοτομεί τον κόλπο σε δύο διαμερίσματα. (Slight, Nzewi and Mankad, 2004) Επιπρόσθετα μπορεί να απεικονιστούν τα τμήματα που υπάρχουν στην επιφάνεια του διαφράγματος, να υπολογιστεί το μέγεθος της επικοινωνίας μεταξύ των διαμερισμάτων και να απεικονιστεί η επέκταση της αριστεράς κοιλίας σε περίπτωση cor triatriatum sinister η οποία διαφοροδιαγιγνώσκει αυτή την συγγενή καρδιοπάθεια από την στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας με την μορφή υπερβαλβιδικού δακτυλίου. Επιπρόσθετα στην στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας παρατηρείται κίνηση του αίματος διαμέσου αυτής μόνο κατά την φάση της διαστολής, αντίθετα το αίμα διαπερνά το διάφραγμα τόσο κατά την φάση της διαστολής όσο και της συστολής. Στην λήψη κατά τον μακρύ άξονα το άνω τμήμα του διαφράγματος είναι παράλληλο στο αορτικό τοίχωμα ενώ το κάτω μέρος ενώνεται στο οπίσθιο τοίχωμα της κοιλίας σχηματίζοντας μια προέκταση τόσο στην περίπτωση του cor triatriatum sinister όσο και στην περίπτωση του cor triatriatum dexter, στην αριστερά και την δεξιά κοιλία αντίστοιχα. Θεωρείται απαραίτητο να απεικονιστεί η έκφυση των πνευμονικών φλεβών ώστε να διαπιστωθεί αφενός εάν συνυπάρχει ανώμαλη έκφυση των πνευμονικών φλεβών και αφετέρου εάν εκφύονται από το άνω ή κάτω τμήμα του διαφράγματος. Το spectral Doppler είναι χρήσιμο στην μέτρηση της ταχύτητας του αίματος διαμέσου του διαφράγματος, η ταχύτητα 2 m/s σηματοδοτεί την ύπαρξη σοβαρής παρεμπόδισης της ροής, καθώς και της κλίσης πίεσης που δημιουργείται στα δύο διαμερίσματα λόγω της ύπαρξης του διαφράγματος. Σε υποψία εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης μπορεί να

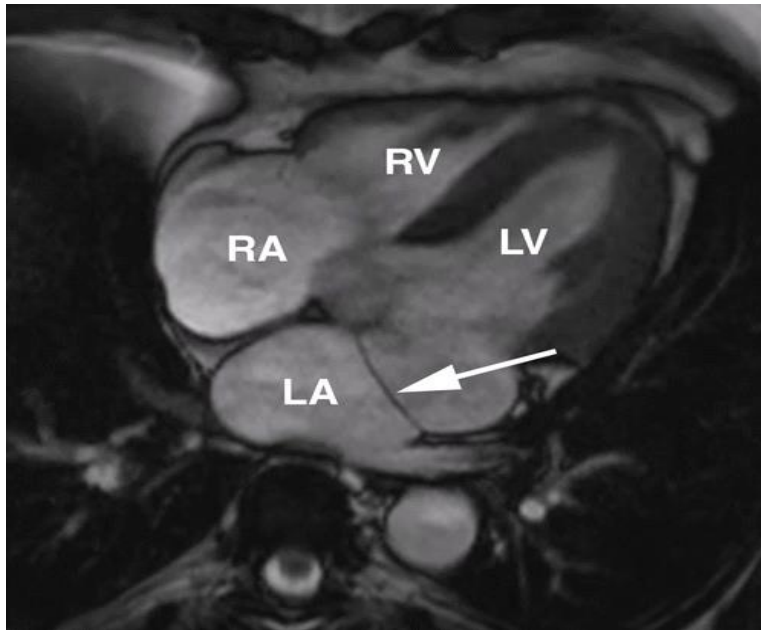
μετρηθούν και οι πιέσεις που αναπτύσσονται στην πνευμονική αρτηρία. (Jacobs *et al.*, 2006) Η απεικόνιση των επιπλέον συγγενών ανωμαλιών που προαναφέρθηκαν όπως της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, της μεσοκολπικής επικοινωνίας, της τετραλογίας Fallot προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στον προγραμματισμό της χειρουργικής αντιμετώπισης. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αρκετές περιπτώσεις η συγγενής αυτή καρδιοπάθεια αποτελεί τυχαίο εύρημα. (Nassar and Hamdan, 2011; Narayanapillai, 2016; Ostman-Smith *et al.*, 1984) (Ather *et al.*, 2022) (Wolf, 1986; Alboliras *et al.*, 1987; Einav, Perk and Kronzon, 2008; Fesslova *et al.*, 2012; Gould *et al.*, 2019; Kumar *et al.*, 2016)



Εικόνα: Υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση σε 15χρονη έφηβη, παραστερνική λήψη κατά τον μακρύ άξονα στην οποία φαίνεται με το βέλος το διάφραγμα που χωρίζει τον αριστερό κόλπο σε δύο τμήματα με αποτέλεσμα να τίθεται η διάγνωση cor triatriatum sinister. Συνοπάρχει μεσοκοιλιακή επικοινωνία. (Kehrl, Dagen and Becker, 2015)

Μαγνητική και Αξονική Τομογραφία καρδιάς:

Οι μέθοδοι αυτοί μπορούν να θέσουν με ακρίβεια την διάγνωση της τρίκολπης καρδιάς καθώς είναι δυνατόν να απεικονισθεί με μεγάλη λεπτομέρεια το διάφραγμα καθώς τα τμήματα που αυτό φέρει και το κατά πόσο είναι περιοριστικού τύπου. Επιπρόσθετα στην cine-MRI είναι δυνατόν να απεικονισθεί η τυρβώδης αιματική ροή διά των τρημάτων του διαφράγματος σε αντιδιαστολή με την φυσιολογική αιματική ροή. Επιπλέον απεικονίζεται η σχετική θέση του διαφράγματος σε σχέση με την έκφυση των πνευμονικών φλεβών. Η καρδιακή λειτουργία και το μέγεθος των κοιλιών μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια. Τέλος απεικονίζονται με λεπτομέρεια οι επιμέρους ανωμαλίες που είναι δυνατόν να συνοπάρχουν. (Gahide, Barde and Francis-Sicre, 2009; Sakamoto *et al.*, 1994; Nassar and Hamdan, 2011; Elagha, Fuisz and Weissman, 2012)



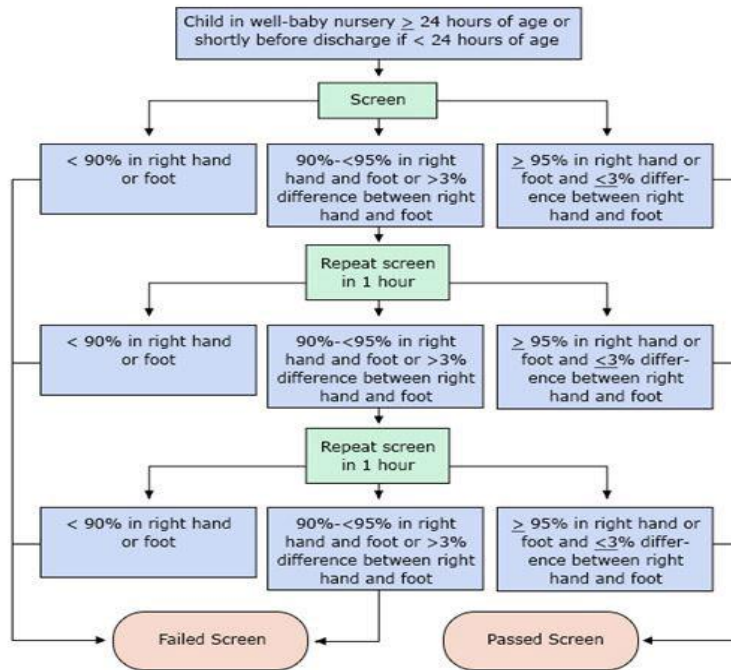
Εικόνα: Cine MRI, λήψη των τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων στην οποία φαίνεται το διάφραγμα που χωρίζει τον αριστερό κόλπο. (Rajiah *et al.*, 2019)

Καρδιακός καθετηριασμός:

Ο καρδιακός καθετηριασμός χρησιμοποιείται σπάνια λόγω της ανάπτυξης της υπερηχοκαρδιογραφίας, ωστόσο διαθέτει ένα πλεονέκτημα σε σχέση με τις άλλες μεθόδους καθώς μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια τις πιέσεις που αναπτύσσονται στα καρδιακά διαμερίσματα και στην πνευμονική κυκλοφορία. Με την μέθοδο αυτή διαπιστώνεται η κλίση πίεσης εντός του κόλπου που περιέχει το διάφραγμα, η κλίση πίεσης μεταξύ του άνω τμήματος του κόλπου και της πίεσης ενσφήνωσης των τριχοειδών, η φυσιολογική τελοδιαστολική πίεση των κοιλιών και σε περίπτωση εγκατάστασης πνευμονικής υπέρτασης διαπιστώνεται αύξηση της πίεσης ενσφήνωσης στην πνευμονική αρτηρία. Τέλος είναι δυνατόν με την βοήθεια του καθετήρα να καταλυθούν οι αρρυθμίες που προκύπτουν λόγω διάτασης του κόλπου. (Reese, 2004; Nassar and Hamdan, 2011) (Yamada *et al.*, 2009; Dillman, Yarram and Hernandez, 2009; Abdel Razeq *et al.*, 2019)

4.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ:

Η κλινική διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών βασίζεται στην χρήση της παλμικής οξυμετρίας η οποία πλέον έχει καθιερωθεί για την μέτρηση του διαδερμικού κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης του αίματος σε άνω και κάτω άκρο με παλμικό οξύμετρο σε όλα τα νεογνά πριν την έξοδο τους από το μαιευτήριο. Η μέθοδος αυτή μπορεί ωστόσο να διαγνώσει τις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες αλλά όχι τις ακυανωτικές. Αποτελούν μια μέθοδο screening ώστε να εντοπιστούν οι ασυμπτωματικές μορφές.



Εικόνα: Παρουσίαση αλγορίθμου χρήσης παλμικής οξυμετρίας στην διάγνωση των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών. (Kemper *et al.*, 2011)

Επιπλέον χρησιμοποιείται η φυσική εξέταση με την χρήση της επισκόπησης, της ακρόασης και της ψηλάφησης. Διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος με την λήψη αερίου αίματος και εξετάσεων αίματος καθώς και ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Απεικονιστικά χρησιμοποιείται η ακτινογραφία θώρακος, η υπερηχοκαρδιογραφία και η μαγνητική/ αξονική τομογραφία καρδιάς. Εφόσον κριθεί απαραίτητο διενεργείται καρδιακός καθετηριασμός για την απόκτηση πληροφοριών οι οποίες δεν μπορούν να αποκτηθούν με τις άλλες μεθόδους. Η σημαντική πρόοδος των σύγχρονων τεχνικών διάγνωσης είτε πρόκειται για απεικονιστική είτε για γενετική μέθοδο έχει κάνει εφικτή την έγκαιρη διάγνωση ήδη από την εμβρυική ηλικία. Κάθε παιδί με συγγενή καρδιοπάθεια εφόσον διαγνωστούν τα ακριβή χαρακτηριστικά της καρδιοπάθειας που φέρει από τον εξειδικευμένο κλινικό ιατρό θα πρέπει να παραπέμπεται για περαιτέρω έλεγχο στους γενετιστές ώστε να διαπιστωθεί εάν αυτή η μείζων ανωμαλία είναι μεμονωμένη ή είναι γενετικής αιτιολογίας οπότε υπάρχουν συνοδές ελάσσονες ή μείζονες ανωμαλίες ως συμπτώματα ενός καλώς χαρακτηρισμένου γενετικού συνδρόμου ή στο πλαίσιο σημειακών μεταλλάξεων ενός ή περισσότερων γονιδίων.

Η προσέγγιση ενός τέτοιου παιδιού απαιτεί:

1. λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού όπως το ιστορικό πολλαπλών αποβολών, το ολιγουδράμνιο, το πολυυδράμνιο, η ισχιακή προβολή, η προχωρημένη ηλικία μητέρας, η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, η επιτάχυνση ή καθυστέρηση αύξησης μετά τη γέννηση, χρόνια

νοσήματα εγκύου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης, παθολογικά ευρήματα σε προγεννητικό έλεγχο, υπογονιμότητα, θάνατος άλλων παιδιών, θάνατος μελών οικογένειας σε νεαρή ηλικία. Επιπλέον κρίνεται σκόπιμη η κατασκευή γενεαλογικού δένδρου για την καταγραφή πιθανής επανεμφάνισης κάποιας συγγενούς καρδιοπάθειας στα μέλη και κατ' επέκταση την προσπάθεια εκτίμησης του κινδύνου επανεμφάνισης και του προτύπου κληρονόμησης. (Chaix, Andelfinger and Khairy, 2016; Hinton, 2008)

2. λεπτομερή κατά συστήματα φυσική εξέταση για αναζήτηση μείζονων και ελάσσονων συγγενών ανωμαλιών. Οι πολλαπλές ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες(>3) συνήθως συνδυάζονται με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες όπως συγγενείς καρδιοπάθειες. Επιπλέον, είναι απαραίτητη η εκτίμηση της νοητικής λειτουργίας και ψυχοκινητικής εξέλιξης του παιδιού. Συχνά το ίδιο γενετικό νόσημα ή σύνδρομο μπορεί να διαφέρει ως προς τα χαρακτηριστικά που προκαλεί από άτομο σε άτομο λόγω χαμηλής διεισδυτικότητας, ποικίλης εκφραστικότητας ή στην επίδραση τροποποιητικών γονιδίων ή και ακόμα επιγενετικών παραγόντων, μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας. Για τον σκοπό αυτό κρίνεται σκόπιμη η μελέτη φωτογραφιών των συγγενών που πιθανολογείται ότι φέρει το σύνδρομο. Όσον αφορά την γενετική εκτίμηση του ατόμου θα πρέπει να καταγραφούν όλα τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που παρεκκλίνουν από το φυσιολογικό και τις φυσιολογικές παραλλαγές ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να εκτιμηθούν από ομάδα ιατρών πολλαπλών ειδικοτήτων για την διαπίστωση τυχόν ανωμαλιών σε ποικίλα όργανα όπως οι οφθαλμοί, οι νεφροί, σκελετός και λοιπά. (Pierpont *et al.*, 2007; Chaix, Andelfinger and Khairy, 2016)

Εφόσον συλλεχθούν οι παραπάνω πληροφορίες τότε ο κλινικός γενετιστής θα παραγγείλει τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο για την διάγνωση του γενετικού νοσήματος ανάλογα με την κλινική υποψία που έχει τεθεί με βάση την ανωτέρα διαδικασία. (Grosse and Khoury, 2006) Οι βασικές διαγνωστικές γενετικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθες:

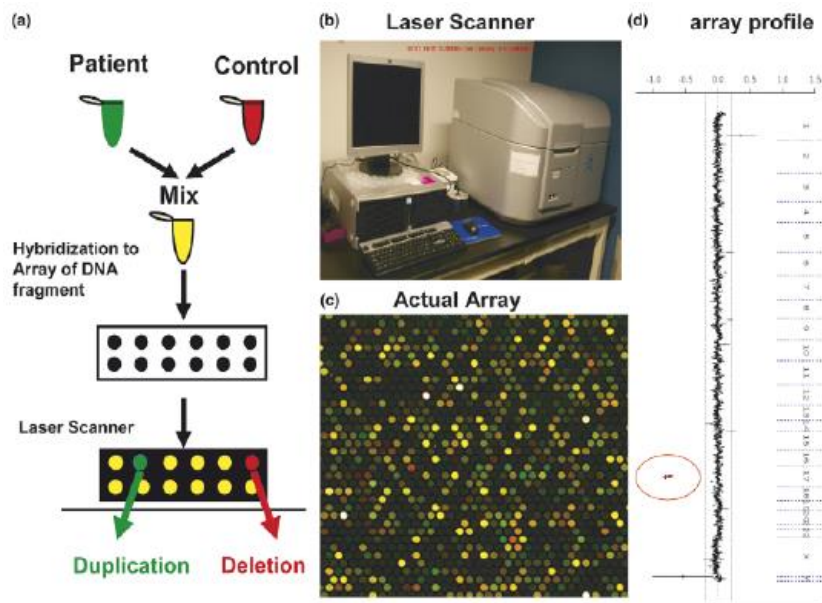
1. ΣΥΜΒΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ

Ο συμβατικός μεταφασικός καρυότυπος χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ανευπλοειδίων/αριθμητικών ανωμαλιών, δομικών ανωμαλιών με χαμηλή ανάλυση 5 μεγαβάσεις. Στην διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών χρησιμοποιείται για την διάγνωση συνδρόμων όπως η τρισωμία 21, τρισωμία 18, τρισωμία, 21, μονοσωμία X

άλλα και για την διάγνωση δομικών ανωμαλιών όπως η αναιμία Fanconi και άλλα. (Chaix, Andelfinger and Khairy, 2016)

2. ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ (A- CGH ή ARRAY-COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION

Ο μοριακός καρυότυπος χρησιμοποιεί ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές εκτυπωμένους σε γυάλινα slides με στόχο τον ανταγωνιστικό υβριδισμό των νουκλεϊκών οξέων με υψηλή ανάλυση σε σχέση με την κλασική κυτταρογενετική (συμβατικός καρυότυπος). Αναλύεται το γονιδίωμα και συγκρίνεται με τα controls μέσω υπολογιστικών συστημάτων, οπότε προτιμάται σε περιπτώσεις κλινικής αμφιβολίας σε αντίθεση με την μέθοδο FISH η οποία δρα στοχευμένα και επομένως για να χρησιμοποιηθεί απαιτείται κλινική υποψία. Η μέθοδος του συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού έχει γίνει εξέταση ρουτίνας για την ανίχνευση παραλλαγών αριθμού αντιγράφων(Copy Number Variants-CNVs) σε ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων αποτελούν ελλείματα ή διπλασιασμούς χρωμοσωμικού υλικού με αποτέλεσμα να μην υπάρχει αλλαγή στην αλληλουχία του DNA αλλά στον αριθμό των αντιγράφων μιας περιοχής. Μπορεί να ανιχνεύσει υπομικροσκοπικές (μικροπολλαπλασιασμοί, μικροελλείψεις) μη ισοζυγισμένες αναδιατάξεις στα χρωμοσώματα με μέγεθος από μια κιλοβάση έως μεγαβάσεις ή αριθμητικές ανωμαλίες (ανευπλοειδίες) ή την ύπαρξη σημαντικού ποσοστού μωσαϊκισμού ή μεταθέσεις και αναστροφές μόνο στην περίπτωση που συνυπάρχει απώλεια γενετικού υλικού. Επομένως δεν μπορεί να ανιχνεύσει ισοζυγισμένες μεταθέσεις και αναστροφές ή σημειακές μεταλλάξεις ή νουκλεοτιδικές επεκτάσεις ή μικρού ποσοστού μωσαϊκισμό. Η ευαισθησία της την καθιστά εξαιρετική μέθοδο επιλογής για την διάγνωση ακόμα και αδιάγνωστων γενετικών διαταραχών. (van Trier *et al.*, 2013)



Εικόνα: Βασικές αρχές λειτουργίας του μοριακού καρτύπου. (Alqallaf, Alkoot and Aldabbous, 2013)

3. FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDISATION)

Ο φθορίζων in situ υβριδισμός συγκαταλέγεται στις κλασικές μεθόδους της κυτταρογενετικής. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί DNA ή RNA ανιχνευτές σεσημασμένους με διαφορετικά φθοριοχρώματα που πωλούνται στο εμπόριο για την μελέτη κυττάρων χωρίς να απαιτείται η καλλιέργειά τους. Διαθέτει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα με δυνατότητα ανίχνευσης 1-5 κιλοβάσεις προσφέροντας καλύτερη ανάλυση σε σχέση με τον κλασικό καρτύπου. Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αριθμητικών, δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, υπεράριθμων χρωμοσωμικών θραυσμάτων, σημείων θραύσης ανακατατάξεων, μικροελλειμάτων και γονδιακών επεκτάσεων. Αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση του συνδρόμου Alagille, DiGeorge, Williams-Beuren. Τέλος μπορεί να χρησιμοποιηθεί η subtelomere FISH μέθοδος η οποία ανιχνεύει ανωμαλίες στα υποτελομερή ή τελομερή, που προκαλούν την εμφάνιση συγγενών καρδιοπαθειών όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, μεσοκολπική επικοινωνία, δεξί αορτικό τόξο και πνευμονική στένωση σε συνδυασμό με διανοητική καθυστέρηση και συγκεκριμένο φαινότυπο. (Baker *et al.*, 2002; Anderlid *et al.*, 2002)

4. ΑΛΛΗΛΟΥΧΗΣΗ ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΑΣ (NEXT GENERATION SEQUENCING-NGS)

Η αλληλούχηση επόμενης γενεάς αποτέλεσε ακρογωνιαίο λίθο για την ανακάλυψη νέων γενετικών τόπων καθώς έκανε εφικτή την ταυτόχρονη αλληλούχηση μεγάλου αριθμού τμημάτων DNA με αποτέλεσμα την δημιουργία τεράστιας ποσότητας δεδομένων με ταχύτητα και ακρίβεια. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται σε περίπτωση που δεν υπάρχει υποψία για συγκεκριμένη ασθένεια καθώς μπορεί να περιλαμβάνει

όλα τα εξώνια του ανθρώπινου γονιδιώματος δηλαδή τις περιοχές του γονιδιώματος που κωδικοποιούν πρωτεΐνες (whole exome sequencing-WES) ή ολόκληρο το γονιδίωμα συμπεριλαμβάνοντας τα εξώνια και εσώνια (whole genome sequencing). Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για τα πιθανά εμπλεκόμενα γονίδια που προκαλούν τον φαινότυπο με βάση την κλινική εκτίμηση και την βιολογία της καρδιάς τότε είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί γενετικός έλεγχος με πάνελ γονιδίων (Targeted Gene Panel-TGP) το οποίο χρησιμοποιείται αρκετά συχνά στην διάγνωση των μη συνδρομικών συγγενών καρδιοπαθειών. Παλαιότερα το screening των γονιδίων γινόταν με την χρήση της αλληλούχησης Sanger η οποία παρουσίαζε περιορισμούς. Μπορεί να συνδυαστεί με τον μοριακό καρυότυπο για αύξηση της διαγνωστικής απόδοσης ή να χρησιμοποιηθεί αυτοτελώς για την διάγνωση ενός φαινοτύπου για τον οποίο κλινικά δεν μπορεί να τεθεί υποψία συσχέτισης με κάποιο ήδη γνωστό σύνδρομο, στα πλαίσια ανακάλυψης νέων γονιδίων που δημιουργούν ένα άγνωστο φαινότυπο. (Rehm, 2013)

5. ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ (MLPA, QF-PCR)

Η μέθοδος RCR αποτελεί βασική τεχνική για την διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων. Επιτρέπει την δημιουργία πολλαπλών αντιγράφων επιλεγμένου τμήματος της αλληλουχίας του υπό μελέτη DNA. Πριν την ανάπτυξη του PCR χρησιμοποιούνταν η μέθοδος Southern blotting η οποία αποτελούσε αρκετά χρονοβόρα και εργώδης διαδικασία. Επιπρόσθετα, η μέθοδος Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification (MLPA) βασίζεται στον υβριδισμό πολλών ζευγών ολιγονουκλεοτιδίων σε μια στοχευμένη περιοχή DNA με στόχο την ανακάλυψη ελλειμάτων, ενθέσεων και διπλασιασμών, χρησιμοποιώντας το πολλαπλό PCR για τον πολλαπλασιασμό διαφορετικών θέσεων DNA. Επομένως γίνεται κατανοητό ότι για την χρήση των συγκεκριμένων τεχνικών είναι απαραίτητο να υπάρχει κλινική υποψία για την τελική διάγνωση καθώς απαιτείται στόχευση.

Η ανεύρεση του γενετικού αιτίου που προκαλεί την συγγενή καρδιοπάθεια είναι σημαντική για την εκτίμηση της πιθανότητας επανεμφάνισης σε μελλοντικές κυήσεις, την παροχή εξατομικευμένης γενετικής συμβουλευτικής, την κατανόηση του προτύπου κληρονομικότητας (αυτοσωμικό, υπολειπόμενο, συνδεδεμένο με το Χ χρωμόσωμα) και την πιθανή ανάγκη για περαιτέρω γενετικό έλεγχο της οικογένειας. (Resta *et al.*, 2006) Όταν μετά την χρήση των παραπάνω μεθόδων εντοπιστεί μια πιθανή παραλλαγή τότε αυτή θα πρέπει να αξιολογηθεί καθώς δεν είναι όλες οι παραλλαγές παθογόνες αλλά αβέβαιης κλινικής σημασίας (VOUS) ή ακόμα και μη παθογόνες. (Rehm, 2013) Είναι γεγονός ότι παρά την αλματώδη πρόοδο που έχει

σημειωθεί στον τομέα της γενετικής η γενετική αιτιολογία των συγγενών καρδιοπαθειών παραμένει άγνωστη σε σημαντικό ποσοστό καθώς είναι δύσκολος ο εντοπισμός των προτύπων κληρονομικότητας διότι μπορεί να επιδρούν περιβαλλοντικοί παράγοντες, ή να υπάρχει μειωμένη διεισδυτικότητα ή ποικίλη εκφραστικότητα. Ταυτόχρονα οι παθογόνες παραλλαγές μπορεί να μην εντοπίζονται στα γονίδια αλλά σε λειτουργικές περιοχές καθιστώντας ακόμα δυσκολότερη την διάγνωση. (Gelb *et al.*, 2013) Κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας ώστε να είναι δυνατή η παροχή κατάλληλης και εξατομικευμένης γενετικής συμβουλευτικής.

Επομένως, κατά την διαγνωστική προσέγγιση των συγγενών καρδιοπαθειών συνοπτικά ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα:

- 1° ΒΗΜΑ:** παλμική οξυμετρία σε άνω και κάτω άκρο (μέθοδος screening)
- 2° ΒΗΜΑ:** φυσική εξέταση (ακρόαση, επισκόπηση, ψηλάφηση) και αξιολόγηση κλινικής εικόνας (μέθοδος screening)
- 3° ΒΗΜΑ:** εργαστηριακός έλεγχος επί ενδείξεων (αέριο αίματος, γενική αίματος)
- 4° ΒΗΜΑ:** ηλεκτροκαρδιογράφημα/ακτινογραφία θώρακα επί ενδείξεων
- 5ο ΒΗΜΑ:** υπερηχοκαρδιογραφία για οριστική διάγνωση (μέθοδος εκλογής)
- 6° ΒΗΜΑ:** μαγνητική-αξονική τομογραφία, αγγειογραφία, καρδιακός καθετηριασμός για επιπλέον ανατομική λεπτομέρεια
- 7° ΒΗΜΑ :** παραπομπή σε γενετιστή ιατρό
- 8° ΒΗΜΑ:** λήψη ατομικού / οικογενειακού ιστορικού και κατασκευή γενεαλογικού δένδρου με καταγραφή όλων των δεδομένων που παρέχονται
- 9° ΒΗΜΑ:** κατά συστήματα φυσική εξέταση για αναζήτηση συγγενών ανωμαλιών και καταγραφή αυτών
- 10° ΒΗΜΑ:** παραπομπή κατάλληλου εργαστηριακού γενετικού ελέγχου (συμβατικός καρυότυπος, FISH, μοριακός καρυότυπος, NGS, PCR, MLPA)
- 11° ΒΗΜΑ:** ερμηνεία αποτελεσμάτων με βάση την σύγχρονη βιβλιογραφία
- 12° ΒΗΜΑ:** παροχή κατάλληλης και εξατομικευμένης γενετικής συμβουλευτικής

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση την ανωτέρω ανάπτυξη των αποτελεσμάτων καθίσταται σαφές ότι οι συγγενείς καρδιοπάθειες αποτελούν μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό καθώς είναι απαραίτητη η γνώση της εμβρυολογίας και ανατομίας της καρδιάς, των παθογενετικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών που δημιουργούν την εκδήλωση των συμπτωμάτων με κορυφαία την καρδιακή ανεπάρκεια, την πνευμονική υπέρταση και τον πρόωρο θάνατο. Επιπλέον είναι σαφές ότι σε ποσοστό περίπου 10% αυτές οφείλονται σε γενετικά αίτια. Τα γενετικά αίτια αφορούν μεμονωμένες μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή ή την ρύθμιση των μεταγραφικών παραγόντων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, σύνδρομα μικροελλειμάτων, μονογονιδιακά νοσήματα. Επομένως είναι επιτακτική η ανάγκη της παραπομπής του παιδιού που φέρει την συγγενή καρδιοπάθεια σε γενετιστή για την εκτίμηση τυχόν ελάσσονων δορυφόρων ανωμαλιών και την παραγγελία του κατάλληλου εργαστηριακού γενετικού ελέγχου ανάλογα με την κλινική εικόνα. Η πρόοδος στον τομέα της ιατρικής και της γενετικής έχει καταστήσει δυνατή την έγκαιρη διάγνωση και ταυτοποίηση των γενετικών αιτιών με την βοήθεια της αλληλούχησης επόμενης γενεάς όπως και των πιο παραδοσιακών μεθόδων όπως ο καρυότυπος, ο μοριακός καρυότυπος, ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις παραπάνω μεθόδους είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν με την χρήση των βάσεων δεδομένων και της παρούσας βιβλιογραφίας ώστε να ανευρεθεί το γενετικό αίτιο. Επιπλέον λόγω της αλματώδους προόδου της γενετικής ο γενετιστής είναι απαραίτητο να έχει συνεχή επαφή με τις ραγδαίες εξελίξεις λόγω της συνεχούς ανακάλυψης νέων γονιδίων και νέων συσχετίσεων. Ωστόσο η πρόκληση της διάγνωσης δεν περιορίζεται στο γενετικό σκέλος αλλά και στο κλινικό που αφορά τον ορθό χαρακτηρισμό της συγγενούς καρδιοπάθειας που φέρει το παιδί με την βοήθεια της υπερηχοκαρδιογραφίας και άλλων εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων όπως η μαγνητική τομογραφία και ο καρδιακός καθετηριασμός. Επιπλέον επιτακτική καθίσταται η ανάγκη της παρακολούθησης της εξέλιξης της αιμοδυναμικής εικόνας του ασθενούς ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να υπάρξει χειρουργική ή φαρμακευτική παρέμβαση στον κατάλληλο χρόνο ώστε να αποφευχθούν οι μη αναστρέψιμες επιπλοκές που προαναφέρθηκαν. Ως εκ τούτου κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια πολλαπλών μελετών για την δημιουργία αφενός προγνωστικών κλινικών μοντέλων και αφετέρου την ανεύρεση ακόμα περισσότερων γονιδίων που σχετίζονται με την ύπαρξη συγγενών καρδιοπαθειών.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdel Razek, A. A. K., Al-Marsafawy, H., Elmansy, M., El-Latif, M. A. and Sobh, D. (2019) 'Computed Tomography Angiography and Magnetic Resonance Angiography of Congenital Anomalies of Pulmonary Veins', *J Comput Assist Tomogr*, 43(3), pp. 399-405.
- Abdelmoula, N. B., Amouri, A., Portnoi, M. F., Saad, A., Boudawara, T., Mhiri, M. N., Bahloul, A. and Rebai, T. (2004) 'Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization assessment of sex-chromosome mosaicism in Klinefelter's syndrome', *Ann Genet*, 47(2), pp. 163-75.
- Abdul-Rahman, O. (1993) 'Nicolaidis-Baraitser Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Abdul-Sater, Z., Yehya, A., Beresian, J., Salem, E., Kamar, A., Baydoun, S., Shibbani, K., Soubra, A., Bitar, F. and Nemer, G. (2012) 'Two Heterozygous Mutations in NFATC1 in a Patient with Tricuspid Atresia', *PLOS ONE*, 7(11), pp. e49532.
- Abel, J. S., Berg, C., Geipel, A., Gembruch, U., Herberg, U., Breuer, J., Brockmeier, K. and Gottschalk, I. (2021) 'Prenatal diagnosis, associated findings and postnatal outcome of fetuses with truncus arteriosus communis (TAC)', *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304(6), pp. 1455-1466.
- Abu-Harb, M., Wyllie, J., Hey, E., Richmond, S. and Wren, C. (1994) 'Presentation of obstructive left heart malformations in infancy', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 71(3), pp. F179-83.
- Acharya, A., Hans, C. P., Koenig, S. N., Nichols, H. A., Galindo, C. L., Garner, H. R., Merrill, W. H., Hinton, R. B. and Garg, V. (2011) 'Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease', *PLoS One*, 6(11), pp. e27743.
- Ackerman, C., Locke, A. E., Feingold, E., Reshey, B., Espana, K., Thusberg, J., Mooney, S., Bean, L. J., Dooley, K. J., Cua, C. L., Reeves, R. H., Sherman, S. L. and Maslen, C. L. (2012) 'An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-syndrome-associated atrioventricular septal defects', *Am J Hum Genet*, 91(4), pp. 646-59.
- Adam, M. P., Conta, J. and Bean, L. J. H. (1993) 'Mowat-Wilson Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Adam, M. P., Hudgins, L. and Hannibal, M. (1993) 'Kabuki Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Adhikary, H. P. (1981) 'Ocular manifestations of Turner's syndrome', *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962), 101 (Pt 4), pp. 395-6.
- Akinseye, O. A., Pathak, A. and Ibebuogu, U. N. (2018) 'Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review', *Curr Probl Cardiol*, 43(8), pp. 315-334.
- Aktas, E. O., Govsa, F., Kocak, A., Boydak, B. and Yavuz, I. C. (2004) 'Variations in the papillary muscles of normal tricuspid valve and their clinical relevance in medicolegal autopsies', *Saudi Med J*, 25(9), pp. 1176-85.
- Al Turki, S., Manickaraj, A. K., Mercer, C. L., Gerety, S. S., Hitz, M. P., Lindsay, S., D'Alessandro, L. C., Swaminathan, G. J., Bentham, J., Arndt, A. K., Louw, J., Low, J., Breckpot, J., Gewillig, M., Thienpont, B., Abdul-Khaliq, H., Harnack, C., Hoff, K., Kramer, H. H., Schubert, S., Siebert, R., Toka, O., Cosgrove, C., Watkins, H., Lucassen, A. M., O'Kelly, I. M., Salmon, A. P., Bu'lock, F. A., Granados-Riveron, J., Setchfield, K., Thornborough, C., Brook, J. D., Mulder, B., Klaassen, S., Bhattacharya, S., Devriendt, K., Fitzpatrick, D. F., Wilson, D. I., Mital, S. and Hurles, M. E. (2014) 'Rare variants in NR2F2 cause congenital heart defects in humans', *Am J Hum Genet*, 94(4), pp. 574-85.
- Al-Ahmari, S., Chandrasekaran, K., Brilakas, E., Tahlil, W., Dearani, J., Malouf, J., Gilman, G., Seward, J. B. and Tajik, A. J. (2003) 'Isolated partial anomalous pulmonary venous connection: Diagnostic value of suprasternal color flow imaging and contrast echocardiography', *J Am Soc Echocardiogr*, 16(8), pp. 884-9.
- Albers, C. A., Paul, D. S., Schulze, H., Freson, K., Stephens, J. C., Smethurst, P. A., Jolley, J. D., Cvejic, A., Kostadima, M., Bertone, P., Breuning, M. H., Debili, N., Deloukas, P., Favier, R., Fiedler, J., Hobbs, C. M., Huang, N., Hurles, M. E., Kiddle, G., Krapels, I., Nurden, P., Ruivenkamp, C. A., Sambrook, J. G., Smith, K., Stemple, D. L., Strauss, G., Thys, C., van Geet, C., Newbury-Ecob, R.,

- Ouwehand, W. H. and Ghevaert, C. (2012) 'Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome', *Nat Genet*, 44(4), pp. 435-9, s1-2.
- Alboliras, E. T., Edwards, W. D., Driscoll, D. J. and Seward, J. B. (1987) 'Cor triatriatum dexter: two-dimensional echocardiographic diagnosis', *J Am Coll Cardiol*, 9(2), pp. 334-7.
- Alfieri, C. M., Cheek, J., Chakraborty, S. and Yutzey, K. E. (2010) 'Wnt signaling in heart valve development and osteogenic gene induction', *Dev Biol*, 338(2), pp. 127-35.
- Ali, N. Z. (2022) 'Tetralogy of Fallot: management of residual hemodynamic and electrophysiological abnormalities', *Heart*, 108(17), pp. 1408.
- Alifu, A., Wang, H., Su, Y. and Chen, R. (2022) 'Biventricular repair of double-outlet left ventricle by handmade trileaflet-valved conduit: A case report', *Medicine (Baltimore)*, 101(47), pp. e32070.
- Aliyu, I., Gambo, S. and Igoche, P. D. (2015) 'Mitral Atresia with Hypoplastic Left Ventricle and Multiple Shunt Lesions', *J Cardiovasc Echogr: Vol. 3*. India, pp. 77-79.
- Aliyu, I. and Ibrahim, Z. F. (2018) 'Cor-Triatriatum Dexter with Associated Cyanosis in a 3-Month-Old Girl', *J Cardiovasc Echogr: Vol. 2*. India, pp. 143-145.
- Alkhunaizi, E., Brosh, R. M., Jr., Alkuraya, F. S. and Chitayat, D. (1993) 'Warsaw Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Allen, H. L., Flanagan, S. E., Shaw-Smith, C., De Franco, E., Akerman, I., Caswell, R., Ferrer, J., Hattersley, A. T. and Ellard, S. (2011) 'GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans', *Nat Genet*, 44(1), pp. 20-22.
- Almannai, M., Dai, H., El-Hattab, A. W. and Wong, L. J. C. (1993) 'FBXL4-Related Encephalomyopathic Mitochondrial DNA Depletion Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Alqallaf, A., Alkoot, F. and Aldabbous, M. e. (2013) 'Discovering the Genetics of Autism', pp. 341-358.
- Alsaied, T., Christopher, A. B., Da Silva, J., Gupta, A., Morell, V. O., Lanford, L., Weinberg, J. G., Feingold, B., Seery, T., Hoskoppal, A., Goldstein, B. H., Johnson, J. A., Olivieri, L. J. and De Fonseca Da Silva, L. (2023) 'Multimodality Imaging in Ebstein Anomaly', *Pediatric Cardiology*, 44(1), pp. 15-23.
- Amati, F., Mari, A., Mingarelli, R., Gennarelli, M., Digilio, M. C., Giannotti, A., Marino, B., Novelli, G. and Dallapiccola, B. (1995) 'Two pedigrees of autosomal dominant atrioventricular canal defect (AVCD): exclusion from the critical region on 8p', *Am J Med Genet*, 57(3), pp. 483-8.
- Amendola, M. and Squires, J. E. (1993) 'Pediatric Genetic Cholestatic Liver Disease Overview', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Amidi, M., Irwin, J. M., Salerni, R., Lavine, S. J., Zuberbuhler, J. R., Shaver, J. A. and Leon, D. F. (1986) 'Venous systolic thrill and murmur in the neck: a consequence of severe tricuspid insufficiency', *J Am Coll Cardiol*, 7(4), pp. 942-5.
- Ammash, N. M., Sundt, T. M. and Connolly, H. M. (2008) 'Marfan syndrome-diagnosis and management', *Curr Probl Cardiol*, 33(1), pp. 7-39.
- Amudhavalli, S. M., Gadea, R. and Gripp, K. (1993) 'Aymé-Gripp Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Anderlid, B. M., Schoumans, J., Annerén, G., Sahlén, S., Kyllerman, M., Vujic, M., Hagberg, B., Blennow, E. and Nordenskjöld, M. (2002) 'Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation', *Am J Med Genet*, 107(4), pp. 275-84.
- Andersen, E. F., Carey, J. C., Earl, D. L., Corzo, D., Suttie, M., Hammond, P. and South, S. T. (2014) 'Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome', *European journal of human genetics*, 22(4), pp. 464-470.

- Anderson, K. R., Danielson, G. K., McGoon, D. C. and Lie, J. T. (1978) 'Ebstein's anomaly of the left-sided tricuspid valve: pathological anatomy of the valvular malformation', *Circulation*, 58(3 Pt 2), pp. 187-91.
- Anderson, K. R. and Lie, J. T. (1979) 'The right ventricular myocardium in Ebstein's anomaly: a morphometric histopathologic study', *Mayo Clin Proc*, 54(3), pp. 181-4.
- Anderson, K. R., Zuberbuhler, J. R., Anderson, R. H., Becker, A. E. and Lie, J. T. (1979) 'Morphologic spectrum of Ebstein's anomaly of the heart: a review', *Mayo Clin Proc*, 54(3), pp. 174-80.
- Anderson, R., Galbraith, R., Gibson, R. and Miller, G. (1974) 'Double outlet left ventricle', *Br Heart J*, 36(6), pp. 554-8.
- Anderson, R. H. (1992) 'Understanding the nature of congenital division of the atrial chambers', *Br Heart J*, 68(1), pp. 1-3.
- Anderson, R. H. (2013) 'How best can we define double outlet right ventricle when describing congenitally malformed hearts?', *Anat Rec (Hoboken)*, 296(7), pp. 993-4.
- Anderson, R. H., McCarthy, K. and Cook, A. C. (2001) 'Continuing medical education. Double outlet right ventricle', *Cardiol Young*, 11(3), pp. 329-44.
- Anderson, R. H. and Spicer, D. (2010) 'Fistulous communications with the coronary arteries in the setting of hypoplastic ventricles', *Cardiol Young*, 20 Suppl 3, pp. 86-91.
- Ansari, A. (1991) 'Isolated pulmonary valvular regurgitation: current perspectives', *Prog Cardiovasc Dis*, 33(5), pp. 329-44.
- Anwar, A. M., Soliman, O. I., Nemes, A., van Geuns, R. J., Geleijnse, M. L. and Ten Cate, F. J. (2007) 'Value of assessment of tricuspid annulus: real-time three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging', *Int J Cardiovasc Imaging*, 23(6), pp. 701-5.
- Aoki, Y., Niihori, T., Banjo, T., Okamoto, N., Mizuno, S., Kurosawa, K., Ogata, T., Takada, F., Yano, M., Ando, T., Hoshika, T., Barnett, C., Ohashi, H., Kawame, H., Hasegawa, T., Okutani, T., Nagashima, T., Hasegawa, S., Funayama, R., Nakayama, K., Inoue, S., Watanabe, Y., Ogura, T. and Matsubara, Y. (2013) 'Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome', *Am J Hum Genet*, 93(1), pp. 173-80.
- Applefeld, M. M. (1990) 'The Jugular Venous Pressure and Pulse Contour', in Walker, H.K., Hall, W.D. and Hurst, J.W. (eds.) *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston: Butterworths
- Copyright © 1990, Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing.
- Aref-Eshghi, E., Kerkhof, J., Pedro, V. P., Barat-Houari, M., Ruiz-Pallares, N., Andrau, J. C., Lacombe, D., Van-Gils, J., Fergelot, P., Dubourg, C., Cormier-Daire, V., Rondeau, S., Lecoquierre, F., Saugier-Verber, P., Nicolas, G., Lesca, G., Chatron, N., Sanlaville, D., Vitobello, A., Faivre, L., Thauvin-Robinet, C., Laumonnier, F., Raynaud, M., Alders, M., Mannens, M., Henneman, P., Hennekam, R. C., Velasco, G., Francastel, C., Ulveling, D., Ciolfi, A., Pizzi, S., Tartaglia, M., Heide, S., Héron, D., Mignot, C., Keren, B., Whalen, S., Afenjar, A., Bienvenu, T., Campeau, P. M., Rousseau, J., Levy, M. A., Brick, L., Kozenko, M., Balci, T. B., Siu, V. M., Stuart, A., Kadour, M., Masters, J., Takano, K., Kleefstra, T., de Leeuw, N., Field, M., Shaw, M., Gecz, J., Ainsworth, P. J., Lin, H., Rodenhiser, D. I., Friez, M. J., Tedder, M., Lee, J. A., DuPont, B. R., Stevenson, R. E., Skinner, S. A., Schwartz, C. E., Genevieve, D. and Sadikovic, B. (2020) 'Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders', *Am J Hum Genet*, 106(3), pp. 356-370.
- Arghir, A., Popescu, R., Resmerita, I., Budisteanu, M., Butnariu, L. I., Gorduza, E. V., Gramescu, M., Panzaru, M. C., Papuc, S. M., Sireteanu, A., Tutulan-Cunita, A. and Rusu, C. (2021) 'Pallister–Killian Syndrome versus Trisomy 12p—A Clinical Study of 5 New Cases and a Literature Review', *Genes*, 12(6). DOI: 10.3390/genes12060811.
- Arulsevam, V., Kalis, N. N. and Al Amer, S. R. (2018) 'Partial anomalous pulmonary venous connection with accessory pulmonary veins', *Cardiovasc J Afr*, 29(2), pp. e5-e7.
- Asrani, P. and Friedman, K. (2021) 'Prenatal Detection of Congenital Heart Disease: the Past, Present, and Future', *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 23.
- Astley, R., Oldham, J. S. and Parsons, C. (1953) 'Congenital tricuspid atresia', *Br Heart J*, 15(3), pp. 287-97.
- Ather, B., Meredith, A. and Siddiqui, W. J. (2023) 'Cor Triatriatum', *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- Attenhofer Jost, C. H., Connolly, H. M., Dearani, J. A., Edwards, W. D. and Danielson, G. K. (2007) 'Ebstein's Anomaly', *Circulation*, 115(2), pp. 277-285.

Au, P. Y. B., Innes, A. M. and Kline, A. D. (1993) 'Au-Kline Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Avierinos, J. F., Gersh, B. J., Melton, L. J., 3rd, Bailey, K. R., Shub, C., Nishimura, R. A., Tajik, A. J. and Enriquez-Sarano, M. (2002) 'Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community', *Circulation*, 106(11), pp. 1355-61.

Babu, A. N., Kymes, S. M. and Carpenter Fryer, S. M. (2003) 'Eponyms and the diagnosis of aortic regurgitation: what says the evidence?', *Ann Intern Med*, 138(9), pp. 736-42.

Bacino, C. A. (1993) 'ROR2-Related Robinow Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Badano, L. P., Agricola, E., Perez de Isla, L., Gianfagna, P. and Zamorano, J. L. (2009) 'Evaluation of the tricuspid valve morphology and function by transthoracic real-time three-dimensional echocardiography', *Eur J Echocardiogr*, 10(4), pp. 477-84.

Badano, L. P., Muraru, D. and Enriquez-Sarano, M. (2013) 'Assessment of functional tricuspid regurgitation', *Eur Heart J*, 34(25), pp. 1875-85.

Bagni, C., Tassone, F., Neri, G. and Hagerman, R. (2012) 'Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics', *J Clin Invest*, 122(12), pp. 4314-22.

Bai, W., Kaushal, S., Malviya, S., Griffith, K. and Ohye, R. G. (2010) 'Anesthetic management for resection of cor triatriatum during the second trimester of pregnancy', *Int J Obstet Anesth*, 19(1), pp. 103-6.

Bailliard, F. and Anderson, R. H. (2009) 'Tetralogy of Fallot', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1), pp. 2.

Bajolle, F., Zaffran, S. and Bonnet, D. (2009) 'Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases', *Archives of Cardiovascular Diseases*, 102(1), pp. 59-63.

Baker, E., Hinton, L., Callen, D. F., Altree, M., Dobbie, A., Eyre, H. J., Sutherland, G. R., Thompson, E., Thompson, P., Woollatt, E. and Haan, E. (2002) 'Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies', *Am J Med Genet*, 107(4), pp. 285-93.

Baker, E. J. and Macartney, F. J. (2002) *Paediatric cardiology*. Churchill Livingstone.

Balasubramanian, M. (1993) 'HNRNPU-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Ballout, R. A., El-Hattab, A. W., Schaaf, C. P. and Cheung, S. W. (1993) 'Xq28 Duplication Syndrome, Int22h1/Int22h2 Mediated', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Banka, S. (1993) 'G6PC3 Deficiency', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Bardo, D. M., Frankel, D. G., Applegate, K. E., Murphy, D. J. and Saneto, R. P. (2001) 'Hypoplastic left heart syndrome', *Radiographics*, 21(3), pp. 705-17.

Barlow, J. B. and Pocock, W. A. (1963) 'The significance of late systolic murmurs and mid-late systolic clicks', *Md State Med J*, 12, pp. 76-7.

Barrea, C., Rubay, J., Wagner, K. and Ovaert, C. (2009) 'Cor Triatriatum Dexter Mimicking Ebstein Disease', *Circulation*, 120(11), pp. e86-e88.

Barron, J. T., Manrose, D. L. and Liebson, P. R. (1988) 'Comparison of auscultation with two-dimensional and Doppler echocardiography in patients with suspected mitral valve prolapse', *Clin Cardiol*, 11(6), pp. 401-6.

- Bashamboo, A., Eozenou, C., Jorgensen, A., Bignon-Topalovic, J., Siffroi, J.-P., Hyon, C., Tar, A., Nagy, P., Sólyom, J., Halász, Z., Paye-Jaouen, A., Lambert, S., Rodriguez-Buritica, D., Bertalan, R., Martinerie, L., Rajpert-De Meyts, E., Achermann, J. C. and McElreavey, K. (2018) 'Loss of Function of the Nuclear Receptor NR2F2, Encoding COUP-TF2, Causes Testis Development and Cardiac Defects in 46,XX Children', *American journal of human genetics*, 102(3), pp. 487-493.
- Basso, C., Iliceto, S., Thiene, G. and Perazzolo Marra, M. (2019) 'Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death', *Circulation*, 140(11), pp. 952-964.
- Basson, C. T., Huang, T., Lin, R. C., Bachinsky, D. R., Weremowicz, S., Vaglio, A., Bruzzone, R., Quadrelli, R., Lerone, M., Romeo, G., Silengo, M., Pereira, A., Krieger, J., Mesquita, S. F., Kamisago, M., Morton, C. C., Pierpont, M. E., Müller, C. W., Seidman, J. G. and Seidman, C. E. (1999a) 'Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(6), pp. 2919-24.
- Basson, C. T., Huang, T., Lin, R. C., Bachinsky, D. R., Weremowicz, S., Vaglio, A., Bruzzone, R., Quadrelli, R., Lerone, M., Romeo, G., Silengo, M., Pereira, A., Krieger, J., Mesquita, S. F., Kamisago, M., Morton, C. C., Pierpont, M. E. M., Müller, C. W., Seidman, J. G. and Seidman, C. E. (1999b) 'Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(6), pp. 2919-2924.
- Battaglia, A., Carey, J. C. and South, S. T. (2015) 'Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 169(3), pp. 216-23.
- Baty, B. J., Blackburn, B. L. and Carey, J. C. (1994) 'Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk', *Am J Med Genet*, 49(2), pp. 175-88.
- Bauer, R. C., Laney, A. O., Smith, R., Gerfen, J., Morrissette, J. J., Woyciechowski, S., Garbarini, J., Loomes, K. M., Krantz, I. D., Urban, Z., Gelb, B. D., Goldmuntz, E. and Spinner, N. B. (2010) 'Jagged1 (JAG1) mutations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonic stenosis', *Hum Mutat*, 31(5), pp. 594-601.
- Baujat, G. and Le Merrer, M. (2007) 'Ellis-van Creveld syndrome', *Orphanet J Rare Dis*, 2, pp. 27.
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., Iung, B., Otto, C. M., Pellikka, P. A. and Quiñones, M. (2009) 'Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice', *J Am Soc Echocardiogr*, 22(1), pp. 1-23; quiz 101-2.
- Bean, L. J., Allen, E. G., Tinker, S. W., Hollis, N. D., Locke, A. E., Druschel, C., Hobbs, C. A., O'Leary, L., Romitti, P. A., Royle, M. H., Torfs, C. P., Dooley, K. J., Freeman, S. B. and Sherman, S. L. (2011) 'Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project', *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 91(10), pp. 885-93.
- Becker, T. A., Van Amber, R., Moller, J. H. and Pierpont, M. E. (1996) 'Occurrence of cardiac malformations in relatives of children with transposition of the great arteries', *Am J Med Genet*, 66(1), pp. 28-32.
- Beekman, R. H. and Robinow, M. (1985) 'Coarctation of the aorta inherited as an autosomal dominant trait', *Am J Cardiol*, 56(12), pp. 818-9.
- Beekmana, R. P., Roest, A. A., Helbing, W. A., Hazekamp, M. G., Schoof, P. H., Bartelings, M. M., Sobotka, M. A., de Roos, A. and Ottenkamp, J. (2000) 'Spin echo MRI in the evaluation of hearts with a double outlet right ventricle: usefulness and limitations', *Magn Reson Imaging*, 18(3), pp. 245-53.
- Beeresh, P., Rajni, S., Nagamani, A. C., Agrawal, N., Ramesh, B. and Manjunath, N. C. (2013) 'Interrupted aortic arch presenting as Horner's syndrome: an unusual presentation', *Heart Asia*, 5(1), pp. 260.
- Beis, D., Bartman, T., Jin, S.-W., Scott, I. C., D'Amico, L. A., Ober, E. A., Verkade, H., Frantsve, J., Field, H. A., Wehman, A., Baier, H., Tallafuss, A., Bally-Cuif, L., Chen, J.-N., Stainier, D. Y. R. and Jungblut, B. (2005) 'Genetic and cellular analyses of zebrafish atrioventricular cushion and valve development', *Development*, 132(18), pp. 4193-4204.
- Bekeredjian, R. and Grayburn, P. A. (2005) 'Valvular Heart Disease', *Circulation*, 112(1), pp. 125-134.
- Belangero, S. I., Bellucco, F. T., Cernach, M. C., Hacker, A. M., Emanuel, B. S. and Melaragno, M. I. (2009) 'Interrupted aortic arch type B in A patient with cat eye syndrome', *Arq Bras Cardiol*, 92(5), pp. e29-31, e56-8.
- Bengur, A. R., Snider, A. R., Serwer, G. A., Peters, J. and Rosenthal, A. (1989) 'Usefulness of the Doppler mean gradient in evaluation of children with aortic valve stenosis and comparison to gradient at catheterization', *Am J Cardiol*, 64(12), pp. 756-61.
- Benson, D. W., Martin, L. J. and Lo, C. W. (2016) 'Genetics of Hypoplastic Left Heart Syndrome', *J Pediatr*, 173, pp. 25-31.

- Benson, D. W., Silberbach, G. M., Kavanaugh-McHugh, A., Cottrill, C., Zhang, Y., Riggs, S., Smalls, O., Johnson, M. C., Watson, M. S., Seidman, J. G., Seidman, C. E., Plowden, J. and Kugler, J. D. (1999) 'Mutations in the cardiac transcription factor NKX2.5 affect diverse cardiac developmental pathways', *J Clin Invest*, 104(11), pp. 1567-73.
- Bercovich, D., Ganmore, I., Scott, L. M., Wainreb, G., Birger, Y., Elimelech, A., Shochat, C., Cazzaniga, G., Biondi, A., Basso, G., Cario, G., Schrappe, M., Stanulla, M., Strehl, S., Haas, O. A., Mann, G., Binder, V., Borkhardt, A., Kempfski, H., Trka, J., Bielorei, B., Avigad, S., Stark, B., Smith, O., Dastugue, N., Bourquin, J. P., Tal, N. B., Green, A. R. and Izraeli, S. (2008) 'Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome', *Lancet*, 372(9648), pp. 1484-92.
- Bergemann, A. D., Cole, F. and Hirschhorn, K. (2005) 'The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome', *Trends Genet*, 21(3), pp. 188-95.
- Bergman, J. E., Bocca, G., Hoefsloot, L. H., Meiners, L. C. and van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2011a) 'Anosmia predicts hypogonadotropic hypogonadism in CHARGE syndrome', *J Pediatr*, 158(3), pp. 474-9.
- Bergman, J. E., Janssen, N., Hoefsloot, L. H., Jongmans, M. C., Hofstra, R. M. and van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2011b) 'CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype', *J Med Genet*, 48(5), pp. 334-42.
- Berry, J. M., Jr., Einzig, S., Krabill, K. A. and Bass, J. L. (1988) 'Evaluation of coronary artery anatomy in patients with tetralogy of Fallot by two-dimensional echocardiography', *Circulation*, 78(1), pp. 149-56.
- Bertini, V., Gana, S., Orsini, A., Bonuccelli, A., Peroni, D. and Angelo, V. (2019) 'Advantages of Array Comparative Genomic Hybridization Using Buccal Swab DNA for Detecting Pallister-Killian Syndrome', *Annals of Laboratory Medicine*, 39(2), pp. 232-234.
- Bhambhani, V. and Muenke, M. (2014) 'Noonan syndrome', *Am Fam Physician*, 89(1), pp. 37-43.
- Bharati, S., Lev, M., Stewart, R., McAllister, H. A., Jr. and Kirklin, J. W. (1978) 'The morphologic spectrum of double outlet left ventricle and its surgical significance', *Circulation*, 58(3 Pt 1), pp. 558-65.
- Bhatt, A. B., Lantin-Hermoso, M. R., Daniels, C. J., Jaquiss, R., Landis, B. J., Marino, B. S., Rathod, R. H., Vincent, R. N., Keller, B. B. and Villafane, J. (2022) 'Isolated Coarctation of the Aorta: Current Concepts and Perspectives', *Front Cardiovasc Med*, 9, pp. 817866.
- Bhavani, G. S., Shah, H., Shukla, A. and Girisha, K. M. (1993) 'Multicentric Osteolysis Nodulosis and Arthropathy', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Bi, W., Cheung, S. W., Breman, A. M. and Bacino, C. A. (2016) '4p16. 3 microdeletions and microduplications detected by chromosomal microarray analysis: new insights into mechanisms and critical regions', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(10), pp. 2540-2550.
- Biancalana, V., Glaeser, D., McQuaid, S. and Steinbach, P. (2015) 'EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders', *European journal of human genetics*, 23(4), pp. 417-425.
- Bilge, I., Kayserili, H., Emre, S., Nayir, A., Sirin, A., Tukul, T., Bas, F., Kilic, G., Basaran, S., Gunoz, H. and Apak, M. (2000) 'Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children', *Pediatr Nephrol*, 14(12), pp. 1111-4.
- Bizarro, R. O., Callahan, J. A., Feldt, R. H., Kurland, L. T., Gordon, H. and Brandenburg, R. O. (1970) 'Familial atrial septal defect with prolonged atrioventricular conduction. A syndrome showing the autosomal dominant pattern of inheritance', *Circulation*, 41(4), pp. 677-83.
- Bjornsson, T., Thorolfsson, R. B., Sveinbjornsson, G., Sulem, P., Norddahl, G. L., Helgadóttir, A., Gretarsdóttir, S., Magnusdóttir, A., Danielsen, R., Sigurdsson, E. L., Adalsteinsdóttir, B., Gunnarsson, S. I., Jonsdóttir, I., Arnar, D. O., Helgason, H., Gudbjartsson, T., Gudbjartsson, D. F., Thorsteinsdóttir, U., Holm, H. and Stefansson, K. (2018) 'A rare missense mutation in MYH6 associates with non-syndromic coarctation of the aorta', *Eur Heart J*, 39(34), pp. 3243-3249.
- Blake, K. D., Davenport, S. L., Hall, B. D., Hefner, M. A., Pagon, R. A., Williams, M. S., Lin, A. E. and Graham, J. M., Jr. (1998) 'CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician', *Clin Pediatr (Phila)*, 37(3), pp. 159-73.
- Bleyl, S., Ruttenberg, H. D., Carey, J. C. and Ward, K. (1994) 'Familial total anomalous pulmonary venous return: a large Utah-Idaho family', *Am J Med Genet*, 52(4), pp. 462-6.
- Bleyl, S. B., Botto, L. D., Carey, J. C., Young, L. T., Bamshad, M. J., Leppert, M. F. and Ward, K. (2006) 'Analysis of a Scottish founder effect narrows the TAPVR-1 gene interval to chromosome 4q12', *Am J Med Genet A*, 140(21), pp. 2368-73.

- Boczek, N. J., Lahner, C. A., Nguyen, T. m., Ferber, M. J., Hasadsri, L., Thorland, E. C., Niu, Z. and Gavrilova, R. H. (2018) 'Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2)', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(12), pp. 2798-2802.
- Boeckel, T., Dierks, A., Vergopoulos, A., Bähring, S., Knoblauch, H., Müller-Myhsok, B., Baron, H., Aydin, A., Bein, G., Luft, F. C. and Schuster, H. (1999) 'A new mutation in the elastin gene causing supravalvular aortic stenosis', *Am J Cardiol*, 83(7), pp. 1141-3, a9-10.
- Bojesen, A., Juul, S. and Gravholt, C. H. (2003) 'Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study', *J Clin Endocrinol Metab*, 88(2), pp. 622-6.
- Bondy, C. A. (2007) 'Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group', *J Clin Endocrinol Metab*, 92(1), pp. 10-25.
- Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E. A. and Ferlin, A. (2017) 'Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism', *J Endocrinol Invest*, 40(2), pp. 123-134.
- Bonow, R. O., Carabello, B. A., Chatterjee, K., de Leon, A. C., Jr., Faxon, D. P., Freed, M. D., Gaasch, W. H., Lytle, B. W., Nishimura, R. A., O'Gara, P. T., O'Rourke, R. A., Otto, C. M., Shah, P. M. and Shanewise, J. S. (2008) '2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons', *Circulation*, 118(15), pp. e523-661.
- Boon, A. R., Farmer, M. B. and Roberts, D. F. (1972) 'A family study of Fallot's tetralogy', *J Med Genet*, 9(2), pp. 179-92.
- Borer, J. S., Truter, S., Herrold, E. M., Falcone, D. J., Pena, M., Carter, J. N., Dumlao, T. F., Lee, J. A. and Supino, P. G. (2002) 'Myocardial Fibrosis in Chronic Aortic Regurgitation', *Circulation*, 105(15), pp. 1837-1842.
- Borst, M. (1905) 'Ein cor triatriatum', *Zentralbl Allg Pathol*, 16, pp. 812-815.
- Bostwick, B. (1993) 'CDK13-Related Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Botto, L. D., Correa, A. and Erickson, J. D. (2001) 'Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects', *Pediatrics*, 107(3), pp. E32.
- Botto, L. D., Khoury, M. J., Mastroiacovo, P., Castilla, E. E., Moore, C. A., Skjaerven, R., Mutchinick, O. M., Borman, B., Cocchi, G., Czeizel, A. E., Goujard, J., Irgens, L. M., Lancaster, P. A., Martínez-Frías, M. L., Merlob, P., Ruusinen, A., Stoll, C. and Sumiyoshi, Y. (1997) 'The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study', *Am J Med Genet*, 71(1), pp. 8-15.
- Bousson, S., Escande, F., Jourdain, A. S., Smol, T., Brunelle, P., Duhamel, C., Alembik, Y., Attié-Bitach, T., Baujat, G., Bazin, A., Bonnière, M., Carassou, P., Carles, D., Devisme, L., Goizet, C., Goldenberg, A., Grotto, S., Guichet, A., Jouk, P. S., Loeuillet, L., Mechler, C., Michot, C., Pelluard, F., Putoux, A., Whalen, S., Ghomid, J., Manouvrier-Hanu, S. and Petit, F. (2020) 'TAR syndrome: Clinical and molecular characterization of a cohort of 26 patients and description of novel noncoding variants of RBM8A', *Hum Mutat*, 41(7), pp. 1220-1225.
- Brassington, A. M., Sung, S. S., Toydemir, R. M., Le, T., Roeder, A. D., Rutherford, A. E., Whitby, F. G., Jorde, L. B. and Bamshad, M. J. (2003) 'Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype', *Am J Hum Genet*, 73(1), pp. 74-85.
- Brauch, K. M., Karst, M. L., Herron, K. J., de Andrade, M., Pellikka, P. A., Rodeheffer, R. J., Michels, V. V. and Olson, T. M. (2009) 'Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy', *J Am Coll Cardiol*, 54(10), pp. 930-41.
- Braunlin, E. A., Formanek, A. G., Moller, J. H. and Edwards, J. E. (1982) 'Angio-pathological appearances of pulmonary valve in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Interpretation of nature of right ventricle from pulmonary angiography', *Br Heart J*, 47(3), pp. 281-9.
- Braverman, N. E., Bober, M. B., Brunetti-Pierri, N. and Suchy, S. F. (1993a) 'Chondrodysplasia Punctata 1, X-Linked', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Braverman, N. E., Steinberg, S. J., Fallatah, W., Duker, A. and Bober, M. B. (1993b) 'Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean,

L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Bravo-valenzuela, N., Borges Peixoto, A. and Araujo Júnior, E. (2017) 'Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge', *Indian Heart Journal*, 70.

Brekke, V. G. (1953) 'Congenital aortic atresia and hypoplasia of the aortic orifice; case reports on two members of a family', *Am Heart J*, 45(6), pp. 925-30.

Brodie, S. A., Rodriguez-Aulet, J. P., Giri, N., Dai, J., Steinberg, M., Waterfall, J. J., Roberson, D., Ballew, B. J., Zhou, W., Anzick, S. L., Jiang, Y., Wang, Y., Zhu, Y. J., Meltzer, P. S., Boland, J., Alter, B. P. and Savage, S. A. (2019) '1q21.1 deletion and a rare functional polymorphism in siblings with thrombocytopenia-absent radius-like phenotypes', *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 5(6).

Brooks, P. A. and Penny, D. J. (2008) 'Management of the sick neonate with suspected heart disease', *Early Hum Dev*, 84(3), pp. 155-9.

Brownell, L. G. and Shokeir, M. H. (1976) 'Inheritance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): further observations', *Clin Genet*, 9(2), pp. 245-9.

Bruno, E., Rossi, N., Thüer, O., Córdoba, R. and Alday, L. E. (2003) 'Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome', *Cardiol Young*, 13(6), pp. 532-6.

Bugge, M., Collins, A., Petersen, M. B., Fisher, J., Brandt, C., Hertz, J. M., Tranebjaerg, L., de Lozier-Blanchet, C., Nicolaidis, P., Brøndum-Nielsen, K., Morton, N. and Mikkelsen, M. (1998) 'Non-disjunction of chromosome 18', *Hum Mol Genet*, 7(4), pp. 661-9.

Bupp, C., Michael, J., VanSickle, E., Rajasekaran, S. and Bachmann, A. S. (1993) 'Bachmann-Bupp Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Burbano, N. H. (2020) 'Congenital Mitral Stenosis', *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 34(8), pp. 2272-2273.

Burch, T. M., Mizuguchi, K. A., Wesley, M. C., Swanson, T. M. and Dinardo, J. A. (2008) 'Echocardiographic features of pulmonary atresia with intact ventricular septum', *Anesth Analg*, 107(5), pp. 1509-11.

Burkardt, D. and Tatton-Brown, K. (1993) 'HIST1H1E Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Cabal-Herrera, A. M., Tassanakijpanich, N., Salcedo-Arellano, M. J. and Hagerman, R. J. (2020) 'Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications', *Int J Mol Sci*, 21(12).

Calder, A. L., Co, E. E. and Sage, M. D. (1987) 'Coronary arterial abnormalities in pulmonary atresia with intact ventricular septum', *Am J Cardiol*, 59(5), pp. 436-42.

Caldwell, R. L. and Ensing, G. J. (1989) 'Coronary artery abnormalities in children', *J Am Soc Echocardiogr*, 2(4), pp. 259-68.

Callewaert, B. (1993) 'Congenital Contractural Arachnodactyly', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Callewaert, B. L. and Urban, Z. (1993) 'LTBP4-Related Cutis Laxa', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Camitta, B. M. and Rock, A. (1993) 'Acute lymphoid leukemia in a patient with thrombocytopenia/absent radii (Tar) syndrome', *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 15(3), pp. 335-7.

Cammarata-Scalisi, F., Araque, D., Ramírez, R., Guaran, L. and Silva, G. D. (2019) 'Trisomy 13 mosaicism', *Bol Med Hosp Infant Mex*, 76(5), pp. 246-250.

Campbell, I. M., Sheppard, S. E., Crowley, T. B., McGinn, D. E., Bailey, A., McGinn, M. J., Unolt, M., Homans, J. F., Chen, E. Y., Salmons, H. I., Gaynor, J. W., Goldmuntz, E., Jackson, O. A., Katz, L. E., Mascarenhas, M. R., Deeney, V. F. X., Castelein, R. M., Zur, K. B., Elden, L., Kallish, S., Kolon, T. F., Hopkins, S. E., Chadehumbe, M. A., Lambert, M. P., Forbes, B. J., Moldenhauer, J. S.,

Schindewolf, E. M., Solot, C. B., Moss, E. M., Gur, R. E., Sullivan, K. E., Emanuel, B. S., Zackai, E. H. and McDonald-McGinn, D. M. (2018) 'What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia', *Am J Med Genet A*, 176(10), pp. 2058-2069.

Canargiu, F., Erriu, M., Piras, A. and Dibart, S. N. (2009) 'Modifications of periodontal tissues associated with Williams syndrome. A case report', *Minerva Stomatol*, 58(7-8), pp. 375-81.

Cardell, B. S. (1956) 'Corrected transposition of the great vessels', *Br Heart J*, 18(2), pp. 186-92.

Carey, A. S., Liang, L., Edwards, J., Brandt, T., Mei, H., Sharp, A. J., Hsu, D. T., Newburger, J. W., Ohye, R. G., Chung, W. K., Russell, M. W., Rosenfeld, J. A., Shaffer, L. G., Parides, M. K., Edelmann, L. and Gelb, B. D. (2013) 'Effect of copy number variants on outcomes for infants with single ventricle heart defects', *Circ Cardiovasc Genet*, 6(5), pp. 444-51.

Cargile, C. B., Goh, D. L., Goodman, B. K., Chen, X. N., Korenberg, J. R., Semenza, G. L. and Thomas, G. H. (2002) 'Molecular cytogenetic characterization of a subtle interstitial del(3)(p25.3p26.2) in a patient with deletion 3p syndrome', *Am J Med Genet*, 109(2), pp. 133-8.

Carlomagno, G., Altiero, M., Ferrara, F., Librera, M., Dell'Aversano Orabona, G. and Scaglione, M. (2021) 'Late Diagnosis of Interrupted Aortic Arch With Massive Collateral Circulation in a Former Competitive Athlete With Early-Onset Hypertension', *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 14(2), pp. e010818.

Carpentier, A., Chauvaud, S., Macé, L., Relland, J., Mihaileanu, S., Marino, J. P., Abry, B. and Guibourt, P. (1988) 'A new reconstructive operation for Ebstein's anomaly of the tricuspid valve', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96(1), pp. 92-101.

Carta, C., Pantaleoni, F., Bocchinfuso, G., Stella, L., Vasta, I., Sarkozy, A., Digilio, C., Palleschi, A., Pizzuti, A., Grammatico, P., Zampino, G., Dallapiccola, B., Gelb, B. D. and Tartaglia, M. (2006) 'Germline missense mutations affecting KRAS Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype', *Am J Hum Genet*, 79(1), pp. 129-35.

Carter, M. T., Mirzaa, G., McDonnell, L. M. and Boycott, K. M. (1993) 'Microcephaly-Capillary Malformation Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Castellano, J. M., Kovacic, J. C., Sanz, J. and Fuster, V. (2012) 'Are we ignoring the dilated thoracic aorta?', *Ann N Y Acad Sci*, 1254, pp. 164-174.

Castilla, E. E., Lugarinho, R., da Graça Dutra, M. and Salgado, L. J. (1998) 'Associated anomalies in individuals with polydactyly', *Am J Med Genet*, 80(5), pp. 459-65.

Catela, C., Bilbao-Cortes, D., Slonimsky, E., Kratsios, P., Rosenthal, N. and Te Welscher, P. (2009) 'Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr11 null mice', *Dis Model Mech*, 2(5-6), pp. 283-94.

Celermajer, D. S., Bull, C., Till, J. A., Cullen, S., Vassilikos, V. P., Sullivan, I. D., Allan, L., Nihoyannopoulos, P., Somerville, J. and Deanfield, J. E. (1994) 'Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult', *J Am Coll Cardiol*, 23(1), pp. 170-6.

Cerruti Mainardi, P. (2006) 'Cri du Chat syndrome', *Orphanet J Rare Dis*, 1, pp. 33.

Chaix, M. A., Andelfinger, G. and Khairy, P. (2016) 'Genetic testing in congenital heart disease: A clinical approach', *World J Cardiol*, 8(2), pp. 180-91.

Chakraborty, S., Combs, M. D. and Yutzey, K. E. (2010) 'Transcriptional Regulation of Heart Valve Progenitor Cells', *Pediatric Cardiology*, 31(3), pp. 414-421.

Chan, F. P. and Hanneman, K. (2015) 'Computed tomography and magnetic resonance imaging in neonates with congenital cardiovascular disease', *Semin Ultrasound CT MR*, 36(2), pp. 146-60.

Chan, S. H. S. and Nishino, I. (1993) 'CHKB-Related Muscular Dystrophy', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Chandran, K. B. and Kim, H. (2015) 'Computational mitral valve evaluation and potential clinical applications', *Ann Biomed Eng*, 43(6), pp. 1348-62.

Chango, A., Emery-Fillon, N., de Courcy, G. P., Lambert, D., Pfister, M., Rosenblatt, D. S. and Nicolas, J. P. (2000) 'A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia', *Mol Genet Metab*, 70(4), pp. 310-5.

Chaturvedi, R. R. and Redington, A. N. (2007) 'Pulmonary regurgitation in congenital heart disease', *Heart*, 93(7), pp. 880-9.

Chatzis, A., Sofianidou, J., Kousi, T., Karapanagiotou, O. and Kanakis, M. (2017) 'Rare multiple bronchial abnormalities in a patient with congenital heart disease', *Clinical Case Reports*, 5.

Chelban, V., Kaya, N., Alkuraya, F. and Houlden, H. (1993) 'NKX6-2-Related Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Chen, M. H. and Walsh, C. A. (1993) 'FLNA Deficiency', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Chen, S. J., Lin, M. T., Liu, K. L., Chang, C. I., Chen, H. Y., Wang, J. K., Lee, W. J., Tsang, Y. M. and Li, Y. W. (2008) 'Usefulness of 3D reconstructed computed tomography imaging for double outlet right ventricle', *J Formos Med Assoc*, 107(5), pp. 371-80.

Chen, Y., Mao, J., Sun, Y., Zhang, Q., Cheng, H. B., Yan, W. H., Choy, K. W. and Li, H. (2010) 'A novel mutation of GATA4 in a familial atrial septal defect', *Clin Chim Acta*, 411(21-22), pp. 1741-5.

Chen, Y. W., Zhao, W., Zhang, Z. F., Fu, Q., Shen, J., Zhang, Z., Ji, W., Wang, J. and Li, F. (2011) 'Familial nonsyndromic patent ductus arteriosus caused by mutations in TFAP2B', *Pediatr Cardiol*, 32(7), pp. 958-65.

Cheung, E. N., George, S. R., Costain, G. A., Andrade, D. M., Chow, E. W., Silversides, C. K. and Bassett, A. S. (2014) 'Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11·2 deletion syndrome', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81(2), pp. 190-6.

Chew, C., Halliday, J. L., Riley, M. M. and Penny, D. J. (2007) 'Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination', *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29(6), pp. 619-24.

Chhin, B., Hatayama, M., Bozon, D., Ogawa, M., Schön, P., Tohmonda, T., Sassolas, F., Aruga, J., Valard, A. G., Chen, S. C. and Bouvagnet, P. (2007) 'Elucidation of penetrance variability of a ZIC3 mutation in a family with complex heart defects and functional analysis of ZIC3 mutations in the first zinc finger domain', *Hum Mutat*, 28(6), pp. 563-70.

Chiarella, F., Bricarelli, F. D., Lupi, G., Bellotti, P., Domenicucci, S. and Vecchio, C. (1989) 'Familial supra-aortic stenosis: a genetic study', *J Med Genet*, 26(2), pp. 86-92.

Ching, Y.-H., Ghosh, T. K., Cross, S. J., Packham, E. A., Honeyman, L., Loughna, S., Robinson, T. E., Dearlove, A. M., Ribas, G., Bonser, A. J., Thomas, N. R., Scotter, A. J., Caves, L. S. D., Tyrrell, G. P., Newbury-Ecob, R. A., Munnich, A., Bonnet, D. and Brook, J. D. (2005) 'Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect', *Nature Genetics*, 37(4), pp. 423-428.

Chitayat, D., McIntosh, N. and Fournon, J. C. (1992) 'Pulmonary atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right heart in sibs: a single gene disorder?', *Am J Med Genet*, 42(3), pp. 304-6.

Choe, Y. H., Lee, H. J., Kim, H. S., Ko, J. K., Kim, J. E. and Han, J. J. (1994) 'MRI of total anomalous pulmonary venous connections', *J Comput Assist Tomogr*, 18(2), pp. 243-9.

Chung, W. and Okur, V. (1993) 'Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Ciccone, R., Mattina, T., Giorda, R., Bonaglia, M. C., Rocchi, M., Pramparo, T. and Zuffardi, O. (2006) 'Inversion polymorphisms and non-contiguous terminal deletions: the cause and the (unpredicted) effect of our genome architecture', *J Med Genet: Vol. 5*. England, pp. e19.

'Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938', (1972) *Am J Obstet Gynecol*, 113(2), pp. 279.

Clementi, M., Notari, L., Borghi, A. and Tenconi, R. (1996) 'Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance', *Am J Med Genet*, 62(4), pp. 336-8.

Coblentz, B. and Mathivat, A. (1952) '[Congenital pulmonary stenosis in two sisters]', *Arch Mal Coeur Vaiss*, 45(6), pp. 490-5.

Coffey, S., Rayner, J., Newton, J. and Prendergast, B. D. (2014) 'Right-sided valve disease', *Int J Clin Pract*, 68(10), pp. 1221-6.

Cohen, G. I., Duffy, C. I., Klein, A. L., Miller, D. P., Cosgrove, D. M. and Stewart, W. J. (1996) 'Color Doppler and two-dimensional echocardiographic determination of the mechanism of aortic regurgitation with surgical correlation', *J Am Soc Echocardiogr*, 9(4), pp. 508-15.

- Cole, C. R. and Egtesady, P. (2016) 'The myocardial and coronary histopathology and pathogenesis of hypoplastic left heart syndrome', *Cardiol Young*, 26(1), pp. 19-29.
- Collins, F. A., Partington, M. W., Mulcahy, D. and Turner, G. (1990) 'A new syndrome of familial short stature, small hands, valvular heart disease and a characteristic facies', *Clin Genet*, 37(1), pp. 18-23.
- Collison, S. P., Dagar, K. S., Kaushal, S. K., Radhakrishnan, S., Shrivastava, S. and Iyer, K. S. (2008) 'Coronary artery fistulas in pulmonary atresia and ventricular septal defect', *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 16(1), pp. 29-32.
- Conlin, L. K., Kaur, M., Izumi, K., Campbell, L., Wilkens, A., Clark, D., Deardorff, M. A., Zackai, E. H., Pallister, P. and Hakonarson, H. (2012) 'Utility of SNP arrays in detecting, quantifying, and determining meiotic origin of tetrasomy 12p in blood from individuals with Pallister–Killian syndrome', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158(12), pp. 3046-3053.
- Cooke, W. T. and White, P. D. (1941) 'TRICUSPID STENOSIS; WITH PARTICULAR REFERENCE TO DIAGNOSIS AND PROGNOSIS', *Br Heart J*, 3(3), pp. 147-65.
- Correa-Villaseñor, A., Ferencz, C., Boughman, J. A. and Neill, C. A. (1991) 'Total anomalous pulmonary venous return: familial and environmental factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group', *Teratology*, 44(4), pp. 415-28.
- Corsten-Janssen, N., Saitta, S. C., Hoefsloot, L. H., McDonald-McGinn, D. M., Driscoll, D. A., Derks, R., Dickinson, K. A., Kerstjens-Frederikse, W. S., Emanuel, B. S., Zackai, E. H. and van Ravenswaaij-Arts, C. M. (2013) 'More Clinical Overlap between 22q11.2 Deletion Syndrome and CHARGE Syndrome than Often Anticipated', *Mol Syndromol*, 4(5), pp. 235-45.
- Craig, B. (2006) 'Atrioventricular septal defect: from fetus to adult', *Heart*, 92(12), pp. 1879-85.
- Craig, J. M., Darling, R. C. and Rothney, W. B. (1957) 'Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart; report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies', *Lab Invest*, 6(1), pp. 44-64.
- Cripe, L., Andelfinger, G., Martin, L. J., Shoener, K. and Benson, D. W. (2004) 'Bicuspid aortic valve is heritable', *J Am Coll Cardiol*, 44(1), pp. 138-43.
- Croft, C. H., Lipscomb, K., Mathis, K., Firth, B. G., Nicod, P., Tilton, G., Winniford, M. D. and Hillis, L. D. (1984) 'Limitations of qualitative angiographic grading in aortic or mitral regurgitation', *Am J Cardiol*, 53(11), pp. 1593-8.
- Cui, X., Cui, Y., Shi, L., Luan, J., Zhou, X. and Han, J. (2018) 'A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment', *Intractable Rare Dis Res*, 7(4), pp. 223-228.
- Currie, P. J., Hagler, D. J., Seward, J. B., Reeder, G. S., Fyfe, D. A., Bove, A. A. and Tajik, A. J. (1986) 'Instantaneous pressure gradient: a simultaneous Doppler and dual catheter correlative study', *J Am Coll Cardiol*, 7(4), pp. 800-6.
- Cuturilo, G., Drakulic, D., Stevanovic, M., Jovanovic, I., Djukic, M., Miletic-Grkovic, S. and Atanaskovic-Markovic, M. (2008) 'A rare association of interrupted aortic arch type C and microdeletion 22q11.2', *European Journal of Pediatrics*, 167(10), pp. 1195-1198.
- Cuypers, J. A. E., Witsenburg, M., van der Linde, D. and Roos-Hesselink, J. W. (2013) 'Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options', *Heart*, 99(5), pp. 339.
- da Rocha, L. A., Pires, L. V. L., Yamamoto, G. L., Magliocco Ceroni, J. R., Honjo, R. S., de Novaes França Bisneto, E., Oliveira, L. A. N., Rosenberg, C., Krepischi, A. C. V., Passos-Bueno, M. R., Kim, C. A. and Bertola, D. R. (2021) 'Congenital limb deficiency: Genetic investigation of 44 individuals presenting mainly longitudinal defects in isolated or syndromic forms', *Clin Genet*, 100(5), pp. 615-623.
- Dabizzi, R. P., Barletta, G. A., Caprioli, G., Baldrighi, G. and Baldrighi, V. (1988) 'Coronary artery anatomy in corrected transposition of the great arteries', *J Am Coll Cardiol*, 12(2), pp. 486-91.
- Dabizzi, R. P., Caprioli, G., Aiazzi, L., Castelli, C., Baldrighi, G., Parenzan, L. and Baldrighi, V. (1980) 'Distribution and anomalies of coronary arteries in tetralogy of fallot', *Circulation*, 61(1), pp. 95-102.
- Dafsari, H. S., Ebrahimi-Fakhari, D., Saffari, A., Deneubourg, C., Fanto, M. and Jungbluth, H. (1993) 'EPG5-Related Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Dahou, A., Levin, D., Reisman, M. and Hahn, R. T. (2019) 'Anatomy and Physiology of the Tricuspid Valve', *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(3), pp. 458-468.

- Dal-Bianco, J., Sengupta, P. and Khandheria, B. (2008) 'Role of echocardiography in the diagnosis and management of asymptomatic severe aortic stenosis', *Expert review of cardiovascular therapy*, 6, pp. 223-33.
- Daliento, L., Angelini, A., Ho, S. Y., Frescura, C., Turrini, P., Baratella, M. C., Thiene, G. and Anderson, R. H. (1997) 'Angiographic and morphologic features of the left ventricle in Ebstein's malformation', *Am J Cardiol*, 80(8), pp. 1051-9.
- Danford, D. A., Salaymeh, K. J., Martin, A. B., Fletcher, S. E. and Gumbiner, C. H. (1999) 'Pulmonary stenosis: defect-specific diagnostic accuracy of heart murmurs in children', *J Pediatr*, 134(1), pp. 76-81.
- Danielson, G. K., Driscoll, D. J., Mair, D. D., Warnes, C. A. and Oliver, W. C., Jr. (1992) 'Operative treatment of Ebstein's anomaly', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104(5), pp. 1195-202.
- Darsee, J. R., Mikolich, J. R., Nicoloff, N. B. and Lesser, L. E. (1979) 'Prevalence of mitral valve prolapse in presumably healthy young men', *Circulation*, 59(4), pp. 619-22.
- Dasari, N., Valapala, V. N. G. and Anim, R. (2022) 'Scimitar syndrome – An incidental diagnosis in a case of fibroadenoma', *Radiology Case Reports*, 17(6), pp. 2231-2234.
- Dasgupta, C., Martinez, A. M., Zuppan, C. W., Shah, M. M., Bailey, L. L. and Fletcher, W. H. (2001) 'Identification of connexin43 (alpha1) gap junction gene mutations in patients with hypoplastic left heart syndrome by denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)', *Mutat Res*, 479(1-2), pp. 173-86.
- Daubeney, P. E., Delany, D. J., Anderson, R. H., Sandor, G. G., Slavik, Z., Keeton, B. R. and Webber, S. A. (2002) 'Pulmonary atresia with intact ventricular septum: range of morphology in a population-based study', *J Am Coll Cardiol*, 39(10), pp. 1670-9.
- Daubeney, P. E., Sharland, G. K., Cook, A. C., Keeton, B. R., Anderson, R. H. and Webber, S. A. (1998) 'Pulmonary atresia with intact ventricular septum: impact of fetal echocardiography on incidence at birth and postnatal outcome. UK and Eire Collaborative Study of Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum', *Circulation*, 98(6), pp. 562-6.
- Davachi, F., Lucas, R. V., Jr. and Moller, J. H. (1970) 'The electrocardiogram and vectorcardiogram in tricuspid atresia. Correlation with pathologic anatomy', *Am J Cardiol*, 25(1), pp. 18-27.
- David, T. J. (1974) 'A family with congenital pulmonary valve stenosis', *Humangenetik*, 21(3), pp. 287-8.
- Davis, J. A., Gilani, R., Al-Najjar, R., Tsai, P. I. and Wall, M. J., Jr. (2013) 'Operative challenges in management of concurrent interrupted aortic arch and descending thoracic aortic aneurysm', *J Vasc Surg*, 57(6), pp. 1661-3.
- Davis, S., Howell, S., Wilson, R., Tanda, T., Ross, J., Zeitler, P. and Tartaglia, N. (2016) 'Advances in the Interdisciplinary Care of Children with Klinefelter Syndrome', *Adv Pediatr*, 63(1), pp. 15-46.
- Davlouros, P. A., Kilner, P. J., Hornung, T. S., Li, W., Francis, J. M., Moon, J. C., Smith, G. C., Tat, T., Pennell, D. J. and Gatzoulis, M. A. (2002) 'Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction', *J Am Coll Cardiol*, 40(11), pp. 2044-52.
- Davlouros, P. A., Koutsogiannis, N., Karatza, A. and Alexopoulos, D. (2011) 'An unusual case of cor triatriatum sinister presenting as pulmonary oedema during labor', *Int J Cardiol: Vol. 3*. Netherlands: Copyright © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved., pp. e92-3.
- de la Cruz, M. V., Arteaga, M., Espino-Vela, J., Quero-Jiménez, M., Anderson, R. H. and Díaz, G. F. (1981) 'Complete transposition of the great arteries: types and morphogenesis of ventriculoarterial discordance', *Am Heart J*, 102(2), pp. 271-81.
- de Lonlay-Debeney, P., de Blois, M. C., Bonnet, D., Amiel, J., Abadie, V., Picq, M., Lyonnet, S., Sidi, D., Munnich, A., Vekemans, M. and Cormier-Daire, V. (1998) 'Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q', *Am J Med Genet*, 80(2), pp. 157-9.
- De Luca, A., Sarkozy, A., Ferese, R., Consoli, F., Lepri, F., Dentici, M. L., Vergara, P., De Zorzi, A., Versacci, P., Digilio, M. C., Marino, B. and Dallapiccola, B. (2011) 'New mutations in ZFPM2/FOG2 gene in tetralogy of Fallot and double outlet right ventricle', *Clin Genet*, 80(2), pp. 184-90.
- De Stefano, D., Li, P., Xiang, B., Hui, P. and Zambrano, E. (2008) 'Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) in monozygotic twins', *Am J Med Genet A*, 146a(4), pp. 525-8.
- De Wilde, D. (2016) *Wall shear stress metrics and their relation to atherosclerosis: an experimental and computational study in mice*.
- de-Wahl Granelli, A., Wennergren, M., Sandberg, K., Mellander, M., Bejrum, C., Inganäs, L., Eriksson, M., Segerdahl, N., Agren, A., Ekman-Joelsson, B. M., Sunnegårdh, J., Verdicchio, M. and Ostman-Smith, I. (2009) 'Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns', *Bmj*, 338, pp. a3037.

- Dearani, J. A. and Danielson, G. K. (2000) 'Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Ebstein's anomaly and tricuspid valve disease', *Ann Thorac Surg*, 69(4 Suppl), pp. S106-17.
- Deardorff, M. A., Noon, S. E. and Krantz, I. D. (1993) 'Cornelia de Lange Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Deepak, S., Srinivas, M., Tejo, P. and Madhavi, V. (2014) 'Cat eye syndrome', *BMJ Case Reports*, 2014, pp. bcr2014203923.
- Delling, F., Rong, J., Larson, M., Lehman, B., Osypiuk, E., Stantchev, P., Slaugenhaupt, S., Benjamin, E., Levine, R. and Vasan, R. (2014) 'Familial Clustering of Mitral Valve Prolapse in the Community', *Circulation*, 131.
- Delling, F. N. and Vasan, R. S. (2014) 'Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics, and molecular basis', *Circulation*, 129(21), pp. 2158-70.
- Demetracopoulos, C. A. and Sponseller, P. D. (2007) 'Spinal deformities in Marfan syndrome', *Orthop Clin North Am*, 38(4), pp. 563-72, vii.
- Der Kaloustian, V. M., Ratl, H., Malouf, J., Hatem, J., Slim, M., Tomeh, A., Khouri, J. and Kutayli, F. (1985) 'Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia in siblings', *Am J Med Genet*, 21(1), pp. 119-22.
- Devabhaktuni, S. R., Chakfeh, E., Malik, A. O., Pengson, J. A., Rana, J. and Ahsan, C. H. (2018) 'Subvalvular aortic stenosis: a review of current literature', *Clin Cardiol*, 41(1), pp. 131-136.
- Devarajan, J. and Subramaniam, B. (2011) 'Applied Anatomy of the Aorta', in Subramaniam, K., Park, K.W. and Subramaniam, B. (eds.) *Anesthesia and Perioperative Care for Aortic Surgery*. New York, NY: Springer New York, pp. 1-15.
- Devereux, R. B. (1995) 'Recent developments in the diagnosis and management of mitral valve prolapse', *Curr Opin Cardiol*, 10(2), pp. 107-16.
- Devriendt, K., Matthijs, G., Van Dael, R., Gewillig, M., Eyskens, B., Hjalgrim, H., Dolmer, B., McGaughran, J., Brøndum-Nielsen, K., Marynen, P., Fryns, J. P. and Vermeesch, J. R. (1999) 'Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1', *Am J Hum Genet*, 64(4), pp. 1119-26.
- Devys, D., Lutz, Y., Rouyer, N., Bellocq, J. P. and Mandel, J. L. (1993) 'The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation', *Nat Genet*, 4(4), pp. 335-40.
- Dewi, D. K. and Perdhana, D. P. (2022) 'Double outlet right ventricle presenting in an adult woman: a case report', *Radiology Case Reports*, 17(5), pp. 1413-1415.
- DiChiara, J. A., Pieroni, D. R., Gingell, R. L., Bannerman, R. M. and Vlad, P. (1980) 'Familial pulmonary atresia. Its occurrence with a ventricular septal defect', *Am J Dis Child*, 134(5), pp. 506-8.
- Dick, M., Fyler, D. C. and Nadas, A. S. (1975) 'Tricuspid atresia: clinical course in 101 patients', *Am J Cardiol*, 36(3), pp. 327-37.
- Dietz, H. (1993) 'FBN1-Related Marfan Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Digilio, M. C., Bernardini, L., Lepri, F., Giuffrida, M. G., Guida, V., Baban, A., Versacci, P., Capolino, R., Torres, B., De Luca, A., Novelli, A., Marino, B. and Dallapiccola, B. (2011) 'Ebstein anomaly: Genetic heterogeneity and association with microdeletions 1p36 and 8p23.1', *Am J Med Genet A*, 155a(9), pp. 2196-202.
- Digilio, M. C., Marino, B., Cicini, M. P., Giannotti, A., Formigari, R. and Dallapiccola, B. (1993) 'Risk of congenital heart defects in relatives of patients with atrioventricular canal', *Am J Dis Child*, 147(12), pp. 1295-7.
- Dijkhuizen, T., van Essen, T., van der Vlies, P., Verheij, J. B., Sikkema-Raddatz, B., van der Veen, A. Y., Gerssen-Schoorl, K. B., Buys, C. H. and Kok, K. (2006) 'FISH and array-CGH analysis of a complex chromosome 3 aberration suggests that loss of CNTN4 and CRBN contributes to mental retardation in 3pter deletions', *Am J Med Genet A*, 140(22), pp. 2482-7.
- Dillman, J. R., Yarram, S. G., D'Amico, A. R. and Hernandez, R. J. (2008) 'Interrupted aortic arch: spectrum of MRI findings', *AJR Am J Roentgenol*, 190(6), pp. 1467-74.
- Dillman, J. R., Yarram, S. G. and Hernandez, R. J. (2009) 'Imaging of pulmonary venous developmental anomalies', *AJR Am J Roentgenol*, 192(5), pp. 1272-85.

Disse, S., Abergel, E., Berrebi, A., Houot, A. M., Le Heuzey, J. Y., Diebold, B., Guize, L., Carpentier, A., Corvol, P. and Jeunemaitre, X. (1999) 'Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1', *Am J Hum Genet*, 65(5), pp. 1242-51.

Donegan, C. C., Jr., Moore, M. M., Wiley, T. M., Jr., Hernandez, F. A., Green, J. R., Jr. and Schiebler, G. L. (1968) 'Familial Ebstein's anomaly of the tricuspid valve', *Am Heart J*, 75(3), pp. 375-9.

Donner, R., Carabello, B. A., Black, I. and Spann, J. F. (1983) 'Left ventricular wall stress in compensated aortic stenosis in children', *Am J Cardiol*, 51(6), pp. 946-51.

Douzgou, S., Janssens, V. and Houge, G. (1993) 'PPP2R1A-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Drossner, D. M. and Mahle, W. T. (2008) 'A management strategy for mild valvar pulmonary stenosis', *Pediatr Cardiol*, 29(3), pp. 649-52.

du Souich, C., Raymond, F. L., Grzeschik, K. H. and Boerkoel, C. F. (1993) 'NSDHL-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Duker, A., Velasco, D., Robertson, N., Jackson, A., DeFelice, M. and Bober, M. B. (1993) 'RNU4atacopathy', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Duker, A. L., Kinderman, D., Jordan, C., Niiler, T., Baker-Smith, C. M., Thompson, L., Parry, D. A., Carroll, R. S. and Bober, M. B. (2021) 'Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II is associated with global vascular disease', *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), pp. 231.

Durocher, D., Charron, F., Warren, R., Schwartz, R. J. and Nemer, M. (1997) 'The cardiac transcription factors Nkx2-5 and GATA-4 are mutual cofactors', *Embo j*, 16(18), pp. 5687-96.

Durst, R., Sauls, K., Peal, D. S., deVlaming, A., Toomer, K., Leyne, M., Salani, M., Talkowski, M. E., Brand, H., Perrocheau, M., Simpson, C., Jett, C., Stone, M. R., Charles, F., Chiang, C., Lynch, S. N., Bouatia-Naji, N., Delling, F. N., Freed, L. A., Tribouilloy, C., Le Tourneau, T., LeMarec, H., Fernandez-Friera, L., Solis, J., Trujillano, D., Ossowski, S., Estivill, X., Dina, C., Bruneval, P., Chester, A., Schott, J.-J., Irvine, K. D., Mao, Y., Wessels, A., Motiwala, T., Puceat, M., Tsukasaki, Y., Menick, D. R., Kasiganesan, H., Nie, X., Broome, A.-M., Williams, K., Johnson, A., Markwald, R. R., Jeunemaitre, X., Hagege, A., Levine, R. A., Milan, D. J., Norris, R. A. and Slaugenaupt, S. A. (2015) 'Mutations in DCHS1 cause mitral valve prolapse', *Nature*, 525(7567), pp. 109-113.

Duster, M. C., Bink-Boelkens, M. T. E., Wampler, D., Gillette, P. C., McNamara, D. G. and Cooley, D. A. (1985) 'Long-term follow-up of dysrhythmias following the Mustard procedure', *American Heart Journal*, 109(6), pp. 1323-1326.

Dyamenahalli, U., McCrindle, B. W., McDonald, C., Trivedi, K. R., Smallhorn, J. F., Benson, L. N., Coles, J., Williams, W. G. and Freedom, R. M. (2004) 'Pulmonary atresia with intact ventricular septum: management of, and outcomes for, a cohort of 210 consecutive patients', *Cardiol Young*, 14(3), pp. 299-308.

Dydynski, P. B., Kiper, C., Kozik, D., Keller, B. B., Austin, E. and Holland, B. (2016) 'Three-Dimensional Reconstruction of Intracardiac Anatomy Using CTA and Surgical Planning for Double Outlet Right Ventricle: Early Experience at a Tertiary Care Congenital Heart Center', *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 7(4), pp. 467-74.

Dyer, K. and Graham, T. P. (2003) 'Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Current Treatment Options', *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 5(5), pp. 399-407.

Ebadi, A., Spicer, D. E., Backer, C. L., Fricker, F. J. and Anderson, R. H. (2017) 'Double-outlet right ventricle revisited', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 154(2), pp. 598-604.

Edwards, J. E. and Burchell, H. B. (1949) 'Congenital tricuspid atresia; a classification', *Med Clin North Am*, 33, pp. 1177-96.

Edwards, J. H., Harnden, D. G., Cameron, A. H., Crosse, V. M. and Wolff, O. H. (1960) 'A new trisomic syndrome', *Lancet*, 1(7128), pp. 787-90.

Edwards, W. D. (1993) 'Embryology and pathologic features of Ebstein's anomaly', *Progress in Pediatric Cardiology*, 2(1), pp. 5-15.

- Egbe, A., Uppu, S., Stroustrup, A., Lee, S., Ho, D. and Srivastava, S. (2014) 'Incidences and sociodemographics of specific congenital heart diseases in the United States of America: an evaluation of hospital discharge diagnoses', *Pediatr Cardiol*, 35(6), pp. 975-82.
- Eicher, P. S., McDonald-McGinn, D. M., Fox, C. A., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S. and Zackai, E. H. (2000) 'Dysphagia in children with a 22q11.2 deletion: unusual pattern found on modified barium swallow', *J Pediatr*, 137(2), pp. 158-64.
- Eichhorn, P., Ritter, M., Suetsch, G., von Segesser, L. K., Turina, M. and Jenni, R. (1992) 'Congenital cleft of the anterior tricuspid leaflet with severe tricuspid regurgitation in adults', *J Am Coll Cardiol*, 20(5), pp. 1175-9.
- Einav, E., Perk, G. and Kronzon, I. (2008) 'Three-dimensional transthoracic echocardiographic evaluation of cor triatriatum', *Eur J Echocardiogr*, 9(1), pp. 110-2.
- Eisenberg, R., Young, D., Jacobson, B. and Boito, A. (1964) 'FAMILIAL SUPRAVALVULAR AORTIC STENOSIS', *Am J Dis Child*, 108, pp. 341-7.
- Ejaz, R., Carter, M. and Gripp, K. (1993) 'NOTCH3-Related Lateral Meningocele Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- El-Harasis, M. A., Connolly, H. M., Miranda, W. R., Qureshi, M. Y., Sharma, N., Al-Otaibi, M., DeSimone, C. V. and Egbe, A. (2018) 'Progressive right ventricular enlargement due to pulmonary regurgitation: Clinical characteristics of a "low-risk" group', *Am Heart J*, 201, pp. 136-140.
- El-Khuffash, A., James, A. T., Corcoran, J. D., Dicker, P., Franklin, O., Elsayed, Y. N., Ting, J. Y., Sehgal, A., Malikiwi, A., Harabor, A., Soraisham, A. S. and McNamara, P. J. (2015) 'A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge', *J Pediatr*, 167(6), pp. 1354-1361.e2.
- El-Sherif, N. (1971) 'Rheumatic tricuspid stenosis. A haemodynamic correlation', *British heart journal*, 33, pp. 16-31.
- Elagha, A. A., Fuisz, A. R. and Weissman, G. (2012) 'Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Clearly Depict the Morphology and Determine the Significance of Cor Triatriatum', *Circulation*, 126(12), pp. 1511-1513.
- Eldadah, Z. A., Hamosh, A., Biery, N. J., Montgomery, R. A., Duke, M., Elkins, R. and Dietz, H. C. (2001) 'Familial Tetralogy of Fallot caused by mutation in the jagged1 gene', *Hum Mol Genet*, 10(2), pp. 163-9.
- Eliot, R. S., Shone, J. D., Kanjuh, V. I., Ruttenberg, H. D., Carey, L. S. and Edwards, J. E. (1965) 'MITRAL ATREIA. A STUDY OF 32 CASES', *Am Heart J*, 70, pp. 6-22.
- Elliott, A. M. and Chudley, A. (1993) 'Ritscher-Schinzler Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Ellis, R. W. and van Creveld, S. (1940) 'A Syndrome Characterized by Ectodermal Dysplasia, Polydactyly, Chondro-Dysplasia and Congenital Morbus Cordis: Report of Three Cases', *Arch Dis Child*, 15(82), pp. 65-84.
- Emerick, K. M., Rand, E. B., Goldmuntz, E., Krantz, I. D., Spinner, N. B. and Piccoli, D. A. (1999) 'Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis', *Hepatology*, 29(3), pp. 822-9.
- Enriquez-Sarano, M. and Tajik, A. J. (2004) 'Clinical practice. Aortic regurgitation', *N Engl J Med*, 351(15), pp. 1539-46.
- Erdeve, Ö., Okulu, E., Singh, Y., Sindelar, R., Oncel, M. Y., Terrin, G., Boscarino, G., Bülbül, A., Sallmon, H., Atasay, B., Ovalı, F. and Clyman, R. I. (2022) 'An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next', *Turk Arch Pediatr*, 57(2), pp. 118-131.
- Erkula, G., Jones, K. B., Sponseller, P. D., Dietz, H. C. and Pyeritz, R. E. (2002) 'Growth and maturation in Marfan syndrome', *Am J Med Genet*, 109(2), pp. 100-15.
- Eroglu, A. G., Babaoglu, K., Saltik, L., Oztunç, F., Demir, T., Ahunbay, G., Guzeltas, A. and Cetin, G. (2006) 'Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis', *Pediatr Cardiol*, 27(6), pp. 713-9.
- Esmailzadeh, M., Naderi, N. and Tabaei, A. S. (2011) 'Aortic atresia with normally developed left ventricle in a young adult', *Cardiol J*, 18(3), pp. 304-6.
- Espirito Santo, L. D., Moreira, L. M. and Riegel, M. (2016) 'Cri-Du-Chat Syndrome: Clinical Profile and Chromosomal Microarray Analysis in Six Patients', *Biomed Res Int*, 2016, pp. 5467083.

Eustace, S., Kruskal, J. B. and Hartnell, G. G. (1994) 'Ebstein's anomaly presenting in adulthood: the role of cine magnetic resonance imaging in diagnosis', *Clin Radiol*, 49(10), pp. 690-2.

Ewart, A. K., Jin, W., Atkinson, D., Morris, C. A. and Keating, M. T. (1994) 'Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene', *J Clin Invest*, 93(3), pp. 1071-7.

Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., Stock, A. D., Leppert, M. and Keating, M. T. (1993a) 'Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome', *Nat Genet*, 5(1), pp. 11-6.

Ewart, A. K., Morris, C. A., Ensing, G. J., Loker, J., Moore, C., Leppert, M. and Keating, M. (1993b) 'A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(8), pp. 3226-30.

Fabre, A., Bourgeois, P., Chaix, C., Bertaux, K., Goulet, O. and Badens, C. (1993) 'Trichohepatoenteric Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Fahrner, J. A. (1993) 'TET3-Related Beck-Fahrner Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Faivre, L., Collod-Beroud, G., Loeys, B. L., Child, A., Binquet, C., Gautier, E., Callewaert, B., Arbustini, E., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., Kiotsekoglou, A., Comeglio, P., Marziliano, N., Dietz, H. C., Halliday, D., Beroud, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Muti, C., Plauchu, H., Robinson, P. N., Adès, L. C., Biggin, A., Benetts, B., Brett, M., Holman, K. J., De Backer, J., Coucke, P., Francke, U., De Paepe, A., Jondeau, G. and Boileau, C. (2007) 'Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study', *Am J Hum Genet*, 81(3), pp. 454-66.

Faletta, F., La Marchesina, U., Bragato, R. and De Chiara, F. (2005) 'Three dimensional transthoracic echocardiography images of tricuspid stenosis', *Heart*, 91(4), pp. 499.

Farlett, R., Kulkarni, A., Thomas, B. and Mydam, J. (2022) 'Thrombocytopenia With Absent Radial Syndrome With an Unusual Urological Pathology: A Case Report', *Cureus*, 14(4), pp. e23991.

Ferencz, C., Rubin, J. D., McCarter, R. J., Brenner, J. I., Neill, C. A., Perry, L. W., Hepner, S. I. and Downing, J. W. (1985) 'Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study', *Am J Epidemiol*, 121(1), pp. 31-6.

Ferrari, V. A., Scott, C. H., Holland, G. A., Axel, L. and Sutton, M. S. (2001) 'Ultrafast three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography and imaging in the diagnosis of partial anomalous pulmonary venous drainage', *J Am Coll Cardiol*, 37(4), pp. 1120-8.

Fesslova, V., Saracino, A., Nuri, H. and Pomé, G. (2012) 'Cor triatriatum dexter: unusual features in utero and after birth', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 14(3), pp. 330-2.

Festa, P., Ait-Ali, L., Cerillo, A. G., De Marchi, D. and Murzi, B. (2006) 'Magnetic resonance imaging is the diagnostic tool of choice in the preoperative evaluation of patients with partial anomalous pulmonary venous return', *Int J Cardiovasc Imaging*, 22(5), pp. 685-93.

Fiedler, J., Strauss, G., Wannack, M., Schwiebert, S., Seidel, K., Henning, K., Klopocki, E., Schmutz, M., Gaedicke, G. and Schulze, H. (2012) 'Two patterns of thrombopoietin signaling suggest no coupling between platelet production and thrombopoietin reactivity in thrombocytopenia-absent radial syndrome', *Haematologica*, 97(1), pp. 73-81.

Fillipps, D. J. and Bucciarelli, R. L. (2015) 'Cardiac evaluation of the newborn', *Pediatr Clin North Am*, 62(2), pp. 471-89.

Fink, D., El-Khuffash, A., McNamara, P. J., Nitzan, I. and Hammerman, C. (2018) 'Tale of Two Patent Ductus Arteriosus Severity Scores: Similarities and Differences', *Am J Perinatol*, 35(1), pp. 55-58.

Fisher, J. (1984) 'Jugular venous valves and physical signs', *Chest*, 85(5), pp. 685-6.

Fitzgerald, K. P. and Lim, M. J. (2011) 'The pulmonary valve', *Cardiol Clin*, 29(2), pp. 223-7.

Fixler, D. E., Nembhard, W. N., Salemi, J. L., Ethen, M. K. and Canfield, M. A. (2010) 'Mortality in first 5 years in infants with functional single ventricle born in Texas, 1996 to 2003', *Circulation*, 121(5), pp. 644-50.

Fliegauf, M., Benzing, T. and Omran, H. (2007) 'When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(11), pp. 880-893.

Flint, N., Wunderlich, N. C., Shmueli, H., Ben-Zekry, S., Siegel, R. J. and Beigel, R. (2019) 'Aortic Regurgitation', *Curr Cardiol Rep*, 21(7), pp. 65.

Fong, C. T. and Brodeur, G. M. (1987) 'Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis', *Cancer Genet Cytogenet*, 28(1), pp. 55-76.

Forsyth, R. and Gunay-Aygun, M. (1993) 'Bardet-Biedl Syndrome Overview', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Frangiskakis, J. M., Ewart, A. K., Morris, C. A., Mervis, C. B., Bertrand, J., Robinson, B. F., Klein, B. P., Ensing, G. J., Everett, L. A., Green, E. D., Pröschel, C., Gutowski, N. J., Noble, M., Atkinson, D. L., Odelberg, S. J. and Keating, M. T. (1996) 'LIM-kinase1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition', *Cell*, 86(1), pp. 59-69.

Frater, R. (2001) 'Tricuspid insufficiency', *J Thorac Cardiovasc Surg: Vol. 3*. United States, pp. 427-9.

Freed, L. A., Levy, D., Levine, R. A., Larson, M. G., Evans, J. C., Fuller, D. L., Lehman, B. and Benjamin, E. J. (1999) 'Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse', *N Engl J Med*, 341(1), pp. 1-7.

Freed, M. D., Rosenthal, A., Bernhard, W. F., Litwin, S. B. and Nadas, A. S. (1973) 'Critical pulmonary stenosis with a diminutive right ventricle in neonates', *Circulation*, 48(4), pp. 875-81.

Freedom, R. M., Anderson, R. H. and Perrin, D. (2005) 'The significance of ventriculo-coronary arterial connections in the setting of pulmonary atresia with an intact ventricular septum', *Cardiol Young*, 15(5), pp. 447-68.

Freedom, R. M. and Gerald, P. S. (1973) 'Congenital cardiac disease and the "cat eye" syndrome', *Am J Dis Child*, 126(1), pp. 16-8.

Freedom, R. M., Williams, W. G., Dische, M. R. and Rowe, R. D. (1976) 'Anatomical variants in aortic atresia. Potential candidates for ventriculoaortic reconstitution', *Br Heart J*, 38(8), pp. 821-6.

Freeman, S. B., Taft, L. F., Dooley, K. J., Allran, K., Sherman, S. L., Hassold, T. J., Khoury, M. J. and Saker, D. M. (1998) 'Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome', *American journal of medical genetics*, 80(3), pp. 213-217.

French, J. W. and Guntheroth, W. G. (1970) 'An explanation of asymmetric upper extremity blood pressures in supra-aortic stenosis: the Coanda effect', *Circulation*, 42(1), pp. 31-6.

French, T. and Savarirayan, R. (1993) 'Thanatophoric Dysplasia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

French, V. M., van de Laar, I. M., Wessels, M. W., Rohe, C., Roos-Hesselink, J. W., Wang, G., Frohn-Mulder, I. M., Severijnen, L. A., de Graaf, B. M., Schot, R., Breedveld, G., Mientjes, E., van Tienhoven, M., Jadot, E., Jiang, Z., Verkerk, A., Swagemakers, S., Venselaar, H., Rahimi, Z., Najmabadi, H., Meijers-Heijboer, H., de Graaff, E., Helbing, W. A., Willemsen, R., Devriendt, K., Belmont, J. W., Oostra, B. A., Amack, J. D. and Bertoli-Avella, A. M. (2012) 'NPHP4 variants are associated with pleiotropic heart malformations', *Circ Res*, 110(12), pp. 1564-74.

Frescura, C., Angelini, A., D'Aliento, L. and Thiene, G. (2000) 'Morphological aspects of Ebstein's anomaly in adults', *Thorac Cardiovasc Surg*, 48(4), pp. 203-8.

Frescura, C. and Thiene, G. (2014) 'The New Concept of Univentricular Heart', *Frontiers in pediatrics*, 2, pp. 62.

Friedberg, D. Z. (1974) 'Tetralogy of Fallot with right aortic arch in three successive generations', *Am J Dis Child*, 127(6), pp. 877-8.

Friedberg, D. Z. and Nadas, A. S. (1970) 'Clinical profile of patients with congenital corrected transposition of the great arteries. A study of 60 cases', *N Engl J Med*, 282(19), pp. 1053-9.

Friedman, J. M. (1993) 'Neurofibromatosis 1', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Friedman, S., Murphy, L. and Ash, R. (1955) 'Congenital mitral atresia with hypoplastic nonfunctioning left heart', *AMA Am J Dis Child*, 90(2), pp. 176-88.

Frigiola, A., Redington, A. N., Cullen, S. and Vogel, M. (2004) 'Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot', *Circulation*, 110(11 Suppl 1), pp. Ii153-7.

- Fryns, J. P. and Van den Berghe, H. (1979) 'Corneal clouding, subvalvular aortic stenosis, and midfacial hypoplasia associated with mental deficiency and growth retardation--a new syndrome?', *Eur J Pediatr*, 131(3), pp. 179-83.
- Fukuda, S., Saracino, G., Matsumura, Y., Daimon, M., Tran, H., Greenberg, N. L., Hozumi, T., Yoshikawa, J., Thomas, J. D. and Shiota, T. (2006) 'Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: a real-time, 3-dimensional echocardiographic study', *Circulation*, 114(1 Suppl), pp. I492-8.
- Fukushige, J., Shimomura, K., Harada, T., Fukazawa, M., Ueda, K. and Tokunaga, K. (1989) 'Exercise-induced ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot', *Acta Paediatr Jpn*, 31(1), pp. 30-4.
- Fyfe, D. A., Edwards, W. D. and Driscoll, D. J. (1986) 'Myocardial ischemia in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum', *J Am Coll Cardiol*, 8(2), pp. 402-6.
- Gaasch, W. H. and Meyer, T. E. (2008) 'Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management', *Circulation*, 118(22), pp. 2298-303.
- Gabbay, U. and Yosefy, C. (2010) 'The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review', *Int J Cardiol*, 143(2), pp. 113-8.
- Gahide, G., Barde, S. and Francis-Sicre, N. (2009) 'Cor triatriatum sinister: a comprehensive anatomical study on computed tomography scan', *J Am Coll Cardiol*, 54(5), pp. 487.
- Galal, O., Hatle, L. and Al Halees, Z. (1999) 'Changes of management in a patient with double outlet left ventricle', *Cardiol Young*, 9(6), pp. 602-5.
- Gale, A. W., Cartmill, T. B. and Bernstein, L. (1974) 'Familial Subaortic Membranous Stenosis', *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 4(6), pp. 576-581.
- Ganigara, M., Sagiv, E., Buddhé, S., Bhat, A. and Chikkabyrappa, S. M. (2020) 'Tetralogy of Fallot With Pulmonary Atresia: Anatomy, Physiology, Imaging, and Perioperative Management', *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(3), pp. 208-217.
- Gao, Y. A., Burrows, P. E., Benson, L. N., Rabinovitch, M. and Freedom, R. M. (1993) 'Scimitar syndrome in infancy', *J Am Coll Cardiol*, 22(3), pp. 873-82.
- Garduno, C., Chew, S., Forbess, J., Smith, P. K. and Grocott, H. P. (1999) 'Persistent left superior vena cava and partial anomalous pulmonary venous connection: incidental diagnosis by transesophageal echocardiography during coronary artery bypass surgery', *J Am Soc Echocardiogr*, 12(8), pp. 682-5.
- Garg, V., Kathiriyai, I. S., Barnes, R., Schluterman, M. K., King, I. N., Butler, C. A., Rothrock, C. R., Eapen, R. S., Hirayama-Yamada, K., Joo, K., Matsuoka, R., Cohen, J. C. and Srivastava, D. (2003a) 'GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5', *Nature*, 424(6947), pp. 443-7.
- Garg, V., Kathiriyai, I. S., Barnes, R., Schluterman, M. K., King, I. N., Butler, C. A., Rothrock, C. R., Eapen, R. S., Hirayama-Yamada, K., Joo, K., Matsuoka, R., Cohen, J. C. and Srivastava, D. (2003b) 'GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5', *Nature*, 424(6947), pp. 443-447.
- Garg, V., Muth, A. N., Ransom, J. F., Schluterman, M. K., Barnes, R., King, I. N., Grossfeld, P. D. and Srivastava, D. (2005) 'Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease', *Nature*, 437(7056), pp. 270-4.
- Gathman, G. E. and Nadas, A. S. (1970) 'Total anomalous pulmonary venous connection: clinical and physiologic observations of 75 pediatric patients', *Circulation*, 42(1), pp. 143-54.
- Gatzoulis, M. A., Till, J. A., Somerville, J. and Redington, A. N. (1995) 'Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death', *Circulation*, 92(2), pp. 231-7.
- Gatzoulis, M. A., Walters, J., McLaughlin, P. R., Merchant, N., Webb, G. D. and Liu, P. (2000) 'Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction?', *Heart*, 84(4), pp. 409-15.
- Gavril, E.-C., Luca, A. C., Curpan, A.-S., Popescu, R., Resmerita, I., Panzaru, M. C., Butnariu, L. I., Gorduză, E. V., Gramescu, M. and Rusu, C. (2021) 'Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review', *Children*, 8(9). DOI: 10.3390/children8090751.
- Gear, R. and Savarirayan, R. (1993) 'Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Gebbia, M., Ferrero, G. B., Pilia, G., Bassi, M. T., Aylsworth, A., Penman-Splitt, M., Bird, L. M., Bamforth, J. S., Burn, J., Schlessinger, D., Nelson, D. L. and Casey, B. (1997) 'X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3', *Nat Genet*, 17(3), pp. 305-8.

Geggel, R. L., Fulton, D. R., Chernoff, H. L., Cleveland, R. and Hougen, T. J. (1987) 'Cor triatriatum associated with partial anomalous pulmonary venous connection to the coronary sinus: echocardiographic and angiographic features', *Pediatr Cardiol*, 8(4), pp. 279-83.

Gelb, B., Brueckner, M., Chung, W., Goldmuntz, E., Kaltman, J., Kaski, J. P., Kim, R., Kline, J., Mercer-Rosa, L., Porter, G., Roberts, A., Rosenberg, E., Seiden, H., Seidman, C., Sleeper, L., Tennstedt, S., Schramm, C., Burns, K. and Pearson, G. (2013) 'The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results', *Circ Res*, 112(4), pp. 698-706.

Gelb, B. D. (1993) 'Char Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Genevieve, D., Cormier-Daire, V., Sanlaville, D., Faivre, L., Gosset, P., Allart, L., Picq, M., Munnich, A., Romana, S., de Blois, M. and Vekemans, M. (2003) 'Mild phenotype in a 15-year-old boy with Pallister-Killian syndrome', *Am J Med Genet A*, 116a(1), pp. 90-3.

Gerboni, S., Sabatino, G., Mingarelli, R. and Dallapiccola, B. (1993) 'Coarctation of the aorta, interrupted aortic arch, and hypoplastic left heart syndrome in three generations', *J Med Genet*, 30(4), pp. 328-9.

Gessler, M., Knobeloch, K.-P., Helisch, A., Amann, K., Schumacher, N., Rohde, E., Fischer, A. and Leimeister, C. (2002) 'Mouse gridlock: no aortic coarctation or deficiency, but fatal cardiac defects in *Hey2* *-/-* mice', *Current biology : CB*, 12(18), pp. 1601-1604.

Geva, T., Greil, G. F., Marshall, A. C., Landzberg, M. and Powell, A. J. (2002a) 'Gadolinium-Enhanced 3-Dimensional Magnetic Resonance Angiography of Pulmonary Blood Supply in Patients With Complex Pulmonary Stenosis or Atresia', *Circulation*, 106(4), pp. 473-478.

Geva, T., Greil, G. F., Marshall, A. C., Landzberg, M. and Powell, A. J. (2002b) 'Gadolinium-enhanced 3-dimensional magnetic resonance angiography of pulmonary blood supply in patients with complex pulmonary stenosis or atresia: comparison with x-ray angiography', *Circulation*, 106(4), pp. 473-8.

Gilbert, M. A., Bauer, R. C., Rajagopalan, R., Grochowski, C. M., Chao, G., McEldrew, D., Nassur, J. A., Rand, E. B., Krock, B. L., Kamath, B. M., Krantz, I. D., Piccoli, D. A., Loomes, K. M. and Spinner, N. B. (2019) 'Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification', *Hum Mutat*, 40(12), pp. 2197-2220.

Gillette, P. C. (1998) 'Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: The baltimore-washington infant study: 1981-1989 edited by Charlotte Ferencz, Adolfo Correa-Villasenor, Christopher A. Loffredo, P. David Wilson, Futura Publishing Company, Inc., Armonk, N.Y. (1998) 463 pages, illustrated, \$95.00 ISBN: 1044-4157', *Clin Cardiol: Vol. 11: Copyright © 1998 Wiley Periodicals, Inc.*, pp. 867-8.

Ginghină, C., Muraru, D., Vladaia, A., Jurcut, R., Popescu, B. A., Calin, A. and Giușcă, S. (2009) 'Doppler flow patterns in the evaluation of pulmonary hypertension', *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*, 47, pp. 109-21.

Girirajan, S., Pizzo, L., Moeschler, J. and Rosenfeld, J. (1993) '16p12.2 Recurrent Deletion', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Gittenberger-de Groot, A. C., Tennstedt, C., Chaoui, R., Lie-Venema, H., Sauer, U. and Poelmann, R. E. (2001) 'Ventriculo coronary arterial communications (VCAC) and myocardial sinusoids in hearts with pulmonary atresia with intact ventricular septum: two different diseases', *Progress in Pediatric Cardiology*, 13(3), pp. 157-164.

Giuliani, E. R., Fuster, V., Brandenburg, R. O. and Mair, D. D. (1979) 'Ebstein's anomaly: the clinical features and natural history of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve', *Mayo Clin Proc*, 54(3), pp. 163-73.

Glaeser, A. B., Diniz, B. L., Santos, A. S., Guaraná, B. B., Muniz, V. F., Carlotto, B. S., Everling, E. M., Noguchi, P. Y., Garcia, A. R., Miola, J., Riegel, M., Mergener, R., Gazzola Zen, P. R. and Machado Rosa, R. F. (2021) 'A child with cat-eye syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum phenotype: A discussion around molecular cytogenetic findings', *European Journal of Medical Genetics*, 64(11), pp. 104319.

Glanz, S., Hellenbrand, W. E., Berman, M. A. and Talner, N. S. (1976) 'Echocardiographic assessment of the severity of aortic stenosis in children and adolescents', *Am J Cardiol*, 38(5), pp. 620-5.

- Glauser, T. A., Rorke, L. B., Weinberg, P. M. and Clancy, R. R. (1990) 'Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome', *Pediatrics*, 85(6), pp. 984-90.
- Gnanam, D., Bartelds, B., van Leeuwen, W. J., Frohn-Mulder, I. M. and Koopman, L. P. (2019) 'A case report on endarteritis in a child with coarctation of aorta', *Echocardiography: Vol. 7*. United States: © 2019 The Authors. Echocardiography Published by Wiley Periodicals, Inc., pp. 1427-1430.
- Gobergs, R., Salputra, E. and Lubaua, I. (2016) 'Hypoplastic left heart syndrome: a review', *Acta Med Litu*, 23(2), pp. 86-98.
- Golamari, R., Shams, P. and Bhattacharya, P. T. (2023) 'Tricuspid Stenosis', *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- Goldmuntz, E., Bamford, R., Karkera, J. D., dela Cruz, J., Roessler, E. and Muenke, M. (2002) 'CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle', *Am J Hum Genet*, 70(3), pp. 776-80.
- Goldmuntz, E., Clark, B. J., Mitchell, L. E., Jawad, A. F., Cuneo, B. F., Reed, L., McDonald-McGinn, D., Chien, P., Feuer, J., Zackai, E. H., Emanuel, B. S. and Driscoll, D. A. (1998) 'Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects', *J Am Coll Cardiol*, 32(2), pp. 492-8.
- Goldmuntz, E., Driscoll, D., Budarf, M. L., Zackai, E. H., McDonald-McGinn, D. M., Biegel, J. A. and Emanuel, B. S. (1993) 'Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects', *J Med Genet*, 30(10), pp. 807-12.
- Goldmuntz, E., Geiger, E. and Benson, D. W. (2001) 'NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of fallot', *Circulation*, 104(21), pp. 2565-8.
- Goo, H. W. (2021) 'Double Outlet Right Ventricle: In-Depth Anatomic Review Using Three-Dimensional Cardiac CT Data', *Korean J Radiol*, 22(11), pp. 1894-1908.
- Gopalakrishnan, A. (2017) 'Atrial Septal Defect - Systematic Assessment Prior to Device Closure', *Kerala Journal of Cardiology*, 1, pp. 61-68.
- Gopalakrishnan, A., Krishnamoorthy, K. M. and Sivasubramonian, S. (2019) 'Balloon atrial septostomy at the bedside versus the catheterisation laboratory', *Cardiol Young: Vol. 3*. England, pp. 454.
- Gordon, B. M., Rodriguez, S., Lee, M. and Chang, R. K. (2008) 'Decreasing number of deaths of infants with hypoplastic left heart syndrome', *J Pediatr*, 153(3), pp. 354-8.
- Gouffault, J., Le Damany, L. and Lenegre, J. (1960) '[An unusual type of congenital abnormality of the mitral valve]', *Arch Mal Coeur Vaiss*, 53, pp. 1175-81.
- Gould, R. A., Aziz, H., Woods, C. E., Seman-Senderos, M. A., Sparks, E., Preuss, C., Wünnemann, F., Bedja, D., Moats, C. R., McClymont, S. A., Rose, R., Sobreira, N., Ling, H., MacCarrick, G., Kumar, A. A., Luyckx, I., Cannaerts, E., Verstraeten, A., Björk, H. M., Lehsau, A.-C., Jaskula-Ranga, V., Lauridsen, H., Shah, A. A., Bennett, C. L., Ellinor, P. T., Lin, H., Isselbacher, E. M., Lino Cardenas, C. L., Butcher, J. T., Hughes, G. C., Lindsay, M. E., Valle, D., Lupski, J., Dietz, H. C., McCallion, A. S., Andelfinger, G., Loeys, B. L., Van Laer, L., Eriksson, P., Mohamed, S. A., Mertens, L., Franco-Cereceda, A., Mital, S., Verhagen, J. M. A., Wessels, M., Baylor-Hopkins Center for Mendelian, G. and Consortium, M. L. (2019) 'ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm', *Nature Genetics*, 51(1), pp. 42-50.
- Gould, R. A., Sinha, R., Aziz, H., Rouf, R., Dietz, H. C., 3rd, Judge, D. P. and Butcher, J. (2012) 'Multi-scale biomechanical remodeling in aging and genetic mutant murine mitral valve leaflets: insights into Marfan syndrome', *PLoS One*, 7(9), pp. e44639.
- Graham, T. P., Jr., Bernard, Y. D., Mellen, B. G., Celermajer, D., Baumgartner, H., Cetta, F., Connolly, H. M., Davidson, W. R., Dellborg, M., Foster, E., Gersony, W. M., Gessner, I. H., Hurwitz, R. A., Kaemmerer, H., Kugler, J. D., Murphy, D. J., Noonan, J. A., Morris, C., Perloff, J. K., Sanders, S. P. and Sutherland, J. L. (2000) 'Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study', *J Am Coll Cardiol*, 36(1), pp. 255-61.
- Grange, D. K., Nichols, C. G. and Singh, G. K. (1993) 'Cantú Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Grau, J. B., Pirelli, L., Yu, P. J., Galloway, A. C. and Ostrer, H. (2007) 'The genetics of mitral valve prolapse', *Clin Genet*, 72(4), pp. 288-95.
- Gravholt, C. H., Chang, S., Wallentin, M., Fedder, J., Moore, P. and Skakkebaek, A. (2018) 'Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology', *Endocr Rev*, 39(4), pp. 389-423.

Grayburn, P. A., Handshoe, R., Smith, M. D., Harrison, M. R. and DeMaria, A. N. (1987) 'Quantitative assessment of the hemodynamic consequences of aortic regurgitation by means of continuous wave Doppler recordings', *J Am Coll Cardiol*, 10(1), pp. 135-41.

Greatly, M. T. (1993) 'Shprintzen-Goldberg Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Green, A., Pye, S. and Yetman, A. T. (2002) 'The physiologic basis for and nursing considerations in the use of subatmospheric concentrations of oxygen in HLHS', *Adv Neonatal Care*, 2(4), pp. 177-86.

Green, E. K., Priestley, M. D., Waters, J., Maliszewska, C., Latif, F. and Maher, E. R. (2000) 'Detailed mapping of a congenital heart disease gene in chromosome 3p25', *J Med Genet*, 37(8), pp. 581-7.

Greenberg, F. and Lewis, R. A. (1988) 'The Williams syndrome. Spectrum and significance of ocular features', *Ophthalmology*, 95(12), pp. 1608-12.

Greenhalgh, K. L., Howell, R. T., Bottani, A., Ancliff, P. J., Brunner, H. G., Verschuuren-Bemelmans, C. C., Vernon, E., Brown, K. W. and Newbury-Ecob, R. A. (2002) 'Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study', *J Med Genet*, 39(12), pp. 876-81.

Greenway, S. C., Pereira, A. C., Lin, J. C., DePalma, S. R., Israel, S. J., Mesquita, S. M., Ergul, E., Conta, J. H., Korn, J. M., McCarroll, S. A., Gorham, J. M., Gabriel, S., Altshuler, D. M., Quintanilla-Dieck Mde, L., Artunduaga, M. A., Eavey, R. D., Plenge, R. M., Shadick, N. A., Weinblatt, M. E., De Jager, P. L., Hafler, D. A., Breitbart, R. E., Seidman, J. G. and Seidman, C. E. (2009) 'De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot', *Nat Genet*, 41(8), pp. 931-5.

Griesinger, G., Dafopoulos, K., Schultze-Mosgau, A., Schroder, A., Felberbaum, R. and Diedrich, K. (2005) 'Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome associated with thrombocytopenia-absent radius syndrome', *Fertil Steril*, 83(2), pp. 452-4.

Griffith, T. W. (1903) 'Note on a Second Example of Division of the Cavity of the Left Auricle into Two Compartments by a Fibrous Band', *J Anat Physiol*, 37(Pt 3), pp. 255-7.

Gripp, K. W. and Rauen, K. A. (1993) 'Costello Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Grosse, S. D. and Khoury, M. J. (2006) 'What is the clinical utility of genetic testing?', *Genet Med*, 8(7), pp. 448-50.

Grossfeld, P., Nie, S., Lin, L., Wang, L. and Anderson, R. H. (2019) 'Hypoplastic Left Heart Syndrome: A New Paradigm for an Old Disease?', *J Cardiovasc Dev Dis*, 6(1).

Grossfeld, P. D., Lucas, V. W., Sklansky, M. S., Kashani, I. A. and Rothman, A. (1997) 'Familial occurrence of pulmonary atresia with intact ventricular septum', *Am J Med Genet*, 72(3), pp. 294-6.

Guegan, K., Stals, K., Day, M., Turnpenny, P. and Ellard, S. (2012) 'JAG1 mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome', *Clin Genet*, 82(1), pp. 33-40.

Guicciardi, N. A., De Bonis, M., Di Resta, C., Ascione, G., Alfieri, O., Maisano, F. and Vergara, P. (2022) 'Genetic background of mitral valve prolapse', *RCM*, 23(3), pp. 96-null.

Gutierrez-Roelens, I., De Roy, L., Ovaert, C., Sluysmans, T., Devriendt, K., Brunner, H. G. and Viskula, M. (2006) 'A novel CSX/NKX2-5 mutation causes autosomal-dominant AV block: are atrial fibrillation and syncopes part of the phenotype?', *Eur J Hum Genet*, 14(12), pp. 1313-6.

Gutmark-Little, I., Hor, K. N., Cnota, J., Gottliebson, W. M. and Backeljauw, P. F. (2012) 'Partial anomalous pulmonary venous return is common in Turner syndrome', *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25(5-6), pp. 435-40.

Güven, B., Eroglu, A. G., Babaoglu, K., Demir, T., Güzeltaş, A., Öztunc, F. and Saltık, L. (2008) 'QT dispersion and diastolic functions in differential diagnosis of primary mitral valve prolapse and rheumatic mitral valve prolapse', *Pediatr Cardiol*, 29(2), pp. 352-8.

Ha, J. W., Chung, N., Jang, Y. and Rim, S. J. (2000) 'Tricuspid stenosis and regurgitation: Doppler and color flow echocardiography and cardiac catheterization findings', *Clin Cardiol*, 23(1), pp. 51-2.

Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Hazlett, H. C., Bailey, D. B., Jr., Moine, H., Kooy, R. F., Tassone, F., Gantois, I., Sonenberg, N., Mandel, J. L. and Hagerman, P. J. (2017) 'Fragile X syndrome', *Nat Rev Dis Primers*, 3, pp. 17065.

Hahn, R. T. (2020) 'Finding concordance in discord: the value of discordant invasive and echocardiographic pulmonary artery pressure measurements with severe tricuspid regurgitation', *Eur Heart J: Vol. 29*. England, pp. 2796-2798.

Hahn, R. T., Thomas, J. D., Khalique, O. K., Cavalcante, J. L., Praz, F. and Zoghbi, W. A. (2019) 'Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity', *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(3), pp. 469-490.

Hakim, F. A., Kendall, C. B., Alharthi, M., Mancina, J. C., Tajik, J. A. and Mookadam, F. (2010) 'Parachute mitral valve in adults-a systematic overview', *Echocardiography*, 27(5), pp. 581-6.

Haldeman-Englert, C. R. and Jewett, T. (1993) '1q21.1 Recurrent Microdeletion', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Hamza, N., Ortiz, J. and Bonomo, R. A. (2004) 'Isolated pulmonic valve infective endocarditis: a persistent challenge', *Infection*, 32(3), pp. 170-5.

Han, H. C., Ha, F. J., Teh, A. W., Calafiore, P., Jones, E. F., Johns, J., Koshy, A. N., O'Donnell, D., Hare, D. L., Farouque, O. and Lim, H. S. (2018) 'Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review', *J Am Heart Assoc*, 7(23), pp. e010584.

Hanley, F. L. (2006) 'MAPCAs, bronchials, monkeys, and men', *Eur J Cardiothorac Surg: Vol. 5*. Germany, pp. 643-4.

Hanley, F. L., Sade, R. M., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., Freedom, R. M. and Nanda, N. C. (1993) 'Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A multiinstitutional study', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105(3), pp. 406-23, 424-7; discussion 423-4.

Hansing, C. E., Young, W. P. and Rowe, G. G. (1972) 'Cor triatriatum dexter. Persistent right sinus venosus valve', *Am J Cardiol*, 30(5), pp. 559-64.

Hari, P., Pai, R. G. and Varadarajan, P. (2015) 'Echocardiographic Evaluation of Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Defect', *Echocardiography*, 32(S2), pp. S110-S124.

Hartiala, J. J., Mostbeck, G. H., Foster, E., Fujita, N., Dulce, M. C., Chazouilleres, A. F. and Higgins, C. B. (1993) 'Velocity-encoded cine MRI in the evaluation of left ventricular diastolic function: measurement of mitral valve and pulmonary vein flow velocities and flow volume across the mitral valve', *Am Heart J*, 125(4), pp. 1054-66.

Hartill, V., Szymanska, K., Sharif, S. M., Wheway, G. and Johnson, C. A. (2017) 'Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances', *Frontiers in Pediatrics*, 5.

Hayek, E., Gring, C. N. and Griffin, B. P. (2005) 'Mitral valve prolapse', *Lancet*, 365(9458), pp. 507-18.

He Beixin, J., Merriman Alexander, F., Cakulev, I., Stambler Bruce, S., Srivastava, D. and Scheinman Melvin, M. (2021) 'Ebstein's Anomaly', *JACC: Clinical Electrophysiology*, 7(9), pp. 1198-1206.

Heald, B., Rigelsky, C., Moran, R., LaGuardia, L., O'Malley, M., Burke, C. A. and Zahka, K. (2015) 'Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile Polyposis Syndrome-Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia due to SMAD4', *Am J Med Genet A*, 167a(8), pp. 1758-62.

Healey, J. E., Jr. (1952) 'An anatomic survey of anomalous pulmonary veins: their clinical significance', *J Thorac Surg*, 23(5), pp. 433-44.

Heathcote, K., Braybrook, C., Abushaban, L., Guy, M., Khetyar, M. E., Patton, M. A., Carter, N. D., Scambler, P. J. and Syrris, P. (2005) 'Common arterial trunk associated with a homeodomain mutation of NKX2.6', *Human Molecular Genetics*, 14(5), pp. 585-593.

Hebe, J. (2000) 'Ebstein's anomaly in adults. Arrhythmias: diagnosis and therapeutic approach', *Thorac Cardiovasc Surg*, 48(4), pp. 214-9.

Hedberg, V. A. and Lipton, J. M. (1988) 'Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases', *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 10(1), pp. 51-64.

Heller, R., Rauch, A., Lüttgen, S., Schröder, B. and Winterpacht, A. (2003) 'Partial deletion of the critical 1.5 Mb interval in Williams-Beuren syndrome', *J Med Genet*, 40(8), pp. e99.

Henney, A. M., Tsiouras, P., Schwartz, R. C., Child, A. H., Devereux, R. B. and Leech, G. J. (1989) 'Genetic evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse', *Br Heart J*, 61(3), pp. 292-9.

Herkert, J. C., Verhagen, J. M. A., Yotti, R., Haghghi, A., Phelan, D. G., James, P. A., Brown, N. J., Stutterd, C., Macciocca, I., Leong, K., Bulthuis, M. L. C., van Bever, Y., van Slegtenhorst, M. A., Boven, L. G., Roberts, A. E., Agarwal, R., Seidman, J., Lakdawala, N. K., Fernández-Avilés, F., Burke, M. A., Pierpont, M. E., Braunlin, E., Çağlayan, A. O., Barge-Schaapveld, D., Birnie, E., van Osch-Gevers, L., van Langen, I. M., Jongbloed, J. D. H., Lockhart, P. J., Amor, D. J., Seidman, C. E.

and van de Laar, I. (2020) 'Expanding the clinical and genetic spectrum of ALPK3 variants: Phenotypes identified in pediatric cardiomyopathy patients and adults with heterozygous variants', *Am Heart J*, 225, pp. 108-119.

Hersh, J. H. and Saul, R. A. (2011) 'Health supervision for children with fragile X syndrome', *Pediatrics*, 127(5), pp. 994-1006.

Hickey, E. J., Veldtman, G., Bradley, T. J., Gengsakul, A., Manlhiot, C., Williams, W. G., Webb, G. D. and McCrindle, B. W. (2009) 'Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades', *Eur J Cardiothorac Surg*, 35(1), pp. 156-64; discussion 164.

Hilger, A., Schramm, C., Pennimpede, T., Wittler, L., Dworschak, G. C., Bartels, E., Engels, H., Zink, A. M., Degenhardt, F., Müller, A. M., Schmiedeke, E., Grasshoff-Derr, S., Märzheuser, S., Hosie, S., Holland-Cunz, S., Wijers, C. H. W., Marcelis, C. L. M., van Rooij, I. A. L. M., Hildebrandt, F., Herrmann, B. G., Nöthen, M. M., Ludwig, M., Reutter, H. and Draaken, M. (2013) 'De novo microduplications at 1q41, 2q37.3, and 8q24.3 in patients with VATER/VACTERL association', *European Journal of Human Genetics*, 21(12), pp. 1377-1382.

Hilhorst-Hofstee, Y., Rijlaarsdam, M. E., Scholte, A. J., Swart-van den Berg, M., Versteegh, M. I., van der Schoot-van Velzen, I., Schäbitz, H. J., Bijlsma, E. K., Baars, M. J., Kerstjens-Frederikse, W. S., Giltay, J. C., Hamel, B. C., Breuning, M. H. and Pals, G. (2010) 'The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family', *Hum Mutat*, 31(12), pp. E1915-27.

Hills, C., Moller, J. H., Finkelstein, M., Lohr, J. and Schimmenti, L. (2006) 'Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium', *Pediatrics*, 117(5), pp. e924-7.

Hinton, R. B., Jr. (2008) 'The family history: reemergence of an established tool', *Crit Care Nurs Clin North Am*, 20(2), pp. 149-58, v.

Hirayama-Yamada, K., Kamisago, M., Akimoto, K., Aotsuka, H., Nakamura, Y., Tomita, H., Furutani, M., Imamura, S.-i., Takao, A., Nakazawa, M. and Matsuoka, R. (2005) 'Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 135A(1), pp. 47-52.

Hirota, H., Matsuoka, R., Chen, X. N., Salandanan, L. S., Lincoln, A., Rose, F. E., Sunahara, M., Osawa, M., Bellugi, U. and Korenberg, J. R. (2003) 'Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on chromosome 7q11.23', *Genet Med*, 5(4), pp. 311-21.

Hirt-Armon, K., Pober, B. R. and Holmes, L. B. (1996) 'Type III tracheal agenesis with familial tetralogy of Fallot and absent pulmonary valve syndrome', *Am J Med Genet*, 65(4), pp. 266-8.

Ho, S. K. L., Leung, L. T., Luk, H. M. and Lo, I. F. M. (1993) 'Strømme Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Ho, S. Y. (2009) 'Structure and anatomy of the aortic root', *European Journal of Echocardiography*, 10(1), pp. i3-i10.

Ho, S. Y., Goltz, D., McCarthy, K., Cook, A. C., Connell, M. G., Smith, A. and Anderson, R. H. (2000) 'The atrioventricular junctions in Ebstein malformation', *Heart*, 83(4), pp. 444-9.

Hobart, H. H., Morris, C. A., Mervis, C. B., Pani, A. M., Kistler, D. J., Rios, C. M., Kimberley, K. W., Gregg, R. G. and Bray-Ward, P. (2010) 'Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 154c(2), pp. 220-8.

Hoffman, J. I. E. and Kaplan, S. (2002) 'The incidence of congenital heart disease', *Journal of the American College of Cardiology*, 39(12), pp. 1890-1900.

Hollins, G. W. and Engeset, J. (1989) 'Pulsatile varicose veins associated with tricuspid regurgitation', *Br J Surg*, 76(2), pp. 207.

Holmes, L. B., Rose, V., Child, A. H. and Kratzer, W. (1974) 'Hypoplastic left heart. Evidence for possible autosomal recessive inheritance. Comment', *Birth Defects Orig Artic Ser*, 10(4), pp. 228-30.

Homans, J. F., Tromp, I. N., Colo, D., Schösser, T. P. C., Kruyt, M. C., Deeney, V. F. X., Crowley, T. B., McDonald-McGinn, D. M. and Castelein, R. M. (2018) 'Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review', *Am J Med Genet A*, 176(10), pp. 2104-2120.

Hornung, T. S., Bernard, E. J., Celermajer, D. S., Jaeggi, E., Howman-Giles, R. B., Chard, R. B. and Hawker, R. E. (1999) 'Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries', *Am J Cardiol*, 84(9), pp. 1116-9, a10.

Horstkotte, D., Niehues, R. and Strauer, B. E. (1991) 'Pathomorphological aspects, aetiology and natural history of acquired mitral valve stenosis', *Eur Heart J*, 12 Suppl B, pp. 55-60.

Houeijeh, A., Andrieux, J., Saugier-veber, P., David, A., Goldenberg, A., Bonneau, D., Fouassier, M., Journal, H., Martinovic, J., Escande, F., Devisme, L., Bisiaux, S., Chaffiotte, C., Baux, M., Kerckaert, J. P., Holder-Espinasse, M. and Manouvrier-Hanu, S. (2011) 'Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome: a clinical genetic series of 14 further cases. impact of the associated 1q21.1 deletion on the genetic counselling', *Eur J Med Genet*, 54(5), pp. e471-7.

Houston, A. B., Simpson, I. A., Sheldon, C. D., Doig, W. B. and Coleman, E. N. (1986) 'Doppler ultrasound in the estimation of the severity of pulmonary infundibular stenosis in infants and children', *Br Heart J*, 55(4), pp. 381-4.

Howard, T. D., Gutmacher, A. E., McKinnon, W., Sharma, M., McKusick, V. A. and Jabs, E. W. (1997) 'Autosomal dominant postaxial polydactyly, nail dystrophy, and dental abnormalities map to chromosome 4p16, in the region containing the Ellis-van Creveld syndrome locus', *Am J Hum Genet*, 61(6), pp. 1405-12.

Hsu, P., Ma, A., Wilson, M., Williams, G., Curotta, J., Munns, C. F. and Mehr, S. (2014) 'CHARGE syndrome: A review', *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(7), pp. 504-511.

Hu, X. J., Ma, X. J., Zhao, Q. M., Yan, W. L., Ge, X. L., Jia, B., Liu, F., Wu, L., Ye, M., Liang, X. C., Zhang, J., Gao, Y., Zhai, X. W. and Huang, G. Y. (2017) 'Pulse Oximetry and Auscultation for Congenital Heart Disease Detection', *Pediatrics*, 140(4).

Huang, A. C., Olson, S. B. and Maslen, C. L. (2021) 'A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research', *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(11). DOI: 10.3390/jcdd8110138.

Huddleston, C. B., Exil, V., Canter, C. E. and Mendeloff, E. N. (1999) 'Scimitar syndrome presenting in infancy', *Ann Thorac Surg*, 67(1), pp. 154-9; discussion 160.

Hugenholtz, P. G., Ryan, T. J., Stein, S. W. and Abelmann, W. H. (1962) 'The spectrum of pure mitral stenosis. Hemodynamic studies in relation to clinical disability', *Am J Cardiol*, 10, pp. 773-84.

Hugh, A., Gutgesell, H. P. and Clark, E. 2001. Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore, Williams & Wilkins.

Hultgren, H. N., Reeve, R., Cohn, K. and McLeod, R. (1969) 'The ejection click of valvular pulmonic stenosis', *Circulation*, 40(5), pp. 631-40.

Humniecki, L., Gorn, M., Suchting, S., Poulosom, R. and Bicknell, R. (2002) 'Magic Roundabout Is a New Member of the Roundabout Receptor Family That Is Endothelial Specific and Expressed at Sites of Active Angiogenesis', *Genomics*, 79(4), pp. 547-552.

Humpl, T., Reineker, K., Manlhiot, C., Dipchand, A. I., Coles, J. G. and McCrindle, B. W. (2010) 'Cor triatriatum sinistrum in childhood. A single institution's experience', *Can J Cardiol*, 26(7), pp. 371-6.

Hung, Y. C., Yeh, J. L. and Hsu, J. H. (2018) 'Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure', *Int J Mol Sci*, 19(7).

Hunt, D. and Sloman, G. (1969) 'Prolapse of the posterior leaflet of the mitral valve occurring in eleven members of a family', *Am Heart J*, 78(2), pp. 149-53.

Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I. and Leal, J. (2014) 'Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Am J Med Genet A*, 164a(7), pp. 1648-58.

Hurlstone, A. F., Haramis, A. P., Wienholds, E., Begthel, H., Korving, J., Van Eeden, F., Cuppen, E., Zivkovic, D., Plasterk, R. H. and Clevers, H. (2003) 'The Wnt/beta-catenin pathway regulates cardiac valve formation', *Nature*, 425(6958), pp. 633-7.

Imai-Compton, C., Elmi, M., Manlhiot, C., Floh, A. A., Golding, F., Williams, W. G. and McCrindle, B. W. (2010) 'Characteristics and outcomes of double outlet left ventricle', *Congenit Heart Dis*, 5(6), pp. 532-6.

Imatsu, O., Pikir, B. and Nugraha, R. (2021) *Cor Triatriatum Sinistrum: A Rarest Aetiology of Cardiac Chamber Thrombi Mimicking Left Atrial Mass*.

Imbrie-Moore, A. M., Paulsen, M. J., Zhu, Y., Wang, H., Lucian, H. J., Farry, J. M., MacArthur, J. W., Ma, M. and Woo, Y. J. (2021) 'A novel cross-species model of Barlow's disease to biomechanically analyze repair techniques in an ex vivo left heart simulator', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 161(5), pp. 1776-1783.

'Improved national prevalence estimates for 18 selected major birth defects--United States, 1999-2001', (2006) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54(51), pp. 1301-5.

Ito, M., Kikuchi, S., Hachiro, Y. and Abe, T. (2001) 'Congenital pulmonary vein stenosis associated with cor triatriatum', *Ann Thorac Surg*, 71(2), pp. 722-3.

Izumi, K. and Krantz, I. D. 'Pallister-Killian syndrome'. 2014: Wiley Online Library, 406-413.

Jacobs, A., Weinert, L. C., Goonewardena, S., Gomberg-Maitland, M. and Lang, R. M. (2006) 'Three-dimensional transthoracic echocardiography to evaluate cor triatriatum in the adult', *J Am Soc Echocardiogr*, 19(4), pp. 468.e1-4.

- Jacobs, P. A. and Strong, J. A. (1959) 'A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism', *Nature*, 183(4657), pp. 302-3.
- Jagia, P., Sharma, A., Gupta, S. K. and Guleria, M. (2016) 'Aortic atresia with normal sized left ventricle', *Indian J Radiol Imaging: Vol. 4*. Germany, pp. 521-523.
- Jakamy, R., Séguéla, P.-E., Valdeolillos, E., Mostefa Kara, M., Mouton, J.-B., Iriart, X. and Thambo, J.-B. (2019) 'Pulmonary Atresia With Ventriculocoronary Arterial Connections and a Large Conoventricular Septal Defect', *JACC: Case Reports*, 1(4), pp. 545-548.
- James, P. A., Aftimos, S. and Skinner, J. R. (2003) 'Familial mitral valve prolapse associated with short stature, characteristic face, and sudden death', *Am J Med Genet A*, 119a(1), pp. 32-6.
- Jamuar, S., Lai, A., Unger, S. and Nishimura, G. (2012) 'Clinical and radiological findings in Pallister-Killian syndrome', *European Journal of Medical Genetics*, 55(3), pp. 167-172.
- Jennings, R. B., Jr. and Innes, B. J. (1977) 'Subtotal cor triatriatum with left partial anomalous pulmonary venous return. Successful surgical repair in an infant', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74(3), pp. 461-6.
- Jensen, P. K. and Hansen, P. (1981) 'A bisatellited marker chromosome in an infant with the caudal regression anomalad', *Clin Genet*, 19(2), pp. 126-9.
- Jeresaty, R. M., Edwards, J. E. and Chawla, S. K. (1985) 'Mitral valve prolapse and ruptured chordae tendineae', *Am J Cardiol*, 55(1), pp. 138-42.
- Jha, A. K. and Makhija, N. (2017) 'Cor Triatriatum: A Review', *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 21(2), pp. 178-185.
- Jiang, Y., Sun, H., Lin, Q., Wang, Z., Wang, G., Wang, J., Jiang, F. and Yao, R. (2019) 'De novo truncating variant in NSD2 gene leading to atypical Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype', *BMC medical genetics*, 20, pp. 1-5.
- Johansson, B. W. and Sievers, J. (1967) 'Inheritance of atrial septal defect', *Lancet*, 1(7501), pp. 1224-5.
- John, A. S., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H. and Goldmuntz, E. (2009) 'Aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome', *Am J Med Genet A*, 149a(5), pp. 939-42.
- John, C. S. D. (2002) 'Management of Marfan syndrome', *Heart*, 88(1), pp. 97.
- Johnson-Kerner, B., Snijders Blok, L., Suit, L., Thomas, J., Kleefstra, T. and Sherr, E. H. (1993) 'DDX3X-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Jones, K. L., Jones, M. C. and Del Campo, M. (1997) 'Unusual brain and/or neuromuscular findings with associated defects', *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 7th ed.; Jones, KL, Jones, MC, Del Campo, M., Eds*, pp. 282-285.
- Jones, M. C. and Waldman, J. D. (1985) 'An autosomal dominant syndrome of characteristic facial appearance, preauricular pits, fifth finger clinodactyly, and tetralogy of Fallot', *Am J Med Genet*, 22(1), pp. 135-41.
- Judge, D. P. and Dietz, H. C. (2005) 'Marfan's syndrome', *Lancet*, 366(9501), pp. 1965-76.
- Jureidini, S. B., Appleton, R. S. and Nouri, S. (1989) 'Detection of coronary artery abnormalities in tetralogy of Fallot by two-dimensional echocardiography', *J Am Coll Cardiol*, 14(4), pp. 960-7.
- Kadoya, Y., Kenzaka, T., Oda, Y. and Matoba, S. (2018) 'Fatal heart failure caused by severe pulmonary regurgitation, tricuspid regurgitation and late-onset mitral stenosis in an adult patient with Noonan syndrome: a case report', *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), pp. 148.
- Kajino, H., Goldberg, S., Roman, C., Liu, B. M., Mauray, F., Chen, Y. Q., Takahashi, Y., Koch, C. J. and Clyman, R. I. (2002) 'Vasa Vasorum Hypoperfusion Is Responsible for Medial Hypoxia and Anatomic Remodeling in the Newborn Lamb Ductus Arteriosus', *Pediatric Research*, 51(2), pp. 228-235.
- Kalaskar, R. and Kalaskar, A. R. (2012) 'Oral manifestations of Ellis-van Creveld syndrome', *Contemp Clin Dent: Vol. Suppl 1*. India, pp. S55-9.
- Kalter, H. and Warkany, J. (1983) 'Congenital Malformations', *New England Journal of Medicine*, 308(8), pp. 424-431.
- Kamath, B. M., Bauer, R. C., Loomes, K. M., Chao, G., Gerfen, J., Hutchinson, A., Hardikar, W., Hirschfield, G., Jara, P., Krantz, I. D., Lapunzina, P., Leonard, L., Ling, S., Ng, V. L., Hoang, P. L., Piccoli, D. A. and Spinner, N. B. (2012a) 'NOTCH2 mutations in Alagille syndrome', *J Med Genet*, 49(2), pp. 138-44.

- Kamath, B. M., Podkameni, G., Hutchinson, A. L., Leonard, L. D., Gerfen, J., Krantz, I. D., Piccoli, D. A., Spinner, N. B., Loomes, K. M. and Meyers, K. (2012b) 'Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature', *Am J Med Genet A*, 158a(1), pp. 85-9.
- Kandathil, A. and Chamarthy, M. (2018) 'Pulmonary vascular anatomy & anatomical variants', *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(3), pp. 201-207.
- Kaplan, J. D., Stewart, B., Prasov, L. and Pyle, L. C. (1993) 'MYRF-Related Cardiac Urogenital Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Karaman, B., Kayserili, H., Ghanbari, A., Uyguner, Z. O., Toksoy, G., Altunoglu, U. and Basaran, S. (2018) 'Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases', *Molecular Cytogenetics*, 11(1), pp. 45.
- Karamlou, T., Gurofsky, R., Al Sukhni, E., Coles, J. G., Williams, W. G., Caldarone, C. A., Van Arsdell, G. S. and McCrindle, B. W. (2007) 'Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection', *Circulation*, 115(12), pp. 1591-8.
- Karkera, J. D., Lee, J. S., Roessler, E., Banerjee-Basu, S., Ouspenskaia, M. V., Mez, J., Goldmuntz, E., Bowers, P., Towbin, J., Belmont, J. W., Baxevanis, A. D., Schier, A. F. and Muenke, M. (2007) 'Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans', *Am J Hum Genet*, 81(5), pp. 987-94.
- Katsanis, S. H. and Jabs, E. W. (1993) 'Treacher Collins Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Kavey, R.-E. W., Blackman, M. S., Sondheimer, H. M. and Byrum, C. J. (1984) 'Ventricular arrhythmias and mitral valve prolapse in childhood', *The Journal of Pediatrics*, 105(6), pp. 885-890.
- Kehrl, T., Dagen, C. T. and Becker, B. A. (2015) 'Focused Cardiac Ultrasound Diagnosis of Cor Triatriatum Sinistrum in Pediatric Cardiac Arrest', *West J Emerg Med*, 16(5), pp. 753-5.
- Keith, J. D. (1978) 'Congenital mitral atresia', *Heart Disease in Infancy and Childhood, 3rd ed.; Keith, JD, Rowe, RD, Lad, P., Eds*, pp. 455-549.
- Kemper, A. R., Mahle, W. T., Martin, G. R., Cooley, W. C., Kumar, P., Morrow, W. R., Kelm, K., Pearson, G. D., Glidewell, J., Grosse, S. D. and Howell, R. R. (2011) 'Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease', *Pediatrics*, 128(5), pp. e1259-e1267.
- Kessler-Icekson, G., Birk, E., Weintraub, A. Y., Barhum, Y., Kotlyar, V., Schlesinger, H., Rockah, R., Vidne, B. A. and Frisch, A. (2002) 'Association of tetralogy of Fallot with a distinct region of del22q11.2', *Am J Med Genet*, 107(4), pp. 294-8.
- Khan, N. (2018) 'Anomalous Pulmonary Venous Connection and Cor Triatriatum', in Barron, D.J. (ed.) *Core Topics in Congenital Cardiac Surgery*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 34-39.
- Khan, R. and Sheppard, R. (2006) 'Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia', *Immunology*, 118(1), pp. 10-24.
- Khaniani, M. S., Kalitsis, P., Burgess, T. and Slater, H. R. (2008) 'An improved diagnostic PCR assay for identification of cryptic heterozygosity for CGG triplet repeat alleles in the fragile X gene (FMR1)', *Molecular Cytogenetics*, 1(1), pp. 1-6.
- Khetyar, M., Syrris, P., Tinworth, L., Abushaban, L. and Carter, N. (2008) 'Novel TFAP2B mutation in nonsyndromic patent ductus arteriosus', *Genet Test*, 12(3), pp. 457-9.
- Khoury, M. J., Cordero, J. F., Greenberg, F., James, L. M. and Erickson, J. D. (1983) 'A population study of the VACTERL association: evidence for its etiologic heterogeneity', *Pediatrics*, 71(5), pp. 815-20.
- Killian, W. (1981) 'Case report 72: mental retardation, unusual facial appearance, abnormal hair', *Syndrome Identification*, 7, pp. 6-7.
- Kim, H. K., Gottliebson, W., Hor, K., Backeljauw, P., Gutmark-Little, I., Salisbury, S. R., Racadio, J. M., Helton-Skally, K. and Fleck, R. (2011) 'Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population', *AJR Am J Roentgenol*, 196(2), pp. 454-60.
- Kim, J. H., Hwang, J. M., Kim, H. J. and Yu, Y. S. (2002) 'Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome', *Eye*, 16(6), pp. 710-714.

Kim, T. H., Kim, Y. M., Suh, C. H., Cho, D. J., Park, I. S., Kim, W. H. and Lee, Y. T. (2000) 'Helical CT angiography and three-dimensional reconstruction of total anomalous pulmonary venous connections in neonates and infants', *AJR Am J Roentgenol*, 175(5), pp. 1381-6.

Kirby, M. L. and Waldo, K. L. (1990) 'Role of neural crest in congenital heart disease', *Circulation*, 82(2), pp. 332-40.

Kirk, E. P., Sunde, M., Costa, M. W., Rankin, S. A., Wolstein, O., Castro, M. L., Butler, T. L., Hyun, C., Guo, G., Otway, R., Mackay, J. P., Waddell, L. B., Cole, A. D., Hayward, C., Keogh, A., Macdonald, P., Griffiths, L., Fatkin, D., Sholler, G. F., Zorn, A. M., Feneley, M. P., Winlaw, D. S. and Harvey, R. P. (2007) 'Mutations in cardiac T-box factor gene TBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy', *American journal of human genetics*, 81(2), pp. 280-291.

Kitchiner, D., Jackson, M., Malaiya, N., Walsh, K., Peart, I. and Arnold, R. (1994) 'Incidence and prognosis of obstruction of the left ventricular outflow tract in Liverpool (1960-91): a study of 313 patients', *Br Heart J*, 71(6), pp. 588-95.

Kleefstra, T. and de Leeuw, N. (1993) 'Kleefstra Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Klinge, T. and Laursen, H. B. (1975) 'Familial pulmonary stenosis with underdeveloped or normal right ventricle', *Br Heart J*, 37(1), pp. 60-4.

Klopocki, E., Schulze, H., Strauss, G., Ott, C. E., Hall, J., Trotier, F., Fleischhauer, S., Greenhalgh, L., Newbury-Ecob, R. A., Neumann, L. M., Habenicht, R., König, R., Seemanova, E., Megarbane, A., Ropers, H. H., Ullmann, R., Horn, D. and Mundlos, S. (2007) 'Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome', *Am J Hum Genet*, 80(2), pp. 232-40.

Kloss, B. T. and Morgan, J. (2010) 'Coarctation of the aorta in a 6 month old', *International Journal of Emergency Medicine*, 3(4), pp. 527-528.

Knauth, A. L., Gauvreau, K., Powell, A. J., Landzberg, M. J., Walsh, E. P., Lock, J. E., del Nido, P. J. and Geva, T. (2008) 'Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair', *Heart*, 94(2), pp. 211-6.

Knowles, M. R., Zariwala, M. and Leigh, M. (2016) 'Primary Ciliary Dyskinesia', *Clin Chest Med*, 37(3), pp. 449-61.

Kobayashi, J., Hirose, H., Nakano, S., Matsuda, H., Shirakura, R. and Kawashima, Y. (1984) 'Ambulatory electrocardiographic study of the frequency and cause of ventricular arrhythmia after correction of tetralogy of Fallot', *Am J Cardiol*, 54(10), pp. 1310-3.

Kodo, K., Nishizawa, T., Furutani, M., Arai, S., Yamamura, E., Joo, K., Takahashi, T., Matsuoka, R. and Yamagishi, H. (2009) 'GATA6 mutations cause human cardiac outflow tract defects by disrupting semaphorin-plexin signaling', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(33), pp. 13933-8.

Koenraadt, W. M. C., Bartelings, M. M., Bökenkamp, R., Gittenberger-de Groot, A. C., DeRuiter, M. C., Schali, M. J. and Jongbloed, M. R. M. (2018) 'Coronary anatomy in children with bicuspid aortic valves and associated congenital heart disease', *Heart*, 104(5), pp. 385.

Kohlhase, J. (1993) 'SALL4-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Kondo, C., Nakazawa, M., Kusakabe, K. and Momma, K. (1995) 'Left ventricular dysfunction on exercise long-term after total repair of tetralogy of Fallot', *Circulation*, 92(9 Suppl), pp. Ii250-5.

Koo, H. J., Yang, D. H., Oh, S. Y., Kang, J.-W., Kim, D.-H., Song, J.-K., Lee, J. W., Chung, C. H. and Lim, T.-H. (2014) 'Demonstration of Mitral Valve Prolapse with CT for Planning of Mitral Valve Repair', *RadioGraphics*, 34(6), pp. 1537-1552.

Koolen, D. A., Morgan, A. and de Vries, B. B. A. (1993) 'Koolen-de Vries Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Kothari, S. S. (1992) 'Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot--the missing link?', *Int J Cardiol*, 37(1), pp. 1-5.

Krabbill, K. A., Wang, Y., Einzig, S. and Moller, J. H. (1985) 'Rest and exercise hemodynamics in pulmonary stenosis: comparison of children and adults', *Am J Cardiol*, 56(4), pp. 360-5.

Krantz, I. D., Smith, R., Colliton, R. P., Tinkel, H., Zackai, E. H., Piccoli, D. A., Goldmuntz, E. and Spinner, N. B. (1999) 'Jagged1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects', *Am J Med Genet*, 84(1), pp. 56-60.

Krichenko, A., Benson, L. N., Burrows, P., Möes, C. A., McLaughlin, P. and Freedom, R. M. (1989) 'Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion', *Am J Cardiol*, 63(12), pp. 877-80.

Kruszka, P. (1993) 'Weiss-Kruszka Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Kruszka, P., Addissie, Y. A., McGinn, D. E., Porras, A. R., Biggs, E., Share, M., Crowley, T. B., Chung, B. H., Mok, G. T., Mak, C. C., Muthukumarasamy, P., Thong, M. K., Sirisena, N. D., Dissanayake, V. H., Paththinige, C. S., Prabodha, L. B., Mishra, R., Shotelersuk, V., Ekure, E. N., Sokunbi, O. J., Kalu, N., Ferreira, C. R., Duncan, J. M., Patil, S. J., Jones, K. L., Kaplan, J. D., Abdul-Rahman, O. A., Uwineza, A., Mutesa, L., Moresco, A., Obregon, M. G., Richieri-Costa, A., Gil-da-Silva-Lopes, V. L., Adeyemo, A. A., Summar, M., Zackai, E. H., McDonald-McGinn, D. M., Linguraru, M. G. and Muenke, M. (2017) '22q11.2 deletion syndrome in diverse populations', *Am J Med Genet A*, 173(4), pp. 879-888.

Kruszka, P. and Muenke, M. (2018) 'Syndromes associated with holoprosencephaly', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 178(2), pp. 229-237.

Kuehne, T., Saeed, M., Gleason, K., Turner, D., Teitel, D., Higgins, C. B. and Moore, P. (2003) 'Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine', *Circulation*, 108(16), pp. 2007-13.

Kulkarni, D. V., Hegde, R. G., Balani, A. and Joshi, A. R. (2014) 'A Rare Case of Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect with a Right Sided Aortic Arch and a Calcified Pulmonary AVM Presenting in an Adult without Cyanosis', *Case Reports in Radiology*, 2014, pp. 614647.

Kumar, A., Victorica, B. E., Gessner, I. H. and Alexander, J. A. (1994) 'Tricuspid atresia and annular hypoplasia: report of a familial occurrence', *Pediatr Cardiol*, 15(4), pp. 201-3.

Kumar, C., Sharma, D., Pandita, A. and Bhalariao, S. (2015) 'Thrombocytopenia absent radius syndrome with Tetralogy of Fallot: a rare association', *Int Med Case Rep J. New Zealand*, pp. 81-5.

Kumar, P. A., Martinelli, S. M., Kyle, R. W. and Arora, H. (2016) 'Echocardiographic Discovery of Doubled Interatrial Septum: An Incidental Finding', *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 20(3), pp. 237-9.

Kutsche, L. M. and Van Mierop, L. H. (1983) 'Pulmonary atresia with and without ventricular septal defect: a different etiology and pathogenesis for the atresia in the 2 types?', *Am J Cardiol*, 51(6), pp. 932-5.

LaHaye, S., Lincoln, J. and Garg, V. (2014) 'Genetics of valvular heart disease', *Curr Cardiol Rep*, 16(6), pp. 487.

Lalani, S. R., Safiullah, A. M., Fernbach, S. D., Harutyunyan, K. G., Thaller, C., Peterson, L. E., McPherson, J. D., Gibbs, R. A., White, L. D., Hefner, M., Davenport, S. L., Graham, J. M., Bacino, C. A., Glass, N. L., Towbin, J. A., Craigen, W. J., Neish, S. R., Lin, A. E. and Belmont, J. W. (2006) 'Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation', *Am J Hum Genet*, 78(2), pp. 303-14.

Lambrechts, D., Devriendt, K., Driscoll, D. A., Goldmuntz, E., Gewillig, M., Vlietinck, R., Collen, D. and Carmeliet, P. (2005) 'Low expression VEGF haplotype increases the risk for tetralogy of Fallot: a family based association study', *J Med Genet: Vol. 6. England*, pp. 519-22.

Lamers, W. H., Virágh, S., Wessels, A., Moorman, A. F. M. and Anderson, R. H. (1995) 'Formation of the Tricuspid Valve in the Human Heart', *Circulation*, 91(1), pp. 111-121.

Lamy, M., De Grouchy, J. and Schweisguth, O. (1957) 'Genetic and non-genetic factors in the etiology of congenital heart disease: a study of 1188 cases', *Am J Hum Genet*, 9(1), pp. 17-41.

Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., Badano, L. and Zamorano, J. L. (2013) 'Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(7), pp. 611-44.

Lang, R. M., Badano, L. P., Tsang, W., Adams, D. H., Agricola, E., Buck, T., Faletra, F. F., Franke, A., Hung, J., de Isla, L. P., Kamp, O., Kasprzak, J. D., Lancellotti, P., Marwick, T. H., McCulloch, M. L., Monaghan, M. J., Nihoyannopoulos, P., Pandian, N. G., Pellikka, P. A., Pepi, M., Roberson, D. A.,

Shernan, S. K., Shirali, G. S., Sugeng, L., Ten Cate, F. J., Vannan, M. A., Zamorano, J. L. and Zoghbi, W. A. (2012) 'EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 13(1), pp. 1-46.

Laudat, A., Serero, S., Seridi, I. and Burc-Struxiano, L. (2017) 'Trisomy 13 by robertsonian translocation rob (13;13)(q10;q10) +13: about one case', *Ann Biol Clin (Paris)*, 75(6), pp. 695-698.

Lawson, R., Rullman, D., Brodeur, M. and Starr, A. (1975) 'Tricuspid atresia with christmas disease (hemophilia B). Report of a case', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 69(4), pp. 585-8.

Le Gloan, L., Legendre, A., Iserin, L. and Ladouceur, M. (2018) 'Pathophysiology and natural history of atrial septal defect', *J Thorac Dis*, 10(Suppl 24), pp. S2854-s2863.

Le Tan, V., Tran Van, D., Alcardi, J. and Thieffry, S. (1968) '[Familial infra-diaphragmatic total abnormal pulmonary venous return]', *Arch Fr Pediatr*, 25(10), pp. 1141-9.

Legendre, M., Abadie, V., Attié-Bitach, T., Philip, N., Busa, T., Bonneau, D., Colin, E., Dollfus, H., Lacombe, D., Toutain, A., Blesson, S., Julia, S., Martin-Coignard, D., Geneviève, D., Leheup, B., Odent, S., Jouk, P. S., Mercier, S., Faivre, L., Vincent-Delorme, C., Francannet, C., Naudion, S., Mathieu-Dramard, M., Delrue, M. A., Goldenberg, A., Héron, D., Parent, P., Touraine, R., Layet, V., Sanlaville, D., Quélin, C., Moutton, S., Fradin, M., Jacqueline, A., Sigaudy, S., Pinson, L., Sarda, P., Guerrot, A. M., Rossi, M., Masurel-Paulet, A., El Chehadeh, S., Piguél, X., Rodriguez-Ballesteros, M., Ragot, S., Lyonnet, S., Bilan, F. and Gilbert-Dussardier, B. (2017) 'Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 175(4), pp. 417-430.

Lehman, A., Wuyts, W. and Patel, M. S. (1993) 'Adams-Oliver Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Lemire, G., Campeau, P. M. and Lee, B. H. (1993) 'KAT6B Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Lemire, G., Innes, A. M. and Boycott, K. M. (1993) 'THOC6 Intellectual Disability Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Leonard, H., Derrick, G., O'Sullivan, J. and Wren, C. (2000) 'Natural and unnatural history of pulmonary atresia', *Heart*, 84(5), pp. 499-503.

Lepri, F. R., Scavelli, R., Digilio, M. C., Gnazzo, M., Grotta, S., Dentici, M. L., Pisaneschi, E., Sirleto, P., Capolino, R., Baban, A., Russo, S., Franchin, T., Angioni, A. and Dallapiccola, B. (2014) 'Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing', *BMC Med Genet*, 15, pp. 14.

Lev, M., Bharati, S., Laura Meng, C. C., Liberthson, R. R., Paul, M. H. and Idriss, F. (1972) 'A concept of double-outlet right ventricle', *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 64(2), pp. 271-281.

Lev, M., Liberthson, R. R., Joseph, R. H., Seten, C. E., Eckner, F. A., Kunske, R. D. and Miller, R. A. (1970) 'The pathologic anatomy of Ebstein's disease', *Arch Pathol*, 90(4), pp. 334-43.

Levine, O. R. and Blumenthal, S. (1965) 'Pulmonic stenosis', *Circulation*, 32(6 Suppl), pp. Iii33-41.

Levine Robert, A., Jerosch-Herold, M. and Hajjar Roger, J. (2018) 'Mitral Valve Prolapse', *Journal of the American College of Cardiology*, 72(8), pp. 835-837.

Levy, M. A., McConkey, H., Kerkhof, J., Barat-Houari, M., Bargiacchi, S., Biamino, E., Bralo, M. P., Cappuccio, G., Ciolfi, A., Clarke, A., DuPont, B. R., Elting, M. W., Faivre, L., Fee, T., Fletcher, R. S., Chirik, F., Foroutan, A., Friez, M. J., Gervasini, C., Haghshenas, S., Hilton, B. A., Jenkins, Z., Kaur, S., Lewis, S., Louie, R. J., Maitz, S., Milani, D., Morgan, A. T., Oegema, R., Østergaard, E., Pallares, N. R., Piccione, M., Pizzi, S., Plomp, A. S., Poulton, C., Reilly, J., Relator, R., Rius, R., Robertson, S., Rooney, K., Rousseau, J., Santen, G. W. E., Santos-Simarro, F., Schijns, J., Squeo, G. M., St John, M., Thauvin-Robinet, C., Traficante, G., van der Sluijs, P. J., Vergano, S. A., Vos, N., Walden, K. K., Azmanov, D., Balci, T., Banka, S., Gecz, J., Henneman, P., Lee, J. A., Mannens, M., Roscioli, T., Siu, V., Amor, D. J., Baynam, G., Bend, E. G., Boycott, K., Brunetti-Pierri, N., Campeau, P. M., Christodoulou, J., Dymont, D., Esber, N., Fahrner, J. A., Fleming, M. D., Genevieve, D., Kernohan, K. D., McNeill, A., Menke, L. A., Merla, G., Prontera, P., Rockman-Greenberg, C., Schwartz, C., Skinner,

- S. A., Stevenson, R. E., Vitobello, A., Tartaglia, M., Alders, M., Tedder, M. L. and Sadikovic, B. (2022) 'Novel diagnostic DNA methylation epigenatures expand and refine the epigenetic landscapes of Mendelian disorders', *HGG Adv*, 3(1), pp. 100075.
- Levy, P. A. and Marion, R. (2018) 'Trisomies', *Pediatr Rev: Vol. 2*. United States, pp. 104-106.
- Lewin, M. B., Lindsay, E. A., Jurecic, V., Goytia, V., Towbin, J. A. and Baldini, A. (1997) 'A genetic etiology for interruption of the aortic arch type B', *Am J Cardiol*, 80(4), pp. 493-7.
- Lewis, A. B., Heymann, M. A., Stanger, P., Hoffman, J. I. and Rudolph, A. M. (1974) 'Evaluation of subendocardial ischemia in valvar aortic stenosis in children', *Circulation*, 49(5), pp. 978-84.
- León, R. L., Zaban, N. B., Schamberger, M. S., Ho, C. Y. and Mietzsch, U. (2018) 'Cyanosis and Stroke due to Functional Cor Triatriatum Dexter in a Neonate', *Neonatology*, 113(3), pp. 231-234.
- Li, C. and Slavotinek, A. (1993) 'FREM1 Autosomal Recessive Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Li, C., Teng, P., Yang, Y., Ni, Y. and Ma, L. (2019) 'Partial anomalous pulmonary venous connection associated with hemoptysis: A case report', *Medicine (Baltimore)*, 98(23), pp. e15893.
- Li, D. Y., Toland, A. E., Boak, B. B., Atkinson, D. L., Ensing, G. J., Morris, C. A. and Keating, M. T. (1997a) 'Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis', *Hum Mol Genet*, 6(7), pp. 1021-8.
- Li, L., Krantz, I. D., Deng, Y., Genin, A., Banta, A. B., Collins, C. C., Qi, M., Trask, B. J., Kuo, W. L., Cochran, J., Costa, T., Pierpont, M. E., Rand, E. B., Piccoli, D. A., Hood, L. and Spinner, N. B. (1997b) 'Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1', *Nat Genet*, 16(3), pp. 243-51.
- Li, N., Subrahmanyam, L., Smith, E., Yu, X., Zaidi, S., Choi, M., Mane, S., Nelson-Williams, C., Behjati, M., Kazemi, M., Hashemi, M., Fathzadeh, M., Narayanan, A., Tian, L., Montazeri, F., Mani, M., Begleiter, M. L., Coon, B. G., Lynch, H. T., Olson, E. N., Zhao, H., Ruland, J., Lifton, R. P. and Mani, A. (2016) 'Mutations in the Histone Modifier PRDM6 Are Associated with Isolated Nonsyndromic Patent Ductus Arteriosus', *American journal of human genetics*, 98(6), pp. 1082-1091.
- Li, Q. Y., Newbury-Ecob, R. A., Terrett, J. A., Wilson, D. I., Curtis, A. R., Yi, C. H., Gebuhr, T., Bullen, P. J., Robson, S. C., Strachan, T., Bonnet, D., Lyonnet, S., Young, I. D., Raeburn, J. A., Buckler, A. J., Law, D. J. and Brook, J. D. (1997c) 'Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family', *Nat Genet*, 15(1), pp. 21-9.
- Li, W., Davlouros, P. A., Kilner, P. J., Pennell, D. J., Gibson, D., Henein, M. Y. and Gatzoulis, M. A. (2004) 'Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging', *Am Heart J*, 147(1), pp. 165-72.
- Li, Y., Klena, N. T., Gabriel, G. C., Liu, X., Kim, A. J., Lemke, K., Chen, Y., Chatterjee, B., Devine, W., Damerla, R. R., Chang, C., Yagi, H., San Agustin, J. T., Thahir, M., Anderton, S., Lawhead, C., Vescovi, A., Pratt, H., Morgan, J., Haynes, L., Smith, C. L., Eppig, J. T., Reinholdt, L., Francis, R., Leatherbury, L., Ganapathiraju, M. K., Tobita, K., Pazour, G. J. and Lo, C. W. (2015) 'Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease', *Nature*, 521(7553), pp. 520-4.
- Liao, P. K., Edwards, W. D., Julsrud, P. R., Puga, F. J., Danielson, G. K. and Feldt, R. H. (1985) 'Pulmonary blood supply in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect', *J Am Coll Cardiol*, 6(6), pp. 1343-50.
- Liehr, T., Pfeiffer, R. A. and Trautmann, U. (1992) 'Typical and partial cat eye syndrome: identification of the marker chromosome by FISH', *Clin Genet*, 42(2), pp. 91-6.
- Lilje, C., Weiss, F., Lacour-Gayet, F., Rázek, V., Ntalakoura, K., Weil, J. and Lê, T.-P. (2007) 'Double-Outlet Left Ventricle', *Circulation*, 115(3), pp. e36-e37.
- Lim, A. Z., McFarland, R., Taylor, R. W. and Gorman, G. S. (1993) 'RRM2B Mitochondrial DNA Maintenance Defects', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Lim, J. A., Baek, H. J., Jang, M. S., Choi, E. K., Lee, Y. M., Lee, S. J., Lim, S. C., Kim, J. Y., Kim, T. H., Kim, H. S., Mishra, L. and Kim, S. S. (2014) 'Loss of β 2-spectrin prevents cardiomyocyte differentiation and heart development', *Cardiovasc Res*, 101(1), pp. 39-47.
- Limeres, J., Serrano, C., De Nova, J. M., Silvestre-Rangil, J., Machuca, G., Maura, I., Cruz Ruiz-Villandiego, J., Diz, P., Blanco-Lago, R. and Nevado, J. (2020) 'Oral manifestations of Wolf-

Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis', *Journal of clinical medicine*, 9(11), pp. 3556.

Lin, A. E., Haldeman-Englert, C. R. and Milunsky, J. M. (1993) 'Branchiooculofacial Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Lin, M. T., Wang, J. K., Chen, Y. S., Lee, W. J., Chiu, H. H., Chen, C. A., Chiu, S. N., Wu, E. T., Lu, C. W., Huang, S. C., Chen, S. J., Chiu, I. S., Chang, C. I. and Wu, M. H. (2012) 'Detection of pulmonary arterial morphology in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia by computed tomography: 12 years of experience', *Eur J Pediatr*, 171(3), pp. 579-86.

Lin, X., Huo, Z., Liu, X., Zhang, Y., Li, L., Zhao, H., Yan, B., Liu, Y., Yang, Y. and Chen, Y. H. (2010) 'A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect', *J Hum Genet*, 55(10), pp. 662-7.

Lin, X., Rinaldo, L., Fazly, A. F. and Xu, X. (2007) 'Depletion of Med10 enhances Wnt and suppresses Nodal signaling during zebrafish embryogenesis', *Dev Biol*, 303(2), pp. 536-48.

Linde, L. M., Turner, S. W. and Sparkes, R. S. (1973) 'Pulmonary valvular dysplasia. A cardiofacial syndrome', *Br Heart J*, 35(3), pp. 301-4.

Lines, M., Hartley, T., MacDonald, S. K. and Boycott, K. M. (1993) 'Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Lipska-Ziętkiewicz, B. S. (1993) 'WT1 Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Liu, C. W., Hwang, B., Lee, B. C., Lu, J. H. and Meng, L. C. (1997) 'Aortic stenosis in children: 19-year experience', *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 59(2), pp. 107-13.

Liu, H. X., Oei, P. T. S. P., Mitchell, E. A. and McGaughan, J. M. (2001) 'Interstitial deletion of 3p22.2-p24.2: the first reported case', *Journal of Medical Genetics*, 38(5), pp. 349.

Locke, A. E., Dooley, K. J., Tinker, S. W., Cheong, S. Y., Feingold, E., Allen, E. G., Freeman, S. B., Torfs, C. P., Cua, C. L., Epstein, M. P., Wu, M. C., Lin, X., Capone, G., Sherman, S. L. and Bean, L. J. (2010) 'Variation in folate pathway genes contributes to risk of congenital heart defects among individuals with Down syndrome', *Genet Epidemiol*, 34(6), pp. 613-23.

Loeffler, E. (1949) 'Unusual malformation of the left atrium; pulmonary sinus', *Arch Pathol (Chic)*, 48(5), pp. 371-6.

Loehr, J. P., Synhorst, D. P., Wolfe, R. R. and Hagerman, R. J. (1986) 'Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome', *Am J Med Genet*, 23(1-2), pp. 189-94.

Loffredo, C. A., Chokkalingam, A., Sill, A. M., Boughman, J. A., Clark, E. B., Scheel, J. and Brenner, J. I. (2004) 'Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries', *Am J Med Genet A*, 124a(3), pp. 225-30.

Loomba, R. S. and Pelech, A. N. (2018) 'Aortic perfusion score for pulmonary atresia with intact ventricular septum: An antegrade coronary perfusion scoring system that is predictive of need for transplant and mortality', *Congenit Heart Dis*, 13(1), pp. 92-97.

Louie, E. K., Rich, S., Levitsky, S. and Brundage, B. H. (1992) 'Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling', *J Am Coll Cardiol*, 19(1), pp. 84-90.

Lowenstein, E. J., Kim, K. H. and Glick, S. A. (2004) 'Turner's syndrome in dermatology', *J Am Acad Dermatol*, 50(5), pp. 767-76.

Lowery, M. C., Morris, C. A., Ewart, A., Brothman, L. J., Zhu, X. L., Leonard, C. O., Carey, J. C., Keating, M. and Brothman, A. R. (1995) 'Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients', *Am J Hum Genet*, 57(1), pp. 49-53.

Lozano, R., Azarang, A., Wilaisakditipakorn, T. and Hagerman, R. J. (2016) 'Fragile X syndrome: A review of clinical management', *Intractable Rare Dis Res*, 5(3), pp. 145-57.

Lupo, P. J., Langlois, P. H. and Mitchell, L. E. (2011) 'Epidemiology of Ebstein anomaly: prevalence and patterns in Texas, 1999-2005', *Am J Med Genet A*, 155a(5), pp. 1007-14.

- Lurz, P., Orban, M., Besler, C., Braun, D., Schlotter, F., Noack, T., Desch, S., Karam, N., Kresoja, K. P., Hagl, C., Borger, M., Nabauer, M., Massberg, S., Thiele, H., Hausleiter, J. and Rommel, K. P. (2020) 'Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair', *Eur Heart J*, 41(29), pp. 2785-2795.
- Lusk, L., Smith, S., Martin, C., Taylor, C. and Chung, W. (1993) 'PACS1 Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Luyckx, I., MacCarrick, G., Kempers, M., Meester, J., Geryl, C., Rombouts, O., Peeters, N., Claes, C., Boeckx, N., Sakalihan, N., Jacquinet, A., Hoischen, A., Vandeweyer, G., Van Lent, S., Saenen, J., Van Craenenbroeck, E., Timmermans, J., Duijnhouwer, A., Dietz, H., Van Laer, L., Loeys, B. and Verstraeten, A. (2019) 'Confirmation of the role of pathogenic SMAD6 variants in bicuspid aortic valve-related aortopathy', *European Journal of Human Genetics*, 27(7), pp. 1044-1053.
- Lynch, J. I., Perry, L. W., Takakuwa, T. and Scott, L. P., 3rd (1968) 'Congenital heart disease and chondroectodermal dysplasia. Report of two cases, one in a Negro', *Am J Dis Child*, 115(1), pp. 80-7.
- Lyons, M. J. (1993) 'MED12-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Maas, N. M., Van Buggenhout, G., Hannes, F., Thienpont, B., Sanlaville, D., Kok, K., Midro, A., Andrieux, J., Anderlid, B. M., Schoumans, J., Hordijk, R., Devriendt, K., Fryns, J. P. and Vermeesch, J. R. (2008) 'Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH)', *J Med Genet*, 45(2), pp. 71-80.
- Macias, G. and Riley, C. (2016) 'Trisomy 13: Changing Perspectives', *Neonatal Netw*, 35(1), pp. 31-6.
- Madhok, S. and Bain, J. (1993) 'HNRNP2-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Mahboubi, S. and Templeton, J. M., Jr. (1984) 'Association of Hirschsprung's disease and imperforate anus in a patient with "cat-eye" syndrome. A report of one case and review of the literature', *Pediatr Radiol*, 14(6), pp. 441-2.
- Mahesh, M. (2011) 'Advances in CT technology and application to pediatric imaging', *Pediatr Radiol*, 41 Suppl 2, pp. 493-7.
- Mahle, W. T., Martinez, R., Silverman, N., Cohen, M. S. and Anderson, R. H. (2008) 'Anatomy, echocardiography, and surgical approach to double outlet right ventricle', *Cardiol Young*, 18 Suppl 3, pp. 39-51.
- Mai, C. T., Isenburg, J. L., Canfield, M. A., Meyer, R. E., Correa, A., Alverson, C. J., Lupo, P. J., Riehle-Colarusso, T., Cho, S. J., Aggarwal, D. and Kirby, R. S. (2019) 'National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014', *Birth Defects Res*, 111(18), pp. 1420-1435.
- Mainwaring, R. D., Patrick, W. L. and Hanley, F. L. (2019) 'Surgical Management of Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect and Major Aortopulmonary Collateral Arteries: Part I—Anatomy, Physiology, and Palliative Procedures', *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 24(1), pp. 38-55.
- Maitra, M., Koenig, S. N., Srivastava, D. and Garg, V. (2010) 'Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects', *Pediatr Res*, 68(4), pp. 281-5.
- Malhotra, S. P. and Hanley, F. L. (2009) 'Surgical management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collaterals: a protocol-based approach', *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, pp. 145-51.
- Malmgren, H., Sahlén, S., Wide, K., Lundvall, M. and Blennow, E. (2007) 'Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review', *Am J Med Genet A*, 143a(18), pp. 2143-9.
- Mani, A., Meraji, S.-M., Houshyar, R., Radhakrishnan, J., Mani, A., Ahangar, M., Rezaie, T. M., Taghavinejad, M.-A., Broumand, B., Zhao, H., Nelson-Williams, C. and Lifton, R. P. (2002) 'Finding genetic contributions to sporadic disease: A recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(23), pp. 15054-15059.

- Manjunath, C. N., Srinivas, P., Ravindranath, K. S. and Dhanalakshmi, C. (2014) 'Incidence and patterns of valvular heart disease in a tertiary care high-volume cardiac center: a single center experience', *Indian Heart J*, 66(3), pp. 320-6.
- Mansour, S., Brice, G. W., Jeffery, S. and Mortimer, P. (1993) 'Lymphedema-Distichiasis Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Marcano, B. A., Riemenschneider, T. A., Ruttenberg, H. D., Goldberg, S. J. and Gyepes, M. (1969) 'Tricuspid atresia with increased pulmonary blood flow. An analysis of 13 cases', *Circulation*, 40(3), pp. 399-410.
- Marcelis, C. L. M. and de Brouwer, A. P. M. (1993) 'Feingold Syndrome 1', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Marcelletti, C., McGoan, D. C. and Mair, D. D. (1976) 'The natural history of truncus arteriosus', *Circulation*, 54(1), pp. 108-11.
- Marelli, A. J., Mackie, A. S., Ionescu-Ittu, R., Rahme, E. and Pilote, L. (2007) 'Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution', *Circulation*, 115(2), pp. 163-72.
- Marinho, C., Alho, I., Guerra, A., Rego, C., Areias, J. and Bicho, M. (2009) 'The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a susceptibility gene for tetralogy of Fallot', *Rev Port Cardiol*, 28(7-8), pp. 809-12.
- Marler, J. A., Elfenbein, J. L., Ryals, B. M., Urban, Z. and Netzloff, M. L. (2005) 'Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome', *Am J Med Genet A*, 138(4), pp. 318-27.
- Martin, B. J., Karamlou, T. B. and Tabbutt, S. (2016) 'Shunt Lesions Part II: Anomalous Pulmonary Venous Connections and Truncus Arteriosus', *Pediatr Crit Care Med*, 17(8 Suppl 1), pp. S310-4.
- Marzin, P., Cormier-Daire, V. and Tsilou, E. (1993) 'Weill-Marchesani Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Mashadi, A., Narasimhan, S. and Said, S. (2022) 'Cor triatriatum sinister: Long-term surgical outcomes in children and a proposal for a new classification', *Journal of Cardiac Surgery*, 37, pp. n/a-n/a.
- Maslen, C. L., Babcock, D., Robinson, S. W., Bean, L. J. H., Dooley, K. J., Willour, V. L. and Sherman, S. L. (2006) 'CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140A(22), pp. 2501-2505.
- Matsson, H., Eason, J., Bookwalter, C. S., Klar, J., Gustavsson, P., Sunnegårdh, J., Enell, H., Jonzon, A., Vikkula, M., Gutierrez, I., Granados-Riveron, J., Pope, M., Bu'Lock, F., Cox, J., Robinson, T. E., Song, F., Brook, D. J., Marston, S., Trybus, K. M. and Dahl, N. (2008) 'Alpha-cardiac actin mutations produce atrial septal defects', *Human Molecular Genetics*, 17(2), pp. 256-265.
- McArthur, J. D., Munsu, S. C., Sukumar, I. P. and Cherian, G. (1971) 'Pulmonary valve atresia with intact ventricular septum. Report of a case with long survival and pulmonary blood supply from an anomalous coronary artery', *Circulation*, 44(4), pp. 740-5.
- McCarron, W. E. and Perloff, J. K. (1974) 'Familial congenital valvular pulmonic stenosis', *Am Heart J*, 88(3), pp. 357-9.
- McDermid, H. E. and Morrow, B. E. (2002) 'Genomic Disorders on 22q11', *The American Journal of Human Genetics*, 70(5), pp. 1077-1088.
- McDermott, D. A., Bressan, M. C., He, J., Lee, J. S., Aftimos, S., Brueckner, M., Gilbert, F., Graham, G. E., Hannibal, M. C., Innis, J. W., Pierpont, M. E., Raas-Rothschild, A., Shanske, A. L., Smith, W. E., Spencer, R. H., St. John-Sutton, M. G., van Maldergem, L., Waggoner, D. J., Weber, M. and Basson, C. T. (2005) 'TBX5 Genetic Testing Validates Strict Clinical Criteria for Holt-Oram Syndrome', *Pediatric Research*, 58(5), pp. 981-986.
- McDermott, D. A., Hatcher, C. J. and Basson, C. T. (2008) 'Atrial Fibrillation and Other Clinical Manifestations of Altered TBX5 Dosage in Typical Holt-Oram Syndrome', *Circ Res: Vol. 7*. United States, pp. e96.
- McDonald-McGinn, D. M. and Sullivan, K. E. (2011) 'Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)', *Medicine (Baltimore)*, 90(1), pp. 1-18.

McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J. A., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R., Morrow, B. E., Scambler, P. J. and Bassett, A. S. (2015) '22q11.2 deletion syndrome', *Nat Rev Dis Primers*, 1, pp. 15071.

McElhinney, D. B., Geiger, E., Blinder, J., Benson, D. W. and Goldmuntz, E. (2003) 'NKX2.5 mutations in patients with congenital heart disease', *J Am Coll Cardiol*, 42(9), pp. 1650-5.

McElhinney, D. B., Krantz, I. D., Bason, L., Piccoli, D. A., Emerick, K. M., Spinner, N. B. and Goldmuntz, E. (2002) 'Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome', *Circulation*, 106(20), pp. 2567-74.

McIntosh, N., Chitayat, D., Bardanis, M. and Fournon, J. C. (1992) 'Ebstein anomaly: report of a familial occurrence and prenatal diagnosis', *Am J Med Genet*, 42(3), pp. 307-9.

McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M. and Kannel, W. B. (1971) 'The natural history of congestive heart failure: the Framingham study', *N Engl J Med*, 285(26), pp. 1441-6.

McLeod, G., Shum, K., Gupta, T., Chakravorty, S., Kachur, S., Bienvenu, L., White, M. and Shah, S. B. (2018) 'Echocardiography in Congenital Heart Disease', *Prog Cardiovasc Dis*, 61(5-6), pp. 468-475.

McMahon, C. J., Gauvreau, K., Edwards, J. C. and Geva, T. (2004) 'Risk factors for aortic valve dysfunction in children with discrete subvalvar aortic stenosis', *Am J Cardiol*, 94(4), pp. 459-64.

McMahon, C. J., Morgan, C. T. and Walsh, K. P. (2014) 'Transcatheter left ventricular outflow tract stent placement in a low birth weight child with hypoplastic left ventricle, mitral atresia, transposition of the great arteries, ventricular septal defect and severe pulmonary stenosis', *Catheter Cardiovasc Interv*, 83(1), pp. E82-4.

Mefford, H. (1993) '17q12 Recurrent Duplication', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Mehta, P. A. and Ebens, C. (1993) 'Fanconi Anemia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Meins, M., Henderson, D. J., Bhattacharya, S. S. and Sowden, J. C. (2000) 'Characterization of the Human TBX20 Gene, a New Member of the T-Box Gene Family Closely Related to the Drosophila H15 Gene', *Genomics*, 67(3), pp. 317-332.

Menon, S. C. and Hagler, D. J. (2008) 'Double-outlet left ventricle: diagnosis and management', *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 10(5), pp. 448-52.

Mercadante, A., Kim, D. and Clark, B. (2021) 'DIAGNOSIS OF ECHOCARDIOGRAPHIC RIGHT VENTRICULAR HYPERTROPHY BY 15-LEAD ELECTROCARDIOGRAM IN A PEDIATRIC POPULATION', *Journal of the American College of Cardiology*, 77(18_Supplement_1), pp. 516-516.

Meroni, G. (1993) 'X-Linked Opitz G/BBB Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Mervis, C. B., Morris, C. A., Klein-Tasman, B. P., Velleman, S. L. and Osborne, L. R. (1993) '7q11.23 Duplication Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Metcalfe, K., Rucka, A. K., Smoot, L., Hofstadler, G., Tuzler, G., McKeown, P., Siu, V., Rauch, A., Dean, J., Dennis, N., Ellis, I., Reardon, W., Cytrynbaum, C., Osborne, L., Yates, J. R., Read, A. P., Donnai, D. and Tassabehji, M. (2000) 'Elastin: mutational spectrum in supravalvular aortic stenosis', *European Journal of Human Genetics*, 8(12), pp. 955-963.

Michot, C., Le Goff, C., Mahaut, C., Afejar, A., Brooks, A. S., Campeau, P. M., Destree, A., Di Rocco, M., Donnai, D., Hennekam, R., Heron, D., Jacquemont, S., Kannu, P., Lin, A. E., Manouvrier-Hanu, S., Mansour, S., Marlin, S., McGowan, R., Murphy, H., Raas-Rothschild, A., Rio, M., Simon, M., Stolte-Dijkstra, I., Stone, J. R., Sznajder, Y., Tolmie, J., Touraine, R., van den Ende, J., Van der Aa, N., van Essen, T., Verloes, A., Munnich, A. and Cormier-Daire, V. (2014) 'Myhre and LAPS syndromes: clinical and molecular review of 32 patients', *Eur J Hum Genet*, 22(11), pp. 1272-7.

Mila, M., Alvarez-Mora, M. I., Madrigal, I. and Rodriguez-Revenga, L. (2018) 'Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene', *Clin Genet*, 93(2), pp. 197-205.

Miller, M. A., Adams, D. H., Pandis, D., Robson, P. M., Pawale, A., Pyzik, R., Liao, S. L., El-Eshmawi, A., Boateng, P., Garg, J., Waterford, S., Weiner, M. M., Dukkipati, S. R., Reddy, V. Y., Fayad, Z. A. and Trivieri, M. G. (2020) 'Hybrid Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in Arrhythmic Mitral Valve Prolapse', *JAMA cardiology*, 5(9), pp. 1000-1005.

Miller Marc, A., Dukkipati Srinivas, R., Turagam, M., Liao Steve, L., Adams David, H. and Reddy Vivek, Y. (2018) 'Arrhythmic Mitral Valve Prolapse', *Journal of the American College of Cardiology*, 72(23_Part_A), pp. 2904-2914.

Milovanovic, V., Stefanovic, I. and Ilic, S. (2017) 'Tricuspid atresia associated with aortopulmonary window: diagnostic and therapeutic dilemmas', *Cardiology in the Young*, 27(3), pp. 580-583.

Mirzaa, G., Foss, K., Nattakom, M. and Chung, W. K. (1993) 'PPP2R5D-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Mitchel, M. W., Moreno-De-Luca, D., Myers, S. M., Levy, R. V., Turner, S., Ledbetter, D. H. and Martin, C. L. (1993) '17q12 Recurrent Deletion Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Mitchell, S. C., Korones, S. B. and Berendes, H. W. (1971) 'Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and Natural History', *Circulation*, 43(3), pp. 323-332.

Moene, R. J., Oppenheimer-Dekker, A. and Bartelings, M. M. (1983) 'Anatomic obstruction of the right ventricular outflow tract in transposition of the great arteries', *Am J Cardiol*, 51(10), pp. 1701-4.

Moerman, P., Fryns, J. P., van der Steen, K., Kleczkowska, A. and Lauweryns, J. (1988) 'The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases', *Hum Genet*, 80(4), pp. 349-56.

Mohamed, A. L. and Zain, M. M. (2004) 'Hoarseness of Voice in a Patient with Mitral Stenosis and Ortner's Syndrome', *Malays J Med Sci: Vol. 2*. Malaysia, pp. 65-8.

Mohamed, S. A., Aherrahrou, Z., Liptau, H., Erasmi, A. W., Hagemann, C., Wrobel, S., Borzym, K., Schunkert, H., Sievers, H. H. and Erdmann, J. (2006) 'Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345(4), pp. 1460-1465.

Momma, K. (2010) 'Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome', *Am J Cardiol*, 105(11), pp. 1617-24.

Monaco, M. A., Liberman, L., Starc, T. J. and Silver, E. S. (2015) 'Defining the electrocardiogram in the neonate with hypoplastic left heart syndrome', *Pediatr Cardiol*, 36(5), pp. 1014-8.

Moog, U. and Dobyns, W. B. (1993) 'Encephalocraniocutaneous Lipomatosis', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Moog, U. and Kutsche, K. (1993) 'CASK Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Moore, C. and Osman, A. (2018) 'Case report: new onset heart failure in congenitally corrected transposition of the great arteries, dextrocardia, and situs inversus in an octogenarian', *Journal of Congenital Cardiology*, 2.

Moore, J. P., Shannon, K. M., Gallotti, R. G., McLeod, C. J., Chiriach, A., Walsh, E. P., Sreeram, N., Patel, A. R., De Groot, N. M., von Alvensleben, J., Balaji, S., Frankel, D. S., Miyake, C. Y., Perry, J. C. and Shivkumar, K. (2018) 'Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmia for Ebstein's Anomaly in Unoperated and Post-Surgical Patients', *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(10), pp. 1300-1307.

Moore, R., Flores, S. and Cooper, D. (2014) 'Critical care of patients with paediatric valvar cardiac disease', *Cardiology in the young*, 24, pp. 1071-6.

Moosmann, J., Uebe, S., Dittrich, S., Ruffer, A., Ekici, A. B. and Toka, O. (2015) 'Novel loci for non-syndromic coarctation of the aorta in sporadic and familial cases', *PLoS One*, 10(5), pp. e0126873.

Morel Swols, D., Foster, J., 2nd and Tekin, M. (2017) 'KBG syndrome', *Orphanet J Rare Dis*, 12(1), pp. 183.

Moreno, F., Quero, M. and Diaz, L. P. (1976) 'Mitral atresia with normal aortic valve: a study of eighteen cases and a review of the literature', *Circulation*, 53(6), pp. 1004-10.

Morgan, J. R., Forker, A. D., Coates, J. R. and Myers, W. S. (1971) 'Isolated tricuspid stenosis', *Circulation*, 44(4), pp. 729-32.

Morleo, M., Pramparo, T., Perone, L., Gregato, G., Le Caignec, C., Mueller, R. F., Ogata, T., Raas-Rothschild, A., de Blois, M. C., Wilson, L. C., Zaidman, G., Zuffardi, O., Ballabio, A. and Franco, B. (2005) 'Microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular characterization of 11 cases', *Am J Med Genet A*, 137(2), pp. 190-8.

Morningstar, J. E., Nieman, A., Wang, C., Beck, T., Harvey, A. and Norris, R. A. (2021) 'Mitral Valve Prolapse and Its Motley Crew-Syndromic Prevalence, Pathophysiology, and Progression of a Common Heart Condition', *J Am Heart Assoc*, 10(13), pp. e020919.

Morris, C. A., Demsey, S. A., Leonard, C. O., Dilts, C. and Blackburn, B. L. (1988) 'Natural history of Williams syndrome: physical characteristics', *J Pediatr*, 113(2), pp. 318-26.

Morris, M. F., Maleszewski, J. J., Suri, R. M., Burkhart, H. M., Foley, T. A., Bonnicksen, C. R., Anavekar, N. S., Young, P. M., Williamson, E. E., Glockner, J. F. and Araoz, P. A. (2010) 'CT and MR Imaging of the Mitral Valve: Radiologic-Pathologic Correlation', *RadioGraphics*, 30(6), pp. 1603-1620.

Morshedi-Meibodi, A., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G. and Vasan, R. S. (2004) 'Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study', *Circulation*, 109(20), pp. 2417-22.

Mortensen, K. H., Young, L., De Backer, J., Silberbach, M., Collins, R. T., Duijnhouwer, A. L., Pandya, B., Gravholt, C. H., Lopez, L. and Roos-Hesselink, J. W. (2018) 'Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan', *Heart*, 104(22), pp. 1823-1831.

Mucha, B. E., Hennekam, R. C. M., Sisodiya, S. and Campeau, P. M. (1993) 'TBC1D24-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Muggenthaler, M. M., Chowdhury, B., Hasan, S. N., Cross, H. E., Mark, B., Harlalka, G. V., Patton, M. A., Ishida, M., Behr, E. R., Sharma, S., Zahka, K., Faqeh, E., Blakley, B., Jackson, M., Lees, M., Dolinsky, V., Cross, L., Stanier, P., Salter, C., Baple, E. L., Alkuraya, F. S., Crosby, A. H., Triggs-Raine, B. and Chioza, B. A. (2017) 'Mutations in *HYAL2*, Encoding Hyaluronidase 2, Cause a Syndrome of Orofacial Clefting and Cor Triatriatum Sinister in Humans and Mice', *PLoS Genet*, 13(1), pp. e1006470.

Mulle, J. G., Gambello, M. J., Sanchez Russo, R., Murphy, M. M., Burrell, T. L., Klaiman, C., White, S., Saulnier, C. A., Walker, E. F., Cubells, J. F., Shultz, S. and Li, L. (1993) '3q29 Recurrent Deletion', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Mullen, M., Zhang, A., Lui, G. K., Romfh, A. W., Rhee, J.-W. and Wu, J. C. (2021) 'Race and Genetics in Congenital Heart Disease: Application of iPSCs, Omics, and Machine Learning Technologies', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8.

Muncke, N., Jung, C., Rüdiger, H., Ulmer, H., Roeth, R., Hubert, A., Goldmuntz, E., Driscoll, D., Goodship, J., Schön, K. and Rappold, G. (2003) 'Missense mutations and gene interruption in *PROSIT240*, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries)', *Circulation*, 108(23), pp. 2843-50.

Munroe, D. S. and Rally, C. R. (1963) 'The diagnosis of mitral stenosis', *Can Med Assoc J*, 88(12), pp. 611-22.

Muraru, D., Badano, L. P., Sarais, C., Soldà, E. and Iliceto, S. (2011) 'Evaluation of tricuspid valve morphology and function by transthoracic three-dimensional echocardiography', *Current cardiology reports*, 13(3), pp. 242-249.

Murphy, A., Yudi, M., Calafiore, P., Johns, J., Matalanis, G. and Horrigan, M. (2019) 'A RARE CASE OF INTERRUPTED AORTIC ARCH AS A CAUSE OF REFRACTORY HYPERTENSION IN AN 18-YEAR-OLD', *Journal of the American College of Cardiology*, 73(9_Supplement_1), pp. 2516-2516.

Murphy, J. G., Gersh, B. J., Mair, D. D., Fuster, V., McGoon, M. D., Ilstrup, D. M., McGoon, D. C., Kirklin, J. W. and Danielson, G. K. (1993) 'Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot', *N Engl J Med*, 329(9), pp. 593-9.

Mutlak, D., Carasso, S., Lessick, J., Aronson, D., Reisner, S. A. and Agmon, Y. (2013) 'Excessive respiratory variation in tricuspid regurgitation systolic velocities in patients with severe tricuspid regurgitation', *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(10), pp. 957-62.

Mutlak, D., Lessick, J., Reisner, S. A., Aronson, D., Dabbah, S. and Agmon, Y. (2007) 'Echocardiography-based spectrum of severe tricuspid regurgitation: the frequency of apparently idiopathic tricuspid regurgitation', *J Am Soc Echocardiogr*, 20(4), pp. 405-8.

Myers, A., Bernstein, J. A., Brennan, M. L., Curry, C., Esplin, E. D., Fisher, J., Homeyer, M., Manning, M. A., Muller, E. A., Niemi, A. K., Seaver, L. H., Hintz, S. R. and Hudgins, L. (2014) 'Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome', *Am J Med Genet A*, 164a(11), pp. 2814-21.

Männer, J., Seidl, W. and Steding, G. (1997) 'Embryological observations on the formal pathogenesis of double-outlet left ventricle with a right-ventricular infundibulum', *Thorac Cardiovasc Surg*, 45(4), pp. 172-7.

Mégarbané, A., Salem, N., Stephan, E., Ashoush, R., Lenoir, D., Delague, V., Kassab, R., Loiselet, J. and Bouvagnet, P. (2000) 'X-linked transposition of the great arteries and incomplete penetrance among males with a nonsense mutation in ZIC3', *Eur J Hum Genet*, 8(9), pp. 704-8.

Méndez-Rosado, L. A., García, D., Molina-Gamboa, O., García, A., de León, N., Lantigua-Cruz, A. and Liehr, T. (2020) 'Algorithm for the diagnosis of patients with neurodevelopmental disorders and suspicion of a genetic syndrome', *Arch Argent Pediatr*, 118(1), pp. 52-55.

Nabais Sá, M. J., Gabriele, M., Testa, G. and de Vries, B. B. A. (1993) 'Gabriele-de Vries Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Nagvenkar, P., Desai, K., Hinduja, I. and Zaveri, K. (2005) 'Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia', *The Indian journal of medical research*, 122, pp. 34-42.

Najm, H. K., Williams, W. G., Coles, J. G., Rebeyka, I. M. and Freedom, R. M. (1996) 'Scimitar syndrome: twenty years' experience and results of repair', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112(5), pp. 1161-8; discussion 1168-9.

Napolitano, C., Timothy, K. W., Bloise, R. and Priori, S. G. (1993) 'CACNA1C-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Narahara, K., Kikkawa, K., Murakami, M., Hiramoto, K., Namba, H., Tsuji, K., Yokoyama, Y. and Kimoto, H. (1990) 'Loss of the 3p25.3 band is critical in the manifestation of del(3p) syndrome: karyotype-phenotype correlation in cases with deficiency of the distal portion of the short arm of chromosome 3', *Am J Med Genet*, 35(2), pp. 269-73.

Narayanapillai, J. (2016) 'Cor triatriatum sinister with severe obstruction: a rare presentation in an adult', *BMJ Case Rep*, 2016.

Nassar, P. N. and Hamdan, R. H. (2011) 'Cor Triatriatum Sinistrum: Classification and Imaging Modalities', *Eur J Cardiovasc Med*, 1(3), pp. 84-87.

Naylor, C. D. (1995) 'Systolic propulsion of the eyeballs in tricuspid regurgitation', *Lancet: Vol. 8991-8992*. England, pp. 1706.

Neal, R., Mattishent, K. and Reynolds, F. (2013) 'Aortic Arch Thrombosis Mimicking Interrupted Aortic Arch', *Case Reports in Critical Care*, 2013, pp. 948234.

Need, L. R., Powell, A. J., del Nido, P. and Geva, T. (2000) 'Coronary echocardiography in tetralogy of Fallot: diagnostic accuracy, resource utilization and surgical implications over 13 years', *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4), pp. 1371-1377.

Neill, C. A., Ferencz, C., Sabiston, D. C. and Sheldon, H. (1960) 'The familial occurrence of hypoplastic right lung with systemic arterial supply and venous drainage "scimitar syndrome"', *Bull Johns Hopkins Hosp*, 107, pp. 1-21.

Nepomuceno, R., Zeglinski, M., Lerner, J., Czarnecki, W., Kirkpatrick, I., Strzelczyk, J. and Jassal, D. (2011) 'Multimodality imaging of anomalous pulmonary veins', *Cardiovascular ultrasound*, 9, pp. 3.

- Neri, G., Reynolds, J. F., Westphal, J., Hinz, J. and Daniel, A. (1984) 'Interstitial deletion of chromosome 3p: report of a patient and delineation of a proximal 3p deletion syndrome', *American journal of medical genetics*, 19(1), pp. 189-193.
- Nesta, F., Leyne, M., Yosefy, C., Simpson, C., Dai, D., Marshall, J. E., Hung, J., Slaugenhaupt, S. A. and Levine, R. A. (2005) 'New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies', *Circulation*, 112(13), pp. 2022-30.
- Nevado, J., Ho, K. S., Zollino, M., Blanco, R., Cobaleda, C., Golzio, C., Beaudry-Bellefeuille, I., Berrocoso, S., Limeres, J. and Barrúz, P. (2020) 'International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: Update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(1), pp. 257-267.
- Nguyen, T., Miller, M., Gonzalez, J., Nardell, K., Galas, J., John, J. B., Timofeev, S., Lambou, R., Douglas, K. and Marx, G. (2011) 'Echocardiography of hypoplastic left heart syndrome', *Cardiol Young*, 21 Suppl 2, pp. 28-37.
- Niarchou, M., Zammit, S., van Goozen, S. H., Thapar, A., Tierling, H. M., Owen, M. J. and van den Bree, M. B. (2014) 'Psychopathology and cognition in children with 22q11.2 deletion syndrome', *Br J Psychiatry*, 204(1), pp. 46-54.
- Nicchia, E., Giordano, P., Greco, C., De Rocco, D. and Savoia, A. (2016) 'Molecular diagnosis of thrombocytopenia-absent radius syndrome using next-generation sequencing', *Int J Lab Hematol*, 38(4), pp. 412-8.
- Nickerson, E., Greenberg, F., Keating, M. T., McCaskill, C. and Shaffer, L. G. (1995) 'Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome', *Am J Hum Genet*, 56(5), pp. 1156-61.
- Niezen, R. A., Beekman, R. P., Helbing, W. A., van der Wall, E. E. and de Roos, A. (1999) 'Double outlet right ventricle assessed with magnetic resonance imaging', *Int J Card Imaging*, 15(4), pp. 323-9.
- Niida, T., Kitai, T., Isoda, K., Adachi, T. and Ohsuzu, F. (2011) 'A case of idiopathic dilatation of the pulmonary artery with mild subvalvular pulmonary stenosis revealed by cardiovascular magnetic resonance', *Journal of Cardiology Cases*, 3(1), pp. e53-e56.
- Nishimura, R. A. and Carabello, B. A. (2012) 'Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century', *Circulation*, 125(17), pp. 2138-50.
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M., 3rd and Thomas, J. D. (2014) '2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines', *J Am Coll Cardiol*, 63(22), pp. e57-185.
- Nitenberg, A., Foult, J. M., Antony, I., Blanchet, F. and Rahali, M. (1988) 'Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries', *J Am Coll Cardiol*, 11(3), pp. 478-86.
- Niwa, K., Perloff, J. K., Kaplan, S., Child, J. S. and Miner, P. D. (1999) 'Eisenmenger syndrome in adults: ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart', *J Am Coll Cardiol*, 34(1), pp. 223-32.
- Niwayama, G. (1960) 'Cor triatriatum', *Am Heart J*, 59, pp. 291-317.
- Nollert, G., Fischlein, T., Bouterwek, S., Böhmer, C., Klinner, W. and Reichart, B. (1997) 'Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair', *J Am Coll Cardiol*, 30(5), pp. 1374-83.
- Noonan, J. A. and Nadas, A. S. (1958) 'The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases', *Pediatr Clin North Am*, 5(4), pp. 1029-56.
- Nora, A. H. and Nora, J. J. (1975) 'A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure', *Arch Environ Health*, 30(1), pp. 17-21.
- Nora, J. J., Nora, A. H., Sinha, A. K., Spangler, R. D. and Lubs, H. A. (1974) 'The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype)', *Am J Dis Child*, 127(1), pp. 48-55.
- Norwood, W. I. (1991) 'Hypoplastic left heart syndrome', *The Annals of Thoracic Surgery*, 52(3), pp. 688-695.
- Nowaczyk, M. J. M. and Wassif, C. A. (1993) 'Smith-Lemli-Opitz Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Nugent, E. W., Freedom, R. M., Nora, J. J., Ellison, R. C., Rowe, R. D. and Nadas, A. S. (1977) 'Clinical course in pulmonary stenosis', *Circulation*, 56(1 Suppl), pp. I38-47.

Nunes, M. C., Handschumacher, M. D., Levine, R. A., Barbosa, M. M., Carvalho, V. T., Esteves, W. A., Zeng, X., Guerrero, J. L., Zheng, H., Tan, T. C. and Hung, J. (2014) 'Role of LA shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: mechanistic insights from 3D echocardiography', *JACC Cardiovasc Imaging*, 7(5), pp. 453-61.

O'Grady, G. L., Ma, A., Sival, D., Wong, M. T., Peduto, T., Menezes, M. P., Young, H., Waddell, L., Ghaoui, R., Needham, M., Lek, M., North, K. N., MacArthur, D. G., van Ravenswaaij-Arts, C. M. and Clarke, N. F. (2016) 'Prominent scapulae mimicking an inherited myopathy expands the phenotype of CHD7-related disease', *Eur J Hum Genet*, 24(8), pp. 1216-9.

Obler, D., Juraszek, A. L., Smoot, L. B. and Natowicz, M. R. (2008) 'Double outlet right ventricle: aetiologies and associations', *Journal of Medical Genetics*, 45(8), pp. 481.

Ohashi, H., Ishikiriyama, S. and Fukushima, Y. (1993) 'New diagnostic method for Pallister-Killian syndrome: detection of i(12p) in interphase nuclei of buccal mucosa by fluorescence in situ hybridization', *Am J Med Genet*, 45(1), pp. 123-8.

Okada, A., Kato, K., Shoda, M., Tabata, H., Yoshie, K. and Kuwahara, K. (2021) 'Successful catheter ablation of atrial tachycardia in cor triatriatum sinister: A figure-of-8 reentry in the left atrial membrane', *HeartRhythm Case Reports*, 7(2), pp. 109-111.

Okubo, A., Miyoshi, O., Baba, K., Takagi, M., Tsukamoto, K., Kinoshita, A., Yoshiura, K., Kishino, T., Ohta, T., Niikawa, N. and Matsumoto, N. (2004) 'A novel GATA4 mutation completely segregated with atrial septal defect in a large Japanese family', *J Med Genet*, 41(7), pp. e97.

Onat, A., Onat, T. and Domaniç, N. (1984) 'Discrete subaortic stenosis as part of a short stature syndrome', *Hum Genet*, 65(4), pp. 331-5.

Opitz, J. M. (1985) 'The developmental field concept', *Am J Med Genet*, 21(1), pp. 1-11.

Oppenheimer-Dekker, A., Gittenberger-de Groot, A. C., Bartelings, M. M., Wenink, A. C. G., Moene, R. J. and van der Harten, J. J. (1985) 'Abnormal architecture of the ventricles in hearts with an overriding aortic valve and a perimembranous ventricular septal defect ("Eisenmenger VSD")', *International Journal of Cardiology*, 9(3), pp. 341-355.

Oster, M. E., Aucott, S. W., Glidewell, J., Hackell, J., Kochilas, L., Martin, G. R., Phillippi, J., Pinto, N. M., Saarinen, A., Sontag, M. and Kemper, A. R. (2016) 'Lessons Learned From Newborn Screening for Critical Congenital Heart Defects', *Pediatrics*, 137(5).

Ostman-Smith, I., Silverman, N. H., Oldershaw, P., Lincoln, C. and Shinebourne, E. A. (1984) 'Cor triatriatum sinister. Diagnostic features on cross sectional echocardiography', *Br Heart J*, 51(2), pp. 211-9.

Ostrowski, P. J. and Tatton-Brown, K. (1993) 'Tatton-Brown-Rahman Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O'Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, Thompson, A. and Toly, C. (2021) '2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines', *Circulation*, 143(5), pp. e35-e71.

Ovalı, F. (2020) 'Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants', *Front Pediatr*, 8, pp. 516.

Ozawa, Y., Smith, D. and Craige, E. (1983) 'Origin of the third heart sound. II. Studies in human subjects', *Circulation*, 67(2), pp. 399-404.

Ozyilmaz, I., Ergul, Y., Guzeltas, A. and Odemis, E. (2014) 'Possible link between right ventricular coronary sinusoids and noncompaction sinusoids in pulmonary atresia with intact ventricular septum patients that later develop left ventricular noncompaction', *Med Hypotheses*, 83(1), pp. 53-5.

Pacileo, G., Musewe, N. N. and Calabrò, R. (1992) 'Tetralogy of Fallot in three siblings: a familial study and review of the literature', *Eur J Pediatr*, 151(10), pp. 726-7.

Pagon, R. A., Graham, J. M., Jr., Zonana, J. and Yong, S. L. (1981) 'Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association', *J Pediatr*, 99(2), pp. 223-7.

Paisey, R. B., Steeds, R., Barrett, T., Williams, D., Geberhiwot, T. and Gunay-Aygun, M. (1993) 'Alström Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

- Pallister, P. (2012) 'Pallister–Killian syndrome: Historical perspective and foreword', *American Journal of Medical Genetics-Part A*, 158(12), pp. 2999.
- Pallister, P. D., Meisner, L. F. and Elejalde, B. R. (1977). The Pallister mosaic syndrome', *Birth Defects*, pp. 103-10.
- Pandit, B., Sarkozy, A., Pennacchio, L. A., Carta, C., Oishi, K., Martinelli, S., Pogna, E. A., Schackwitz, W., Ustaszewska, A., Landstrom, A., Bos, J. M., Ommen, S. R., Esposito, G., Lepri, F., Faul, C., Mundel, P., López Siguero, J. P., Tenconi, R., Selicorni, A., Rossi, C., Mazzanti, L., Torrente, I., Marino, B., Digilio, M. C., Zampino, G., Ackerman, M. J., Dallapiccola, B., Tartaglia, M. and Gelb, B. D. (2007) 'Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy', *Nat Genet*, 39(8), pp. 1007-12.
- Pankau, R., Partsch, C. J., Winter, M., Gosch, A. and Wessel, A. (1996) 'Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome', *Am J Med Genet*, 63(1), pp. 301-4.
- Pankau, R., Siekmeyer, W. and Stoffregen, R. (1990) 'Tetralogy of Fallot in three sibs', *Am J Med Genet*, 37(4), pp. 532-3.
- Pappas, J. and Rabin, R. (1993) 'SETD2 Neurodevelopmental Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Parisi, M. A. (2009) 'Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders', *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 151c(4), pp. 326-40.
- Park, J. E., Park, J. S., Jang, S. Y., Park, S. H., Kim, J.-W., Ki, C.-S. and Kim, D.-K. (2019) 'A novel SMAD6 variant in a patient with severely calcified bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm', *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(5), pp. e620.
- Parker, L. E. and Landstrom, A. P. (2021) 'Genetic Etiology of Left-Sided Obstructive Heart Lesions: A Story in Development', *Journal of the American Heart Association*, 10(2), pp. e019006.
- Patau, K., Smith, D. W., Therman, E., Inhorn, S. L. and Wagner, H. P. (1960) 'Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome', *Lancet*, 1(7128), pp. 790-3.
- Patel, D. M., Maldjian, P. D. and Lovoulos, C. (2015) 'Interrupted aortic arch with post-interruption aneurysm and bicuspid aortic valve in an adult: a case report and literature review', *Radiology Case Reports*, 10(3), pp. 5-8.
- Patel, N. J. and Jankovic, J. (1993) 'NKX2-1-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Paul, M. H., Muster, A. J., Sinha, S. N., Cole, R. B. and Van Praagh, R. (1970a) 'Double-Outlet Left Ventricle with an Intact Ventricular Septum', *Circulation*, 41(1), pp. 129-139.
- Paul, M. H., Muster, A. J., Sinha, S. N., Cole, R. B. and Van Praagh, R. (1970b) 'Double-outlet left ventricle with an intact ventricular septum. Clinical and autopsy diagnosis and developmental implications', *Circulation*, 41(1), pp. 129-39.
- Paz, J. E. and Castilla, E. E. (1971) 'Familial total anomalous pulmonary venous return', *J Med Genet*, 8(3), pp. 312-4.
- Pedriali, G., Morciano, G., Patergnani, S., Cimaglia, P., Morelli, C., Mikus, E., Ferrari, R., Gasbarro, V., Giorgi, C., Wieckowski, M. R. and Pinton, P. (2020) 'Aortic Valve Stenosis and Mitochondrial Dysfunctions: Clinical and Molecular Perspectives', *Int J Mol Sci*, 21(14).
- Pellikka, P. A., Tajik, A. J., Khandheria, B. K., Seward, J. B., Callahan, J. A., Pitot, H. C. and Kvols, L. K. (1993) 'Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients', *Circulation*, 87(4), pp. 1188-96.
- Peltomäki, P., Knuutila, S., Ritvanen, A., Kaitila, I. and de la Chapelle, A. (1987) 'Pallister-Killian syndrome: cytogenetic and molecular studies', *Clin Genet*, 31(6), pp. 399-405.
- Peng, T., Wang, L., Zhou, S. F. and Li, X. (2010) 'Mutations of the GATA4 and NKX2.5 genes in Chinese pediatric patients with non-familial congenital heart disease', *Genetica*, 138(11-12), pp. 1231-40.
- Peroos, S., Forsythe, E., Pugh, J. H., Arthur-Farraj, P. and Hodes, D. (2012) 'Longevity and Patau syndrome: what determines survival?', *BMJ Case Rep*, 2012.
- Perry, G. J., Helmcke, F., Nanda, N. C., Byard, C. and Soto, B. (1987) 'Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping', *J Am Coll Cardiol*, 9(4), pp. 952-9.

- Petersen, M. B., Adelsberger, P. A., Schinzel, A. A., Binkert, F., Hinkel, G. K. and Antonarakis, S. E. (1991) 'Down syndrome due to de novo Robertsonian translocation t(14q;21q): DNA polymorphism analysis suggests that the origin of the extra 21q is maternal', *Am J Hum Genet*, 49(3), pp. 529-36.
- Peterson, R. J., Franch, R. H., Fajman, W. A. and Jones, R. H. (1988) 'Comparison of cardiac function in surgically corrected and congenitally corrected transposition of the great arteries', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96(2), pp. 227-36.
- Peterson, R. T., Shaw, S. Y., Peterson, T. A., Milan, D. J., Zhong, T. P., Schreiber, S. L., MacRae, C. A. and Fishman, M. C. (2004) 'Chemical suppression of a genetic mutation in a zebrafish model of aortic coarctation', *Nat Biotechnol: Vol. 5*. United States, pp. 595-9.
- Petry, P., Polli, J. B., Mattos, V. F., Rosa, R. C., Zen, P. R., Graziadio, C., Paskulin, G. A. and Rosa, R. F. (2013) 'Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil', *Am J Med Genet A*, 161a(6), pp. 1278-83.
- Phelan, K., Rogers, R. C. and Boccuti, L. (1993) 'Phelan-McDermid Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Phipps, M. E., Latif, F., Prowse, A., Payne, S. J., Dietz-Band, J., Leversha, M., Affara, N. A., Moore, A. T., Tolmie, J., Schinzel, A. and et al. (1994) 'Molecular genetic analysis of the 3p- syndrome', *Hum Mol Genet*, 3(6), pp. 903-8.
- Pickard, S. S., Gauvreau, K., Gurvitz, M., Gagne, J. J., Opotowsky, A. R., Jenkins, K. J. and Prakash, A. 'Stroke in Adults With Coarctation of the Aorta: A National Population-Based Study', *Journal of the American Heart Association*, 7(11), pp. e009072.
- Pickard, S. S., Gauvreau, K., Gurvitz, M., Gagne, J. J., Opotowsky, A. R., Jenkins, K. J. and Prakash, A. (2018) 'A National Population-based Study of Adults With Coronary Artery Disease and Coarctation of the Aorta', *Am J Cardiol*, 122(12), pp. 2120-2124.
- Pierpont, E. I., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E. and Seidenberg, M. S. (2009) 'Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome', *Genes Brain Behav*, 8(3), pp. 275-82.
- Pierpont, M. E., Basson, C. T., Benson, D. W., Jr., Gelb, B. D., Giglia, T. M., Goldmuntz, E., McGee, G., Sable, C. A., Srivastava, D. and Webb, C. L. (2007) '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*, 115(23), pp. 3015-38.
- Pierpont, M. E., Magoulas, P. L., Adi, S., Kavamura, M. I., Neri, G., Noonan, J., Pierpont, E. I., Reinker, K., Roberts, A. E., Shankar, S., Sullivan, J., Wolford, M., Conger, B., Santa Cruz, M. and Rauen, K. A. (2014) 'Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines', *Pediatrics*, 134(4), pp. e1149-62.
- Pierson, M., Gilgenkrantz, S. and Saborio, M. (1975) '[Cat eye syndrome with pituitary dwarfism and normal mental development]', *Arch Fr Pediatr*, 32(9), pp. 835-48.
- Pitt, D. B. (1962) 'A family study of Fallot's tetrad', *Australas Ann Med*, 11, pp. 179-83.
- Pizzuti, A., Sarkozy, A., Newton, A. L., Conti, E., Flex, E., Cristina Digilio, M., Amati, F., Gianni, D., Tandoi, C., Marino, B., Crossley, M. and Dallapiccola, B. (2003a) 'Mutations of ZFPM2/FOG2 gene in sporadic cases of tetralogy of Fallot', *Human Mutation*, 22(5), pp. 372-377.
- Pizzuti, A., Sarkozy, A., Newton, A. L., Conti, E., Flex, E., Digilio, M. C., Amati, F., Gianni, D., Tandoi, C., Marino, B., Crossley, M. and Dallapiccola, B. (2003b) 'Mutations of ZFPM2/FOG2 gene in sporadic cases of tetralogy of Fallot', *Hum Mutat*, 22(5), pp. 372-7.
- Pohjola, P., de Leeuw, N., Penttinen, M. and Kääriäinen, H. (2010) 'Terminal 3p deletions in two families--correlation between molecular karyotype and phenotype', *Am J Med Genet A*, 152a(2), pp. 441-6.
- Poon, L. K. and Menahem, S. (2003) 'Pulmonary regurgitation after percutaneous balloon valvoplasty for isolated pulmonary valvar stenosis in childhood', *Cardiol Young*, 13(5), pp. 444-50.
- Poornima, S., Vadrevu, S. and Khan, I. (2021) 'Background, Diagnosis, Types, Management/Prevention and Implications of Chromosomal Abnormalities'.
- Posch, M. G., Gramlich, M., Sunde, M., Schmitt, K. R., Lee, S. H. Y., Richter, S., Kersten, A., Perrot, A., Panek, A. N., Al Khatib, I. H., Nemer, G., Mégarbané, A., Dietz, R., Stiller, B., Berger, F., Harvey, R. P. and Özcelik, C. (2010) 'A gain-of-function TBX20 mutation causes congenital atrial septal defects, patent foramen ovale and cardiac valve defects', *Journal of Medical Genetics*, 47(4), pp. 230.
- Posch, M. G., Waldmuller, S., Müller, M., Scheffold, T., Fournier, D., Andrade-Navarro, M. A., De Geeter, B., Guillaumont, S., Dauphin, C., Yousseff, D., Schmitt, K. R., Perrot, A., Berger, F., Hetzer,

- R., Bouvagnet, P. and Özcelik, C. (2011) 'Cardiac alpha-myosin (MYH6) is the predominant sarcomeric disease gene for familial atrial septal defects', *PLoS One*, 6(12), pp. e28872.
- Potocki, L., Neira-Fresneda, J. and Yuan, B. (1993) 'Potocki-Lupski Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Prabhu, M. (2009) 'Trans-esophageal echocardiography for tricuspid and pulmonary valves', *Annals of cardiac anaesthesia*, 12, pp. 167.
- Pradat, P., Francannet, C., Harris, J. A. and Robert, E. (2003) 'The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations', *Pediatr Cardiol*, 24(3), pp. 195-221.
- Prasad, S. K., Soukias, N., Hornung, T., Khan, M., Pennell, D. J., Gatzoulis, M. A. and Mohiaddin, R. H. (2004) 'Role of magnetic resonance angiography in the diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries and partial anomalous pulmonary venous drainage', *Circulation*, 109(2), pp. 207-14.
- Presbitero, P., Somerville, J., Rabajoli, F., Stone, S. and Conte, M. R. (1995) 'Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up', *Br Heart J*, 74(1), pp. 57-9.
- Presnell, L. B., Blankenship, A., Cheatham, S. L., Owens, G. E. and Staveski, S. L. (2015) 'An Overview of Pulmonary Atresia and Major Aortopulmonary Collateral Arteries', *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 6(4), pp. 630-9.
- Prihadi Edgard, A., Delgado, V., Leon Martin, B., Enriquez-Sarano, M., Topilsky, Y. and Bax Jeroen, J. (2019) 'Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation', *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(3), pp. 491-499.
- Priya, S., Nagpal, P., Sharma, A., Pandey, N. N. and Jagia, P. (2019) 'Imaging Spectrum of Double-Outlet Right Ventricle on Multislice Computed Tomography', *J Thorac Imaging*, 34(5), pp. W89-w99.
- Procacci, P. M., Savran, S. V., Schreiter, S. L. and Bryson, A. L. (1976) 'Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women', *N Engl J Med*, 294(20), pp. 1086-8.
- Puri, K., Allen, H. D. and Qureshi, A. M. (2017) 'Congenital Heart Disease', *Pediatr Rev*, 38(10), pp. 471-486.
- Pyeritz, R. E., Stamberg, J., Thomas, G. H., Bell, B. B., Zahka, K. G. and Bernhardt, B. A. (1982) 'The marker Xq28 syndrome ("Fragile-X SYndrome") in a retarded man with mitral valve prolapse', *Johns Hopkins Med J*, 151(5), pp. 231-7.
- Páez, M. T., Yamamoto, T., Hayashi, K., Yasuda, T., Harada, N., Matsumoto, N., Kurosawa, K., Furutani, Y., Asakawa, S., Shimizu, N. and Matsuoka, R. (2008) 'Two patients with atypical interstitial deletions of 8p23.1: mapping of phenotypical traits', *Am J Med Genet A*, 146a(9), pp. 1158-65.
- Qiao, X. H., Wang, Q., Wang, J., Liu, X. Y., Xu, Y. J., Huang, R. T., Xue, S., Li, Y. J., Zhang, M., Qu, X. K., Li, R. G., Qiu, X. B. and Yang, Y. Q. (2018) 'A novel NR2F2 loss-of-function mutation predisposes to congenital heart defect', *Eur J Med Genet*, 61(4), pp. 197-203.
- Quan, L. and Smith, D. W. (1972) 'The clinical delineation of birth defects. Volume XII. GI tract including liver and pancreas'.
- Quan, L. and Smith, D. W. (1973) 'The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects', *J Pediatr*, 82(1), pp. 104-7.
- Qureshi, M. Y., O'Leary, P. W. and Connolly, H. M. (2018) 'Cardiac imaging in Ebstein anomaly', *Trends Cardiovasc Med*, 28(6), pp. 403-409.
- Qureshi, M. Y., Sommer, R. J. and Cabalka, A. K. (2019) 'Tricuspid Valve Imaging and Intervention in Pediatric and Adult Patients With Congenital Heart Disease', *JACC Cardiovasc Imaging*, 12(4), pp. 637-651.
- Rabinovitch, M., Herrera-deLeon, V., Castaneda, A. R. and Reid, L. (1981) 'Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia', *Circulation*, 64(6), pp. 1234-49.
- Radford, D., Graff, R. and Neilson, G. (1985) 'Diagnosis and natural history of Ebstein's anomaly', *British heart journal*, 54, pp. 517-22.
- Radhakrishnan, Y., Chandra, N. and P M, G. (2010) 'Chromosomal Abnormalities among Children with Congenital Malformations', *International Journal of Human Genetics*, 10.
- Rahko, P. S. (1991) 'Doppler and echocardiographic characteristics of patients having an Austin Flint murmur', *Circulation*, 83(6), pp. 1940-50.

- Raid, R., Krinka, D., Bakhoff, L., Abdelwahid, E., Jokinen, E., Kärner, M., Malva, M., Meier, R., Pelliniemi, L. J., Ploom, M., Sizarov, A., Pooga, M. and Karis, A. (2009) 'Lack of Gata3 results in conotruncal heart anomalies in mouse', *Mech Dev*, 126(1-2), pp. 80-9.
- Raisher, B. D., Downton, S. B. and Grant, J. W. (1991) 'Father and two children with total anomalous pulmonary venous connection', *Am J Med Genet*, 40(1), pp. 105-6.
- Rajagopal, S. K., Ma, Q., Obler, D., Shen, J., Manichaikul, A., Tomita-Mitchell, A., Boardman, K., Briggs, C., Garg, V., Srivastava, D., Goldmuntz, E., Broman, K. W., Benson, D. W., Smoot, L. B. and Pu, W. T. (2007) 'Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation', *J Mol Cell Cardiol*, 43(6), pp. 677-85.
- Rajiah, P., MacNamara, J., Chaturvedi, A., Ashwath, R., Fulton, N. L. and Goerne, H. (2019) 'Bands in the Heart: Multimodality Imaging Review', *RadioGraphics*, 39(5), pp. 1238-1263.
- Ramachandran, D., Zeng, Z., Locke, A. E., Mulle, J. G., Bean, L. J. H., Rosser, T. C., Dooley, K. J., Cua, C. L., Capone, G. T., Reeves, R. H., Maslen, C. L., Cutler, D. J., Feingold, E., Sherman, S. L. and Zwick, M. E. (2015) 'Genome-Wide Association Study of Down Syndrome-Associated Atrioventricular Septal Defects', *G3 (Bethesda, Md.)*, 5(10), pp. 1961-1971. PubMed. DOI: 10.1534/g3.115.019943 (Accessed 2015/07//).
- Ramegowda, S., Kumar, A., Savitha, M. R., Krishnamurthy, B., Doddaiiah, N. and Ramachandra, N. B. (2007) 'Missense mutation G296S in GATA4 is not responsible for cardiac septal defects', *Indian J Hum Genet*, 13(1), pp. 30-2.
- Ramsay, J. M., Murphy, D. J., Jr., Vick, G. W., 3rd, Courtney, J. T., Garcia-Prats, J. A. and Huhta, J. C. (1987) 'Response of the patent ductus arteriosus to indomethacin treatment', *Am J Dis Child*, 141(3), pp. 294-7.
- Rao, M. S., Sahu, D., Kareem, H., Devasia, T. and Shetty, K. K. (2017) 'Adult Survival in Ellis-van Creveld Syndrome with Common Atrium - A Rare Case Report', *J Clin Diagn Res*, 11(8), pp. Od12-od13.
- Rao, N., Gajjar, T. and Desai, N. (2012) 'Accessory mitral valve tissue: an unusual cause of congenital mitral stenosis', *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 14(1), pp. 110-2.
- Rao, P. S. (1980) 'A unified classification for tricuspid atresia', *Am Heart J*, 99(6), pp. 799-804.
- Rao, P. S. (1983) 'Left to right atrial shunting in tricuspid atresia', *Br Heart J*, 49(4), pp. 345-9.
- Rao, P. S. (1984) 'Management of the Neonate with Suspected Serious Heart Disease', *Annals of Saudi Medicine*, 4, pp. 209-216.
- Rao, P. S. (2000) 'Tricuspid Atresia', *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2(6), pp. 507-520.
- Rao, P. S. (2009) 'Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: Part I', *Indian journal of pediatrics*, 76, pp. 57-70.
- Rao, P. S. (2021) 'Echocardiography in the Diagnosis and Management of Tricuspid Atresia', *Applied Sciences*, 11(20). DOI: 10.3390/app11209472.
- Rao, P. S. (2022) 'Mitral Atresia with Normal Aortic Root', *Children*, 9(8). DOI: 10.3390/children9081148.
- Rao, P. S. and Sissman, N. J. (1971) 'The relationship of pulmonary venous wedge to pulmonary arterial pressures', *Circulation*, 44(4), pp. 565-74.
- Rao, S. S., Gootman, N. and Platt, N. (1969) 'Familial Aortic Atresia: Report of a Case of Aortic Atresia in Siblings', *American Journal of Diseases of Children*, 118(6), pp. 919-922.
- Rao, V. S., Shenoi, U. D. and Krishnamurthy, P. N. (1997) 'Acute myeloid leukemia in TAR syndrome', *Indian J Pediatr*, 64(4), pp. 563-5.
- Rauch, R., Hofbeck, M., Zweier, C., Koch, A., Zink, S., Trautmann, U., Hoyer, J., Kaulitz, R., Singer, H. and Rauch, A. (2010) 'Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot', *J Med Genet*, 47(5), pp. 321-31.
- Rauen, K. A. (2013) 'The RASopathies', *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 14, pp. 355-69.
- Rausch, M. K., Mathur, M. and Meador, W. D. (2019) 'Biomechanics of the tricuspid annulus: A review of the annulus' in vivo dynamics with emphasis on ovine data', *GAMM-Mitteilungen*, 42(3), pp. e201900012.
- Reamon-Buettner, S. M., Ciribilli, Y., Inga, A. and Borlak, J. (2008) 'A loss-of-function mutation in the binding domain of HAND1 predicts hypoplasia of the human hearts', *Hum Mol Genet*, 17(10), pp. 1397-405.
- Reamon-Buettner, S. M., Ciribilli, Y., Traverso, I., Kuhls, B., Inga, A. and Borlak, J. (2009) 'A functional genetic study identifies HAND1 mutations in septation defects of the human heart', *Hum Mol Genet*, 18(19), pp. 3567-78.
- Reddy, K. S. (1999) 'A paternally inherited terminal deletion, del(8)(p23.1)pat, detected prenatally in an amniotic fluid sample: a review of deletion 8p23.1 cases', *Prenat Diagn*, 19(9), pp. 868-72.

- Reese, D. B. (2004) 'Images in clinical medicine. Cor triatriatum', *N Engl J Med*, 350(19), pp. 1989.
- Reese, J. (2018) 'Towards a greater understanding of the ductus arteriosus', *Semin Perinatol*, 42(4), pp. 199-202.
- Rehm, H. L. (2013) 'Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic', *Nat Rev Genet*, 14(4), pp. 295-300.
- Reijnders, M. R. F., Leventer, R. J., Lee, B. H., Baralle, D., Selber, P., Paciorkowski, A. R. and Hunt, D. (1993) 'PURA-Related Neurodevelopmental Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Reinhardt, D. P., Keene, D. R., Corson, G. M., Pöschl, E., Bächinger, H. P., Gambia, J. E. and Sakai, L. Y. (1996) 'Fibrillin-1: organization in microfibrils and structural properties', *J Mol Biol*, 258(1), pp. 104-16.
- Reiss, J. A., Weleber, R. G., Brown, M. G., Bangs, C. D., Lovrien, E. W., Magenis, R. E., Opitz, J. M. and Reynolds, J. F. (1985) 'Tandem duplication of proximal 22q: A cause of cat-eye syndrome', *American Journal of Medical Genetics*, 20(1), pp. 165-171.
- Reller, M. D., Strickland, M. J., Riehle-Colarusso, T., Mahle, W. T. and Correa, A. (2008) 'Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005', *J Pediatr*, 153(6), pp. 807-13.
- Renella, P., Aboulhosn, J., Lohan, D. G., Jonnala, P., Finn, J. P., Satou, G. M., Williams, R. J. and Child, J. S. (2010) 'Two-dimensional and Doppler echocardiography reliably predict severe pulmonary regurgitation as quantified by cardiac magnetic resonance', *J Am Soc Echocardiogr*, 23(8), pp. 880-6.
- 'Report of the New England Regional Infant Cardiac Program', (1980) *Pediatrics*, 65(2 Pt 2), pp. 375-461.
- Resta, R., Biesecker, B. B., Bennett, R. L., Blum, S., Hahn, S. E., Strecker, M. N. and Williams, J. L. (2006) 'A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report', *J Genet Couns*, 15(2), pp. 77-83.
- Revah-Politi, A., Sands, T. T., Colombo, S., Goldstein, D. B. and Anyane-Yeboa, K. (1993) 'GNB1 Encephalopathy', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Revels, J. and Wang, S. (2019) 'Radiologist's Guide to Diagnosis of Fetal Cardiac Anomalies on Prenatal Ultrasound Imaging', *Ultrasound Quarterly*, 35.
- Ricci, D. R. (1982) 'Afterload mismatch and preload reserve in chronic aortic regurgitation', *Circulation*, 66(4), pp. 826-34.
- Richardson, J. V., Doty, D. B., Siewers, R. D. and Zuberbuhler, J. R. (1981) 'Cor triatriatum (subdivided left atrium)', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 81(2), pp. 232-8.
- Richardson, M. E., Menahem, S. and Wilkinson, J. L. (1991) 'Familial fixed subaortic stenosis', *International Journal of Cardiology*, 30(3), pp. 351-353.
- Riesenkampff, E. M., Schmitt, B., Schnackenburg, B., Huebler, M., Alexi-Meskishvili, V., Hetzer, R., Berger, F. and Kuehne, T. (2009) 'Partial anomalous pulmonary venous drainage in young pediatric patients: the role of magnetic resonance imaging', *Pediatr Cardiol*, 30(4), pp. 458-64.
- Riley, P., Anaon-Cartwright, L. and Cross, J. C. (1998) 'The Hand1 bHLH transcription factor is essential for placentation and cardiac morphogenesis', *Nature Genetics*, 18(3), pp. 271-275.
- Ristow, B., Ahmed, S., Wang, L., Liu, H., Angeja, B. G., Whooley, M. A. and Schiller, N. B. (2005) 'Pulmonary regurgitation end-diastolic gradient is a Doppler marker of cardiac status: data from the Heart and Soul Study', *J Am Soc Echocardiogr*, 18(9), pp. 885-91.
- Ristow, B., Ali, S., Ren, X., Whooley, M. A. and Schiller, N. B. (2007) 'Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study', *J Am Coll Cardiol*, 49(1), pp. 43-9.
- Rittler, M., Paz, J. E. and Castilla, E. E. (1996) 'VACTERL association, epidemiologic definition and delineation', *Am J Med Genet*, 63(4), pp. 529-36.
- Rivera, J. M., Vandervoort, P. M., Vazquez de Prada, J. A., Mele, D., Karson, T. H., Morehead, A., Morris, E., Weyman, A. and Thomas, J. D. (1993) 'Which physical factors determine tricuspid regurgitation jet area in the clinical setting?', *Am J Cardiol*, 72(17), pp. 1305-9.
- Roberson, D. A. and Silverman, N. H. (1989) 'Ebstein's anomaly: echocardiographic and clinical features in the fetus and neonate', *J Am Coll Cardiol*, 14(5), pp. 1300-7.

- Roberts, A. E., Allanson, J. E., Tartaglia, M. and Gelb, B. D. (2013) 'Noonan syndrome', *Lancet*, 381(9863), pp. 333-42.
- Roberts, C. S. and Roberts, W. C. (1991) 'Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve', *Journal of the American College of Cardiology*, 17(3), pp. 712-716.
- Roberts, W. C. and Ko, J. M. (2008) 'Some observations on mitral and aortic valve disease', *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 21(3), pp. 282-99.
- Robertson, S. (1993) 'X-Linked Otopalatodigital Spectrum Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Robinson, P. N., Arteaga-Solis, E., Baldock, C., Collod-Bérout, G., Booms, P., De Paepe, A., Dietz, H. C., Guo, G., Handford, P. A., Judge, D. P., Kielty, C. M., Loeys, B., Milewicz, D. M., Ney, A., Ramirez, F., Reinhardt, D. P., Tiedemann, K., Whiteman, P. and Godfrey, M. (2006) 'The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders', *J Med Genet*, 43(10), pp. 769-87.
- Robinson, S. W., Morris, C. D., Goldmuntz, E., Reller, M. D., Jones, M. A., Steiner, R. D. and Maslen, C. L. (2003) 'Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects', *Am J Hum Genet*, 72(4), pp. 1047-52.
- Rodríguez-Caballero, A., Torres-Lagares, D., Rodríguez-Pérez, A., Serrera-Figallo, M. A., Hernández-Guisado, J. M. and Machuca-Portillo, G. (2010) 'Cri du chat syndrome: a critical review', *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(3), pp. e473-8.
- Roeleveld, P. P., Axelrod, D. M., Klugman, D., Jones, M. B., Chanani, N. K., Rossano, J. W. and Costello, J. M. (2018) 'Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan', *Cardiol Young*, 28(11), pp. 1275-1288.
- Rogers, J. H. and Bolling, S. F. (2009) 'The Tricuspid Valve', *Circulation*, 119(20), pp. 2718-2725.
- Roifman, M., Brunner, H., Lohr, J., Mazzeu, J. and Chitayat, D. (1993) 'Autosomal Dominant Robinow Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Romano, A. A., Allanson, J. E., Dahlgren, J., Gelb, B. D., Hall, B., Pierpont, M. E., Roberts, A. E., Robinson, W., Takemoto, C. M. and Noonan, J. A. (2010) 'Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines', *Pediatrics*, 126(4), pp. 746-759.
- Romfh, A., Pluchinotta, F., Porayette, P., Valente, A. and Sanders, S. (2012) 'Congenital Heart Defects in Adults : A Field Guide for Cardiologists', *Journal of clinical & experimental cardiology*, 01.
- Rommel, J. J., Yadav, P. K. and Stouffer, G. A. (2018) 'Causes and hemodynamic findings in chronic severe pulmonary regurgitation', *Catheter Cardiovasc Interv*, 92(3), pp. E197-e203.
- Rosa, R. F., Rosa, R. C., Lorenzen, M. B., Zen, P. R., Oliveira, C. A., Graziadio, C. and Paskulin, G. A. (2012) 'Limb abnormalities on trisomy 18: evidence for early diagnosis', *J Pediatr (Rio J)*, 88(5), pp. 401-5.
- Ross, J., Jr. and McCullagh, W. H. (1972) 'Nature of enhanced performance of the dilated left ventricle in the dog during chronic volume overloading', *Circ Res*, 30(5), pp. 549-56.
- Ross, S. B., Bagnall, R. D., Yeates, L., Sy, R. W. and Semsarian, C. (2018) 'Holt-Oram syndrome in two families diagnosed with left ventricular noncompaction and conduction disease', *HeartRhythm Case Rep: Vol. 4*. United States, pp. 146-151.
- Rosti, L., Giamberti, A., Chessa, M., Butera, G., Pomè, G., Braga, M., Carminati, M. and Frigiola, A. (2011) 'Pattern of cerebral ultrasound in neonatal heart surgery', *Pediatr Med Chir*, 33(3), pp. 124-8.
- Rousseau, F., Rouillard, P., Morel, M. L., Khandjian, E. W. and Morgan, K. (1995) 'Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome', *Am J Hum Genet*, 57(5), pp. 1006-18.
- Rowland, D. G., Hammill, W. W., Allen, H. D. and Gutgesell, H. P. (1997) 'Natural course of isolated pulmonary valve stenosis in infants and children utilizing Doppler echocardiography', *Am J Cardiol*, 79(3), pp. 344-9.
- Ruckman, R. N. and Van Praagh, R. (1978) 'Anatomic types of congenital mitral stenosis: report of 49 autopsy cases with consideration of diagnosis and surgical implications', *Am J Cardiol*, 42(4), pp. 592-601.
- Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. and Schiller, N. B. (2010) 'Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of

Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography', *J Am Soc Echocardiogr*, 23(7), pp. 685-713; quiz 786-8.

Ruiz-Perez, V. L., Ide, S. E., Strom, T. M., Lorenz, B., Wilson, D., Woods, K., King, L., Francomano, C., Freisinger, P., Spranger, S., Marino, B., Dallapiccola, B., Wright, M., Meitinger, T., Polymeropoulos, M. H. and Goodship, J. (2000) 'Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis', *Nat Genet*, 24(3), pp. 283-6.

Ruiz-Perez, V. L., Tompson, S. W., Blair, H. J., Espinoza-Valdez, C., Lapunzina, P., Silva, E. O., Hamel, B., Gibbs, J. L., Young, I. D., Wright, M. J. and Goodship, J. A. (2003) 'Mutations in two nonhomologous genes in a head-to-head configuration cause Ellis-van Creveld syndrome', *Am J Hum Genet*, 72(3), pp. 728-32.

Russell, B. E., Kianmahd, R. R., Munster, C., Yu, A., Ahad, L. and Tan, W. H. (2023) 'Clinical findings in 39 individuals with Bohring-Opitz syndrome from a global patient-driven registry with implications for tumor surveillance and recurrence risk', *Am J Med Genet A*, 191(4), pp. 1050-1058.

Rybczynski, M., Mir, T. S., Sheikhzadeh, S., Bernhardt, A. M., Schad, C., Treede, H., Veldhoen, S., Groene, E. F., Kühne, K., Koschyk, D., Robinson, P. N., Berger, J., Reichenspurner, H., Meinertz, T. and von Kodolitsch, Y. (2010) 'Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome', *Am J Cardiol*, 106(7), pp. 1048-53.

Ríos-Serna, L. J., Díaz-Ordoñez, L., Canelo, E. and Pachajoa, H. (2018) 'A novel de novo TBX5 mutation in a patient with Holt-Oram syndrome', *Appl Clin Genet*. New Zealand, pp. 157-162.

Sabri, A., Joshi, N., Kindi, H. and Senaidi, K. (2021) 'Cor Triatriatum Sinistrum: A rare disease with a common presentation', *Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]*, 21, pp. e324-326.

Sabzi, F., Heidari, A. and Faraji, R. (2018) 'Congenital combined atresia of the left main coronary with supra-aortic stenosis', *Ann Card Anaesth: Vol. 4*. India, pp. 423-426.

Sachdev, V., Matura, L. A., Sidenko, S., Ho, V. B., Arai, A. E., Rosing, D. R. and Bondy, C. A. (2008) 'Aortic valve disease in Turner syndrome', *J Am Coll Cardiol*, 51(19), pp. 1904-9.

Sadeghian, H., Karimi, A., Ahmadi, S., Lotfi-Tokaldany, M., Fallah, N., Zavar, R. and Abbasi, S. (2008) 'Discrete Subvalvular Aortic Stenosis: Severity of Aortic Regurgitation and Rate of Recurrence at Midterm Follow-Up after Surgery', *Journal of Tehran University Heart Center*, 3.

Sagray, E., Qureshi, M. Y., Foley, T. A., Hagler, D. J., O'Leary, P. W. and Cetta, F. (2019) 'Double-Outlet Left Ventricle: The Importance of Echocardiographic and Computed Tomographic Assessment', *CASE*, 3(4), pp. 141-144.

Sajorda, B. J., Gonzalez-Gandolfi, C. X., Hathaway, E. R. and Kalish, J. M. (1993) 'Simpson-Golabi-Behmel Syndrome Type 1', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Sakai, L. Y., Keene, D. R., Glanville, R. W. and Bächinger, H. P. (1991) 'Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils', *J Biol Chem*, 266(22), pp. 14763-70.

Sakamoto, I., Matsunaga, N., Hayashi, K., Ogawa, Y. and Fukui, J. (1994) 'Cine-magnetic resonance imaging of cor triatriatum', *Chest*, 106(5), pp. 1586-9.

Sakati, N., Nyhan, W. L. and Tisdale, W. K. (1971) 'A new syndrome with acrocephalopolysyndactyly, cardiac disease, and distinctive defects of the ear, skin, and lower limbs', *The Journal of Pediatrics*, 79(1), pp. 104-109.

Sakellaridis, T., Argiriou, M., Panagiotakopoulos, V., Krassas, A., Argiriou, O. and Charitos, C. (2010) 'Latent Congenital Defect: Interrupted Aortic Arch in an Adult—Case Report and Literature Review', *Vascular and Endovascular Surgery*, 44(5), pp. 402-406.

Sako, S., Tsunogai, T. and Oishi, K. (1993) 'Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Saleh, M., Kamath, B. M. and Chitayat, D. (2016) 'Alagille syndrome: clinical perspectives', *Appl Clin Genet*, 9, pp. 75-82.

Salem, J. E., Bruguere, E., Iserin, L., Guiochon-Mantel, A. and Plouin, P. F. (2012) 'Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome', *J Hypertens*, 30(7), pp. 1300-6.

Sallmon, H., Timme, N., Atasay, B., Erdeve, Ö., Hansmann, G., Singh, Y., Weber, S. C. and Shelton, E. L. (2021) 'Current Controversy on Platelets and Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants', *Front Pediatr*, 9, pp. 612242.

Salomon, J., Shah, P. M. and Heinle, R. A. (1975) 'Thoracic skeletal abnormalities in idiopathic mitral valve prolapse', *Am J Cardiol*, 36(1), pp. 32-6.

Sanchez-Castro, M., Eldjouzi, H., Charpentier, E., Busson, P.-F., Hauet, Q., Lindenbaum, P., Delasalle-Guyomarch, B., Baudry, A., Pichon, O., Pascal, C., Lefort, B., Bajolle, F., Pezard, P., Schott, J.-J., Dina, C., Redon, R., Gournay, V., Bonnet, D. and Le Caignec, C. (2016) 'Search for Rare Copy-Number Variants in Congenital Heart Defects Identifies Novel Candidate Genes and a Potential Role for FOXC1 in Patients With Coarctation of the Aorta', *Circulation. Cardiovascular genetics*, 9(1), pp. 86-94.

Santiago Sigifredo, M., Santos Moisés, J., Arroyo Christopher, G., Davalos Israel, G., Lizárraga David, S., González Horacio, M., Gallegos Diana, L., Santiago Hernández Jaime, A., Gutiérrez Lucelli, Y. and Kinkel Carlos, R. (2021) 'A Rare Cause of Angina', *JACC: Case Reports*, 3(2), pp. 202-205.

Sarkozy, A., Conti, E., D'Agostino, R., Digilio, M. C., Formigari, R., Picchio, F., Marino, B., Pizzuti, A. and Dallapiccola, B. (2005) 'ZFPM2/FOG2 and HEY2 genes analysis in nonsyndromic tricuspid atresia', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 133A(1), pp. 68-70.

Sato, S., Akagi, N., Uka, M., Kato, K., Okumura, Y. and Kanazawa, S. (2011) 'Interruption of the aortic arch: diagnosis with multidetector computed tomography', *Jpn J Radiol*, 29(1), pp. 46-50.

Sato, S., Tomomori-Sato, C., Banks, C. A., Sorokina, I., Parmely, T. J., Kong, S. E., Jin, J., Cai, Y., Lane, W. S., Brower, C. S., Conway, R. C. and Conway, J. W. (2003) 'Identification of mammalian Mediator subunits with similarities to yeast Mediator subunits Srb5, Srb6, Med11, and Rox3', *J Biol Chem*, 278(17), pp. 15123-7.

Saura, D., Peñafiel, P., Martínez, J., de la Morena, G., García-Alberola, A., Soria, F., Garrido, I. P. and Valdés, M. (2008) '[The frequency of systolic aortic regurgitation and its relationship to heart failure in a consecutive series of patients]', *Rev Esp Cardiol*, 61(7), pp. 771-4.

Savage, S. A. and Niewisch, M. R. (1993) 'Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Saxena, A. (2013) 'Echocardiographic Diagnosis of Chronic Rheumatic Valvular Lesions', *Global Heart*, 8, pp. 203-212.

Schaefer, B. M., Lewin, M. B., Stout, K. K., Gill, E., Prueitt, A., Byers, P. H. and Otto, C. M. (2008) 'The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape', *Heart*, 94(12), pp. 1634-8.

Schiebler, G. L., Edwards, J. E., Burchell, H. B., Dushane, J. W., Ongley, P. A. and Wood, E. H. (1961) 'Congenital corrected transposition of the great vessels: a study of 33 cases', *Pediatrics*, 27(5)Suppl, pp. 849-88.

Schinzl, A. (1991) 'Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome)', *J Med Genet*, 28(2), pp. 122-5.

Schinzl, A., Schmid, W., Fraccaro, M., Tiepolo, L., Zuffardi, O., Opitz, J. M., Lindsten, J., Zetterqvist, P., Enell, H., Baccichetti, C., Tenconi, R. and Pagon, R. A. (1981) 'The "cat eye syndrome": dicentric small marker chromosome probably derived from a no.22 (tetrasomy 22pter to q11) associated with a characteristic phenotype. Report of 11 patients and delineation of the clinical picture', *Hum Genet*, 57(2), pp. 148-58.

Schlatmann, T. J. and Becker, A. E. (1977) 'Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes', *Am J Cardiol*, 39(1), pp. 21-6.

Schmidt, M. A., Ensing, G. J., Michels, V. V., Carter, G. A., Hagler, D. J. and Feldt, R. H. (1989) 'Autosomal dominant supra-aortic stenosis: large three-generation family', *Am J Med Genet*, 32(3), pp. 384-9.

Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Wright, A. F. and Jacobs, P. A. (2008) 'Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study', *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), pp. 4735-42.

Schott, J.-J., Benson, D. W., Basson, C. T., Pease, W., Silberbach, G. M., Moak, J. P., Maron, B. J., Seidman, C. E. and Seidman, J. G. (1998) 'Congenital Heart Disease Caused by Mutations in the Transcription Factor NKX2-5', *Science*, 281(5373), pp. 108-111.

Schouten, J. P., McElgunn, C. J., Waaijer, R., Zwiijnenburg, D., Diepvens, F. and Pals, G. (2002) 'Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification', *Nucleic acids research*, 30(12), pp. e57-e57.

Schreiber, C., Mazzitelli, D., Haehnel, J. C., Lorenz, H. P. and Meisner, H. (1997) 'The interrupted aortic arch: an overview after 20 years of surgical treatment', *Eur J Cardiothorac Surg*, 12(3), pp. 466-9; discussion 469-70.

Schrier Vergano, S., Santen, G., Wieczorek, D., Wollnik, B., Matsumoto, N. and Deardorff, M. A. (1993) 'Coffin-Siris Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Schubbert, S., Zenker, M., Rowe, S. L., Böll, S., Klein, C., Bollag, G., van der Burgt, I., Musante, L., Kalscheuer, V., Wehner, L. E., Nguyen, H., West, B., Zhang, K. Y., Sismans, E., Rauch, A., Niemeyer, C. M., Shannon, K. and Kratz, C. P. (2006) 'Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome', *Nat Genet*, 38(3), pp. 331-6.

Schwartz, M. C., Rome, J. J., Gillespie, M. J., Whitehead, K., Harris, M. A., Fogel, M. A. and Glatz, A. C. (2012) 'Relation of left ventricular end diastolic pressure to right ventricular end diastolic volume after operative treatment of tetralogy of fallot', *Am J Cardiol*, 109(3), pp. 417-22.

Schwytzer, U., Binkert, F., Caflisch, U., Baumgartner, B. and Schinzel, A. (1987) 'Terminal deletion of the short arm of chromosome 3, del(3pter-p25): a recognizable syndrome', *Helv Paediatr Acta*, 42(4), pp. 309-15.

Scott, D. A. and Sherr, E. H. (1993) 'RERE-Related Disorders', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Seale, A. N., Uemura, H., Webber, S. A., Partridge, J., Roughton, M., Ho, S. Y., McCarthy, K. P., Jones, S., Shaughnessy, L., Sunnegardh, J., Hanseus, K., Berggren, H., Johansson, S., Rigby, M. L., Keeton, B. R. and Daubeney, P. E. (2010) 'Total anomalous pulmonary venous connection: morphology and outcome from an international population-based study', *Circulation*, 122(25), pp. 2718-26.

Seibert, K. A., Rettenmier, C. W., Waller, B. F., Battle, W. E., Levine, A. S. and Roberts, W. C. (1982) 'Osteogenic sarcoma metastatic to the heart', *Am J Med*, 73(1), pp. 136-41.

Sequera Amram Cohen, A. and Gibson, W. T. (1993) 'EED-Related Overgrowth', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Serra, J., Soulen, R., Moore, R. and McNicholas, K. (1986) 'Interrupted aortic arch associated with Pourfour du Petit syndrome', *Thorax*, 41(3), pp. 217.

Shah, P. M. and Raney, A. A. (2008) 'Tricuspid valve disease', *Curr Probl Cardiol*, 33(2), pp. 47-84.

Shaheen, R., Al Hashem, A., Alghamdi, M. H., Seidahmad, M. Z., Wakil, S. M., Dagriri, K., Keavney, B., Goodship, J., Alyousif, S., Al-Habshan, F. M., Alhusein, K., Almoisheer, A., Ibrahim, N. and Alkuraya, F. S. (2015) 'Positional mapping of *PRKD1*, *NRP1* and *PRDM1* as novel candidate disease genes in truncus arteriosus', *Journal of Medical Genetics*, 52(5), pp. 322.

Shankar, B., Bhutia, E., Kumar, D., Kishore, S. and Das, S. P. (2017) 'Holt-Oram Syndrome: A Rare Variant', *Iran J Med Sci: Vol. 4*. Iran, pp. 416-419.

Shapiro, E. P. and Rademakers, F. E. (1997) 'Importance of oblique fiber orientation for left ventricular wall deformation', *Technol Health Care*, 5(1-2), pp. 21-8.

Sharland, M., Burch, M., McKenna, W. M. and Paton, M. A. (1992) 'A clinical study of Noonan syndrome', *Arch Dis Child*, 67(2), pp. 178-83.

Shen, Q., Pa, M., Hu, X. and Wang, J. (2013) 'Role of plain radiography and CT angiography in the evaluation of obstructed total anomalous pulmonary venous connection', *Pediatr Radiol*, 43(7), pp. 827-35.

Sheokand, S., Manoj Kumar, R., Jain, D. and Sikka, P. (2021) 'Repeated pregnancies in uncorrected double outlet right ventricle: a rare occurrence', *Cardiol Young*, 31(9), pp. 1516-1518.

Sheppard, S. E. and Campbell, I. M. and Harr, M. H. and Gold, N. and Li, D. and Bjornsson, H. T. and Cohen, J. S. and Fahrner, J. A. and Fatemi, A. and Harris, J. R. and Nowak, C. and Stevens, C. A. and Grand, K. and Au, M. and Graham, J. M., Jr. and Sanchez-Lara, P. A. and Campo, M. D. and Jones, M. C. and Abdul-Rahman, O. and Alkuraya, F. S. and Bassetti, J. A. and Bergstrom, K. and Bhoj, E. and Dugan, S. and Kaplan, J. D. and Derar, N. and Gripp, K. W. and Hauser, N. and Innes, A. M. and Keena, B. and Kodra, N. and Miller, R. and Nelson, B. and Nowaczyk, M. J. and Rahbeeni, Z. and Ben-Shachar, S. and Shieh, J. T. and Slavotinek, A. and Sobering, A. K. and Abbott, M. A. and Allain, D. C. and Amlie-Wolf, L. and Au, P. Y. B. and Bedoukian, E. and Beek, G. and Barry, J. and Berg, J.

and Bernstein, J. A. and Cytrynbaum, C. and Chung, B. H. and Donoghue, S. and Dorrani, N. and Eaton, A. and Flores-Daboub, J. A. and Dubbs, H. and Felix, C. A. and Fong, C. T. and Fung, J. L. F. and Gangaram, B. and Goldstein, A. and Greenberg, R. and Ha, T. K. and Hersh, J. and Izumi, K. and Kallish, S. and Kravets, E. and Kwok, P. Y. and Jobling, R. K. and Knight Johnson, A. E. and Kushner, J. and Lee, B. H. and Levin, B. and Lindstrom, K. and Manickam, K. and Mardach, R. and McCormick, E. and McLeod, D. R. and Mentch, F. D. and Minks, K. and Muraresku, C. and Nelson, S. F. and Porazzi, P. and Pichurin, P. N. and Powell-Hamilton, N. N. and Powis, Z. and Ritter, A. and Rogers, C. and Rohena, L. and Ronspies, C. and Schroeder, A. and Stark, Z. and Starr, L. and Stoler, J. and Suwannarat, P. and Velinov, M. and Weksberg, R. and Wilnai, Y. and Zadeh, N. and Zand, D. J. and Falk, M. J. and Hakonarson, H. and Zackai, E. H. and Quintero-Rivera, F. (2021) 'Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome', *Am J Med Genet A*, 185(6), pp. 1649-1665.

Shi, X., Huang, T., Wang, J., Liang, Y., Gu, C., Xu, Y., Sun, J., Lu, Y., Sun, K., Chen, S. and Yu, Y. (2018) 'Next-generation sequencing identifies novel genes with rare variants in total anomalous pulmonary venous connection', *EBioMedicine*, 38, pp. 217-227.

Shi, X., Zhang, L., Bai, K., Xie, H., Shi, T., Zhang, R., Fu, Q., Chen, S., Lu, Y., Yu, Y. and Sun, K. (2020) 'Identification of rare variants in novel candidate genes in pulmonary atresia patients by next generation sequencing', *Comput Struct Biotechnol J*, 18, pp. 381-392.

Shiina, A., Seward, J. B., Edwards, W. D., Hagler, D. J. and Tajik, A. J. (1984) 'Two-dimensional echocardiographic spectrum of Ebstein's anomaly: detailed anatomic assessment', *J Am Coll Cardiol*, 3(2 Pt 1), pp. 356-70.

Shimokawa, O., Miyake, N., Yoshimura, T., Sosonkina, N., Harada, N., Mizuguchi, T., Kondoh, S., Kishino, T., Ohta, T., Remco, V., Takashima, T., Kinoshita, A., Yoshiura, K., Niikawa, N. and Matsumoto, N. (2005) 'Molecular characterization of del(8)(p23.1p23.1) in a case of congenital diaphragmatic hernia', *Am J Med Genet A*, 136(1), pp. 49-51.

Shinn, S. H. and Schaff, H. V. (2013) 'Evidence-based surgical management of acquired tricuspid valve disease', *Nat Rev Cardiol*, 10(4), pp. 190-203.

Shokeir, M. H. (1971) 'Hypoplastic left heart syndrome: an autosomal recessive disorder', *Clin Genet*, 2(1), pp. 7-14.

Sholler, G. F., Colan, S. D. and Sanders, S. P. (1988) 'Effect of isolated right ventricular outflow obstruction on left ventricular function in infants', *Am J Cardiol*, 62(10 Pt 1), pp. 778-84.

Shuib, S., McMullan, D., Rattenberry, E., Barber, R. M., Rahman, F., Zatyka, M., Chapman, C., Macdonald, F., Latif, F., Davison, V. and Maher, E. R. (2009) 'Microarray based analysis of 3p25-p26 deletions (3p- syndrome)', *Am J Med Genet A*, 149a(10), pp. 2099-105.

Shuler, C. O., Black, G. B. and Jerrell, J. M. (2013) 'Population-based treated prevalence of congenital heart disease in a pediatric cohort', *Pediatr Cardiol*, 34(3), pp. 606-11.

Sieff, C. (1993) 'Diamond-Blackfan Anemia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Silversides, C. K., Lionel, A. C., Costain, G., Merico, D., Migita, O., Liu, B., Yuen, T., Rickaby, J., Thiruvahindrapuram, B., Marshall, C. R., Scherer, S. W. and Bassett, A. S. (2012) 'Rare copy number variations in adults with tetralogy of Fallot implicate novel risk gene pathways', *PLoS Genet*, 8(8), pp. e1002843.

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G. and Souza, R. (2019) 'Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension', *Eur Respir J*, 53(1).

Singh, H., Ali, S., Luni, F., Hashmi, F. and Taleb, M. (2017) 'Isolated rupture of bicuspid aortic valve following blunt chest trauma: A case report and systematic review of literature', *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 7, pp. 89-91.

Singh, J. P., Evans, J. C., Levy, D., Larson, M. G., Freed, L. A., Fuller, D. L., Lehman, B. and Benjamin, E. J. (1999) 'Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study)', *Am J Cardiol*, 83(6), pp. 897-902.

Sinha, S. N., Rusnak, S. L., Sommers, H. M., Cole, R. B., Muster, A. J. and Paul, M. H. (1968) 'Hypoplastic left ventricle syndrome. Analysis of thirty autopsy cases in infants with surgical considerations', *Am J Cardiol*, 21(2), pp. 166-73.

Skraban, C. M., Grand, K. L. and Deardorff, M. A. (1993) 'WDR26-Related Intellectual Disability', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Slavotinek, A. (1993a) 'Fryns Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Slavotinek, A. M. (1993b) 'McKusick-Kaufman Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Slight, R. D., Nzewi, O. C., Buell, R. and Mankad, P. S. (2005) 'Cor-triatriatum sinister presenting in the adult as mitral stenosis: an analysis of factors which may be relevant in late presentation', *Heart Lung Circ*, 14(1), pp. 8-12.

Slight, R. D., Nzewi, O. C. and Mankad, P. S. (2004) 'Echocardiographic diagnosis of cor triatriatum sinister in the adult', *Heart*, 90(1), pp. 63.

Smith, A. C. M., Boyd, K. E., Brennan, C., Charles, J., Elsea, S. H., Finucane, B. M., Foster, R., Gropman, A., Girirajan, S. and Haas-Givler, B. (1993) 'Smith-Magenis Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Smith, A. T., Sack, G. H., Jr. and Taylor, G. J. (1979) 'Holt-Oram syndrome', *J Pediatr*, 95(4), pp. 538-43.

Smith, D. W., Patau, K., Therman, E. and Inhorn, S. L. (1960) 'A new autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome', *J Pediatr*, 57, pp. 338-45.

Smith, K. A., Joziase, I. C., Chocron, S., van Dinther, M., Guryev, V., Verhoeven, M. C., Rehmann, H., van der Smagt, J. J., Doevendans, P. A., Cuppen, E., Mulder, B. J., Ten Dijke, P. and Bakkers, J. (2009) 'Dominant-negative ALK2 allele associates with congenital heart defects', *Circulation*, 119(24), pp. 3062-9.

Snellen, H. A., Hartman, H., Buis-Liem, T. N., Kole, E. H. and Rohmer, J. (1968) 'Pulmonic stenosis', *Circulation*, 38(1 Suppl), pp. 93-101.

Solomon, B. D., Pineda-Alvarez, D. E., Raam, M. S., Bous, S. M., Keaton, A. A., Vélez, J. I. and Cummings, D. A. (2010a) 'Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association', *Am J Med Genet A*, 152a(9), pp. 2236-44.

Solomon, B. D., Pineda-Alvarez, D. E., Raam, M. S. and Cummings, D. A. (2010b) 'Evidence for inheritance in patients with VACTERL association', *Hum Genet*, 127(6), pp. 731-3.

Solymar, L., Sabel, K. G. and Zetterqvist, P. (1987) 'Total anomalous pulmonary venous connection in siblings. Report on three families', *Acta Paediatr Scand*, 76(1), pp. 124-7.

Soto, B., Becker, A. E., Moolaert, A. J., Lie, J. T. and Anderson, R. H. (1980) 'Classification of ventricular septal defects', *Br Heart J*, 43(3), pp. 332-43.

Speleman, F., Leroy, J. G., Van Roy, N., De Paepe, A., Suijkerbuijk, R., Brunner, H., Looijenga, L., Verschraegen-Spae, M. R. and Orye, E. (1991) 'Pallister-Killian syndrome: characterization of the isochromosome 12p by fluorescent in situ hybridization', *Am J Med Genet*, 41(3), pp. 381-7.

Spengos, K., Gialafos, E. and Vassilopoulou, S. (2008) 'Ischemic stroke as an uncommon complication of Cor triatriatum', *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 17(6), pp. 436-8.

Sperling, S., Grimm, C. H., Dunkel, I., Mebus, S., Sperling, H. P., Ebner, A., Galli, R., Lehrach, H., Fusch, C., Berger, F. and Hammer, S. (2005) 'Identification and functional analysis of CITED2 mutations in patients with congenital heart defects', *Hum Mutat*, 26(6), pp. 575-82.

Spinner, N. B., Conlin, L. K., Mulchandani, S. and Emanuel, B. S. (2013) 'Deletions and other structural abnormalities of the autosomes', *Emery and Rimoin's Essential Medical Genetics*, 2013, pp. 161.

Spinner, N. B., Gilbert, M. A., Loomes, K. M. and Krantz, I. D. (1993) 'Alagille Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Spiridon, M. R., Petris, A. O., Gorduza, E. V., Petras, A. S., Popescu, R. and Caba, L. (2018) 'Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities', *Cardiol Res*, 9(5), pp. 324-329.

Sreeram, N., Wren, C., Bhate, M., Robertson, P. and Hunter, S. (1989) 'Cardiac abnormalities in the fragile X syndrome', *Br Heart J*, 61(3), pp. 289-91.

Srinivasan, A. and Wright, D. (2014) 'Pallister-Killian syndrome', *The American journal of case reports*, 15, pp. 194.

Stallmeyer, B., Fenge, H., Nowak-Göttl, U. and Schulze-Bahr, E. (2010) 'Mutational spectrum in the cardiac transcription factor gene NKX2.5 (CSX) associated with congenital heart disease', *Clin Genet*, 78(6), pp. 533-40.

Stamm, C., Li, J., Ho, S. Y., Redington, A. N. and Anderson, R. H. (1997) 'The aortic root in supra-avalvular aortic stenosis: the potential surgical relevance of morphologic findings', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(1), pp. 16-24.

Stapleton, J. F. (1986) 'Natural history of chronic valvular disease', *Cardiovasc Clin*, 16(2), pp. 105-47.

Starling, M. R., Kirsh, M. M., Montgomery, D. G. and Gross, M. D. (1991) 'Mechanisms for left ventricular systolic dysfunction in aortic regurgitation: importance for predicting the functional response to aortic valve replacement', *J Am Coll Cardiol*, 17(4), pp. 887-97.

Stańczak, P., Witecka, J., Szydło, A., Gutmajster, E., Lisik, M., Auguściak-Duma, A., Tarnowski, M., Czekaj, T., Czekaj, H. and Sieroń, A. L. (2009) 'Mutations in mammalian tolloid-like 1 gene detected in adult patients with ASD', *Eur J Hum Genet*, 17(3), pp. 344-51.

Steiner, R. D. and Basel, D. (1993) 'COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Stern, J. and Delman, A. J. (1968) 'Normal splitting of the second heart sound in significant valvular pulmonic stenosis', *Am Heart J*, 76(1), pp. 13-7.

Stevens, C. A. and Bhakta, M. G. (1995) 'Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome', *American journal of medical genetics*, 59(3), pp. 346-348.

Stolf, N. A. G., Sobral, M. L. P., Terrazas, A., Pires, E., Britto, P. and Santos, G. G. (2013) 'Extra-anatomic aortic bypass for repair of type A interrupted aortic arch associated with multiple aneurysms of the collateral circulation', *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1), pp. P39.

Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G. and Gatta, V. (2012) 'Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases', *International journal of molecular sciences*, 13(3), pp. 3245-3276.

Subramaniam, P., Knisely, A., Portmann, B., Qureshi, S. A., Aclimandos, W. A., Karani, J. B. and Baker, A. J. (2011) 'Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 52(1), pp. 84-9.

Sugayama, S., Koch, V., Furusawa, E., Leone, C. and Kim, C. (2004) 'Renal and urinary findings in 20 patients with Williams-Beuren syndrome diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH)', *Revista do Hospital das Clínicas*, 59, pp. 266-72.

Sugimoto, T., Okada, M., Ozaki, N., Hatakeyama, T. and Kawahira, T. (1999) 'Long-term evaluation of treatment for functional tricuspid regurgitation with regurgitant volume: characteristic differences based on primary cardiac lesion', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 117(3), pp. 463-71.

Sullivan, K. E., McDonald-McGinn, D., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., Zackai, E. H. and Jawad, A. F. (1999) 'Longitudinal analysis of lymphocyte function and numbers in the first year of life in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)', *Clin Diagn Lab Immunol*, 6(6), pp. 906-11.

Sunder, A., Mohanty, B. and Sahoo, M. K. (2019) 'Double-outlet left ventricle: A rare case', *J Family Med Prim Care: Vol. 5*. India, pp. 1769-1771.

Suntratontpipat, S., Bamforth, S. D., Johnson, A. L., Noga, M., Anderson, R. H., Smallhorn, J. and Tham, E. (2015) 'Childhood presentation of interrupted aortic arch with persistent carotid ducts', *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 6(2), pp. 335-8.

Superti-Furga, A. and Unger, S. (1993) 'CHST3-Related Skeletal Dysplasia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Sveden, A., Gordon, C. T., Amiel, J. and Chopra, M. (1993) 'ANKRD17-Related Neurodevelopmental Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

- Svensson, E. C., Tufts, R. L., Polk, C. E. and Leiden, J. M. (1999) 'Molecular cloning of FOG-2: a modulator of transcription factor GATA-4 in cardiomyocytes', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(3), pp. 956-61.
- Syamasundar Rao, P. (1991) 'Perinatal circulatory physiology', *Indian J Pediatr*, 58(4), pp. 441-451.
- Sävendahl, L. and Davenport, M. L. (2000) 'Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change', *J Pediatr*, 137(4), pp. 455-9.
- Ta-Shma, A., El-lahham, N., Edvardson, S., Stepensky, P., Nir, A., Perles, Z., Gavri, S., Golender, J., Yaakobi-Simhayoff, N., Shaag, A., Rein, A. J. and Elpeleg, O. (2014) 'Conotruncal malformations and absent thymus due to a deleterious NKX2-6 mutation', *J Med Genet*, 51(4), pp. 268-70.
- Takagishi, J., Rauen, K. A., Drumheller, T., Kousseff, B. and Sutcliffe, M. (2006) 'Chromosome 3p25 deletion in mother and daughter with minimal phenotypic effect', *Am J Med Genet A*, 140(14), pp. 1587-93.
- Talner, C. N. (1998) 'Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461', *Pediatrics*, 102(1 Pt 2), pp. 258-9.
- Tan, W., Lin, A. and Keppler-Noreuil, K. (1993) 'Cranioectodermal Dysplasia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Tan, Z. P., Huang, C., Xu, Z. B., Yang, J. F. and Yang, Y. F. (2012) 'Novel ZFPM2/FOG2 variants in patients with double outlet right ventricle', *Clin Genet*, 82(5), pp. 466-71.
- Tannous, H. J., Moulick, A. N. and Jonas, R. A. (2006) 'Interrupted aortic arch and aortic atresia with circle of Willis-dependent coronary perfusion', *Ann Thorac Surg*, 82(2), pp. e11-3.
- Tansatit, M., Kongrutthanachok, N., Kongnak, W., Arunpan, S., Maneeshote, P., Buasorn, V., Praphanphoj, V. and Shotelersuk, V. (2006) 'Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve in a de novo derivative chromosome 9 with duplication of 9p13 --> 9pter and deletion of 9q34.3', *Am J Med Genet A*, 140(18), pp. 1981-7.
- Taparia, S., Gelineau-van Waes, J., Rosenquist, T. H. and Finnell, R. H. (2007) 'Importance of folate-homocysteine homeostasis during early embryonic development', *Clin Chem Lab Med*, 45(12), pp. 1717-27.
- Tarkiainen, M., Sipola, P., Jalanko, M., Heliö, T., Laine, M., Järvinen, V., Häyrynen, K., Lauerma, K. and Kuusisto, J. (2016) 'Cardiovascular magnetic resonance of mitral valve length in hypertrophic cardiomyopathy', *J Cardiovasc Magn Reson*, 18(1), pp. 33.
- Tartaglia, M., Kalidas, K., Shaw, A., Song, X., Musat, D. L., van der Burgt, I., Brunner, H. G., Bertola, D. R., Crosby, A., Ion, A., Kucherlapati, R. S., Jeffery, S., Patton, M. A. and Gelb, B. D. (2002) 'PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity', *Am J Hum Genet*, 70(6), pp. 1555-63.
- Tartaglia, M., Pennacchio, L. A., Zhao, C., Yadav, K. K., Fodale, V., Sarkozy, A., Pandit, B., Oishi, K., Martinelli, S., Schackwitz, W., Ustaszewska, A., Martin, J., Bristow, J., Carta, C., Lepri, F., Neri, C., Vasta, I., Gibson, K., Curry, C. J., Sigüero, J. P., Digilio, M. C., Zampino, G., Dallapiccola, B., Bar-Sagi, D. and Gelb, B. D. (2007) 'Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome', *Nat Genet*, 39(1), pp. 75-9.
- Tassabehji, M., Metcalfe, K., Donnai, D., Hurst, J., Reardon, W., Burch, M. and Read, A. P. (1997) 'Elastin: Genomic Structure and Point Mutations in Patients with Supravalvular Aortic Stenosis', *Human Molecular Genetics*, 6(7), pp. 1029-1036.
- Tassanakijpanich, N., Cohen, J., Cohen, R., Srivatsa, U. N. and Hagerman, R. J. (2020) 'Cardiovascular Problems in the Fragile X Premutation', *Frontiers in Genetics*, 11.
- Tatton-Brown, K. and Rahman, N. (2007) 'Sotos syndrome', *Eur J Hum Genet*, 15(3), pp. 264-71.
- Taylor, A. L., Eichhorn, E. J., Brickner, M. E., Eberhart, R. C. and Grayburn, P. A. (1990) 'Aortic valve morphology: an important in vitro determinant of proximal regurgitant jet width by Doppler color flow mapping', *J Am Coll Cardiol*, 16(2), pp. 405-12.
- Taylor, C. M., Smith, R., Lehman, C., Mitchel, M. W., Singer, K., Weaver, W. C. and Chung, W. (1993) '16p11.2 Recurrent Deletion', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Tchervenkov, C. I., Jacobs, M. L. and Tahta, S. A. (2000) 'Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome', *Ann Thorac Surg*, 69(4 Suppl), pp. S170-9.

- Tchervenkov, C. I., Walters, H. L., 3rd and Chu, V. F. (2000) 'Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet left ventricle', *Ann Thorac Surg*, 69(4 Suppl), pp. S264-9.
- Teague, S. M., Heinsimer, J. A., Anderson, J. L., Sublett, K., Olson, E. G., Voyles, W. F. and Thadani, U. (1986) 'Quantification of aortic regurgitation utilizing continuous wave Doppler ultrasound', *J Am Coll Cardiol*, 8(3), pp. 592-9.
- Thakrar, A., Shapiro, M. D., Jassal, D. S., Neilan, T. G., King, M. E. and Abbara, S. (2007) 'Cor triatriatum: the utility of cardiovascular imaging', *Can J Cardiol*, 23(2), pp. 143-5.
- Thamboo, T. P. and L. Chan, N. H. (2005) 'Pentalogy of Cantrell with a double-outlet left ventricle', *Pathology*, 37(1), pp. 87-89.
- Tilton, R. K., Wilkens, A., Krantz, I. D. and Izumi, K. (2014) 'Cardiac manifestations of Pallister-Killian syndrome', *Am J Med Genet A*, 164a(5), pp. 1130-5.
- Tomita-Mitchell, A., Maslen, C. L., Morris, C. D., Garg, V. and Goldmuntz, E. (2007) 'GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease', *J Med Genet*, 44(12), pp. 779-83.
- Tompson, S. W., Ruiz-Perez, V. L., Blair, H. J., Barton, S., Navarro, V., Robson, J. L., Wright, M. J. and Goodship, J. A. (2007) 'Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients', *Hum Genet*, 120(5), pp. 663-70.
- Toomer, K. A., Yu, M., Fulmer, D., Guo, L., Moore, K. S., Moore, R., Drayton, K. D., Glover, J., Peterson, N., Ramos-Ortiz, S., Drohan, A., Catching, B. J., Stairley, R., Wessels, A., Lipschutz, J. H., Delling, F. N., Jeunemaitre, X., Dina, C., Collins, R. L., Brand, H., Talkowski, M. E., Del Monte, F., Mukherjee, R., Awgulewitsch, A., Body, S., Hardiman, G., Hazard, E. S., da Silveira, W. A., Wang, B., Leyne, M., Durst, R., Markwald, R. R., Le Scouarnec, S., Hagege, A., Le Tourneau, T., Kohl, P., Rog-Zielinska, E. A., Ellinor, P. T., Levine, R. A., Milan, D. J., Schott, J. J., Bouatia-Naji, N., Slauchaupt, S. A. and Norris, R. A. (2019) 'Primary cilia defects causing mitral valve prolapse', *Sci Transl Med*, 11(493).
- Topilsky, Y., Tribouilloy, C., Michelena, H. I., Pislaru, S., Mahoney, D. W. and Enriquez-Sarano, M. (2010) 'Pathophysiology of tricuspid regurgitation: quantitative Doppler echocardiographic assessment of respiratory dependence', *Circulation*, 122(15), pp. 1505-13.
- Torigoe, T., Sakaguchi, H., Kitano, M., Kurosaki, K., Shiraishi, I., Kagizaki, K., Ichikawa, H. and Yagihara, T. (2012) 'Clinical characteristics of acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae in infancy-experience at a single institution', *Eur J Pediatr*, 171(2), pp. 259-65.
- Tornos Mas, P., Rodríguez-Palomares, J. F. and Antunes, M. J. (2015) 'Secondary tricuspid valve regurgitation: a forgotten entity', *Heart*, 101(22), pp. 1840-8.
- Travessa, A. M., Dias, P., Santos, A., Custódio, S., Sousa, A. and Sousa, A. B. (2020) 'Upper limb phocomelia: A prenatal case of thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome illustrating the importance of chromosomal microarray in limb reduction defects', *Taiwan J Obstet Gynecol*, 59(2), pp. 318-322.
- Tribouilloy, C. M., Enriquez-Sarano, M., Bailey, K. R., Seward, J. B. and Tajik, A. J. (2000) 'Assessment of severity of aortic regurgitation using the width of the vena contracta: A clinical color Doppler imaging study', *Circulation*, 102(5), pp. 558-64.
- Trivedi, K. R. and Benson, L. N. (2003) 'Interventional Strategies in the Management of Peripheral Pulmonary Artery Stenosis', *Journal of Interventional Cardiology*, 16(2), pp. 171-188.
- Trombara, F., Bergonti, M., Toscano, O., Dalla Cia, A., Assanelli, E. M., Polvani, G. and Bartorelli, A. L. (2021) 'Bloody tricuspid stenosis: case report of an uncommon cause of haemoptysis', *Eur Heart J Case Rep*, 5(2), pp. ytaa537.
- Tsai, M. C., Chou, Y. Y., Wang, J. N., Wu, J. M., Huang, C. C., Kuo, P. L. and Tsai, Y. S. (2015) 'Type B Interrupted Aortic Arch and Hydrocephalus Associated with Mosaicism of a 1.37 Mb Amplified Cat Eye Syndrome Critical Region', *Pediatr Neonatol*, 56(4), pp. 277-9.
- Turbay, D., Wechsler, S. B., Blanchard, K. M. and Izumo, S. (1996) 'Molecular cloning, chromosomal mapping, and characterization of the human cardiac-specific homeobox gene hCsx', *Mol Med*, 2(1), pp. 86-96.
- Tüzel, E., Samli, H., Kuru, I., Türkmen, S., Demir, Y., Maralcan, G. and Güler, C. (2007) 'Association of hypospadias with hypoplastic synpolydactyly and role of HOXD13 gene mutations', *Urology*, 70(1), pp. 161-4.
- Umbhauer, M., Djiane, A., Goisset, C., Penzo-Méndez, A., Riou, J. F., Boucaut, J. C. and Shi, D. L. (2000) 'The C-terminal cytoplasmic Lys-thr-X-X-X-Trp motif in frizzled receptors mediates Wnt/beta-catenin signalling', *Embo j*, 19(18), pp. 4944-54.
- Unger, S., Scherer, G. and Superti-Furga, A. (1993) 'Campomelic Dysplasia', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Urbán, Z., Helms, C., Fekete, G., Csiszár, K., Bonnet, D., Munnich, A., Donis-Keller, H. and Boyd, C. D. (1996) '7q11.23 deletions in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover', *Am J Hum Genet*, 59(4), pp. 958-62.

Urbán, Z., Michels, V. V., Thibodeau, S. N., Davis, E. C., Bonnefont, J.-P., Munnich, A., Eyskens, B., Gewillig, M., Devriendt, K. and Boyd, C. D. (2000) 'Isolated supraaortic stenosis: functional haploinsufficiency of the elastin gene as a result of nonsense-mediated decay', *Human Genetics*, 106(6), pp. 577-588.

Vaideeswar, P., Tullu, M. S., Sathe, P. A. and Nanavati, R. (2008) 'Atresia of the common pulmonary vein--a rare congenital anomaly', *Congenit Heart Dis*, 3(6), pp. 431-4.

van Bon, B. W. M., Coe, B. P., de Vries, B. B. A. and Eichler, E. E. (1993a) 'DYRK1A Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

van Bon, B. W. M., Mefford, H. C., de Vries, B. B. A. and Schaaf, C. P. (1993b) '15q13.3 Recurrent Deletion', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Van de Laar, I., Dooijes, D., Hoefsloot, L., Simon, M., Hoozeboom, J. and Devriendt, K. (2007) 'Limb anomalies in patients with CHARGE syndrome: an expansion of the phenotype', *Am J Med Genet A*, 143a(22), pp. 2712-5.

van der Burgt, I. (2007) 'Noonan syndrome', *Orphanet J Rare Dis*, 2, pp. 4.

van der Velde, M. E., Parness, I. A., Colan, S. D., Spevak, P. J., Lock, J. E., Mayer, J. E., Jr. and Sanders, S. P. (1991) 'Two-dimensional echocardiography in the pre- and postoperative management of totally anomalous pulmonary venous connection', *J Am Coll Cardiol*, 18(7), pp. 1746-51.

Van Dijck, A., Vandeweyer, G. and Kooy, F. (1993) 'ADNP-Related Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Van Maldergem, L., Piard, J., Larizza, L. and Wang, L. L. (1993) 'Baller-Gerold Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Van Praagh, R. (1987) 'Truncus arteriosus: what is it really and how should it be classified?', *Eur J Cardiothorac Surg*, 1(2), pp. 65-70.

Van Praagh, R., Geva, T. and Kreutzer, J. (1989) 'Ventricular septal defects: how shall we describe, name and classify them?', *J Am Coll Cardiol*, 14(5), pp. 1298-9.

Van Praagh, S., Carrera, M. E., Sanders, S., Mayer, J. E., Jr. and Van Praagh, R. (1995) 'Partial or total direct pulmonary venous drainage to right atrium due to malposition of septum primum. Anatomic and echocardiographic findings and surgical treatment: a study based on 36 cases', *Chest*, 107(6), pp. 1488-98.

van Roekens, C. N. and Zuckerberg, A. L. (1995) 'Emergency management of hypercyanotic crises in tetralogy of Fallot', *Ann Emerg Med*, 25(2), pp. 256-8.

van Son, J. A., Edwards, W. D. and Danielson, G. K. (1994) 'Pathology of coronary arteries, myocardium, and great arteries in supraaortic stenosis. Report of five cases with implications for surgical treatment', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 108(1), pp. 21-8.

van Trier, D. C., Feenstra, I., Bot, P., de Leeuw, N. and Draaisma, J. M. (2013) 'Cardiac anomalies in individuals with the 18q deletion syndrome; report of a child with Ebstein anomaly and review of the literature', *Eur J Med Genet*, 56(8), pp. 426-31.

van Trotsenburg, A. S., Vulsma, T., van Santen, H. M., Cheung, W. and de Vijlder, J. J. (2003) 'Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns', *J Clin Endocrinol Metab*, 88(4), pp. 1512-5.

Vancheri, F. and Gibson, D. (1989) 'Relation of third and fourth heart sounds to blood velocity during left ventricular filling', *Br Heart J*, 61(2), pp. 144-8.

- Vandeweyer, G., Van der Aa, N., Reyniers, E. and Kooy, R. F. (2012) 'The contribution of CLIP2 haploinsufficiency to the clinical manifestations of the Williams-Beuren syndrome', *Am J Hum Genet*, 90(6), pp. 1071-8.
- Vanlerberghe, C., Jourdain, A. S., Ghoumid, J., Frenois, F., Mezel, A., Vaksmann, G., Lenne, B., Delobel, B., Porchet, N., Cormier-Daire, V., Smol, T., Escande, F., Manouvrier-Hanu, S. and Petit, F. (2019) 'Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants', *Eur J Hum Genet*, 27(3), pp. 360-368.
- Varghese, R., Saheed, S. B., Omoregbee, B., Ninan, B., Pavithran, S. and Kothandam, S. (2015) 'Surgical Repair of Interrupted Aortic Arch and Interrupted Pulmonary Artery', *Ann Thorac Surg*, 100(6), pp. e139-40.
- Varghese, T. G., Revankar, V. R. and Varghese, S. G. (2015) 'The rare association of Ebstein anomaly with complete heart block – An interesting case report', *Journal of Indian College of Cardiology*, 5(4), pp. 335-337.
- Varvagiannis, K., Vissers, L., Baralle, D., de Vries, B. B. A. and Gazdagh, G. (1993) 'TRIO-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Vayngortin, T., Rosenfeld, H. and Mansour, K. (2019) 'A Rare Cause of Shock in an Infant: Cor Triatriatum', *Pediatr Emerg Care*, 35(9), pp. e172-e173.
- Vecoli, C., Pulignani, S., Foffa, I. and Andreassi, M. G. (2014) 'Congenital Heart Disease: The Crossroads of Genetics, Epigenetics and Environment', *Current Genomics*, 15.
- Vega, H., Gordillo, M. and Jabs, E. W. (1993) 'ESCO2 Spectrum Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Velasco, D., Olney, A. H. and Starr, L. (1993) 'SLC25A24 Fontaine Progeroid Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Venegas-Vega, C. A., Fernández-Ramírez, F., Zepeda, L. M., Nieto-Martínez, K., Gómez-Laguna, L., Garduño-Zarazúa, L. M., Berumen, J., Kofman, S. and Cervantes, A. (2013) 'Diagnosis of familial Wolf-Hirschhorn syndrome due to a paternal cryptic chromosomal rearrangement by conventional and molecular cytogenetic techniques', *BioMed Research International*, 2013.
- Verjaal, M. and De Nef, M. B. (1978) 'A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3', *Am J Dis Child*, 132(1), pp. 43-5.
- Verloes, A. (2005) 'Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal', *Am J Med Genet A*, 133a(3), pp. 306-8.
- Verloes, A., Drunat, S., Pilz, D. and Di Donato, N. (1993) 'Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Vincent, W. R., Buckberg, G. D. and Hoffman, J. I. (1974) 'Left ventricular subendocardial ischemia in severe valvar and supra-ventricular aortic stenosis. A common mechanism', *Circulation*, 49(2), pp. 326-33.
- Vlahos, A. P., Lock, J. E., McElhinney, D. B. and van der Velde, M. E. (2004) 'Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy', *Circulation*, 109(19), pp. 2326-30.
- Vogel, I., Lyngbye, T., Nielsen, A., Pedersen, S. and Hertz, J. M. (2009) 'Pallister-Killian syndrome in a girl with mild developmental delay and mosaicism for hexasomy 12p', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149(3), pp. 510-514.
- Vogelpoel, L. and Schrire, V. (1960) 'Auscultatory and Phonocardiographic Assessment of Pulmonary Stenosis with Intact Ventricular Septum', *Circulation*, 22(1), pp. 55-72.
- von Elten, K., Sawyer, T., Lentz-Kapua, S., Kanis, A. and Studer, M. (2013) 'A case of Wolf-Hirschhorn syndrome and hypoplastic left heart syndrome', *Pediatr Cardiol*, 34(5), pp. 1244-6.
- Von Rueden, T. J., Knight, L., Moller, J. H. and Edwards, J. E. (1975) 'Coarctation of the aorta associated with aortic valvular atresia', *Circulation*, 52(5), pp. 951-4.

- Von Rueden, T. J. and Moller, J. H. (1978) 'The electrocardiogram in aortic valvular atresia', *Chest*, 73(1), pp. 66-8.
- Vriend, J. W., Lam, J. and Mulder, B. J. (2004) 'Complete aortic arch obstruction: interruption or aortic coarctation?', *Int J Cardiovasc Imaging*, 20(5), pp. 393-6.
- Wackel, P., Cannon, B., Dearani, J., Sessions, K., Holst, K., Johnson, J. and Cetta, F. (2018) 'Arrhythmia after cone repair for Ebstein anomaly: The Mayo Clinic experience in 143 young patients', *Congenit Heart Dis*, 13(1), pp. 26-30.
- Waldstein, G. and Hagerman, R. (1988) 'Aortic hypoplasia and cardiac valvular abnormalities in a boy with fragile X syndrome', *Am J Med Genet*, 30(1-2), pp. 83-98.
- Waller, B. F., Howard, J. and Fess, S. (1995) 'Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation--Part I', *Clin Cardiol*, 18(2), pp. 97-102.
- Waller, B. F., Moriarty, A. T., Eble, J. N., Davey, D. M., Hawley, D. A. and Pless, J. E. (1986) 'Etiology of pure tricuspid regurgitation based on annular circumference and leaflet area: analysis of 45 necropsy patients with clinical and morphologic evidence of pure tricuspid regurgitation', *J Am Coll Cardiol*, 7(5), pp. 1063-74.
- Wallis, G. A., Debich-Spicer, D. and Anderson, R. H. (2011) 'Congenitally corrected transposition', *Orphanet J Rare Dis*, 6, pp. 22.
- Walsh, E. P. (2018) 'Ebstein's Anomaly of the Tricuspid Valve: A Natural Laboratory for Re-Entrant Tachycardias', *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(10), pp. 1271-1288.
- Wang, H., Kalfa, D., Rosenbaum, M. S., Ginns, J. N., Lewis, M. J., Glickstein, J. S., Bacha, E. A. and Chai, P. J. (2018) 'Scimitar Syndrome in Children and Adults: Natural History, Outcomes, and Risk Analysis', *Ann Thorac Surg*, 105(2), pp. 592-598.
- Wang, J., Fang, M., Liu, X. Y., Xin, Y. F., Liu, Z. M., Chen, X. Z., Wang, X. Z., Fang, W. Y., Liu, X. and Yang, Y. Q. (2011a) 'A novel GATA4 mutation responsible for congenital ventricular septal defects', *Int J Mol Med*, 28(4), pp. 557-64.
- Wang, J., Xin, Y. F., Liu, X. Y., Liu, Z. M., Wang, X. Z. and Yang, Y. Q. (2011b) 'A novel NKX2-5 mutation in familial ventricular septal defect', *Int J Mol Med*, 27(3), pp. 369-75.
- Wang, S.-s., Xu, M.-g., Zhuang, J., Li, W.-b., Zhang, Z.-w. and Xu, G. (2019) 'Transthoracic Echocardiographic Evaluation of Pulmonary Valve Anomalies in Pediatric Patients', *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(4), pp. 1091-1096.
- Wang, Y. and Huang, C.-H. (2012) 'Intraoperative Transesophageal Echocardiography for Congenital Heart Disease'.
- Warburton, D., Anyane-Yeboah, K. and Francke, U. (1987) 'Mosaic tetrasomy 12p: four new cases, and confirmation of the chromosomal origin of the supernumerary chromosome in one of the original Pallister-Mosaic syndrome cases', *Am J Med Genet*, 27(2), pp. 275-83.
- Warnes, C. A. (2006a) 'Transposition of the great arteries', *Circulation*, 114(24), pp. 2699-709.
- Warnes, C. A. (2006b) 'Transposition of the Great Arteries', *Circulation*, 114(24), pp. 2699-2709.
- Wat, M. J., Shchelochkov, O. A., Holder, A. M., Breman, A. M., Dagi, A., Bacino, C., Scaglia, F., Zori, R. T., Cheung, S. W., Scott, D. A. and Kang, S. H. (2009) 'Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia', *Am J Med Genet A*, 149a(8), pp. 1661-77.
- Watanabe, Y., Benson, D. W., Yano, S., Akagi, T., Yoshino, M. and Murray, J. C. (2002) 'Two novel frameshift mutations in *NKX2.5* result in novel features including visceral inversus and sinus venosus type ASD', *Journal of Medical Genetics*, 39(11), pp. 807.
- Waters, A. M. and Beales, P. L. (2011) 'Ciliopathies: an expanding disease spectrum', *Pediatr Nephrol*, 26(7), pp. 1039-56.
- Watson, D. G. and Rowe, R. D. (1962) 'Aortic-valve atresia. Report of 43 cases', *Jama*, 179, pp. 14-8.
- Watson, D. G., Rowe, R. D., Conen, P. E. and Duckworth, J. W. (1960) 'Mitral atresia with normal aortic valve. Report of 11 cases and review of the literature', *Pediatrics*, 25, pp. 450-67.
- Watson, H. (1974) 'Natural history of Ebstein's anomaly of tricuspid valve in childhood and adolescence. An international co-operative study of 505 cases', *Br Heart J*, 36(5), pp. 417-27.
- Weaver, D. D., Mapstone, C. L. and Yu, P. L. (1986) 'The VATER association. Analysis of 46 patients', *Am J Dis Child*, 140(3), pp. 225-9.
- Weber, F. M., Dooley, R. R. and Sparkes, R. S. (1970) 'Anal atresia, eye anomalies, and an additional small abnormal acrocentric chromosome (47,XX,mar+): report of a case', *J Pediatr*, 76(4), pp. 594-7.
- Wechsler, J., Greene, M., McDevitt, M. A., Anastasi, J., Karp, J. E., Le Beau, M. M. and Crispino, J. D. (2002) 'Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome', *Nat Genet*, 32(1), pp. 148-52.
- Weinberg, P. M. (1980) 'Anatomy of tricuspid atresia and its relevance to current forms of surgical therapy', *Ann Thorac Surg*, 29(4), pp. 306-11.

Weiss, K. and Lachlan, K. (1993) 'CHD4 Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Wenger, T. L., Hing, A. V. and Evans, K. N. (1993) 'Apert Syndrome', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Wenners, A., Petko, C., von Kaisenberg, C., Strauss, A., Eckmann-Scholz, C., Hoffmann, U., Jonat, W. and Alkatout, I. (2013) 'Fetal hypoplastic left heart syndrome and maternal liver transplantation for Wilson's disease: a case report', *Journal of Medical Case Reports*, 7(1), pp. 276.

Wernovsky, G. and Sanders, S. P. (1993) 'Coronary artery anatomy and transposition of the great arteries', *Coron Artery Dis*, 4(2), pp. 148-57.

Wessel, H. U., Cunningham, W. J., Paul, M. H., Bastanier, C. K., Muster, A. J. and Idriss, F. S. (1980) 'Exercise performance in tetralogy of Fallot after intracardiac repair', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 80(4), pp. 582-93.

Wessels, M. W., Berger, R. M., Frohn-Mulder, I. M., Roos-Hesselink, J. W., Hoogeboom, J. J., Mancini, G. S., Bartelings, M. M., Krijger, R., Wladimiroff, J. W., Niermeijer, M. F., Grossfeld, P. and Willems, P. J. (2005) 'Autosomal dominant inheritance of left ventricular outflow tract obstruction', *Am J Med Genet A*, 134a(2), pp. 171-9.

Whitton, C., Palmer, E. and Alkuraya, F. (1993) 'ATN1-Related Neurodevelopmental Disorder', in Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W. and Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Wilkens, A., Liu, H., Park, K., Campbell, L. B., Jackson, M., Kostanecka, A., Pipan, M., Izumi, K., Pallister, P. and Krantz, I. D. (2012) 'Novel clinical manifestations in Pallister–Killian syndrome: Comprehensive evaluation of 59 affected individuals and review of previously reported cases', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158(12), pp. 3002-3017.

Willett, D. L., Hall, S. A., Jessen, M. E., Wait, M. A. and Grayburn, P. A. (2001) 'Assessment of aortic regurgitation by transesophageal color Doppler imaging of the vena contracta: validation against an intraoperative aortic flow probe', *J Am Coll Cardiol*, 37(5), pp. 1450-5.

Williams, J. L., McDonald, M. T., Seifert, B. A., Deak, K. L., Rehder, C. W. and Campbell, M. J. (2020) 'An Unusual Association: Total Anomalous Pulmonary Venous Return and Aortic Arch Obstruction in Patients with Cat Eye Syndrome', *J Pediatr Genet*, 10(01), pp. 035-038.

Williams, M. J., Lee, M. Y., DiSalvo, T. G., Dec, G. W., Picard, M. H., Palacios, I. F. and Semigran, M. J. (1996) 'Biopsy-induced flail tricuspid leaflet and tricuspid regurgitation following orthotopic cardiac transplantation', *Am J Cardiol*, 77(15), pp. 1339-44.

Williams, R., Levi, D., Moore, J. and Boechat, M. (2007) 'Radiographic appearance of pediatric cardiovascular transcatheter devices', *Pediatric radiology*, 36, pp. 1231-41; quiz 1332.

Willis, P. W. t. and Craige, E. (1983) 'First heart sound in Ebstein's anomaly: observations on the cause of wide splitting by echophonocardiographic studies before and after operative repair', *J Am Coll Cardiol*, 2(6), pp. 1165-8.

Wilusz, J. E., Sunwoo, H. and Spector, D. L. (2009) 'Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world', *Genes Dev*, 23(13), pp. 1494-504.

Winter, G. B. and Geddes, M. (1967) 'Oral manifestations of chondroectodermal dysplasia (Ellis-Van Creveld Syndrome). Report of a case', *Br Dent J*, 122(3), pp. 103-7.

Wisniewski, K. E., Wisniewski, H. M. and Wen, G. Y. (1985) 'Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome', *Ann Neurol*, 17(3), pp. 278-82.

Witt, D. R., Biedermann, B. and Hall, J. G. (1985) 'Partial deletion of the short arm of chromosome 3 (3p25----3pter). Further delineation of the clinical phenotype', *Clin Genet*, 27(4), pp. 402-7.

Wolf, W. J. (1986) 'Diagnostic features and pitfalls in the two-dimensional echocardiographic evaluation of a child with cor triatriatum', *Pediatr Cardiol*, 6(4), pp. 211-3.

Wolff, D. J., Van Dyke, D. L. and Powell, C. M. (2010) 'Laboratory guideline for Turner syndrome', *Genet Med*, 12(1), pp. 52-5.

Wooley, C. F., Fontana, M. E., Kilman, J. W. and Ryan, J. M. (1985) 'Tricuspid stenosis. Atrial systolic murmur, tricuspid opening snap, and right atrial pressure pulse', *Am J Med*, 78(3), pp. 375-84.

- Wyllie, J. P., Wright, M. J., Burn, J. and Hunter, S. (1994) 'Natural history of trisomy 13', *Arch Dis Child*, 71(4), pp. 343-5.
- Xanthos, T., Dalivigkas, I. and Ekmektzoglou, K. A. (2011) 'Anatomic variations of the cardiac valves and papillary muscles of the right heart', *Ital J Anat Embryol*, 116(2), pp. 111-26.
- Yabrodi, M. and Mastropietro, C. W. (2017) 'Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival', *Pediatr Res*, 81(1-2), pp. 142-149.
- Yagi, H., Furutani, Y., Hamada, H., Sasaki, T., Asakawa, S., Minoshima, S., Ichida, F., Joo, K., Kimura, M., Imamura, S., Kamatani, N., Momma, K., Takao, A., Nakazawa, M., Shimizu, N. and Matsuoka, R. (2003) 'Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome', *Lancet*, 362(9393), pp. 1366-73.
- Yamada, T., Tabereaux, P. B., McElderry, H. T., Doppalapudi, H. and Kay, G. N. (2009) 'Transseptal catheterization in the catheter ablation of atrial fibrillation in a patient with cor triatriatum sinister', *J Interv Card Electrophysiol*, 25(1), pp. 79-82.
- Yamagishi, H., Kodo, K., Maeda, J., Uchida, K., Tsuchihashi, T., Shibata, A., Ishizaki, R., Yamagishi, C. and Srivastava, D. (2016) 'A History and Interaction of Outflow Progenitor Cells Implicated in "Takao Syndrome"', pp. 201-209.
- Yamagishi, H. and Yamagishi, C. (2014) 'Embryology', in Saremi, F. (ed.) *Cardiac CT and MR for Adult Congenital Heart Disease*. New York, NY: Springer New York, pp. 7-21.
- Yamamoto, T., Dowa, Y., Ueda, H., Kawataki, M., Asou, T., Sasaki, Y., Harada, N., Matsumoto, N., Matsuoka, R. and Kurosawa, K. (2008) 'Tetralogy of Fallot associated with pulmonary atresia and major aortopulmonary collateral arteries in a patient with interstitial deletion of 16q21-q22.1', *Am J Med Genet A*, 146a(12), pp. 1575-80.
- Yamauchi, T. and Cayler, G. G. (1964) 'EBSTEIN'S ANOMALY IN THE NEONATE. A CLINICAL STUDY OF THREE CASES OBSERVED FROM BIRTH THROUGH INFANCY', *Am J Dis Child*, 107, pp. 165-72.
- Yang, Y.-Q., Li, L., Wang, J., Liu, X.-Y., Chen, X.-Z., Zhang, W., Wang, X.-Z., Jiang, J.-Q., Liu, X. and Fang, W.-Y. (2012a) 'A Novel GATA4 Loss-of-Function Mutation Associated With Congenital Ventricular Septal Defect', *Pediatric Cardiology*, 33(4), pp. 539-546.
- Yang, Y. Q., Wang, J., Liu, X. Y., Chen, X. Z., Zhang, W., Wang, X. Z., Liu, X. and Fang, W. Y. (2012b) 'Novel GATA4 mutations in patients with congenital ventricular septal defects', *Med Sci Monit*, 18(6), pp. Cr344-50.
- Yap, S. H., Anania, N., Alboliras, E. T. and Lilien, L. D. (2009) 'Reversed differential cyanosis in the newborn: a clinical finding in the supracardiac total anomalous pulmonary venous connection', *Pediatr Cardiol*, 30(3), pp. 359-62.
- Yassae, V. R., Hashemi-Gorji, F., Soltani, Z. and Poorhosseini, S. M. (2014) 'A new approach for molecular diagnosis of TAR syndrome', *Clin Biochem*, 47(9), pp. 835-9.
- Yeung, A., Francis, D., Giouzeppos, O. and Amor, D. J. (2009) 'Pallister-Killian syndrome caused by mosaicism for a supernumerary ring chromosome 12p', *Am J Med Genet A*, 149a(3), pp. 505-9.
- Yim, D., Dragulescu, A., Ide, H., Seed, M., Grosse-Wortmann, L., van Arsdell, G. and Yoo, S.-J. (2018) 'Essential Modifiers of Double Outlet Right Ventricle', *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 11(3), pp. e006891.
- Yolandee, B.-C., William, D., Mario, C.-M., Raymond, M., XinXiu, X., Cecilia, W. L. and Jiuann-Huey Ivy, L. (2022) 'Hypoplastic Left Heart Syndrome', in Rao, P.S. (ed.) *Congenital Heart Defects*. Rijeka: IntechOpen, pp. Ch. 7.
- Yoo, S.-J., Thabit, O., Kim, E. K., Ide, H., Yim, D., Dragulescu, A., Seed, M., Grosse-Wortmann, L. and van Arsdell, G. (2016) '3D printing in medicine of congenital heart diseases', *3D Printing in Medicine*, 2(1), pp. 3.
- Yorifuji, T., Kawakita, R., Hosokawa, Y., Fujimaru, R., Yamaguchi, E. and Tamagawa, N. (2012) 'Dominantly inherited diabetes mellitus caused by GATA6 haploinsufficiency: variable intrafamilial presentation', *J Med Genet*, 49(10), pp. 642-3.
- Yozgat, C. Y., Cakir, E., Yazan, H., Temur, H. O., Yakut, K. and Yozgat, Y. (2020) 'A Rare Cause of Pulmonary Hypertension in a 4-Year-Old Toddler: Association of Cor Triatriatum Sinister and Pulmonary Arteriovenous Malformation', *Case Rep Pediatr*, 2020, pp. 8825215.
- Yu, F. F., Lu, B., Gao, Y., Hou, Z. H., Schoepf, U. J., Spearman, J. V., Cao, H. L., Sun, M. L. and Jiang, S. L. (2013) 'Congenital anomalies of coronary arteries in complex congenital heart disease: diagnosis and analysis with dual-source CT', *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 7(6), pp. 383-90.
- Yu, L., Bennett, J. T., Wynn, J., Carvill, G. L., Cheung, Y. H., Shen, Y., Mychaliska, G. B., Azarow, K. S., Crombleholme, T. M., Chung, D. H., Potoka, D., Warner, B. W., Bucher, B., Lim, F. Y., Pietsch, J., Stolar, C., Aspelund, G., Arkovitz, M. S., Mefford, H. and Chung, W. K. (2014) 'Whole exome sequencing identifies de novo mutations in GATA6 associated with congenital diaphragmatic hernia', *J Med Genet*, 51(3), pp. 197-202.

- Yucel, E., Bertrand, P., Churchill, J. and Namasivayam, M. (2020) 'The tricuspid valve in review: Anatomy, pathophysiology and echocardiographic assessment with focus on functional tricuspid regurgitation', *Journal of Thoracic Disease*, 12, pp. 2945-2954.
- Yun, S. W. (2011) 'Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention', *Korean J Pediatr*, 54(5), pp. 183-91.
- Zafarullah, M. and Tassone, F. (2019) 'Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)', pp. 173-189.
- Zakowski, M. F., Wright, Y. and Ricci, A., Jr. (1992) 'Pericardial agenesis and focal aplasia cutis in tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome)', *Am J Med Genet*, 42(3), pp. 323-5.
- Zarate, Y. A. and Fish, J. L. (2017) 'SATB2-associated syndrome: Mechanisms, phenotype, and practical recommendations', *Am J Med Genet A*, 173(2), pp. 327-337.
- Zetterqvist, P. (1960) 'Multiple occurrence of atrial septal defect in a family', *Acta Paediatr (Stockh)*, 49, pp. 741-7.
- Zetterqvist, P., Turesson, I., Johansson, B. W., Laurell, S. and Ohlsson, N. M. (1971) 'Dominant mode of inheritance in atrial septal defect', *Clin Genet*, 2(2), pp. 78-86.
- Zhang, W., Li, X., Shen, A., Jiao, W., Guan, X. and Li, Z. (2008) 'GATA4 mutations in 486 Chinese patients with congenital heart disease', *Eur J Med Genet*, 51(6), pp. 527-35.
- Zhang, Y. (2009) 'Congenital defect of the partial atrioventricular canal with Klinefelter syndrome', *BMJ Case Rep*, 2009.
- Zhian, S., Belmont, J. and Maslen, C. L. (2012) 'Specific association of missense mutations in CRELD1 with cardiac atrioventricular septal defects in heterotaxy syndrome', *Am J Med Genet A*, 158a(8), pp. 2047-9.
- Zhou, J., Wu, Y., Xu, X., Zhang, Y., Zhang, X., Chen, H., Zhuang, J., Chen, J. and Teng, Y. (2022) 'Identification and characterization of novel elastin gene mutations in eleven families with supra-aortic stenosis', *Front Genet*, 13, pp. 1059640.
- Zhou, Y., Li, J., Zhou, K., Liao, X., Zhou, X. and Shen, K. (2019) 'The methylation of Notch1 promoter mediates the osteogenesis differentiation in human aortic valve interstitial cells through Wnt/ β -catenin signaling', *J Cell Physiol*, 234(11), pp. 20366-20376.
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., Nihoyannopoulos, P., Otto, C. M., Quinones, M. A., Rakowski, H., Stewart, W. J., Waggoner, A. and Weissman, N. J. (2003) 'Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography', *J Am Soc Echocardiogr*, 16(7), pp. 777-802.
- Zweier, C., Sticht, H., Aydin-Yaylagül, I., Campbell, C. E. and Rauch, A. (2007) 'Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions', *Am J Hum Genet*, 80(3), pp. 510-7.
- Şaşkın, H., Düzyol, Ç., Özcan, K. S. and Aksoy, R. (2015) 'Right atrial myxoma mimicking tricuspid stenosis', *BMJ Case Rep*, 2015.
- Γερμανάκης, Ι., Βλάχος, Α., Γιαννόπουλος, Α. and Παπαδοπούλου-Λεγμπέλου, Κ. 2015. Εισαγωγή στην Παιδοκαρδιολογία. Greece: ebook.
- Φρουσίρα Ε. (2001) Πνευματική καθυστέρηση-κλινική και διαγνωστική προσέγγιση. Στο: Πνευματική καθυστέρηση. Ειδικά Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής και Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Αθήνα. Ιατρικές εκδόσεις Ζήτα, σελ. 19-29.

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF_D_ow_n
[Πρόσβαση 31/12/2022]