

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Kísérletes és Megelőző Orvostudományi Doktori Iskola

**A KARDIO–NEURO–GENETIKAI KERETRENDSZER BEMUTATÁSA A
MAGZATI ORVOSTUDOMÁNYBAN**

Ph.D. Thesis

Dr. Elekes Tibor



Témavezető: Prof. Dr. Várbíró Szabolcs

Szeged
2025

A doktori értekezéshez kapcsolódó eredeti publikációk:

I. Elekes, T.; Csermely, G.; Kádár, K.; Molnár, L.; Keszthelyi, G.; Hozsdora, A.; Vizer, M.; Török, M.; Merkely, P.; Várbíró, S. Learning Curve of First-Trimester Detailed Cardiovascular Ultrasound Screening by Moderately Experienced Obstetricians in 3509 Consecutive Unselected Pregnancies with Fetal Follow-Up. *Life* 2024, 14, 1632.

IF: 3.4; Q1

II. Elekes, T.; Ladanyi, A.; Pap, E.; Szabo, J.; Illes, A.; Gullai, N.; Varbiro, S. Second Trimester Ultrasound Diagnosis of External Hydrocephalus in Two Fetuses with Noonan Syndrome-Case Report Series. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 3973.

IF: 2.9; Q1

III. Pikó, H.; Illés, A.; Nagy, S.; Beke, A.; Árvai, K.; **Elekes, T.;** Horváth, E.; Ferenczy, M.; Mosonyi, P.; Lukács, V.; Klujber, V.; Török, O.; Kiss, Z.; Tardy, E.; Tidrenczel, Z.; Tobiás, B.; Balla, B.; Lakatos, P.; Kósa, J.; Takács, I. Summary of the first Hungarian experiences with prenatal chromosomal microarray analysis and whole-exome sequencing. *Orvosi Hetilap* 2024, 165(14), 523-530.

IF: 0.9; Q4

Teljes értékű publikációk száma: 8

Kumulatív impaktfaktor: 8,1

Rövidítések listája:

AC	Haskőrfogat	HLHS	Bal szívfél hipoplázia szindróma
ACMG	Amerikai Orvosi Genetikai Kollégium	IVF	In vitro megtermékenyítés
AVSD	Atrioventrikuláris szeptumdefektus	MRI	Mágneses rezonancia képalkotás
BMI	Testtömeg-index	NB	Orrcsont
BPD	Biparietális átmérő	NGS	Next-generation szekvenálás
CARE	CAsE REport irányelvek	NIPT	Nem invazív prenatális teszt
cfDNA	Sejtmentes DNS	NS	Noonan-szindróma
CHD	Veleszületett szívhiba	NT	Tarkóredő
CGH	Összehasonlító genomhibridizáció	PFO	Nyitott foramen ovale
CMA	Kromoszómális microarray	PFSR	Prefrontális térarány
CNS	Központi idegrendszer	PTPN11	11-es típusú nem receptoros fehérje-tirozin-foszfataz
CNV	Kópiaszám-változás	SLE	Szisztémás lupus erythematosus
CRL	Fejtető-far távolság	SNP	Egyetlen nukleotid polimorfizmus
CVS	Korionboholy mintavétel	SOS1	Son of Sevenless homolog 1
DNS	Dezoxiribonukleinsav	SUA	Arteria umbilicalis singularis
DV	Ductus venosus	T18	18-as triszómia
EH	Külső hydrocephalus	T21	21-es triszómia
EIF	Echogén intracardialis fókusz	TR	Trikuszipidális regurgitáció
FHR	Magzati szívfrekvencia	VSD	Kamrai szeptumdefektus
FMF	Fetal Medicine Foundation	WES	Teljes exom szekvenálás
GATK	Genomelemző eszközkészlet		
HC	Fejkőrfogat		

1. Bevezetés

A magzati orvostudomány az elmúlt évszázadban drámai fejlődésen ment keresztül a méhen belüli diagnosztikát forradalmasító és a perinatális eredményeket javító jelentős technológiai és genetikai áttöréseknek köszönhetően.

A magzatok körülbelül 3–6%-a strukturális vagy genetikai (vagy mindkettő) rendellenességgel bír, amelyek körülbelül egyharmada szívhiba. A központi idegrendszer rendellenességei és a genetikai szindrómák szintén jelentős arányt képviselnek. A kariotipizálás, a CMA és a WES kombinált alkalmazása esetén is a rendellenességek egy része genetikailag tisztázatlan marad, ami hangsúlyozza a részletes és precíz képalkotó vizsgálat és a molekuláris genetikai vizsgálatok integrálásának fontosságát.

Magyarországon magzati rendellenességek esetén a terhesség megszakítása jogilag a terhesség 24. hetéig megengedett, ha a súlyos magzati károsodás valószínűsége eléri az 50%-ot. Emiatt a diagnosztikai eljárásokat korán el kell végezni, a rendellenességek gyors és pontos felismerése kritikus jelentőségű.

2. Célok

Ilyen dinamikus fejlődés mellett a klinikus számára a legfontosabb kérdés az, hogyan lehet a legpontosabb és leghatékonyabb szűrési algoritmust biztosítani a várandós nők számára, hogy megnyugtassuk őket, vagy egy idejében észlelt eltérés esetén a lehető legkorábban az elérhető legnagyobb mennyiségű és legjobb minőségű információt nyújtsuk a terhesség folytatásáról vagy megszakításáról szóló döntéshez, a törvény által megengedett időkereten belül.

A jelölt véleménye szerint a magzati rendellenességek jellemzőinek meghatározására és prognózisuk előrejelzésére a legmegbízhatóbb módszer a magzati szív és központi idegrendszer egyidejű, szisztematikus képalkotó vizsgálata, kombinálva fokozatos genetikai kivizsgálással, amely a „kardio-neuro-genetikai” keretrendszerben valósítható meg.

Ebben a dolgozatban megkísérlem lefedni ennek a keretnek mindhárom aspektusát, ezért a következőket szeretném tanulmányozni és bemutatni:

- a szülész-nőgyógyász szakorvosok tanulási görbéje a részletes (korai) magzati echokardiográfiában,
- hazai tapasztalataink a fokozatos, háromszintű (kariotipizálás, microarray, WES) genetikai diagnosztikával kapcsolatban Magyarországon, valamint
- két eset, amely illusztrálja a rutinszerűen végzett részletes neuroszonográfia jelentőségét.

3. Módszerek

3.1 Az első trimeszterben végzett magzati szívszűrés tanulási görbéje

Retrospektív tanulmányunkban elemeztük az RMC Magzati Medicina Központ szülész-nőgyógyászai által végzett első trimeszteri magzati echokardiográfia tanulási görbáját (2010–2015). A tanulmányt a Egészségügyi Tudományos Tanács (2013/EKU-588/2013) hagyta jóvá. A rutinszerűen elvégzett, kiterjesztett első trimeszteri vizsgálatok az FMF irányelveinek megfelelően, aneuploidia és preeclampsia szűrés, valamint kiterjesztett anatómiai szűrés céljából, Accuvix V20 (Samsung-Medison) és Voluson S8 (GE) ultrahangkészülékekkel, 4–8 MHz-es konvex transzducerekkel történtek. Kezdetben három, az FMF által képezített, közepes tapasztalattal rendelkező szülész-nőgyógyász szakorvos végezte a vizsgálatokat; később egy FMF auditált szonográfus is csatlakozott előszűrés végzésére. Intézeti protokollunk előírta a következők vizsgálatát: magzati situs, a szív pozíciója, a négyüregi és háromeres síkok, az aorta és a ductus ívei, valamint az opcionális pulmonális és vénás kapcsolatok dokumentálását. A rendellenes vagy magas kockázatú eseteket egy gyermekkardiológus szakorvos újraértékelte, rendellenességek észlelése esetén genetikai tanácsadást is ajánlottunk. Az aneuploidia szűrésen magas kockázatú eredményt kapott pácienseknél chorionboholy mintavételt vagy amniocentézist végeztünk. A várandózik követése során az adatokat e-mailből, intézményi nyilvántartásokból és telefonos interjúkból gyűjtöttük össze. A statisztikai elemzést chi-négyzet próba ($p < 0,05$) segítségével végeztük a GraphPad Prism 6.0 programmal.

3.2 Kromoszómális microarray és teljes exom szekvenálás Magyarországon

Az általunk követett, lépcsőzetes diagnosztikai folyamat a következő volt: (i) kariotípus meghatározás, (ii) CMA, és (iii) WES, ha a korábbi lépcső során nyert eredmények negatívak voltak.

A CMA-vizsgálatokat GeneChip System 3000 Instrument (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) platformmal végeztük: a hibridizációhoz a GeneChip Hybridization Oven 645 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) hibridizációs kamrát, a mosási lépéshez a Gene-Chip Fluidics Station 450 (Thermo Fisher Scientific) készüléket, a jelintenzitás mérésére a GeneChip Scanner 3000 7G (Thermo Fisher Scientific) készüléket használtuk. A vizsgálat egy SNP-alapú komparatív genomiális hibridizációs módszeren alapul.

Az általunk elvégzett NGS során a teljes humán exom szekvenciáját meghatároztuk 42 prenatális minta esetében. A szekvenálás IonTorrent (Thermo Fisher Scientific) és Illumina (Illumina, San Diego, MA, USA) platformokon történt. A szekvenálást követően a keletkezett szekvenciák illesztését a referenciagenomhoz (hg37) és azt követően a variánshívást GATK v4.1.4.1 szoftverrel végeztük, a talált variánsok annotálása és interpretálása során a 'Franklin by Genoox'-ot használtuk.

A genetikai vizsgálat elvégzéséhez a páciensek minden esetben beleegyező nyilatkozatot írtak alá, és az adatok retrospektív feldolgozása anonimizált módon történt.

3.3. Két klinikai eset bemutatása

Két prenatálisan felismert Noonan-szindróma esetén SOS1 és PTPN11 génvariánsokkal összefüggő külső hydrocephalus jelentkezett a második trimeszterben. Tudomásunk szerint ez az első, második trimeszterben diagnosztizált SOS1-hez kapcsolódó külső hydrocephalus, és ezek a legkorábbi terhességi korban, ultrahanggal kimutatott Noonan-szindróma esetek. Az esetbemutatás a CARE irányelveket követte. A külső hydrocephalus a Sylvius-hasadék szintjében került meghatározásra, amennyiben az Alonso és munkatársai által publikált normál eloszlás szerint a hasadék mélysége meghaladta a 95. percentilis értéket. Ezek az esetek demonstrálják a részletes neuroszonográfia fontosságát a finom jeleket mutató genetikai szindrómák felismerésében és a későbbi molekuláris vizsgálatok tervezésében.

4. Eredmények

4.1. Az első trimeszterben végzett magzati szívvizsgálat tanulási görbéje

2010 januárja és 2015 januárja között 4769 magzat (4441 szinguláris, 155 gemini, 6 trigemini terhességből) részesült első trimeszteri szívszűrésben, amelynek során 42 veleszületett szívhibát (CHD, 0,88%) azonosítottunk (1. táblázat).

1. táblázat. Prenatálisan észlelt szívfejlődési rendellenességek a tanulási folyamat során.

	2010	2011	2012	2012	2014	Total
# of 1st-trim. examinations	228	586	872	1228	1855	4769
# of abnormal hearts (1st-trim. Dx)	2 (1)	8 (7)	6 (5)	15 (14)	11 (9)	42 (36)
HLHS		2		1	1	4
AVSD	1	1	1	1	3	7
AVSD + HRH		1				1
AVSD + HLH			1		1	2
AVSD + Heterotaxia		1				1
VSD		1	2	3	1	7
VSD + LV < RV				1		1
ASD + LV < RV			1			1
LV > RV					1	1
LV < RV					1	1
HLH + VSD				1		1
HRH + VSD		1				1
Aortic stenosis + HLH + AVSD				1		1
Aortic atresia	1	1				2
Pulmonary valve regurgitation					1	1
Pulmonary atresia + HRH				1		1
Septal fibrosis + VSD				1		1
Ventricular fibro-elastosis				1		1
Rhabdomyoma					1	1
TGA					1	1
Tetralogy of Fallot				1		1
Isolated pericardial fluid			1	1		2
CHD—non evaluated				2		2

Rövidítések: # szám; Dx, diagnózis; HLHS, hipopláziás bal szívfél szindróma; AVSD, pitvar-kamrai szeptumdefektus; HRH, hipopláziás jobb szívfél; HLH, hipopláziás bal szívfél; VSD, kamrai sövényhiány; LV, bal kamra; RV, jobb kamra; ASD, pitvari sövényhiány; TGA, nagyér transzpozíció; CHD, veleszületett szívfejlődési rendellenesség.

A módszertan egységességének biztosítása érdekében a 2011 előtt vizsgált magzatokat (n = 228) kizártuk az intézeti protokoll hiánya miatt, valamint a 2014 végén vizsgáltakat is, mivel azok a terhességek az eredmények kiértékelése idején még nem zárultak le. Így összesen 3372 terhesség (3509 magzat) képezte az analitikai kohortot, amelyeket 2011 és 2014 közepe között szűrtünk, 93%-os utánkövetési aránnyal (3142/3372).

Az anyák átlagos életkora 33,9 (17–45) év volt, 46,9% volt 35 évnél idősebb várandós. A súlyos CHD-vel járó terhességek esetében az anyák átlagos életkora 35,8 év volt, a 35 évnél idősebbek aránya ebben a csoportban 71,0% volt ($\chi^2 = 6,642$, $p = 0,0099$). A magzatok átlagos CRL-je 64,0 mm-nek (45–84 mm) bizonyult.

A tarkóredő (NT) értékek 56,1%-a volt a medián felett, 4,9% pedig a 95. percentilis felett. A CHD magzatok 54%-ának NT-je 3,5 mm-nél kisebb volt, 46%-ának pedig a 2,5 mm-t sem haladta meg. Trikuszipidális regurgitáció (TR) a szívhibát nem mutató magzatok 0,6%-ánál, a CHD-s magzatok 29%-ánál fordult elő ($\chi^2 = 308,486$, $p < 0,05$); rendellenes ductus venosus (DV) áramlás az összes magzat 4,3%-ánál volt detektálható, szemben a CHD-s magzatok 51%-ával ($\chi^2 = 168,282$, $p < 0,05$).

A 3270 magzat közül 34-et a közepesen tapasztalt szülészorvosok „rendellenesnek” minősítettek. A gyermekkardiológiai vizsgálat 32 CHD-t erősített meg (6 kisebb, 26 súlyosabb). A CHD-t akkor minősítettük „súlyosnak”, ha az élet első évében szívműtétre volt

szükség. Két enyhébb eset a második trimeszterre normalizálódott; egy kezdetben kisebb (perikardiális folyadék) eltérést később súlyosnak (komplex pulmonalis atresia) minősítettünk.

A kezdetben szabályosnak tűnő 3238 szív közül később további négy rendellenességet azonosítottunk (3 kisebb VSD, 1 súlyos aorta stenosis és endokardiális fibroelastosis). Egy pozitív családi anamnézissel rendelkező esetben a korábbi negatív vizsgálatok után a harmadik trimeszterben rhabdomyomák jelentek meg.

A 3270 magzat közül 3191 (97,6%) született élve; 79 (2,4%) elhalt. 18 spontán vetélés (0,5%) történt súlyos CHD nélkül. 53 terhességet (1,6%) genetikai okok miatt szakítottak meg, ebből 29 esetben a CHD volt az indok.

A megszülés után 13 kisebb szívhiba került felismerésre (2. táblázat) az újszülötteknél (10 ártatlan zörej és 2 patent foramen ovale). Egy komplex pulmonalis atresia esetet súlyosnak minősítettünk át. Összesen 49 szívhibát (1,49%) azonosítottunk a kohortban, ezek közül 71,4% (35/49) prenatálisan, 28,6% (14/49) pedig szülés után került diagnosztizálásra. A súlyos CHD-k 96,4%-ban (27/28) prenatálisan kerültek diagnosztizálásra, 89,2%-ban (25/28) pedig már az első trimeszterben felmerült a gyanú.

A tanulási görbe gyors javulást mutatott: 2011–2012-ben 11 súlyos CHD-t találtunk 1458 esetben (9 első trimeszteri felismeréssel). 2013–2014-re az összes súlyos CHD-t az első trimeszterben felismertük, kivéve a rhabdomyomát.

2.táblázat. Posztnatálisan felismert szívfejlődési rendellenességek.

Szívfejlődési rendellenesség típusa	Magzatok száma
Kamerasseptum-defectus (2–5 mm)	8
Pitvarseptum-defectus II	3
Mín. grádusú aortabillentyű-stenosis	1
Bicuspidalis aortabillentyű + PFO	1
Komplex pulmonalis atresia	1
ÖSSZESEN	14
(PFO + ártatlan szívzörejek)	(2+10)
Rövidítés: PFO: patens foramen ovale.	

4.2. Tapasztalataink a kromoszomális microarray vizsgálattal (CMA) és a teljes exom szekvenálással (WES) Magyarországon

Vizsgálatunk során összesen 252 prenatális citogenetikai vizsgálatot végeztünk. Az esetek 92,8%-ában a CMA-t strukturális ultrahangrendellenességek miatt indikálták. A WES-t negatív kariotípus és CMA után alkalmaztuk. A gyakori ultrahangos rendellenességek (3. táblázat) között szerepelt a hydrops, a cysticus hygroma és a vastag tarkóredő (40,6%), a cranio-spinalis/facialis (20,5%) és a kardiovaszkuláris rendellenességek (17,9%).

3. táblázat | CMA- és WES-vizsgálatok strukturális magzati ultrahangeltérés miatt

Szervrendszer	Eset (n)	%
Magzati hydrops, cysticus hygroma, vastag tarkóredő	95	40,60%
Craniospinalis és craniofacialis rendellenességek	48	20,51%
Cardiovascularis rendellenességek	42	17,95%
Egyéb thoracalis rendellenességek	6	2,56%
Hasfali és hasi rendellenességek	7	2,99%
Urogenitalis rendellenességek	8	3,42%
Végtag-anomáliák és csontosodási zavarok	14	5,98%
Egyéb strukturális ultrahangeltérések	14	5,98%
Összesen	234	100%

CMA = kromoszomális microarray-analízis; WES = teljesexom-szekvenálás

A CMA 105 esetben (42%) mutatott ki kromoszomális eltérést, amelyek közül 22%-ban igazoltunk kóros eltérést, 6 esetben (2%) pedig teljes kromoszómát érintő triszómiát a 21. kromoszómán (5 magzatnál), illetve a 18. kromoszómán (1 magzatnál). A 4. táblázatban a leggyakoribb eltérések és azok elhelyezkedése látható. Három családban találtak kiegyensúlyozott szülői transzlokációkat, amelyek kiegyensúlyozatlan magzati CNV-ket okoztak. Egy összetett heterozigóta esetben az anyai allélon a CMA 4,138 Mb deléciót (12q12) tárt fel, míg a WES egy bázispárnyi KIF21A deléciót azonosított az apai allélban, ami súlyos magzati betegséget (asphyxiás thorax szindróma, orrgyöki és törzs körüli oedema, agykamra tágulat) okozott. Három, méhen belüli elhalás után elvégzett CMA egy esetben 18-as triszómiát, egy esetben pedig részleges 9-es triszómiát azonosított.

4. táblázat | A leggyakoribb kópiaszám-eltérések

Kópiaszám -eltérés	Jellemzés	Eset (n)	%
16p11.2	Ismert LCR/SD régió/VUS	23	30,26%
3q24q29:	Ismert LCR/SD régió*	8	10,52%
8p22p24.3:	LOH polimorf régió**	8	10,52%
16p13.11p12.3:	Ismert LCR/SD régió	7	9,21%
Xq21.31q21:	VUS	7	9,21%
15q11.2q13.3:	Ismert BP- (1–3) régió*	6	7,89%
4p16.3p16.2:	Telomer régió	5	6,58%
9p24.3p24.3:	Telomer régió	4	5,27%
22q11.21:	DiGeorge-régió	4	5,27%
20q13.33q14.33	Telomer régió	4	5,27%
Összesen		76	100%

*LCR = alacsony kópiaszámú ismétlődés

**LOH = heterozigótaság elvesztése

BP = töréspont; LCR = alacsony kópiaszámú ismétlődés; SD = szegmentális duplikáció; VUS = ismeretlen jelentőségű eltérés

42 magzatnál WES-t végeztünk, amely 9 esetben (21,4%) patogén variánsokat tárt fel, köztük PTPN11 (2 eset), SOS1 (1 eset), EBP (1 eset) és TNNT3 (1 eset, anyával közös) esetében. 2 esetben autoszomális recesszív, összetett heterozigóta állapotot találtunk (CC2D2A) súlyos ciliopathiával és multiplex arthrogryposissal társuló súlyos magzati akinéziát.

5. táblázat | Feltételezett incidentális találatok a prae-natalis WES-vizsgálati csoportban

Gén	Variáns	ClinVar szerinti besorolás	ACMG-klassifikáció
ATAD3A	c.229C>G p.Leu77Val	P/VUS	LP
ANO5	c.2272C>T p.Arg758Cys	P/LP	LP
CFI	c.772G>A p.Ala258Thr	P/LP	LP
ROBO4	c.190C>T p.Arg64Cys	P	P
PROS1	c.701A>G p.Tyr234Cys	P/LP	LP
ANO5	c.692G>T p.Gly231Val	P/LP	LP
GATA4	c.487C>T p.Pro163Ser	P/VUS	LP
GATA4	c.34G>C p.Gly12Arg	VUS	LP
RPS7	c.298A>T p.Ile100Phe	–	LP
PAH	c.506G>A p.Arg169His	LP	P
F2	c.*97G>A	P/VUS	LP
ADGRV1	c.9623+1G>A	LP	P
F11	c.1693G>A p.Glu565Lys	LP/VUS	LP
BSCL2	c.974dupG p.Ile326fs	P/LP	P
PUS3	c.212A>G p.Tyr71Cys	P/VUS	LP
GJB2	c.35del p.Gly12ValfsTer2	P	P
CAPN3	c.550del p.Thr184ArgfsTer36	P	P
TPM3	c.253G>T p.Glu85Ter	–	LP

ACMG = az Amerikai Orvosi Genetikai és Genomikai Kollégium által megalkotott variánsosztályozási rendszer alapján a Franklin-platform által számított variánsklassifikáció; ClinVar = a ClinVar adatbázis alapján a jelenlegi tudásunk szerinti legvalószínűbb besorolás; LP = valószínűleg kóros (patogén); P = kóros (patogén); VUS = ismeretlen jelentőségű eltérés; WES = teljesexom-szekvenálás

2 további esetben az azonosítottunk olyan génvariánsokat (CBL és TEK), amelyeknél a látott ultrahangos eltérések megfeleltek a génekkel összefüggésbe hozott fenotípusnak, de a genetikai eltérés patogén szerepe nem volt egyértelműen alátámasztható. Tizennyolc további, véletlen vagy másodlagos eredményt minősítettünk kórosnak, vagy valószínűleg kórosnak a ClinVar/ACMG szerint (5. táblázat).

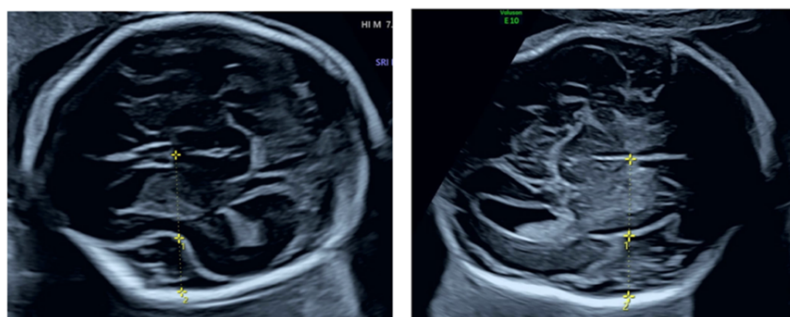
Összességében a lépcsőzetes megközelítés (kariotipizálás → CMA → WES) jelentősen növelte a diagnosztikai pontosságot és rávilágított a molekuláris és képalkotó vizsgálatokból származó információk integrálásának szükségességére a prenatális genetikában.

4.3. Két neuroszonográfiai eset bemutatása Noonan-szindrómában

4.3.1. 1. eset

A 46 éves várandós IVF-terhessége antiphospholipid szindrómával és hypothyreosissal szövődött. 12 hetes és 5 napos korban első trimeszteri szűrésen vett részt, amely 2,4 mm-es NT-t (85. percentilis), valamint szabályos anatómiát és markereket mutatott.

A második trimeszterben enyhe polyhydramnion jelentkezett; a BPD és a HC 90. percentilis felett voltak. Az oldalkamra hátsó szarva 9 mm-es volt, a cisterna ambiens és a quadrigeminális cisztorna tágultak voltak, a Sylvius-hasadék mélységét 10,5 mm-nek mértük (>95. percentilis). A 27. és 34. héten elvégzett további vizsgálatok progresszív külső hydrocephalust igazoltak.



1. ábra. A Sylvius-árok mérései. Az 1-gyel jelölt mérés az insula mélységét, a 2-vel jelölt mérés a Sylvius-árok mélységét mutatja. (a) A Sylvius-árok mélysége 10,0 mm volt a 20. terhességi héten; (b) 17,4 mm a 27. héten. Mindkét mérés meghaladta a 95. percentilist Alonso és mtsai 2010-ben közzölt adatbázisa alapján.

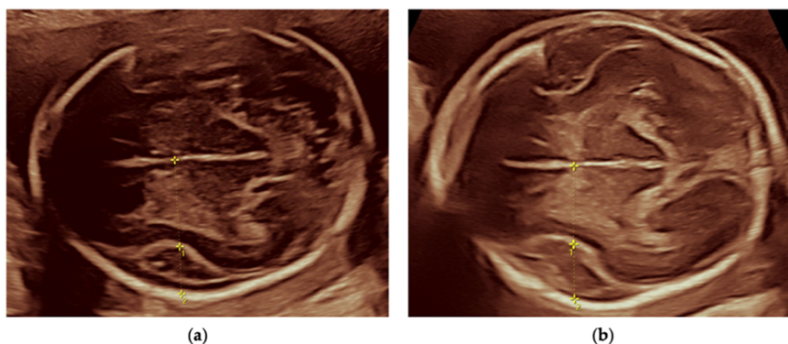
A cfDNA-teszt negatív eredményt adott; az amniocentézis (46XY) és az array CGH 2 Kb mikrodélációt mutatott ki a RAB6C és SMPD4 génekben. A WES heterozigóta patogén

SOS1 variánst azonosított (c.1644T>A, p.Ser548Arg), megerősítve a Noonan-szindrómát (4. típus).

A terhességből jó állapotú fiú született a 38. terhességi héten (3530 g, Apgar 9/10). A követés enyhe supra-ventrikuláris pulmonalis sztenózist és minimális pszichomotoros fejlődési elmaradást mutatott, amely fejlesztést igényelt.

4.3.2. 2. eset

A 32 éves páciens 3,4 mm-es NT és ductus venosus agenesia miatt utalták be centrumunkba. További eltrésként volt azonosítható a szinguláris köldökverőér (SUA), echogén fókusz a jobb kamrában és frontális csontdepresszió a koponyán. A 16. héten végzett kontrollvizsgálat megerősítette a DV agenéziát és kis subaortális VSD-t írtunk le. A neuroszonográfia a 19 és 22. héten 8,0 mm és 10,8 mm mélységű Sylvius hasadékot mutatott (>95. percentilis).



2. ábra. A Sylvius-árok mérései. Az 1-gyel jelölt mérés az insula mélységét, a 2-vel jelölt mérés a Sylvius-árok mélységét mutatja. (a) A Sylvius-árok mélysége 8,0 mm volt a 19. terhességi héten; (b) 10,9 mm a 22. héten. Mindkét mérés meghaladta a 95. percentilist Alonso és mtsai 2010-ben közölt adatbázisa alapján.

Az amniocentézis során elvégzett WES heterozigóta PTPN11 variánst (c.124A>G, p.Thr42Ala) mutatott ki, megerősítve az 1. típusú Noonan-szindrómát. Genetikai tanácsadás után a házaspár a terhességet megszakította.

5. Következtetések

Tanulmányunk megerősíti, hogy megfelelő felszerelés, minőségbiztosítás és motiváció mellett a mérsékelten tapasztalt szülészorvosok által végzett első trimeszteri magzati echocardiographia akár 90%-os diagnosztikai hatékonyságot érhet el a súlyos veleszületett

szívhibák (CHD) kimutatásában egy nem szelektált populációban. A korai magzati szívszűrés nemcsak megnyugtatja a terhes nők többségét, hanem jelentősen hozzájárul a genetikai rendellenességek korai felismeréséhez. Az első trimeszterben azonosított CHD-k többsége összetett és súlyos, ami lehetővé teszi a szülők számára, hogy korai terhességi korban jól megalapozott döntéseket hozzanak és ezáltal csökkenjenek mind az egészségügyi kockázatok, mind a második trimeszterben végzett terhességmegszakításokkal járó pszichés terhek.

A tanulmány kiemeli a szülészorvosok és a gyermekkardiológusok közötti együttműködés fontosságát is: a másodvéleményt adó magzati szívspecialista pontosítja a bizonytalan diagnózisokat, támogatja a genetikai tanácsadást és enyhíti a diagnosztikai bizonytalanság okozta szülői aggodalmat. Öt éves tanulási folyamatunk során közel 4800 első trimeszteri magzati szívvizsgálatot végeztünk és több mint 40 szívfejlődési rendellenességet azonosítottunk. A szülések képességei a négyüregi sík, a kiáramlási pályák és a nagyerek vizualizálásában jelentősen javultak. Becslésünk szerint ha a tapasztalt szülész ultrahangvizsgálók 10–15%-a kapna célzott képzést a korai magzati echokardiográfiában Magyarországon, akkor országszerte elérhetővé válna ez a szolgáltatás. Egy strukturált, minőségellenőrzött oktatási program tehát segíthetne beépíteni a részletes korai szívszűrést a rutin első trimeszteri vizsgálatokba.

Az ultrahangvizsgálatok fejlődése mellett a kromoszómális microarray (CMA) és a teljes exom szekvenálás (WES) is elengedhetetlen eszközzé vált a modern prenatális diagnosztikában. A CMA különösen értékes rendellenes ultrahang- vagy NIPT-eredmények után. A CMA a 252 esetünk 22%-ában nyújtott további diagnosztikai információkat, míg a WES a 42 eset 21,9%-ában hozott új eredményeket a hagyományos citogenetika mellett – ezek az értékek összhangban vannak a globális szakirodalmi adatokkal.

A G-banding, a CMA és a WES kombinált alkalmazása a magzati rendellenességek körülbelül 35%-ában talált eltérést, a fennmaradó esetek valószínűleg teratogén vagy multifaktoriális okokra vezethetők vissza. Tanulmányunk hangsúlyozza, hogy szükség van egy nemzeti diagnosztikai protokollra, mely integrálja a CMA-t és a WES-t a genetikai kivizsgálásba, harmonizálva a nemzetközi gyakorlattal, de alkalmazkodva a hazai klinikai feltételekhez is. Későbbi terhességi korban vagy komplex magzati fenotípusok esetén a CMA-t és a WES-t egyszerre lehet szükséges elindítani; illetve ha monogénes rendellenesség gyanúja merül fel, a WES megelőzheti a CMA-t a kivizsgálás során.

Ez a disszertáció a kardio-neuro-genetikai keretrendszer ajánlja az olvasó figyelmébe, amely a magas szinten kivitelezett korai echokardiográfiás, neuroszonográfiás és genetikai vizsgálatokat és az ebből származó információkat integrálja egy egységes magzati diagnosztikai modellbe.

Ez a megközelítés segít áthidalni a fenotípus és a genotípus közötti szakadékot, javítja a diagnosztikai pontosságot, gyorsítja a döntéshozatalt és lehetővé teszi a személyre szabott prenatális ellátást. Ha az echokardiográfiát protokollizált körülmények között végzik, akkor a genetikai vizsgálatokkal való összekapcsolása feltárja a szerkezeti rendellenességek mögött meghúzódó molekuláris mechanizmusokat és hasonlóképpen a második trimeszteri neuroszonográfia is kiterjeszti a prenatális vizsgálati spektrumot, lehetővé téve az esetlegesen genetikai vizsgálatot igénylő finom agyi elváltozások felismerését, amint azt a Noonan-szindrómás esetek is bizonyítják.

Tudományos és klinikai szerepén túl a kardio-neuro-genetikai szemléletnek oktatási és etikai vonatkozásai is vannak. Elősegíti a tudományágak közötti együttműködést, a diagnosztikai protokollok egységesítését, valamint a transzparens, bizonyítékokon alapuló prenatális tanácsadást. Ennek bevezetése hatékonyabb nemzeti szűrőprogramokat, korábbi és pontosabb diagnózisokat, és végső soron jobb perinatális eredményeket ígér a családok számára.